



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Bacheloroppgave

BI301305 Bacheloroppgave

En undervisning opplegg: Leukemi

Kandidatnummer: 10023

Totalt antall sider inkludert forsiden: 78

Innlevert Ålesund, 04.06.2017

Obligatorisk egenerklæring/gruppeerklæring

Den enkelte student er selv ansvarlig for å sette seg inn i hva som er lovlige hjelpemidler, retningslinjer for bruk av disse og regler om kildebruk. Erklæringen skal bevisstgjøre studentene på deres ansvar og hvilke konsekvenser fusk kan medføre. **Manglende erklæring fritar ikke studentene fra sitt ansvar.**

Du/dere fyller ut erklæringen ved å klikke i ruten til høyre for den enkelte del 1-6:		
1.	Jeg/vi erklærer herved at min/vår besvarelse er mitt/vårt eget arbeid, og at jeg/vi ikke har brukt andre kilder eller har mottatt annen hjelp enn det som er nevnt i besvarelsen.	<input type="checkbox"/>
2.	Jeg/vi erklærer videre at denne besvarelsen: <ul style="list-style-type: none">• ikke har vært brukt til annen eksamen ved annen avdeling/universitet/høgskole innenlands eller utenlands.• ikke refererer til andres arbeid uten at det er oppgitt.• ikke refererer til eget tidligere arbeid uten at det er oppgitt.• har alle referansene oppgitt i litteraturlisten.• ikke er en kopi, duplikat eller avskrift av andres arbeid eller besvarelse.	<input type="checkbox"/>
3.	Jeg/vi er kjent med at brudd på ovennevnte er å <u>betrakte som fusk</u> og kan medføre annullering av eksamen og utestengelse fra universiteter og høgskoler i Norge, jf. Universitets- og høgskoleloven §§4-7 og 4-8 og Forskrift om eksamen.	<input type="checkbox"/>
4.	Jeg/vi er kjent med at alle innleverte oppgaver kan bli plagiatkontrollert i Ephorus, se Retningslinjer for elektronisk innlevering og publisering av studiepoenggivende studentoppgaver	<input type="checkbox"/>
5.	Jeg/vi er kjent med at høgskolen vil behandle alle saker hvor det forligger mistanke om fusk etter NTNUs studieforskrift.	<input type="checkbox"/>
6.	Jeg/vi har satt oss inn i regler og retningslinjer i bruk av kilder og referanser på biblioteket sine nettsider	<input type="checkbox"/>

Publiseringsavtale

Studiepoeng: 15

Veileder: Anne Sunnøve Røsvik

Fullmakt til elektronisk publisering av oppgaven

Forfatter(ne) har opphavsrett til oppgaven. Det betyr blant annet enerett til å gjøre verket tilgjengelig for allmennheten ([Åndsverkloven §2](#)).

Alle oppgaver som fyller kriteriene vil bli registrert og publisert i Brage med forfatter(ne)s godkjenning.

Oppgaver som er unntatt offentlighet eller båndlagt vil ikke bli publisert.

Jeg/vi gir herved NTNU i Ålesund en vederlagsfri rett til å gjøre oppgaven tilgjengelig for elektronisk publisering:

ja nei

Er oppgaven båndlagt (konfidensiell)?

ja nei

(Båndleggingsavtale må fylles ut)

- Hvis ja:

Kan oppgaven publiseres når båndleggingsperioden er over?

ja nei

Er oppgaven unntatt offentlighet?

ja nei

(inneholder taushetsbelagt informasjon. [Jfr. Offl. §13](#)/[Fvl. §13](#))

Dato: 24.05.2017

Forord

Dette er en bacheloroppgave som ble skrevet av bioingeniørstudenten som går på bioingeniør utdanning 3 år ved NTNU i Ålesund. Oppgaven er skrevet på vårsemesteret den tredje året.

Jeg vil takke min veileder Anne Synnøve Røsvik, Førsteamanuensis ved bioingeniørutdanninga ved NTNU Ålesund for en veldig god veiledning, tilgjengelighet, gode råd og anbefalinger og med konstruktive tilbakemeldinger i skriveprosessen med oppgavens oppbygging og struktur.

Sammendrag

Målet med denne oppgaven var å utarbeide et pedagogisk materiell om leukemier, lærestoff med læringsformer som PowerPoint- presentasjon til forelesninger, poster til laboratorierom og læretekst til hematologi permen i MLT faget.

Materiellet er beregnet for bioingeniørstudentene i 1.studieåret og til repetisjon i 3. studieåret. Oppgaven er et litteraturstudium, der en systematisk har gjennomgått relevant litteratur som omhandler problemstillingen – studie om leukemi. Oppgaven krevde mye arbeid med litteratur og datainnsamlingen av blodutstryk. Det har blitt en utfordrende og spennende oppgave, som en håper blir nyttig for studenter i fremtiden.

Studentene skal ha kunnskap og fordypning i en konkret sykdom - leukemi som er relevant for bioingeniørfaget og laboratoriemedisin, og det pågår fortsatt mye forskning.

Innholdsfortegnelse	Side
Forord.....	I
Sammendrag.....	II
1. Innledning	1
1.1. Forkortelser.....	2
1.2. Utbredelse og forekomst av leukemier.....	3
1.3. Bakgrunnsinformasjon om hematopoese.....	5
1.3.1. Dannelse av leukemi.....	8
1.4. Symptomer av leukemi.....	10
2. Klassifisering, leukemi typer	13
2.1. Akutt myelogen leukemi.....	15
2.2. Akutt lymfatisk leukemi	17
2.3. Kronisk myelogen leukemi	19
2.4. Kronisk lymfatisk leukemi.....	20
3. Årsaker og risikofaktorer.....	26
4. Diagnostikk.....	27
4.1. Blod- og benmargsprøver.....	27
4.2. Immunologiske undersøkelser.....	29
4.3. Molekylærgenetiske undersøkelser.....	30
4.4. Cytogenetiske undersøkelser.....	32
5. Behandling.....	33
6. Forskning i leukemi.....	35
7. Referanser.....	37

Vedlegg:

1. Power Point presentasjon av leukemi til forelesning (lysbilder)
2. Poster om leukemi til laboratoriet rommet.
3. Lærestoff til undervisningspermen MLT faget 6 sider: teori om leukemier.

1. Innledning

Leukemi er blodkreft, det er fellesnavnet på en gruppe ondartede blodsykdommer som kommer fra hvite blodceller (leukocytter). Navnet leukemi betyr «hvit blod» fra gammelgresk. Ved leukemi skjer det en ukontrollert vekst av de hvite blodcellene og- eller forstadiene til disse. Blodkreftcellene kommer opprinnelig fra benmargen og vandrer ut i blodet.

Årlig diagnostieres omtrent 300 nye tilfeller av leukemi i Norge. Ca. 30% av alle kreftdødsfall Blant barn under 15 år skyldes leukemi. Arvelige faktorer, virus, radioaktiv stråling, røntgenbestråling og cytostatika spiller kan forårsake leukemi.

De tar plassen eller hemmer vekst av de normale blodcellene i benmargen slik at benmargen ikke får produsert nok normale blodceller. Sykdommen utvikles når en umoden blodcelle grunnlegger en leukemisk klon. Det kan være medfødt eller ervervet svikt i den immunologiske system /som kan bidra til at en leukemisk klon får etablere seg. Noen leukemiske celler kan vokse uten de vekstfaktorer som normale celler trenger for å formere seg, og mange leukemiceller reagerer også dårligere på feedback-signaler som normalt hemmer vekst og deling av celler. En leukemisk klon vokser ikke mer eksplosivt enn normale celler, men vil ha større tendens til å fortsette å dele seg og mindre tendens til å differensiere og gå til grunne. Leukemisk klon vil erobre hele benmargen, og i de fleste tilfeller spre seg til blodet.

Leukemi deles inn i akutte - myelogen og lymfatiske; og kroniske - myelogen og lymfatiske former etter modenhetsgraden av de karakteristiske celler.

Leukemi er forskjellig fra andre typer kreft som starter i organer som tynntarmen, lunger eller prostata, og senere spredte til beinmargen. Kreft som starter et annet sted og spredte seg til beinmargen er ikke leukemi.

Flowcytometri brukes veldig mye i diagnostisering av leukemi. Det er relevant til bioingeniører å vite mer om leukemi diagnostisering. Leukemi pasienter må ta masse blodprøver og det er viktig til bioingeniører å forstå sykdommen.

Dette lærestoffet inneholder pedagogisk informasjon av sykdommens årsak, kliniske tegn og symptomer, hematopoiese, klassifisering av leukemier, risikofaktorer, diagnostikk, behandling og leukemi forskning. I tillegg til dette lærestoffet kommer en vedlegg som PowerPoint presentasjon, poster til laboratoriet og læretekst til hematologi permen i MLT (medisinsk laboratorieteknologi) faget.

Forkortelser og ordforklaringer

Blastceller – umoden blodcelle i benmargen.

Neoplasme – nydannelse, er en patologisk-anatomisk betegnelse på ukontrollert vevsvekst.

Philadelphia kromosom (Ph+) – Philadelphia kromosom positiv

Trombocytopeni – få antall trombocytter i blodet.

Apoptose – celledød

Biopsi- vevsprøve

Benmargsbiopsi – innføring av en nål i hoftebenet for å trekke ut den røde benmarg.

Cytostatiker – celledrepende medikamenter

Remisjon – tydelig bedring

Splenomegali – forstørret milt

Septikemi – bakterier i blodetsepsis

Lymfom – er en lymfekreft, (lymphoma på engelsk), kreftsykdom som utvikles fra lymfesystemet, lymfocytene, som er en type hvite blodceller.

AML – akutt myelogen leukemi

ALL – akutt lymfatiske leukemi

KML – kronisk myelogen leukemi

KLL – kronisk lymfatisk leukemi

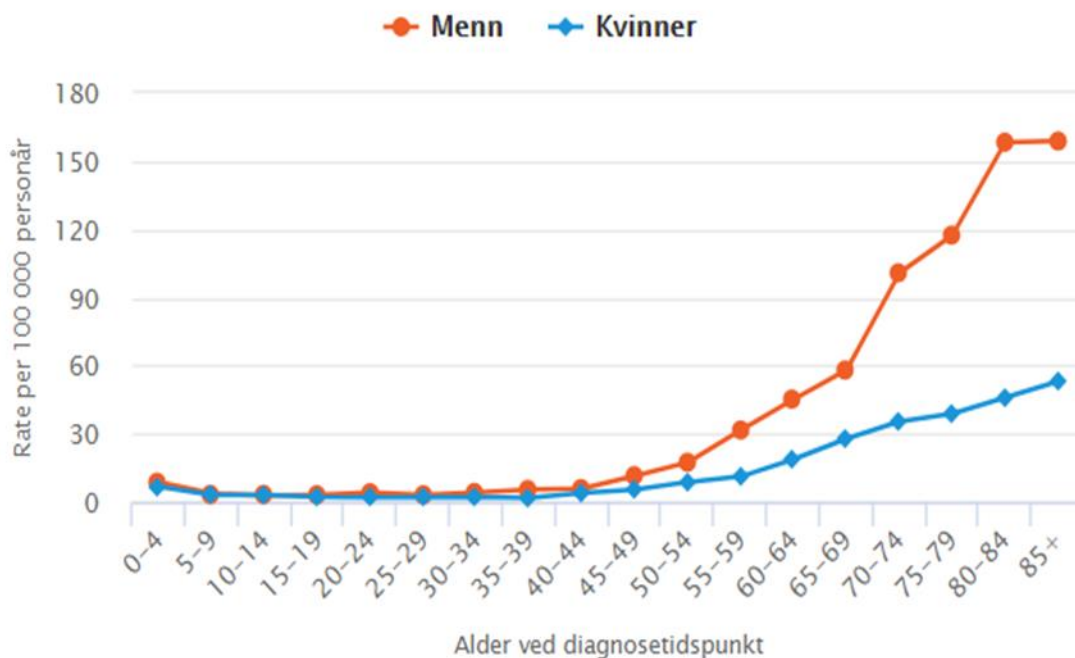
Stamcelle – uspesialiserte celler som er opphavet til spesialiserte celler, kan «selvfornue» seg.

1.1 Utbredelse og forekomst av leukemier

Forekomsten av alle leukemier har økt de siste årene på grunn av kronisk lymfatisk leukemi som blir tilfeldig oppdaget. I 2015 ble det registrert 1613 nye tilfeller av maligne lymfomer og lymfatiske leukemier i Norge og flertallet av pasientene er over 60 år. Kroniske leukemier - Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi. 90% av pasientene er over 50 år og sykdommen KLL forekommer meget sjelden før 30-årsalderen. Akutte leukemier – Hos barn er akutt lymfatisk leukemi (ALL) er vanligste leukemiform. Av voksne pasienter som har diagnostisert akutt leukemi er fordelingen 80% akutt myelogen leukemi (AML) og 20% akutt lymfatisk leukemi (ALL). I perioden 2010 til 2014 var det i gjennomsnittet 134 personer som fikk AML hvert år. Gjennomsnittlig alder ved sykdomsutbrudd AML var 69 år.

Tabell 1. Antall mennesker som fordelt til alder og kjønn.

Det er overvekt av menn i forekomsten av leukemi i forhold til kvinner. For eksempel alder for kvinner ved diagnosetidspunkt: 60-64 og Rate per 100 000 personer: 18,79. Alder for menn ved diagnosetidspunkt: 60-64 og Rate per 100 000 personer: 45,2.



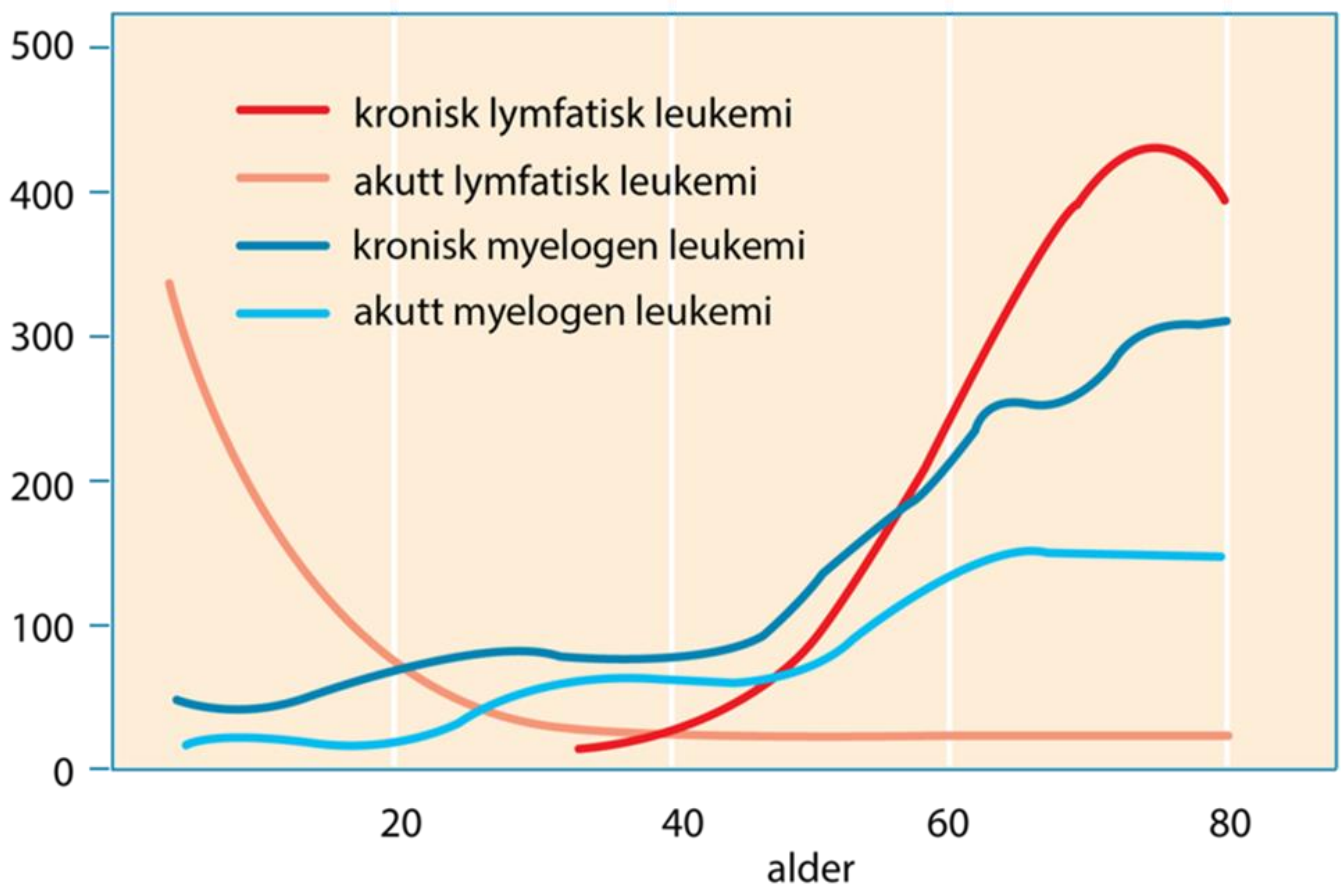
Aldersspesifikk forekomst av leukemi, 2009-2013.

Kilde: Kreftregisteret

Tabell 2. Antallet mennesker som får forskjellige typer leukemi fordelt på alder.

Når det gjelder hvilken type leukemi som er vanligst (tabell 2) det er variasjon mellom aldersgruppen. Akutt lymfatisk leukemi den vanligste hos barn. Hos voksne er KLL og AML vanligst. Kronisk lymfatisk leukemi er vanligst hos pasientene over 35 år gamle. Det er liten kjønnsforskjell i utbredelsen av leukemi, med unntak av for kronisk lymfatisk leukemi, som angriper menn dobbelt så ofte som kvinner.

antall tilfeller



1.3. Bakgrunnsinformasjon om hematopoese

Hematopoese – produksjon og utvikling av blodceller i benmargen. Man skiller mellom erytropoese, leukopoese og trombopoese.

Erytropoesen, produksjon av røde blodceller - erythrocytter foregår hos voksne i den røde benmargen. (Figur 1). Trombopoesen, dannelsen av blodplater, foregår i benmarg.

Trombocytter produseres fra store spesialiserte celler megakaryocytter i benmargen.

Leukopoesen, dannelsen av hvite blodceller (leukocytter), foregår i benmarg og dels i thymus.

Leukocytterne finnes i blod, lymfe og vevet. Man skiller mellom to hovedtyper:

segmentkjernede granulocytter og mononukleære celler lymfocytter og monocytter.

Monocytter, (makrofager) er type hvite blodceller, cellene er relativt store og har rikelig med cytoplasma. Monocytene fungerer som fagocytter. Granulocytter, en gruppe hvite blodceller med mange korn i cytoplasma og uregelmessig lappedelt cellekjerne.

Granulocytten dannes i benmargen. Granulocytter inneholder små korn, granula, som farget av sure eller basiske fargestoffer.

På dette grunnlag skiller man mellom tre typer granulocytter: de nøytrofile, de eosinofile og de basofile.

Nøytrofile granulocytter har lappedelt (3-5 segmenter) kjerne og mange korn (granula) i cytoplasma.

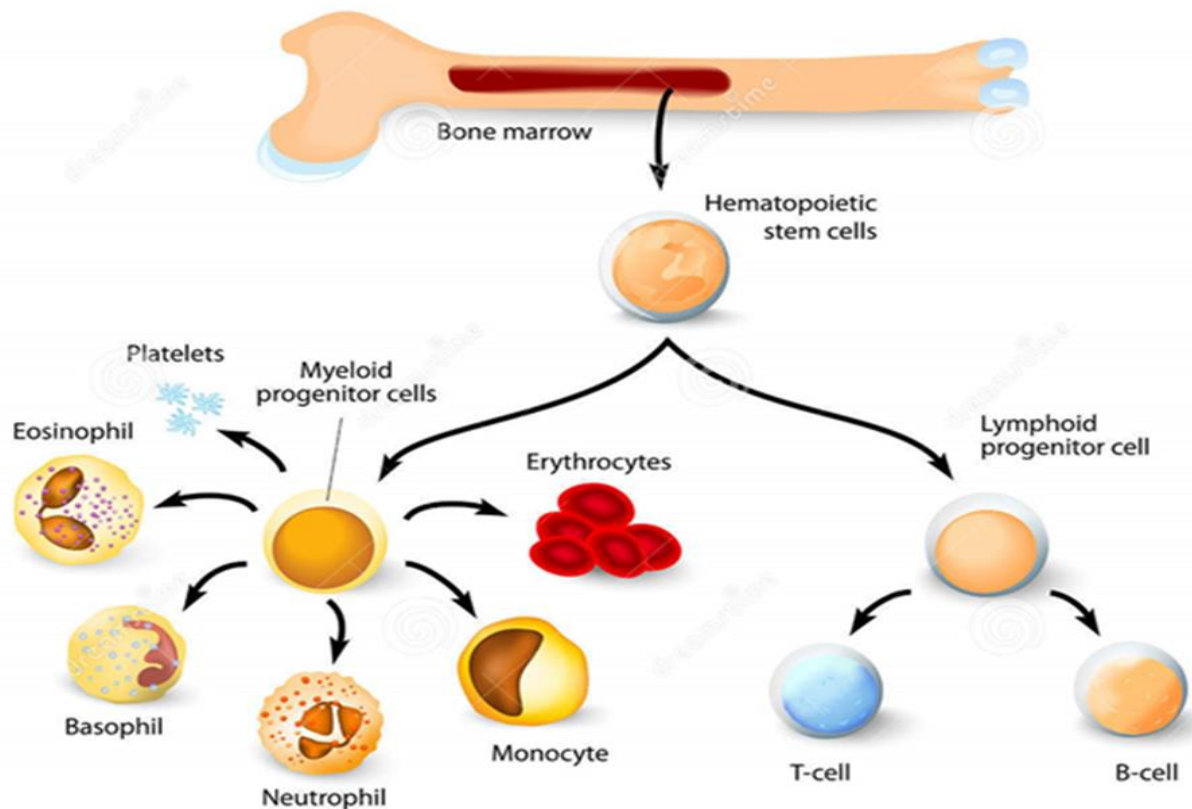
En yngre og mindre differensiert type av de nøytrofile granulocytterne har stavformet kjerne.

Kornene i cytoplasma mer nøytralt, tar i mindre grad enn basofile og eosinofile granulocytter opp fargestoffene i Gjemsa farging og derfor navnet nøytrofile granulocytter.

Basofile granulocytter med grove korn i cytoplasma farges blåsvarte med basiske fargestoffer.

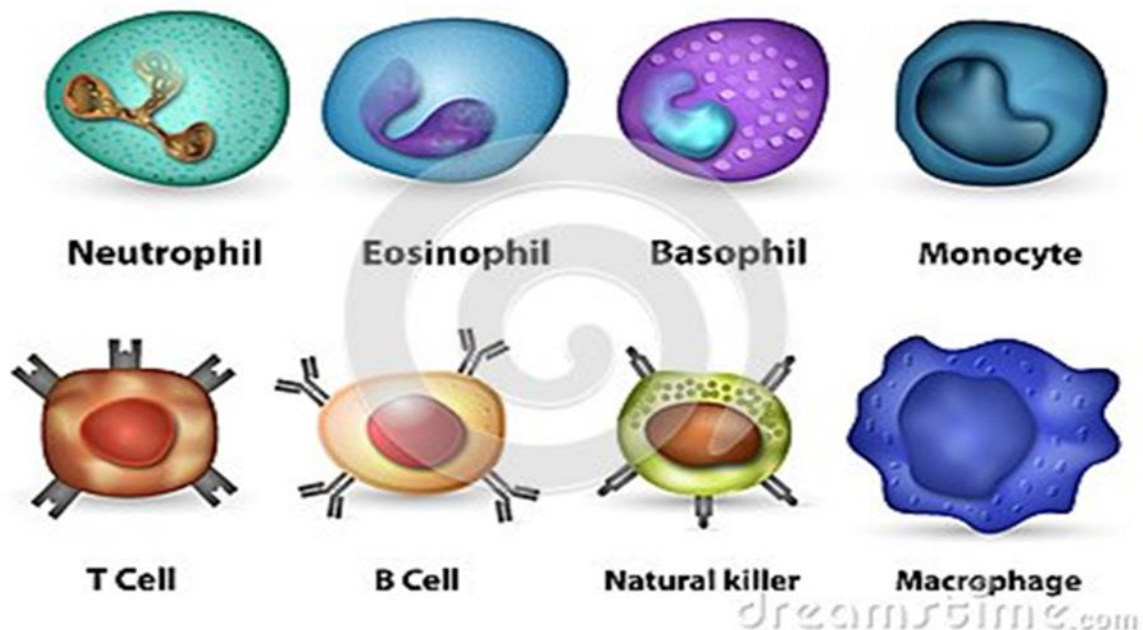
De er aktive i immunforsvaret og betennelsesreaksjoner og deltar sammen med eosinofile granulocytter ved akutte og kroniske allergiske tilstander.

Eosinofile granulocytter har mye grovere granula enn nøytrofile granulocytter og de farges lett av fargestoffet eosin og cellekjernen vanligvis har to lapper. (8, 30)



Figur 1. Hematopoese begynner i benmargen.

Hematopoese er dannelsen av cellytterne i blodet, erythrocytter, leukocytter og trombocytter.

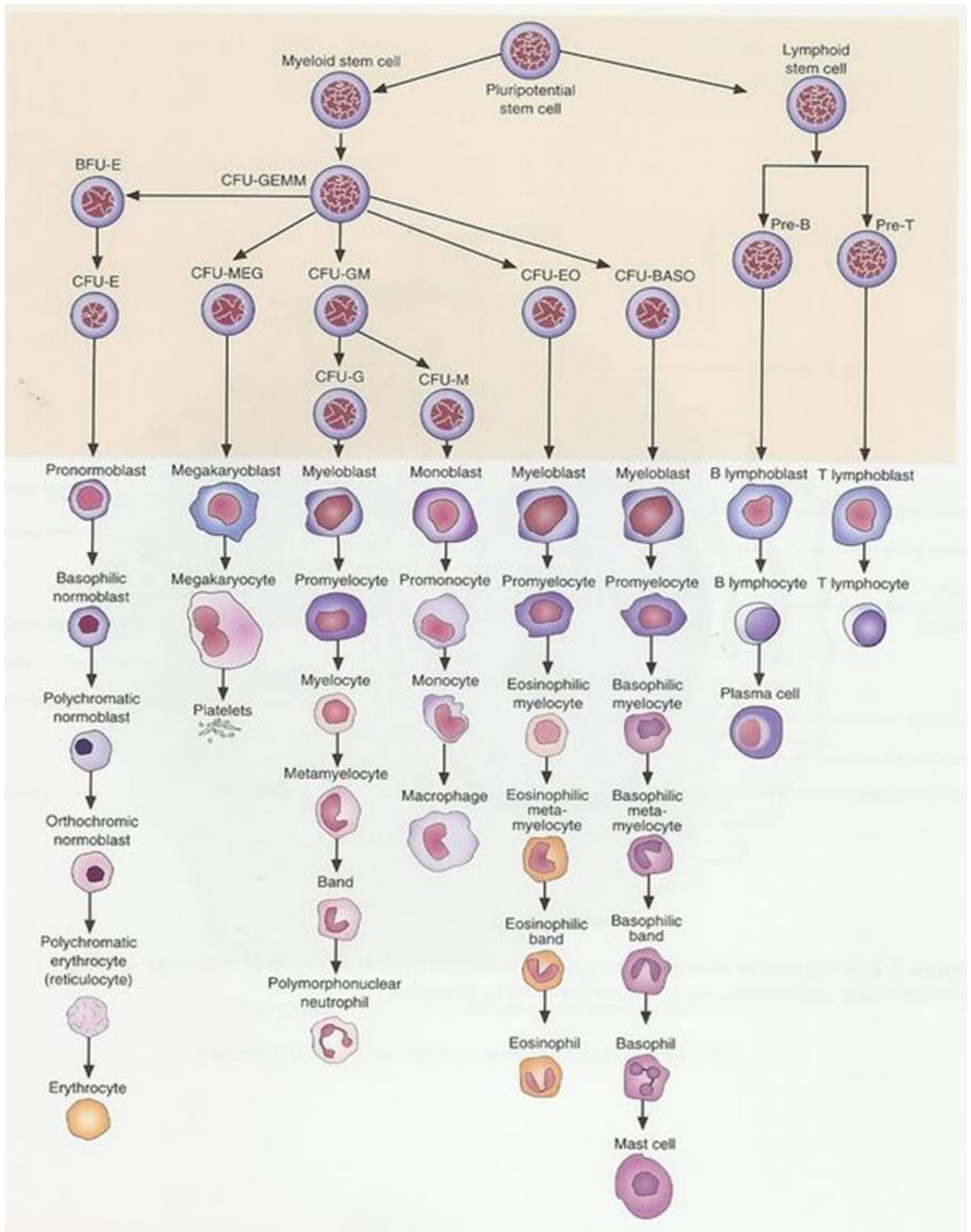


Figur 2. Hvite blodceller, leukocytter

Leukocytterne kvalifiseres på grunnlag av kjernefasong, og av antall og typer av vesikler. Noen leukocytter har lappedelte kjerner med varierende form. Disse cellene har spesielt mange vesikler, som gir cytoplasmaet et kornet (granulært) utseende når de farges.

Pluripotente hematopoetiske stamcellene er umodne celler i benmargen, de gir opphav til to cellelinjer – myeloide (myeloid stam celle) og lymfoide (lymfoid stam celle), som gjennom flere celledelinger utvikler seg til modne blodceller. En av cellelinjene gir opphav til granulocytter, monocytt, erytrocytter, mens de andre gir opphav til lymfocytter (Figur 3). Stamcellene kan "fornye seg selv" når de deler seg.

Umodne celler (T-progenitorceller) kan dele seg og gi opphav til celler som igjen kan dele seg mange ganger før de er blitt modne. Progenitorcellene er etterkommere av stamcellene, men mangler stamcellenes evne til selvfornyelse. Det finnes reguleringsmekanismer av celledelinger og cellemodningen. Stamceller kan deles i benmargen og utvikle seg fra umodne celler til modne av forskjellige vekstfaktorer: Rekombinant granulocyt-stimulerende faktor (G-CSF) kolonistimulerende faktorer (CSF), cytokiner. Noen av dem har en fysiologisk rolle i reguleringen av blodcelledannelsen ved at de hele tiden må være til stede i benmargen for at normal celleproduksjon skal foregå, og for at cellene ikke skal dø for tidlig (programmert celledød apoptose), andre produseres bare når det kreves økt celledannelse og funksjonell aktivering av cellene. (7, 8,30)

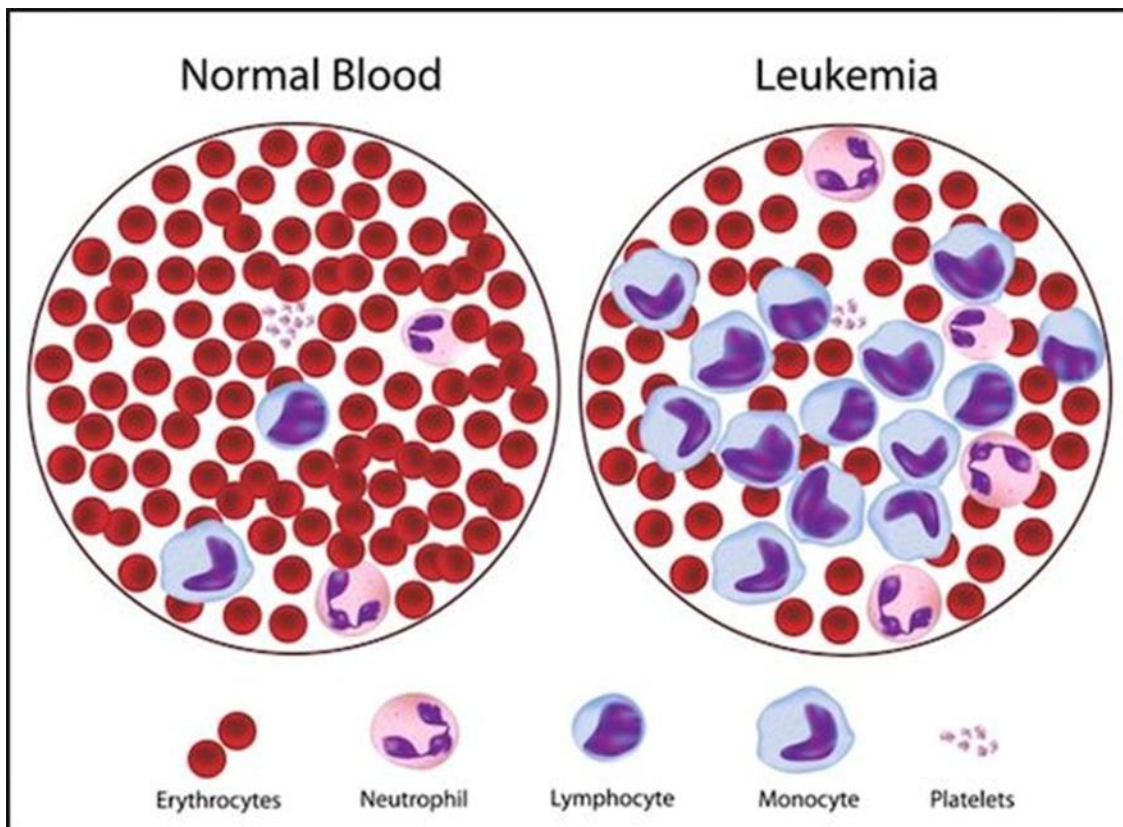


Figur 3 Normal hematopoiesis fra pluripotent stem celle.

Alle blodet celler stammer fra hematopoietiske stemcelle. Gjennom celledeling og differensiering (endring av en celledens egenskaper fra en generasjon til den neste) utvikles stadig mer avanserte og spesialiserte celler. Stemcelle kan «selvfornye» seg, gjennom mitose danne to celler som har nøyaktig samme egenskaper som den selv. (30)

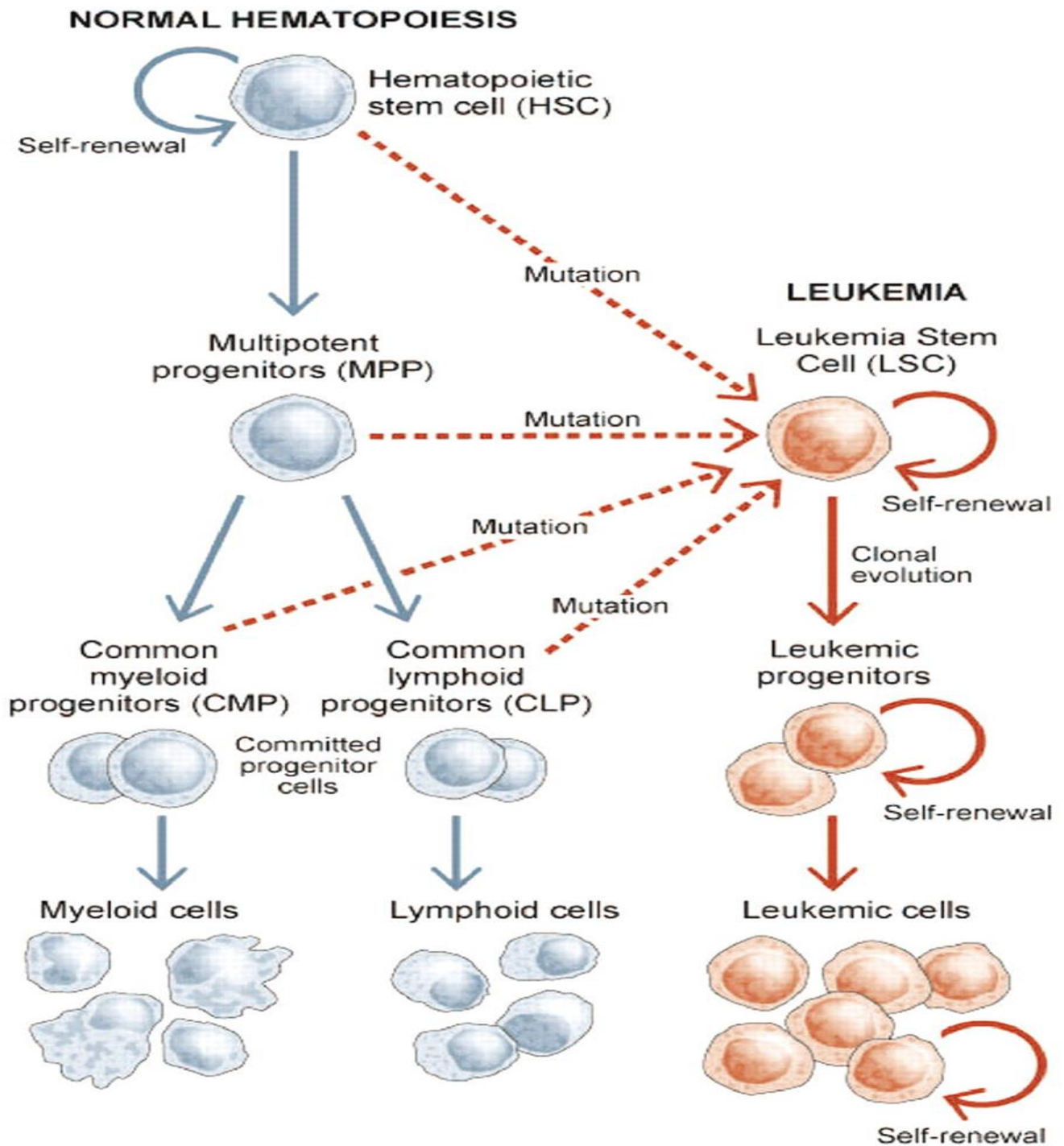
1.3.1. Dannelse av leukemi

Leukemier er en tilstand med ukontrollert vekst av umodne forstadier til hvite blodceller og modne hvite blodceller i benmargen. Normale celler i benmargen blir fortrenget, og deres respektive funksjoner går tapt. De umodne leukemi cellene spres til perifert blod, milten, lymfeknuter, leveren og andre organer. Ved akutt lymfatisk og akutt myelogen leukemier cellene i benmargen svært umodne. Ved kronisk lymfatisk og kronisk myelogen leukemi blodcellene mer lik modne lymfocytter og granulocytter.



Figur 4. Blod morfologi

Leukemi kjennetegnes ved økning av unormale hvite blodceller (leukocytter) i benmarg. Det er forskjellen mellom normalt blod og leukemi blod. Leukemicellene vil ta opp plassen og hemmer veksten av erythrocytter, trombocytter og modne hvite celler.



Figur 5. Dannelse av leukemi celler

I normal hematopoiesis stamceller (HSC) har ubegrenset selvfornyelse kapasitet (angitt med sirkel pil), det gir opphav til forbigående multipotent progenitorer (MPP) som kun har begrenset selvfornyelse kapasitet og deles i myeloid og lymfoid cellerekke. Leukemi stamcelle (LCS) begynner å dele seg uten apoptose (celledød). Dannelsen av en leukemisk stamcelle (LSC) i leukemi kan det være resultater fra mutasjoner i celler i forskjellige trinn av det hematopoetiske hierarkiet.

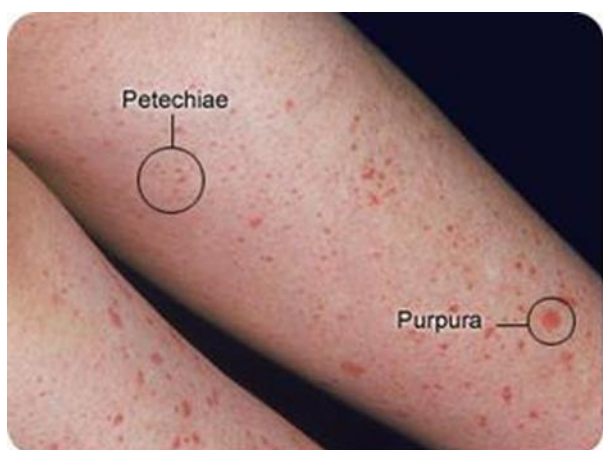
1.4. Leukemi symptomer

Etter hvert som normale beinmargselementer fortreges, inntreer anemi, trombocytopeni med blødningstendens og infeksjoner. Risikoen for septikemi øker på grunn av for få modne leukocytter i perifert blod. På grunn av økt nedbryting av celler blir det dannet mer urinsyre, slik at det kan oppstå urinsyregikt (podagra) og nyrestein. Dette skjer ved kroniske leukemier. Opptil seks av ti pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) har ingen plager når diagnosen stilles, men det er vanlig å ha en eller flere hovne lymfeknuter. Slapphet, vekttap og tidlig metthet på grunn av forstørret milt, er vanlige symptomer som melder seg etter hvert.

I forløpet av sykdommen vil det oppstå en anemi som er et resultat av en mangel på røde blodlegemer. Pasienten blir kortpustet, trøtt, og huden blir veldig blek. Nedsatt produksjon av normale hvite blodlegemer øker risikoen for infeksjon. Personer med leukemi har svært mye hvite blodlegemer, men cellene er ikke normale og beskytter ikke mot smitte. Noen pasienter med kroniske leukemier har normalt antall blodplater, men blodplatene fungerer ikke slik de skal. Mange mennesker med KML har ingen symptomer på det tidspunktet når leukemi funnet.

Kronisk leukemi er ofte funnet ved tilfeldig blodprøver gjort for noen annen grunn. Pasienter med leukemi symptomer kan være meget generelle og omfatter: Svakhets, pasienten føler veldig sliten mesteparten av tiden (fatigue), nattesvette, vekttap, feber, skjelett- og muskel smerter, forstørret milt (føltes tungt under venstre side av ribbeina). (Figur 6). Pasienter ofte føler en følelse av fylde i magen (spesielt etter å ha spist et lite måltid) på grunn av forstørret milten.

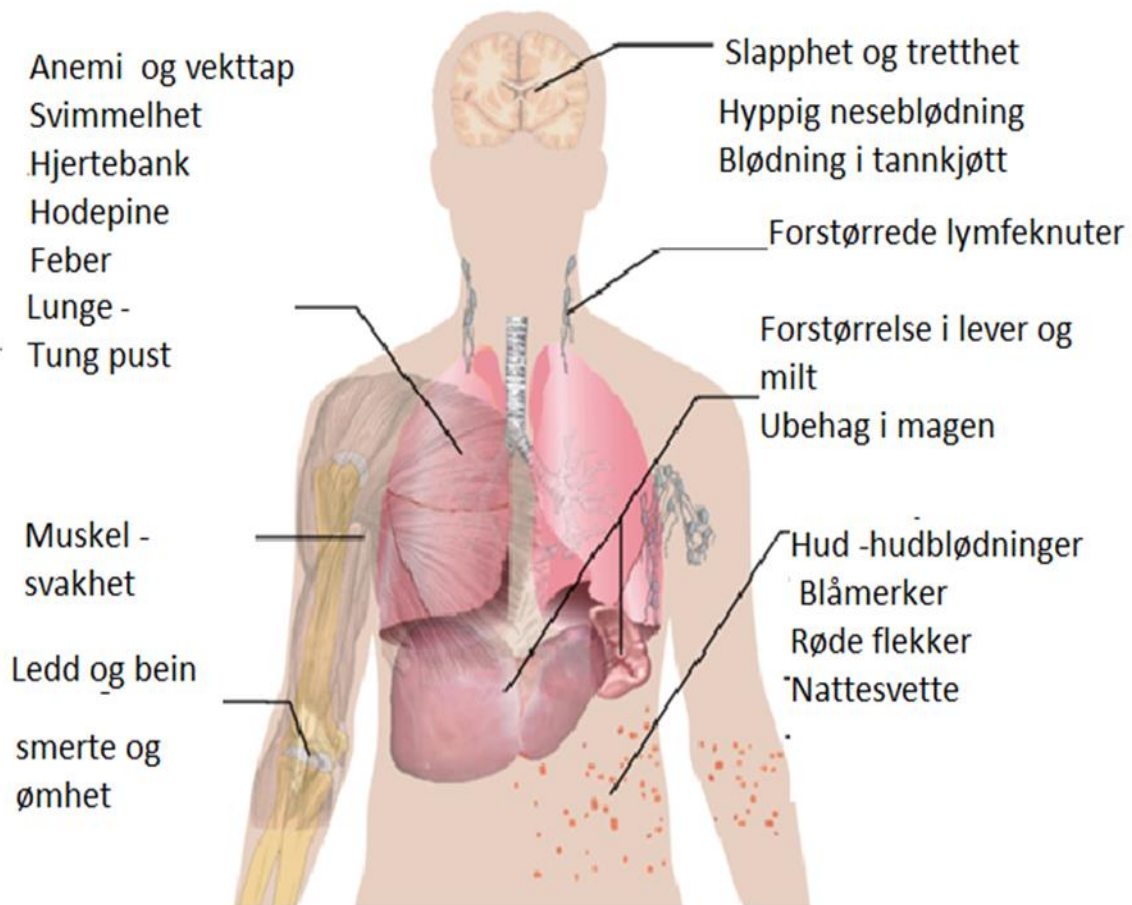
Hovne lymfeknuter kan føre til hoste eller pusteproblemer fordi de presser på luftveiene. Lymfeknuter på bakre bukvegg ved nyrene eller urinveiene vil hindre passasjen av urin.



Bilde 1. Hudblødninger i leukemi.

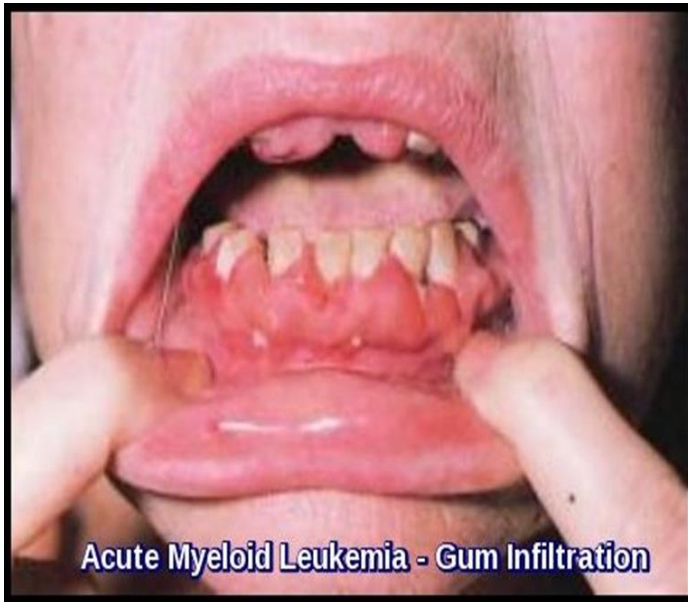
Mangel på blodplater (trombocytter) kan gi økt blødningstendens. En del pasienter har punktvis hudblødninger (petekker) og purpura (økt destruksjon av trombocytter - idiopatisk trombocytopenisk purpura ITP) (29)

Leukemi symptomer



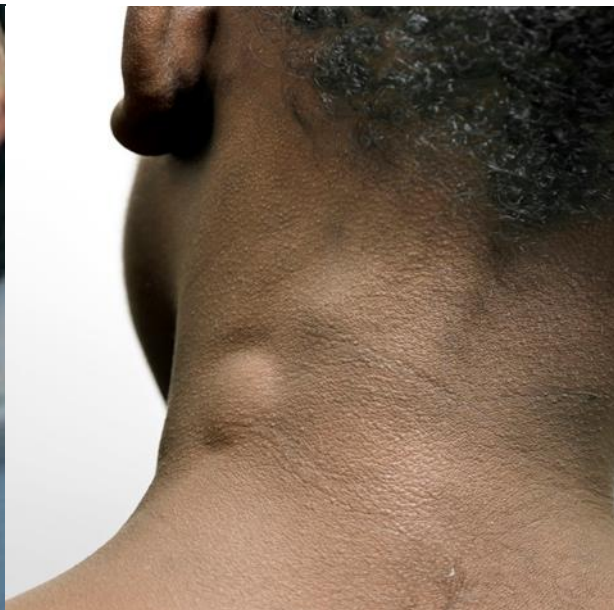
Figur 6 Forskjellige leukemi symptomer

De vanligste symptomer ved leukemi kommer av anemi, blødningstendens og nedsatt immunforsvar. Ved lymfatisk leukemi er ofte lymfeknuter og milt forstørret. Benmargsevne til å produsere blodplater blir ofte mindre. Dette fører til hyppige blødninger, spesielt i huden.



Bilde2. Blødning i tannkjøttet.

Trombocytopeni, unormalt lav konsentrasjon av trombocytter kan føre til blåmerker, hud blødninger, blåmerker, hyppige og alvorlige nese-og-blødninger, og blødning fra tannkjøttet.

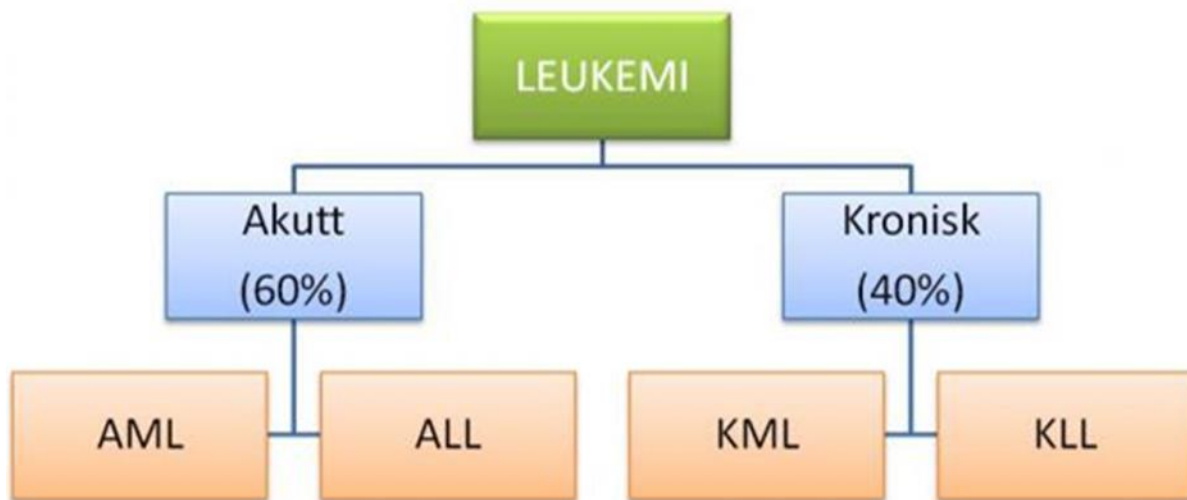


Bilde 3. Hovne lymfeknuter i halsen.

Hovne lymfeknuter er svært vanlig i leukemi, som relativ smertefritt (lymfeknutene i nakken, halsen eller armhuler). Lymfeknutene kan bli ganske stor og vokse fort.

2. Klassifisering, leukemi typer

Det er to hovedgrupper av leukemier. De som utgår fra lymfoide celler er lymfoproliferative (lymfatiske) og de som utgår fra myeloide celler er myeloproliferative sykdommer (myelogene). Leukemier kan være akutte eller kroniske. Ved akutt leukemi modnes ikke cellene til funksjonsdyktige celler, men domineres av forstadier, blaster (umodne blodceller). Ved kronisk leukemi har cellene bevart evnen til differensiering, men har tapt evnen til vekstkontroll. Ved akutt myelogen leukemi er det ukontrollert vekst av myeloblaster, som er forstadium til granulocyttrikken av hvite blodceller. Normale leukocytter blir ikke dannet i tilstrekkelig grad og blodet og benmargen domineres av myeloblaster. Ved kronisk myelogen leukemi er det vekst av maligne myeloblaster, men det er en modning i retning av funksjonsdyktige granulocytter. Ved akutt lymfatisk leukemi det perifere blodet og benmargen domineres av umodne lymfoblaster som oftest er av B-celletype, men T-celletype forekommer også. Kronisk lymfatisk leukemi opptrer oftest hos eldre mennesker og skyldes en malign nydannelse av modne B- lymfocytter. Lymfocytt-tallet i blodet og benmargen kan være svært høyt.



Figur 7. Inndeling av leukemi i 4 hovedgrupper.

Mer av halvparten av alle leukemier er akutte, den andre delen er kroniske.

Leukemi deles inn i fire hovedtyper:

- 1 Akutt myelogen leukemi (AML)
- 2 Akutt lymfatisk leukemi (ALL)
- 3 Kronisk myelogen leukemi (KML)
- 4 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

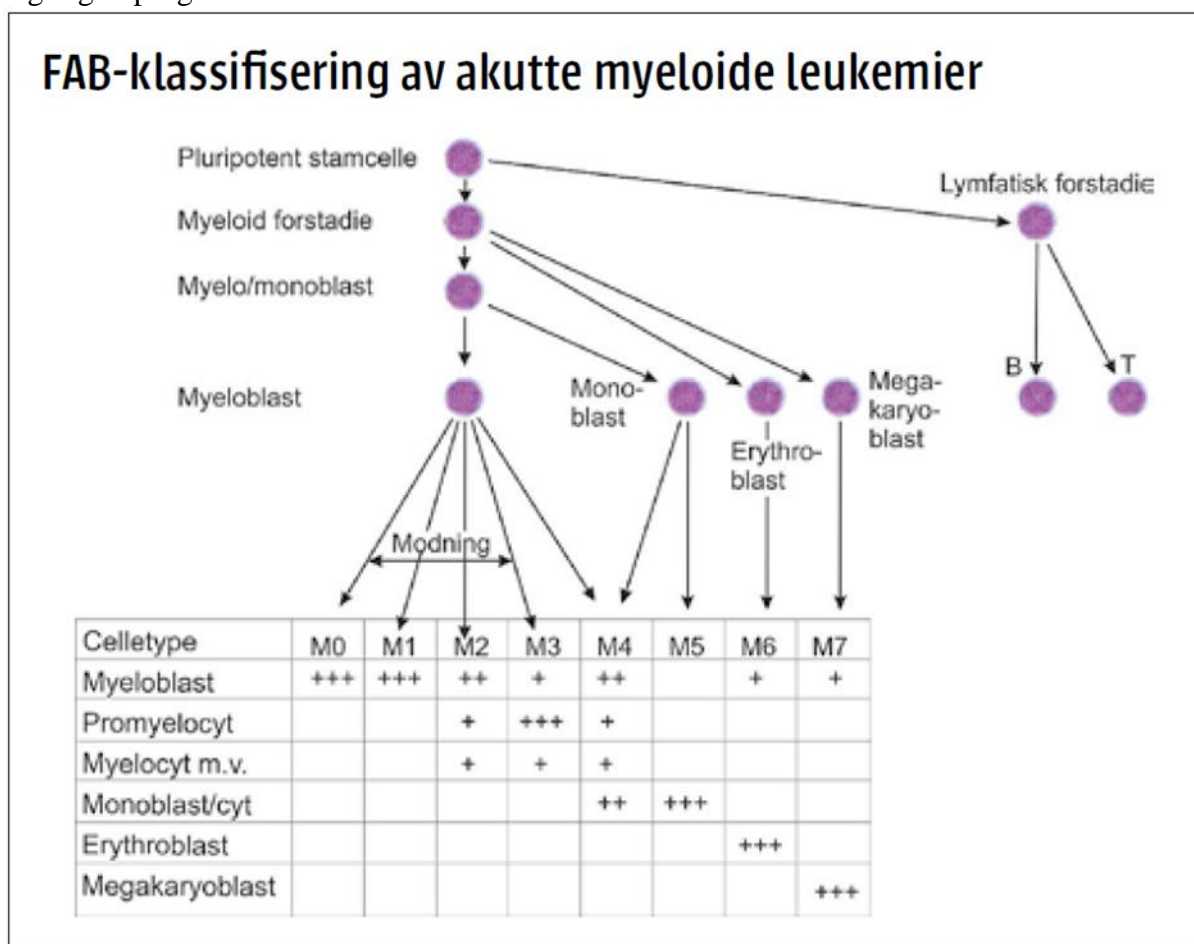
I benmargen blir det dannet blodkreftcellene og det er to typer benmargceller som forårsaker leukemi: forstadier til granulocytter og forstadier til lymfocytter. Den første leukemitypen kalles myelogen og den andre lymfatisk. Akutte leukemier forekommer fra umodne celler. Kronisk leukemi forekommer fra modne celler.

For kronisk leukemier kan det i perioder bli «forverring» - når blodbildet blir lik akutt leukemi. Det brukes to ulike klassifikasjonssystemer: WHO (Verdens Helse organisasjon) og FAB (Fransk Amerikansk Britisk).

Begge bygger på morfologisk undersøkelse av blod- og benmargsutstryk, men i WHO-klassifikasjonen legges det i tillegg vekt på cytogenetiske, molekylærgenetiske, flowcytometriske og kliniske funn.

Ved akutt myelogen leukemi (AML) brukes FAB-klassifikasjonen og leukemi deles i ulike undergrupper (M0-M7) (Figur 10). Spesielle forhold gjelder for M3 (promyelocytteleukemi). Den har et spesielt kromosomavvik (translokasjon t(15;17)) og er følsomme for behandling med høydosert vitamin A (all-trans-retinoinsyre).

Megakaryocytteleukemi (M7) er ekstremt sjelden og vanskelig å behandle, men finnes som en egen sykdom hos barn med Downs syndrom, som har en god prognose. En liten undergruppe av barn med megakaryocytteleukemi uten Downs syndrom har kromosomavvik t(1;22) som har også god prognose.



Figur 8. Den fransk-amerikansk-britiske klassifisering

Fransk-amerikansk-britiske klassifisering (FAB) system skiller akutte myelogen leukemier (AML) 7 underarter M0 av M7, basert på celletyper - forgjengere leukocytter og graden av modenhet av modifiserte celler. Bestemmelse blir utført på grunnlag av eksterne funksjoner med lysmikroskopi og / eller cytogenetisk ved å identifisere avvik endringer i kromosomer.

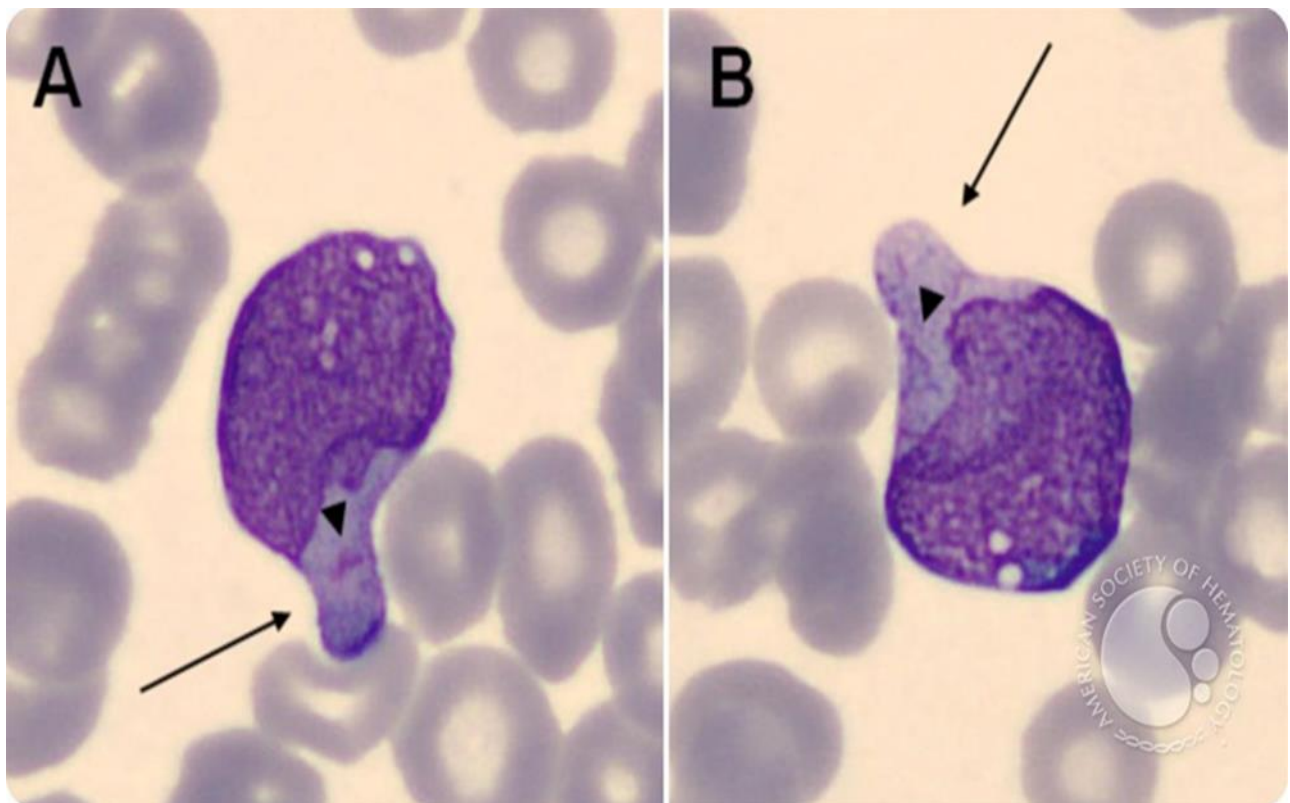
2.1. Akutt myelogen leukemi (AML)

Akutt myelogen leukemi er klonal ekspansjon av umodne myeloide celler – granulocyt, monocyt-, erytrocytt-og/eller megakaryocyttekkene. Sykdommen forekommer hyppigere hos voksne enn hos barn, og mer vanlig hos menn enn hos kvinner.

AML er en kreftform hvor umodne blodceller, myeloblaster, vokser og deler seg uhemmet. Tidligere tegn på AML kan være vanlige infeksjoner, slik som forkjølelse eller influensa. På grunn av svekket immunforsvar kan infeksjonene vare lengere enn normal, og typisk er det også med hyppige tilbakefall. Dette skjer på grunn av at normalt fungerende blodceller blir erstattet av umodne kreftceller. Vanlige symptomer er slapphet og tretthet, blødninger i hud og slimhinner.

Akutt myelogen leukemi er ikke en enkelt sykdom. Det er en gruppe med relaterte sykdommer i myeloide cellerekken. Akutte myelogen leukemi har i mange år vært klassifisert i henhold til det såkalte FAB (French-American-British) systemet (Figur 8), men det er også brukt WHO klassifikasjonen (2016). Forskjellige undertyper av AML har forskjellig prognose og respons på behandling. Til tross for fordelene med WHO klassifisering, FAB-systemet fortsatt brukes.

Begge klassifikasjoner bygger på klassisk morfologisk undersøkelse av blod- og beinmargstryk. WHO klassifikasjonen bygger i tillegg på funn ved flowcytometri, cytogenetisk og molekylærgenetisk undersøkelse av leukemiceller og kliniske forløp som er karakteristiske for undergruppene.



Bilde 4. Blodutstryk av pasient med AML.

Hånd-speil morfologi kjennetegnet ved en cytoplasmatisk hale som strekker seg ut fra den ene pol av kjernen (A og B, piler) og noen fiolett farge (azurofile) granuler og Auer staver, typisk for akutt myelogen leukemi.



Bilde 5. Auer staver i promyelocyt cytoplasma er typisk morfologi tegn for akutt myelogen leukemi.

Det mest klargjørende morfologiske enkeltfunn ved mikroskopi av nyoppdaget akutt leukemi er påvisning av Auer staver i cytoplasma av leukemicellene. Auer staver består av granulert klumper i cytoplasma som har stavliknende utseende. Fenomenet er navngitt av lege John Auer.(34)

2.2 Akutt lymfatisk leukemi (ALL)

Hos små barn er ALL vanligste leukemiform. Leukemien fører til beinmargssvikt, som gir symptomer på anemi, granulocytopeni og trombocytopeni. Akutt leukemi gir alltid symptomer i løpet av kort tid, og medfører hurtig død når det er ubehandlet (3 mnd. gjennomsnittlig levetid).

Maligne celler fyller fort opp plassen i benmargen og ødelegger nydannelse av blodlegemer i benmargen. Sykdommen forekommer i all alder og er også noe vanligere for pasienter eldre enn 65 år. 25% av alle krefttilfeller hos barn under 15 år er akutt lymfatisk leukemi. Hos barn forekommer sykdommen oftest mellom 3 og 7 års alder. Dette er en alvorlig progressiv sykdom, og resulterer rask død etter ca 4 måneder uten behandling. Cellene sprer seg fra benmargen til lever og nyrer og kan forårsake lever og nyresvikt. For en del pasienter kan kreftcellene feste seg på hjernehinne. Mangel på velfungerende hvite blodlegemer øker faren for infeksjoner.

Kreftcellene kan være umodne, primitive celler, som gir mer hurtigvoksende og ondartet sykdom. Det er mulig at stråling og kjemikalier som benzen i barndommen kan gi denne sykdommen. Det er også en teori om at infeksjoner kan forårsake denne sykdommen.

Pasientene vil fort få en nedsatt blodprosent.

Kromosomfeil forekommer i omtrent halvparten. De fleste tilfellene har fenotypen av umodne B-celler.

Tabell 3 FAB klassifisering av akutte lymfatiske leukemier (ALL).

I tabell 3 vises akutte lymfatiske leukemier etter FAB klassifisering. Ved en akutt lymfatisk leukemi finner man både lymfoblaster og mer modne lymfocytter i blodtstrykket. Vanligvis er det trombocytopeni og anemi.

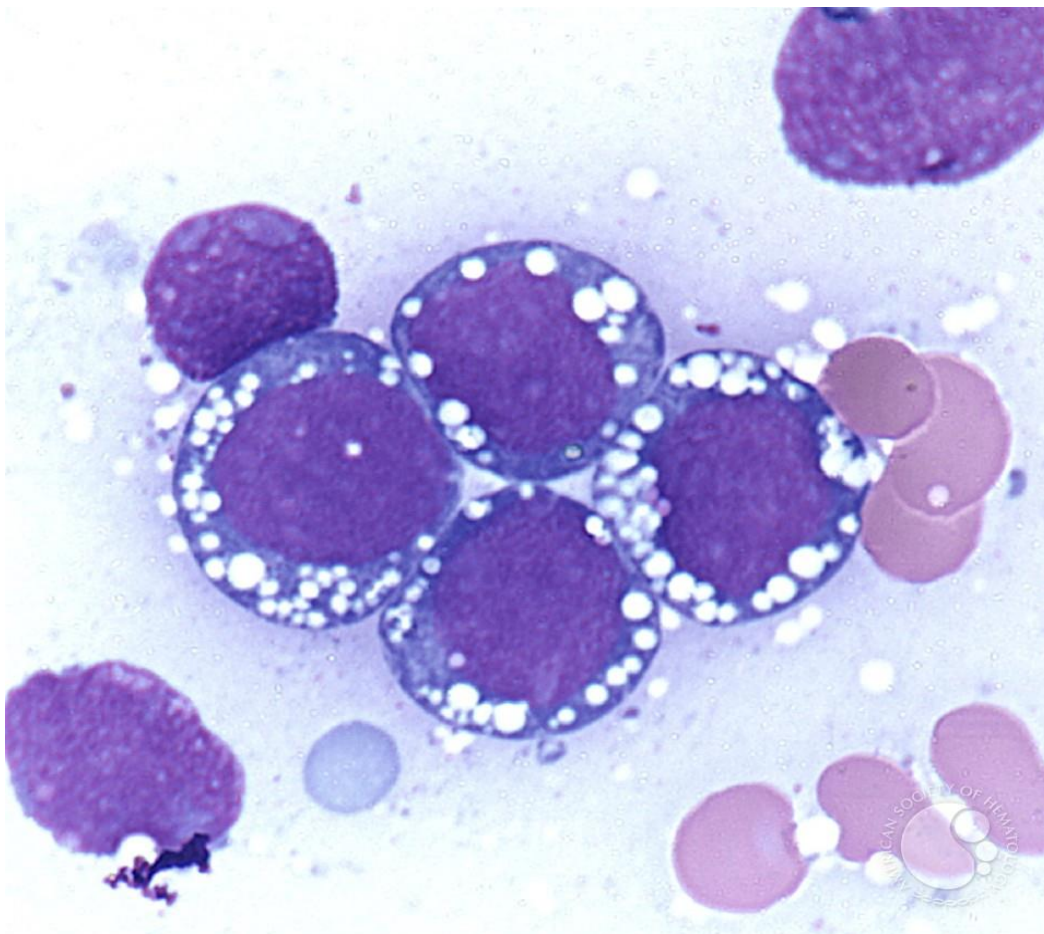
Akutt lymfatisk leukemi	L1	L2	L3
Cellestørrelse	Oftest små	Variable, store	Ensartede, store
Kromatinstruktur	Tett, halvgrov	Fin, men variabel	Ensartet, fint prikket
Kjerneform	Regelmessig, men kan ha kløftet/delt kjerne	Uregelmessig, kløftet/delt kjerne med innbuktninger	Regelmessig oval til rund
Nukleoler	Svake eller ikke synlige	Oftest store og tydelige	Oftest store og tydelige
Cytoplasma	Sparsomt, ofte nesten manglende	Variabelt til rikelig	Moderat til rikelig
Farge	Variabelt	Variabelt, men kan ofte være mørkt blått	Mørkeblått
Vakuoler	Sjeldne	Forekommer	Oftest fremtredende

Det finnes tre sybtyper av akutt lymfatisk leukemi (ALL):

1. Akutt lymfoblastisk leukemi L1. Dette er mer typisk hos barn. De fleste cellene er små med lite cytoplasma og utydelig nukleolene. Dette er den vanligste varianten. L1 har best behandlingsresultater, opp mot 75%. L1 blastene kan være vanskelig å identifisere, de har sparsom med cytoplasma, ofte kun en mørk avgrensning omkring kjernen. Kromosomanalysen har betydning for prognose og behandlingsvalg.

2. T- celler akutt lymfoblastisk leukemi L2. Mer typisk hos voksne. Celler er stor med relativt mye cytoplasma og tydelige nukleoler. Kjerner ofte med fremtredende nukleolene med en uregelmessig formet kjerne og mørkt blått cytoplasma. Prognosen er dårligere ved L2 enn ved L1. Pognosen blir dårligere jo eldre pasienten er. Hos L2 pasienter ser man som regel anemi, trombocytopeni og nøytropeni.

3. Burkits leukemi L3. B- celle leukemi. Lymfoblastene er stor og har mye vakuoler i det mørkt blå cytoplasma. Store samlinger med veldig blå cytoplasma med fremtredende vakuoler. Kjerner har fin kromatinstruktur med tydelige vakuoler. Disse celler er de som finnes i Burkitt lymfom/ Burkitt celle leukemi. Det finnes undergrupper - Endemisk (afrikansk) Burkitt lymfom (eBL) og sporadiske Burkitt lymfom (SBL).



Bilde 6. Akutt lymfatisk/lymfoblastisk leukemi. ALL, L3.

Blodutstryk fra en pasient med ALL, L3. Blaster med relativ stor mørke blå kjerne og vakuolisert cytoplasma. Typisk for akutt lymfatisk leukemi (ALL), L3.

2.3. Kronisk myelogen leukemi

Kronisk myelogen leukemi (KML) er klonal ekspansjon i en eller flere av de hematopoetiske cellerekken i benmargen og ofte i milt, med differensiering til modne celler. Sykdommen er progressiv, og uten behandling, utvikler den seg ofte til akutt leukemi i løpet av 4–6 år. (3)

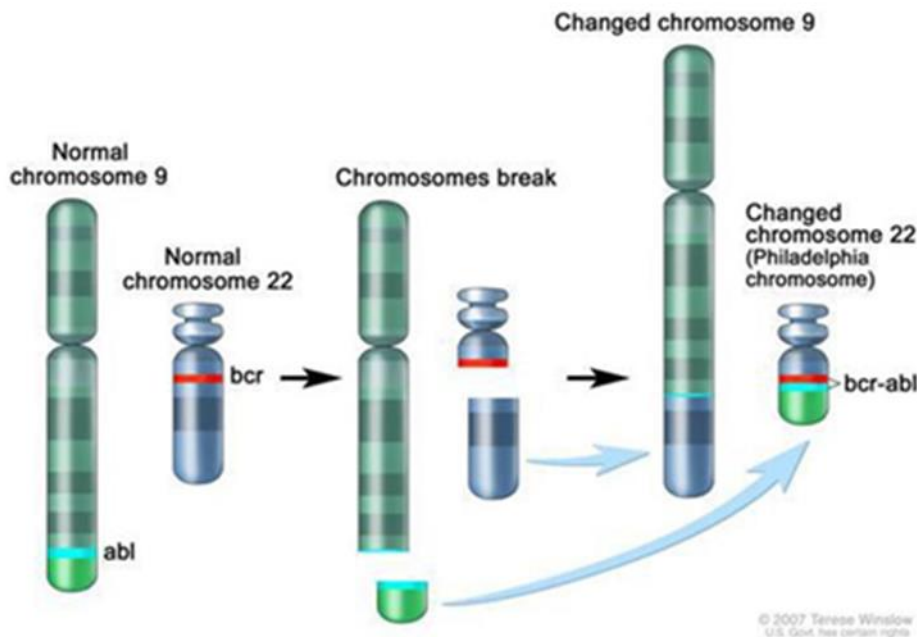
Forekommer hovedsakelig hos voksne, svært lite hos barn og skyldes mutasjoner i den pluripotente stamcelle. Mikroskopisk ser man dominerende myelocytter. Eosinofili kan forekomme. Enkelte kjerneholdige røde celler (erytrocytter). Fraksjonen av blaster (umodne celler) stiger fra 5% til over 20-30%, forhøyet antall basofiler.

Kronisk lymfatisk leukemi blir oftest oppdaget tilfeldig ved en blodprøve som viser at det er for mange lymfocytter. Mange pasienter får aldri plager, og da får man heller ingen behandling. Hos noen vil det utvikle seg allmensymptomer eller benmargssvikt med lave granulocytter, lav blodprosent, og/eller lave trombocytter.

Ved kronisk myelogen leukemi har kreftcellene et nytt, kreftspesifikt gen: *BCR-ABL1*. Hos nesten alle pasientene (over 95%) er dette forårsaket av det såkalte **Philadelphia-kromosomet** (Ph+). Dette strukturelt endrede kromosomet inneholder deler av både kromosom 9 og 22, t(9;22). Translokasjonen skaper det nye genet *BCR-ABL1*.

Tidligere var allogen stamcelletransplantasjon den eneste behandlingen som kunne kurere denne kreftformen. Nå er det utviklet medikamenter som virker målrettet på denne spesielle endringen.

Fra dette kromosom utgår et enzym- tyrosinkinase. Medikamentene kalles BCR-ABL1 tyrosinkinase-hemmere. (8)



Figur 9. Gen mutasjon ved kronisk myelogen leukemi.

Dannelsen av Philadelphia kromosom. Leukemi gen BCR – ABL1, translokasjon t(9;22).

2.4. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi er en klonal ekspansjon av lymfocytter med moden fenotype. Sykdommen er heterogen med et variabelt forløp, fra en indolent sykdom uten behandlingsbehov og forkortelse av livet til en aggressiv sykdom med dødelig utgang i løpet av 2–4 år.

KLL er en form for kreft som skyldes at lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. Lymfocytter er en av flere typer hvite blodlegemer. De modne lymfocytene er i starten begrenset til lymfeknuter og annet fast lymfevev. Med tiden vil kreftcellene vokse i beinmargen og antallet av denne typen celler i blodet vil øke. De ondarta cellene er såkalt B-lymfocytter, som er den celletypen som normalt produserer antistoffer.

Opptil seks av ti med KLL har ingen plager når diagnosen stilles. Det er vanlig å ha flere hovne lymfeknuter. Slapphet, ufrivillig vekttap og tidlig metthet på grunn av forstørret milt, er vanlige symptomer som melder seg etter hvert. Sent i forløpet av sykdommen vil det oppstå en beinmargssvikt: Årlig oppstår rundt 200 nye tilfeller i Norge. Sykdommen er vanligst hos eldre mennesker, og er sjelden før 40-årsalder. Gjennomsnittlig alder når diagnosen blir stilt er 72 år.

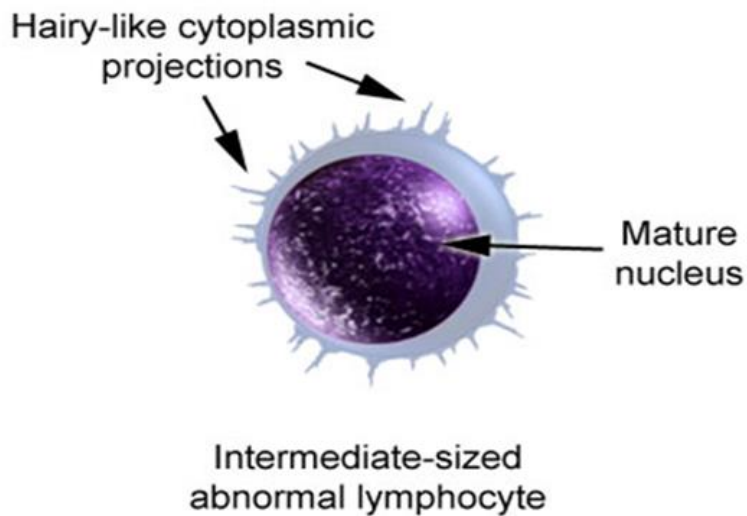
Lymfocytene ved kronisk lymfatisk leukemi er nesten alltid B-celler. Det er ofte modne celler med sparsomt cytoplasma og grov kromatinstruktur. Cellene er ofte skrøpelige, og går mer eller mindre i stykker, man finner kjerneskygger. Lymfocytt antallet kan bli ekstremt høyt. Urinsyre også går opp på grunn av stor celleomsetning (urinsyre er et nedbrytningsprodukt av DNA).

Det finnes ca. 29 typer med noen undertyper av kronisk lymfatisk leukemi ifølge WHO (Verdens Helseorganisasjon) klassifikasjon. (8)

1. B-Celle kroniske lymfatiske leukemi- B-prekursor (forstadiet) lymfatisk leukemi.
2. B-lymfoblastic kronisk lymfatisk leukemi.
3. Moden B-celle kronisk lymfatisk leukemi.
2 typer: Hodgkin lymfoma/ leukemi og non- Hodgkin lymfoma/ leukemi.
4. B-celle prolymfocytic leukemi. Det er mer aggressiv sykdom. Det er vanskelig å behandle, og overlevelse måles i måneder.
5. Lymfoplasmacytic kronisk lymphoma/ leukemi.
6. Splenic (milt) marginal sone B-celle leukemi.
7. Hårceleleukemi (HCL) Omtrent 80% av berørte personer er voksne menn. HCL er uhelbredelig, men lett å behandle.
8. Plasma celle kronisk lymfatisk leukemi.
9. Extranodal B-celle lymphoma/ kronisk lymfatisk leukemi. Hvis lymfomene oppstår i lymfeknutene kaller vi de nodale, oppstår de utenfor lymfeknutene kaller vi de ekstranodale.
10. Nodale marginal sone B-celle lymfom/ leukemi (monocytoid B celle).
11. Føllikulær lymfom/leukemi.
12. Mantle B-celle lymfom/leukemi.
13. Diffust storcellet B-celle lymfom/leukemi (DLBCL). Morfologisk ser man store blastliknende celler med oftest tydelige nukleoli og mer diffus vekst. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask utvikling av sykdommen.
14. Mediastinalt (thymisk) storcellet B-celle leukemi. Krever rask behandling, hvis ikke primærbehandlingen lykkes, lever få pasienter mer 1-2 år tross standard kjemoterapi.

- 15.** Primær effusjon kronisk lymfatisk leukemi (PEL) oppstår vanligvis hos pasienter med dårlig immunforsvar, AIDS, herpesvirus og Epstein Barr-virus (EBV).
- 16.** T-celle og NK-celler kroniske leukemier.
- 17.** Precursor T-celle lymphoblastic kronisk leukemi
- 18.** Moden T-celle prolymphocytic kroniske leukemi.
- 19.** T-celle granulær storcellet lymfatisk leukemi. Det er en sjelden og lat (ikke aggressiv).
- 20.** Aggressive NK-celle leukemi. Prognosen er dårlig.
- 21.** Voksen T-celle leukemi (HTLV1 +). Voksnet T-celle leukemi er forårsaket av human T-lymfotropisk virus (HTLV), et virus som ligner på HIV. Familie viruser – Retroviridae. Som HIV, HTLV infiserer T-celler og replikerer i dem, men i motsetning til HIV, ikke ødelegger dem, men T-celler begynner å spre seg unormalt. To typer av viruset er kjent: HTLV-1 og HTLV-2. HTLV1/2 infiserer T lymfocytter og gir bærertilstand for livstid. Humane T-celle lymfotropisk virus type I og II (HTLV-I / II) er til stede i enkelte områder av verden. (Japan, Iran, Afrika og urfolk i Australia og Ecuador). I Norge forekommer HTLV2 blant injiserte stoffmisbrukere.
- 22.** Extranodal NK/T-celle leukemi.
- 23.** Enteropathy-type T-celle leukemi, er den type T-lymfom/leukemi som påvirker senere T-celler i tyntarmen.
- 24.** Hepatosplenic lever, milt) gamma-delta T-celle leukemi.
- 25.** Kutant T-celle kronisk lymfatisk leukemi som senere ødelegger huden. Symptomer kan omfatte tørr hud, kløe, utslett og forstørrede lymfeknuter.
- 26.** Sezary T-celle prolymphocytic leukemi er en sjelden og aggressive leukemi, påvirker voksne, noe flere menn enn kvinner er diagnostisert med denne sykdommen. Til tross for den generelle sjeldenhet, er det den mest vanlige type av modne T-celleleukemi. Sezary-celler er lokalisert i huden. Finnes i to former:
1. Store celler med dobbelt kromatininnhold.
 2. Små celler med normalt kromatininnhold.
- 27.** Anaplastic stor-celle kronisk leukemi.
- 28.** Perifer T-celle kronisk leukemi.
- 29.** Angioimmunoblastic T-celle kronisk leukemi. Modne T-celle leukemi. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha den. Symptomer inkluderer autoimmune lidelser som autoimmun hemolytisk anemi og immuntrombocytopeni, kroppens immunsystem angriper sine egne blodlegemer og blodplater.

HAIRY CELL LEUKEMIA

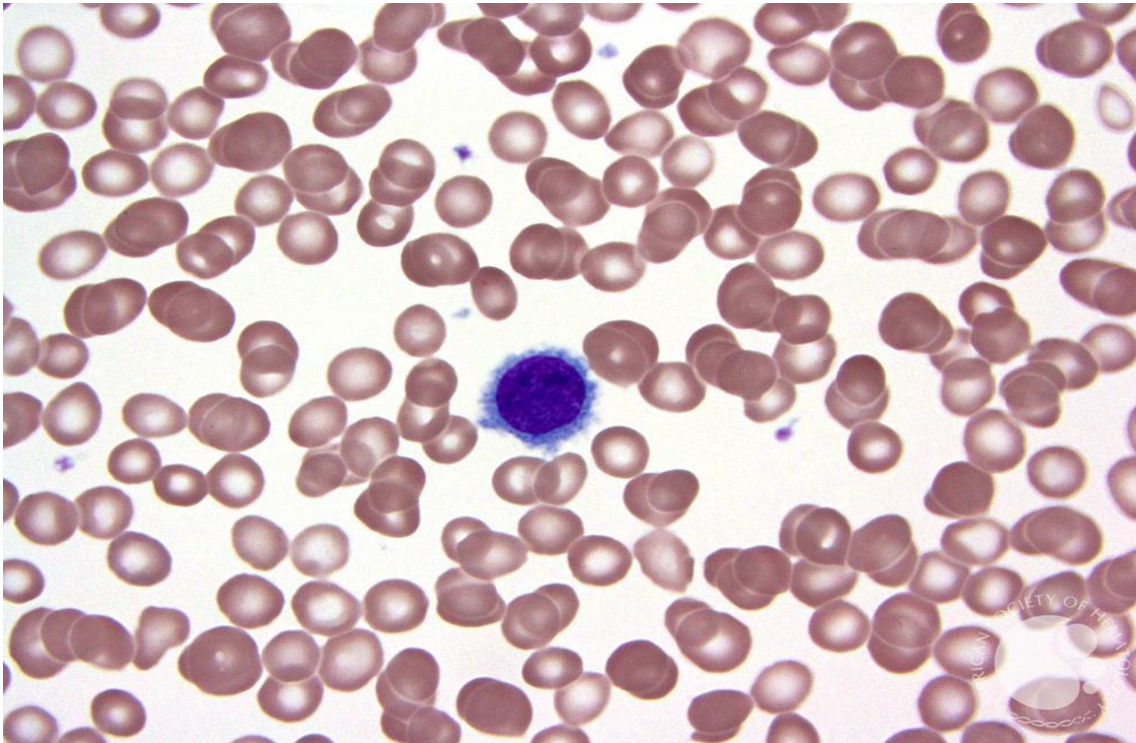


10 μ m

Rashidi H MD, Nguyen J MD et al. HematologyOutlines.com

Bilde 7. Hårcellelymfocytter med hårlignende cytoplasmautløperne som sitter på cellemembranen.

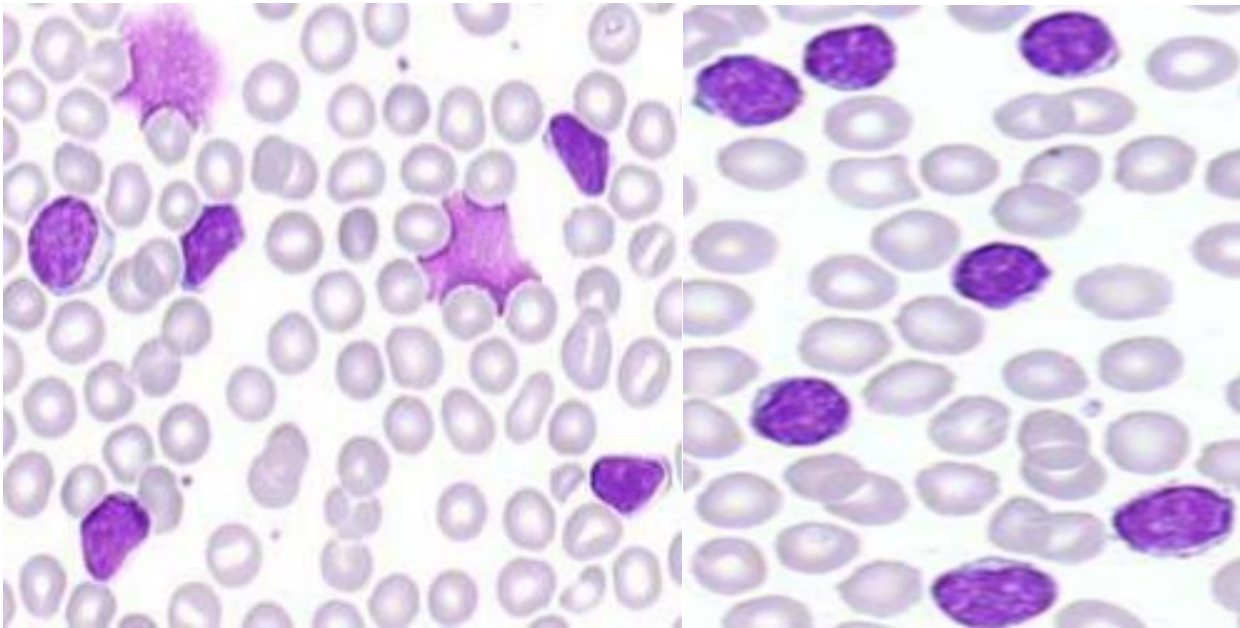
Kjernestrukturen er karakteristisk og fin, cellene er ofte monocytoide med stor kjerne. Det er nødvendig diagnostikk av benmarg fordi det kan være ganske få hårceller i perifert blod. Leukemicellene har et karakteristisk utseende med rund, oval eller nyreformet kjerne med relativt finkornet kromatinstruktur. Cytoplasmaet er blågrått og relativt rikelig med uskarp, "hårete" avgrensning.



Bilde 8. Blodutstryk av perifert blod hos pasient med hårcelleleukemi.

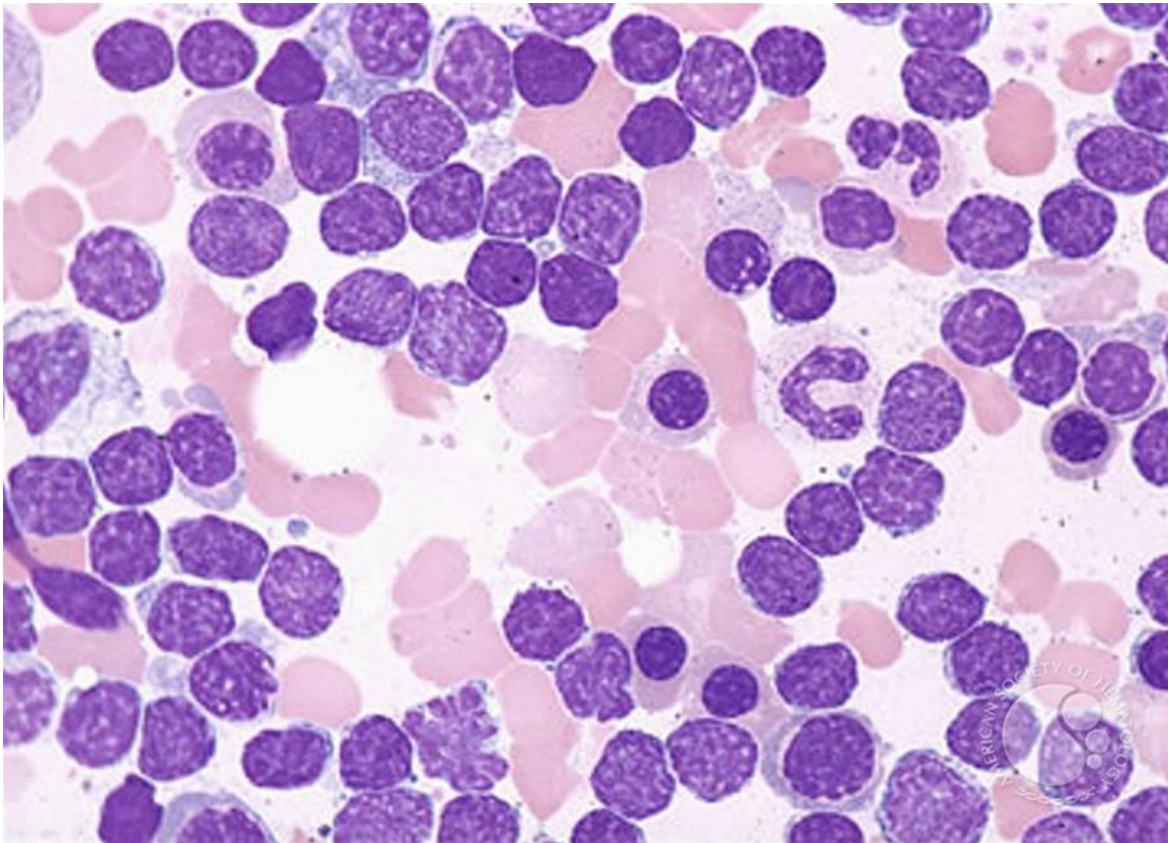
Hårcelleleukemi er en undertype av KLL (kan ses hos yngre pasienter). Hos menn er mer hyppigere enn hos kvinner. Hårcelleleukemier en langsomtvoksende B-celle lymfoproliferativ sykdom. Den vanligste kliniske presentasjonen er anemi, neutropeni, trombocytopeni og splenomegali.

Hårcelleleukemi har fått navnet sitt av de hårliggende cytoplasmautløperne som sitter på cellemembranen. Ved vanlig lymfomikroskopi ligner cellemembranen på hår. (34)



Bilde 9. Kronisk lymfatisk leukemi

Dette er den mest vanlige leukemiform og vanlige blodutstryk. Antall lymfocytter er høyt, og kan noen ganger være ekstremt høyt. Lymfocytene er vanligvis små og har lite eller nesten ikke cytoplasma, og stor kjerne. Kjernen har grov kromatinstruktur. Cellene er svært fragile og kan bli ødelagt når man lager blodutstryket. Disse ses som kjerneskygger (Gumprehts skygge).(34)



Bilde 10. Kronisk lymfatisk leukemi.

Leukemicellene vil ofte være abnorme, store eller ha kløftede kjerner. Modne celler med sparsom cytoplasma og grov kromatinstruktur, blastliknende med fin kromatinstruktur og store nukleoler. Man kan også finne kjerneholdige røde og myelocytter. Benmargsbiopsi utstryk (34)

3 Årsaker og risikofaktorer.

Leukemi skyldes alltid feil som oppstår i arvematerialer (DNA). Å bli eksponert for benzen og ioniserende stråling kan øke risikoen. Etter behandling med store doser cellegift (celledrepende celler) kan oppstå leukemi. Hos alle pasientene med KLM påvises en genfeil med dannelse av et sykt/endret gen BCR-ABL. Denne genfeilen fører at cellene i benmargen vokser uhemmet, og at normal modning av cellene forstyrres. Pasient får etter hvert opphopning av umodne blodceller både i benmarg og blod. Årsaken til genfeilen er ikke kjent. (8,10, 19)

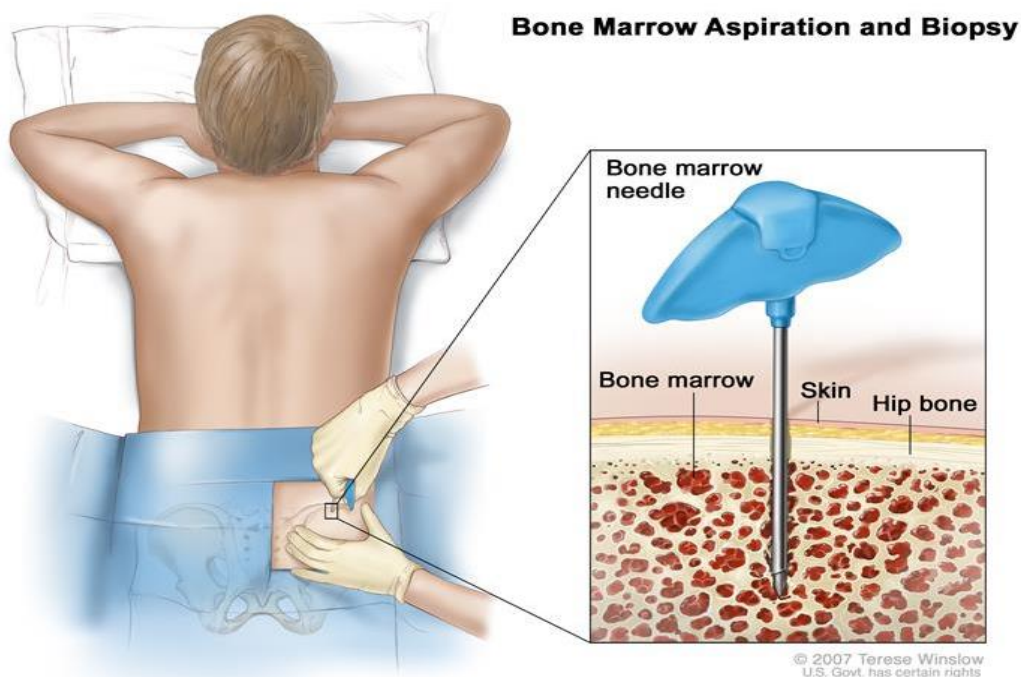
1. Eksponering for enkelte kjemikalier (benzen) over lang tid kan øke risikoen for myelodysplastisk syndrom (MDS) og utvikling av leukemi.
2. Høy dose stråling. Å bli utsatt for høy dose stråling (radioaktiv stråling fra for eksempel kjernefysiske anlegg, en atombombe eksplosjon eller kjernefysiske reaktoren ulykken) øker risikoen for å få leukemi. Tidligere stråle eller cellegiftbehandling kan øke risikoen for AML. Dette gjelder også nyfødt barn som hadde gjennomgått røntgenundersøkelser i løpet av svangerskapet, og røntgenundersøkelser for å påvise sykdommer og skader i skjelettet.
3. Genetiske mutasjon, kromosomfeil. Det kan enten være numeriske feil (ekstra antall kromosomer, tap av kromosomer eller biter av dem) eller det kan være strukturelle endringer der to eller flere kromosomer har utvekslet biter av genetisk materiale. Slike strukturelle endringer kalles kromosomtranslokasjoner. På bruddstedene for slike translokasjoner sitter det ofte gener som regulerer vekst og celledifferensiering. Dette kan føre til at den normale vekstreguleringen av cellene blir forstyrret. Cellene deler seg ukontrollert, og leukemi oppstår.
4. Ved kronisk myelogen leukemi har kreftcellene et nytt, kreftspesifikt gen: BCR-ABL1. Hos nesten alle pasientene (over 95%) er dette forårsaket av det såkalte Philadelphia-kromosomet. Dette strukturelt endrede kromosomet inneholder deler av både kromosom 9 og 22. Translokasjonen skaper det nye genet BCR-ABL1. Philadelphia kromosom er funnet i leukemiceller av nesten alle pasienter med KML.
5. Kjønn. KML er noe vanligere hos menn enn kvinner.
6. Røyking øker risikoen for akutt leukemi mieloblastisk leukemi.
7. Influenta komplikasjoner.
8. Arvelige genetiske sykdommer øker risikoen for leukemi, som for eksempel Fanconis anemi og Downs syndrom, Li-Fraumeni syndrom, Klinefelters syndrom, Wiskott – Aldrich syndrom.
9. I noen sjeldne tilfeller kan barn som har gjennomgått organtransplantasjoner kan utvikle leukemi. Dette kan skje på grunn av undertrykking av immunfunksjon ved hjelp av medikamenter.
10. Langvarig behandling med enkelte typer cellegifter (alkylerende stoffer – cyklofosamid). Barn som behandles for akutt lymfatisk leukemi (ALL) får en kombinasjon av 8-12 ulike cellegifter gjennom 2 år. Cellegiftbehandlingen fører blant annet til nedsatt immunforsvar, og infeksjoner.
11. Naturlig stråling er en av de viktigste kildene til human eksponering for ioniserende stråling, og den største komponenten kommer fra inhalering av radon. Norge har en av verdens høyeste forekomster av akutt leukemi hos barn og en av de høyeste innendørs radonkonsentrasjoner. De høyeste radonverdiene finnes i områdene rundt Oslo.
12. Ugunstige miljøforhold, levemåten, kosthold kan påvirke risikoen for å utvikle leukemi.
13. Enkelte virussykdommer. Epstein Barr virus. Voksent T-celle leukemi er forårsaket av human T-lymfotropisk virus (HTLV1,2).

4. Diagnostikk

Diagnosen ved leukemi stilles ved å undersøke blod og benmarg utstryk i mikroskop også ved å ta immunologiske prøver, flowcytometri og ved spesialanalyser av kromosomer og DNA – cytogenetiske og molekylærgenetiske prøver. Akutte leukemier er karakterisert ved at man finner mange umodne celler (blastceller) i benmargen og oftest også i blodet. Ved akutte leukemier utvikling av symptomer har noen dager til uker, av og til måneder. Ubehandlet har sykdommen vanligvis et stormende forløp og pasienten kan dø av infeksjon eller blødning i løpet av uker. Kronisk leukemi oppdages ganske ofte tilfeldig hos pasienter som er til rutinemessig legekonsultasjon. Ved kroniske leukemier er de dominerende celletypene mer modne. (8)

4.1. Blod-og benmarsprøver

Hjørnesteinen i leukemi diagnostikken er morfologisk diagnostikk ved hjelp av May Grunwald/Gjemsma (MGG farging) farget blod- og benmargsutstryk. Blodprøvene vil vise at verdien av de røde blodlegemene og blodplattene er lave mens de hvite blodceller viser en høy verdi. Pasientene har en nedsatt blodprosent. Det vil være unormalt lavt eller høyt antall hvite blodlegemer, deriblant blodplater (trombocytter) i blodet. Differensialtelling av hvite blodlegemer (det vil si at det telles hvor mange det er av forskjellige typer hvite blodlegemer) kan gi diagnosen direkte. (8)

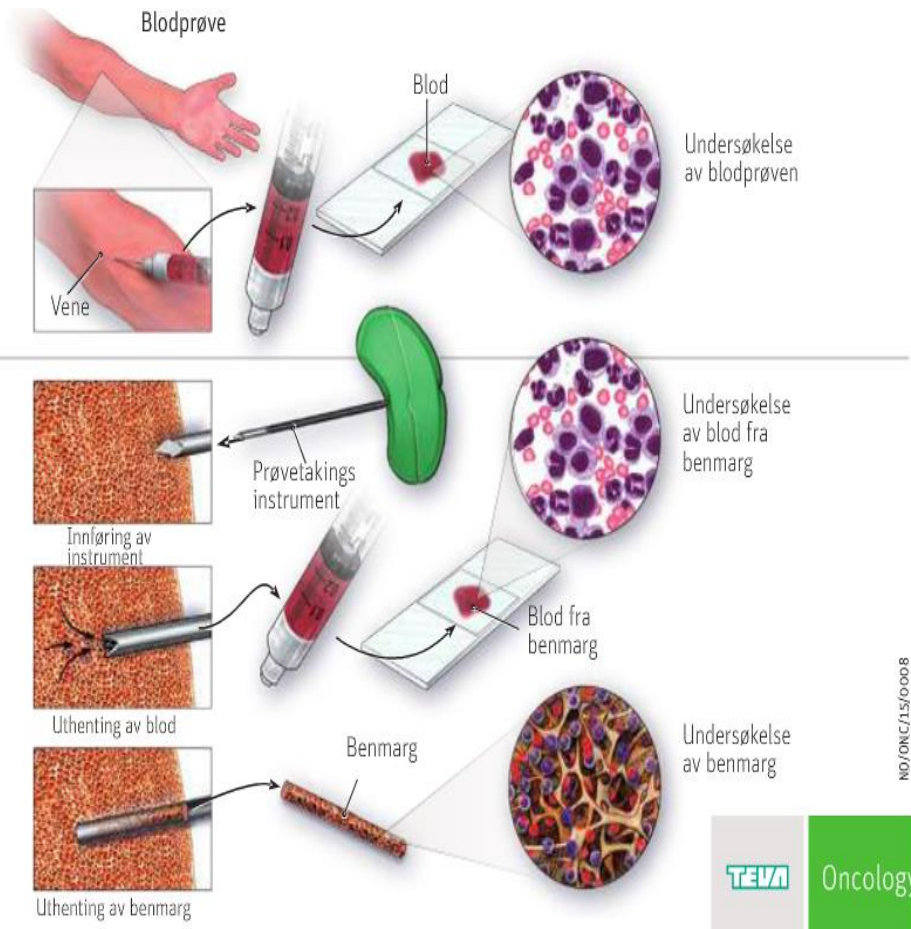


Figur 10. Benmargsbiopsi teknikk.

Det er alltid nødvendig med en undersøkelse av benmargen for å stille diagnosen leukemi. En benmargsprøve tas fra brystbenet eller hoftekanalen. Benmargsprøver tas også mens pasienten er under behandling for å se om behandlingen virker som den skal. Under lokal bedøvelse stikkes en nål (kanyle) gjennom den harde delen av benet med en grov nål. Det lages et undertrykk og det trekkes benmargceller opp i nåla. Disse cellene strykes ut på et objektglass, farges og studeres under mikroskop. Benmargs biopsi er viktig for å bekrefte diagnosen.

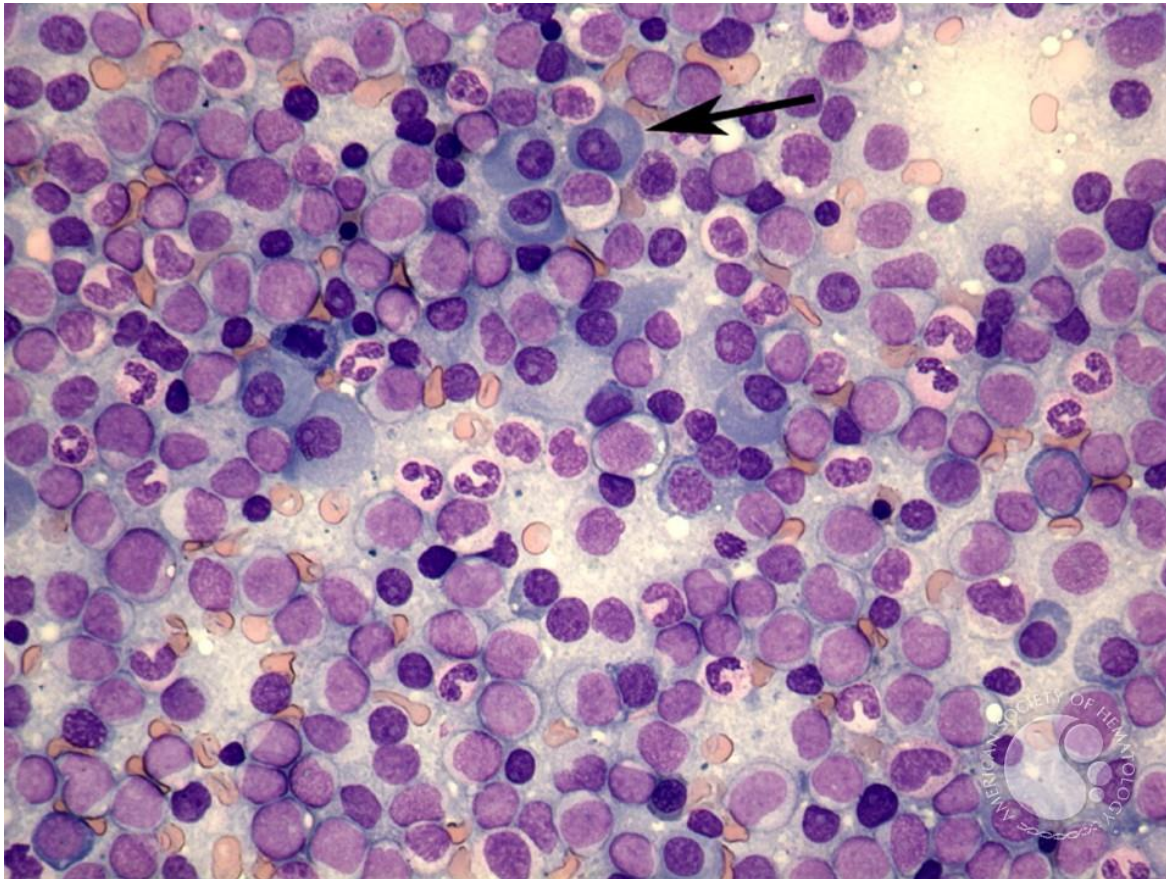
Undersøkelse av blod og benmarg

For å stille diagnosen leukemi er det nødvendig å undersøke prøver fra blod og benmarg. Hos en person med leukemi er det vanligvis et høyt antall hvite blodceller og noen ganger lave nivåer av blodplater og hemoglobin (finnes i røde blodceller) i blodet. En prøve av benmargen vil vise om det er leukemiceller i benmargen. Benmargsprøver tas ved hjelp av en rørformet sprøyte (trokar). Cellene i prøven blir deretter undersøkt med et mikroskop..



Figur 11. Blod og benmarg undersøkelser.

For å stille diagnosen leukemi er det nødvendig å undersøke prøver fra blod og benmarg. Benmargsprøver tas ved hjelp av en rørformet nål (troakar). En benmargundersøkelse innebærer: Uthenting av blod fra benmargen og uthenting av benmarg. Det lages utstryk og undersøkes i mikroskop.



Bilde 11. Benmargsbiopti preparat.

Benmargaspirat er fra en pasient med siste stadiet i akutte myelogen leukemi (AML). Plasmaceller (pil) har mye cytoplasma og farget mer blå en andre celler. De plasmaceller også klumpes sammen til. Man ser mange umodne celler i myelogen cellerekken. Blastkrise - påvisning av mer enn 50 % blaster ved lysmikroskopisk undersøkelse av benmargsutstryk. (34)

4.2. Immunologiske undersøkelser

Immunfenotyping.

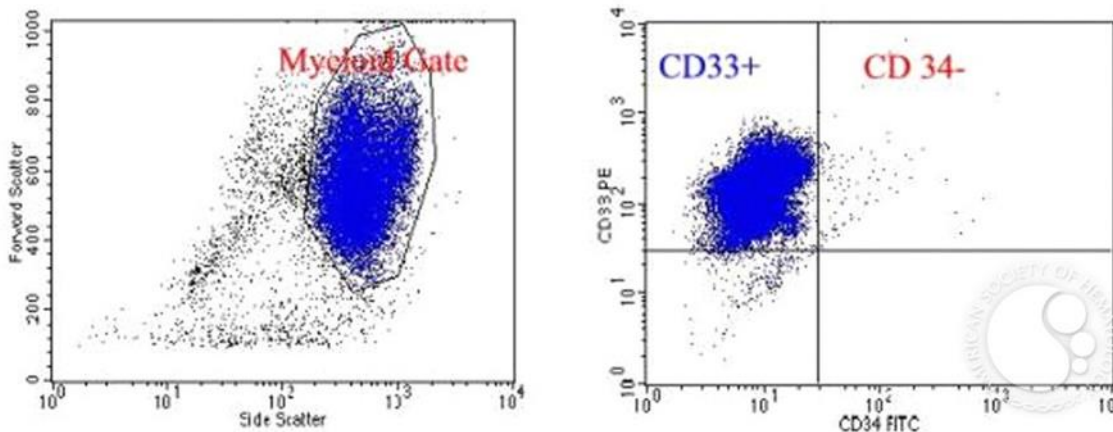
Immunfenotyping bidrar til å belyse subtype av leukemi. (8)

Flowcytometri av relevante cellepopulasjon i perifert blod/benmarg kan avgjøre blastens linjetilhørighet, differensieringsgrad. Flowcytometri er rutine ved diagnostikk av akutt leukemi hos pasienter som er aktuelle for intensiv introduksjonsbehandling med kurativt siktemål. Det er nå mulig å utføre mer nøyaktige typing av tumorcellene, avhengig av deres immun fenotype av CD19 ekspresjon, CD20, CD5, immunoglobulin lette kjeder og andre antigene markører.

Relevante myeloide markører er CD33, CD13, myeloperoksidase, CD15, CD64, CD41. For å stille diagnosen akutt megakaryoblastleukemi må man ha utført immunfenotyping med væskestrømcytometri og /eller immunhistokjemi (CD61 og/eller CD41 positive blaster).

Monocyttmarkører – er positiv for CD4, CD64, CD14. Granulocytmarkører – er positiv for CD13, CD15, CD133. En sjelden gang uttrykker blastene ingen linjemarkører, akutt udifferensiert leukemi (AUL) og i andre tilfeller samtidig markører som vanligvis regnes som linjespesifikke for både

myeloide og lymfoide (T eller B), mikset fenotype akutt leukemi (MPAL). Disse klassifiseres ifølge WHO 2008 og 2016 i undergruppen akutte leukemier med usikker linjetilhørighet. (8,32)



Bilde 12. Immunfenotyping. Kronisk myelogen leukemi.

Immunfenotyping viser den morfologiske bilde av modne myelogene celler. Den domineres markør CD33 (venstre øvre kvadrant), men ikke CD34 (høyre øvre og nedre kvadranter).

4.3 Molekylærgenetiske undersøkelser.

Det er viktig å undersøke kromosomene som inneholder cellenes arvemateriale (DNA). Endringen i DNA innebærer endringer i strukturen til ett eller flere gener, og betegnes som en gen skade eller en mutasjon. Ulike typer genskader forekommer, for eksempel tap av en bit av et gen, at et stykke av DNA har flyttet seg fra ett gen til et annet, eller at det skjer en utskifting av en liten byggestein i et gen. Det er forandringene i arvematerialet i kreftcellene som kjennetegner de ulike formene for leukemi. Det er også mulig å gjøre en immunfenotype-undersøkelse. (8)

Ved **karyotyping** påvises kromosomforandringer (samme forandring i to eller flere mitoser fra beinmargceller) hos vel halvparten av pasientene med leukemi. Visse cytogenetiske forandringer er assosiert med spesielle morfologiske forandringer. Det finnes kromosomavvik - Philadelphia-kromosom som ble oppdaget i Philadelphia, USA. Philadelphia-kromosomet er et resultat av utveksling av kromosombiter mellom 9 og kromosom 22. Dette prosessen kalles en translokasjon. Ved translokasjon mellom 9 og 22 med BCR/ABL-transkript vil ny gen dannes. 95% pasienter med kronisk myelogen leukemi har denne genet (Ph+).

Ved abnorm eosinofili i beinmargen man ser avvik av kromosom 16 etter translokasjon mellom kromosom 16p og 16q, t(16;16) (p13.1; q22), det ses ved myelomonocytyleukemi.

Molekylærgenetisk finner man unormal fusjonsgenet CBF beta. Ved akutt promyelocytyleukemi (APL) finner man hos de fleste translokasjonen t(15;17) (q24.1; q21.2) som gir fusjonsgenet PML-RARA. En del pasienter med AML med modning av cellene har translokasjonen t(8;21) (q22; q22) som gir leukemi fusjonsgenet AML1-ETO. Hos disse pasientene ses ofte en tydelig oppløring i Golgi-sonen i MGG-preparat av beinmargstryk. (33)

Disse kromosomavvikene er assosiert med en relativt god prognose. Ca 80 % pasienter har full remisjon, og under 35 % får residiv når de behandles med kjemoterapi alene. I tillegg kartlegger man med molekylærgenetiske teknikker enkeltgenmutasjoner som er vist å ha prognostisk betydning.

Kromosomforandringer i leukemicellene på diagnosetidspunktet har stor praktisk betydning for behandling av pasientene. Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon er vanligvis ikke aktuell hos pasienter med noen kromosomavvik fordi prognosen ved kjemoterapi er relativt god. Det er også tvilsomt om særlig eldre pasienter med spesielt kromosomavvik har svært dårlig overlevelse og de har ikke nytte av behandling med kjemoterapi. (8)



Bilde 13. Kronisk myelogen leukemi (KML).

Karyotypisk analyse demonstrerer den unormale Philadelphia kromosom translokasjon (9;22) og den unormale kromosom 9 som resultat fra den translokasjon (piler).

4.4 Cytogenetiske undersøkelser

Cytogenetikk, den delen av genetikken som omhandler sammenhengen mellom kromosomers struktur, oppbygging og funksjon gjennom celledelingen. Genetikk og cytologi, baserer seg på å studere sammenhengen mellom genetiske og cytologiske egenskaper.

Molekylær cytogenetikk gjør bruk av molekylære metoder for å studere kromosomer og kromosomavvik. Fluorescens in situ hybridisering (FISH) studier kan brukes for å få en raskere oversikt over cytogenetiske abnormiteter enn tradisjonelle cytogenetiske undersøkelser.

Hybridisering Fluorescens in situ (FISH) - ny metode for å bestemme plasseringen av det genetiske materialet i cellen opp til de individuelle gener og gensegmenter.

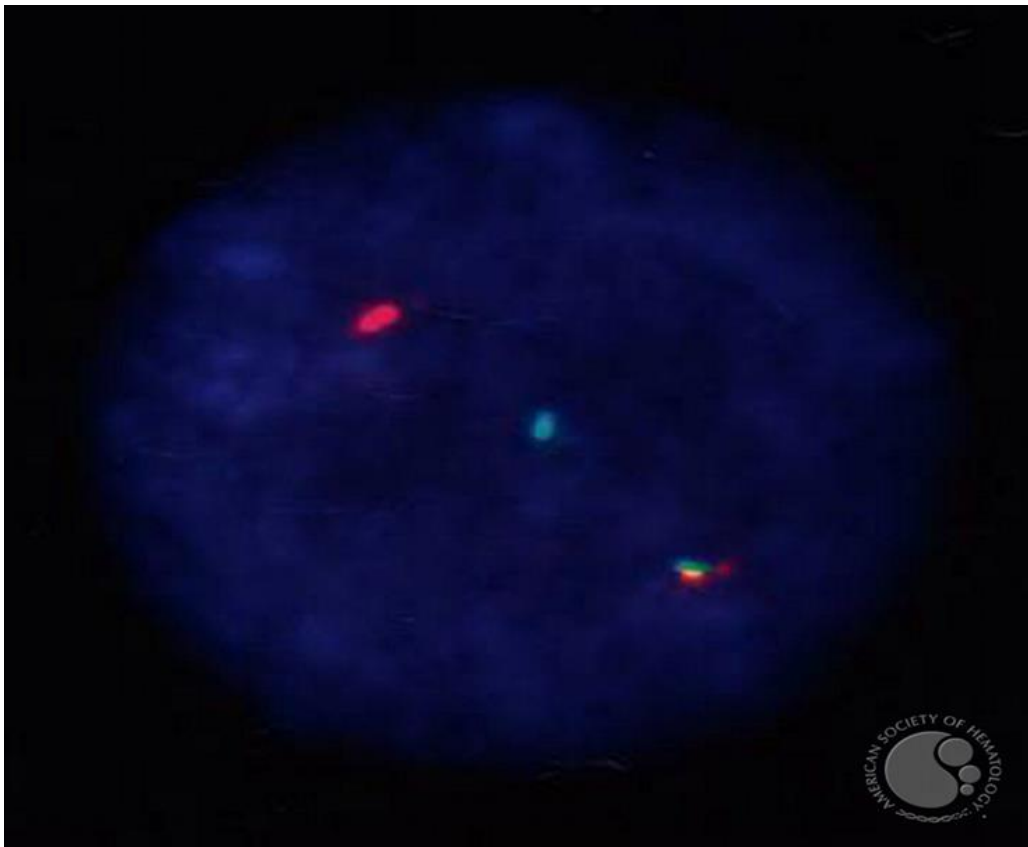
FISH-test bidrar til å identifisere genetiske forandringer som forårsaker leukemi. Testen blir også brukt til å bekrefte diagnosen, og gir ytterligere informasjon om leukemi typen og hensiktsmessigheten av kjemoterapi. (8)

FISH-test utføres på en prøve av pasientens vev ved hjelp av fluorescerende koder som bare binder til spesifikke regioner av kromosomene. Deretter, ved brukes en fluorescerende mikroskop og definerer regioner av kromosomer med fluorescerende prober, og tilstedeværelsen av mulige avvik.

Man kan se translokasjon - overføre kromosom-regionen til en ny posisjon på det samme kromosom eller et annet; inversjon - reversering kromosom region på 180 grader og samtidig opprettholde forbindelser med kromosomet; sletting - tapet av en del av et kromosom; duplisering - dobling kromosom-regionen, noe som fører til et høyt innhold av gen kopier i cellen.

Translokasjon hjelper diagnostisere enkelte typer leukemi og lymfom.

FISH-test har fordel i forhold til standard cytogenetiske tester for å finne kromosomalt avvik.



Bilde 14. Kronisk myelogen leukemi (KML), BCR-ABL1 +

KML. Fluorescens in situ hybridisering (FISH) med rødt signal som markerer ABL-genet på et normalt kromosom 9, blå signal som representerer BCR på en normal kromosom 22, og et kombinert signal (gul, rødt, blå), som viser den BCR / ABL genfusjon på Philadelphia kromosom. (8)

5. Behandling

Akutt leukemi.

Hos barn blir 80-90 % helbredet ved akutt lymfatisk leukemi og 60-70 % ved akutt myelogen leukemi. Voksne med akutte leukemier vil ha mindre muligheter til å bli kurert og sannsynligheten synker jo eldre man er. De yngste voksne har nesten like gode sjanser som barn, mens de fleste over 60 år ikke vil kunne bli kurert.(6)

Ved akutte leukemier kan sykdomsforløpet være stormende. Uten behandling kan sykdommen være dødelig innen uker til noen få måneder. Pasienter med akutte leukemier vil som oftest kunne starte behandling i løpet av åtte kalenderdager fra sykehuset har mottatt henvisningen

Kronisk leukemi.

De fleste med kronisk myelogen leukemi vil ha så godt som normal livslengde og livskvalitet dersom man hver dag tar tabletter med tyrosinkinase-hemmere (TKI). Noen kan utvikle resistens mot tablettene. Det er utviklet flere typer TKI som man da kan skifte til, og leveutsiktene vil fortsatt kunne være gode.

Også mange med kronisk lymfatisk leukemi kan leve med sykdommen uten at den gir plager eller reduserte leveutsikter. Ved sykdom som gir symptomer er behandlingen vanligvis så effektiv at man kan leve med sykdommen i mer enn 10 år, men enkelte undergrupper av sykdommen har dårligere prognose.

Helsedirektoratet oppdatert Nasjonale handlingsprogrammer og nasjonale retningslinjene for blodkreftbehandling. Disse vurderes årlig for oppdatering - utredning, behandling, oppfølging og diagnostikk, av pasienter med maligne blodsykdommer (leukemier).

Cytostatika - er legemidler som hemmer veksten av unormale celler. De er innføres ved intravenøs injeksjon eller oralt som en tablett. Forskjellige form av sykdommen krever behandlingsregime. Ifølge anbefalingene fra Verdens helseorganisasjon, hver en spesialist, er det ulike behandlingsregimer. Den første behandlingen er rettet mot eliminering av ondartede celler. Varighet fastsettes individuelt og er et par måneder. Etter den vellykkede gjennomføring kommer vedlikeholdsbehandling - pasienter administreres den samme dosen av cytostatika i samme mengde. Og den siste behandling - forebyggende kurs. Det løser den resulterende effekt og gir pasienten mulighet for å være i remisjon lengre.

Kroppen kan oppføre seg uforutsigbart og etter passering av en full behandling kan sykdommen komme tilbake. I dette tilfellet har et annet alternativ terapi – benmargstransplantasjon.

Strålebehandling gis ved akutt leukemi dersom det er spredning til sentralnervesystemet, og i noen tilfeller ved allogen stamcelletransplantasjon med myeloablative og forbehandling.

(Figur 13). Bestråling av hele kroppen med fotoner (TBI) kan være del av kondisjoningsregime før allogen eller autolog stamcelletransplantasjon. Oftest gis behandling sammen med eller i tilslutning til CNS-rettet kjemoterapi. Behandling kan innebære en viss kombinasjon av kjemoterapi, strålebehandling, målrettet terapi, i tillegg til støttebehandling og lindrende

behandling etter behov. Suksess av behandlingen avhenger av type leukemi og alderen på pasienten. Hos barn under 15 år, er det fem-års overlevelsesrate større enn 60 til 85%, avhengig av type av leukemi.

Induksjonskjemoterapi å få benmarg remisjon. Standard medikamenter prednisolon, vincristin stoffene. For barn med lav risiko ALL, standard terapi består også vanligvis av tre medikamenter (prednison, L-asparaginase, og vincristin) for den første behandlingsmåneden.

Konsolideringsbehandling (hormon) eller intensive terapi for å fjerne eventuelle gjenværende leukemiceller. Det finnes mange ulike tilnærminger til konsolidering, men det er vanligvis en høy dose, multi-medikamentell behandling som er foretatt for et par måneder. Pasienter med lavt til middels risiko ALL behandles med antimetabolske midler. Pasienter med høy risiko skal ha høyere medikament doser av disse legemidlene, pluss ytterligere legemidler.

CNS-profylakse (forebyggende behandling) for å stoppe den kreft fra å spre seg til hjernen og nervesystemet hos høyrisikopasienter. Standard profylakse kan omfatte bestråling av hodet og / eller medikamenter leveres direkte inn i ryggen.

Vedlikehold behandlinger med cellegifter for å hindre tilbakefall av sykdommen når remisjon er oppnådd. Vedlikeholdsbehandling innebærer vanligvis lavere legemiddeldoser. (17)

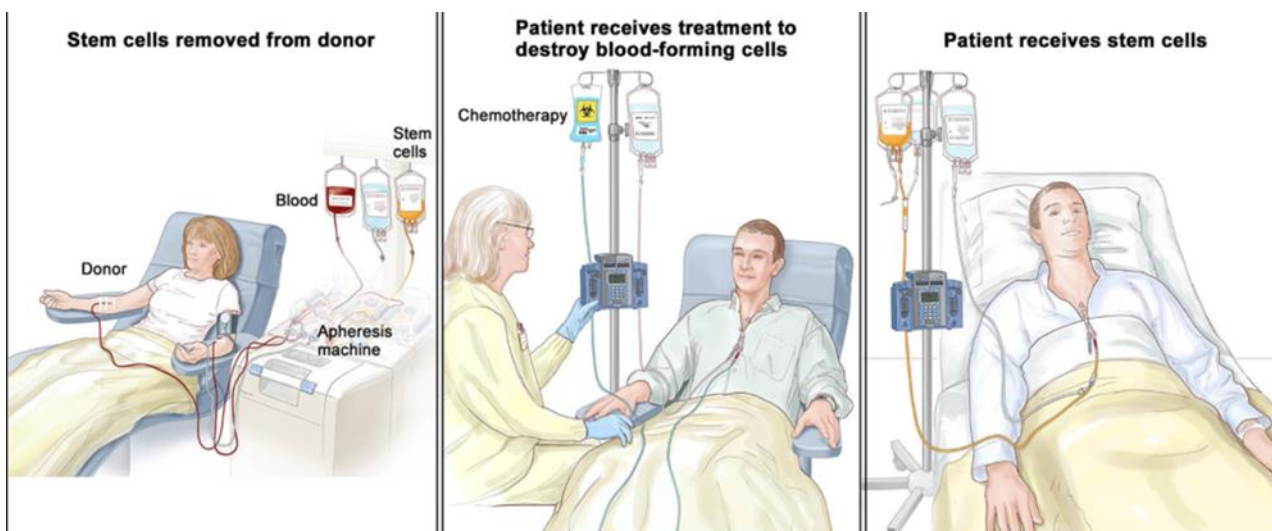
Monoklonale antistoffer: Monoklonale antistoffer, en type immunoglobuliner som har helt lik reaksjonsevne (spesifisitet) fordi de produseres av genetisk identiske celler. Monoklonale antistoffer gjenkjenner spesifikke proteiner (antigener) på cellers overflate og binder seg til disse, slik at de hemmer celledeling og fremkaller celledød.

For noen leukemiformer er det framstilt antistoffer som binder seg til kreftcellene, og er derfor en del av målrettet medikamentell kreftbehandling. Hemmer proliferasjon (cellevekst) og induserer apoptose (celledød) i humane tumorceller.

I leukemi behandling har monoklonale antistoffer enormt potensial. Alle monoklonale antistoffer som brukes i medisinsk behandling har navn som ender på-MAB, for "monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer kan i noen tilfeller benyttes til å fjerne leukemi celler fra benmargen, tatt ut fra pasienter, etter en intens kreftbehandling kan pasienten få sin rensede benmarg tilbake. Rituximab er det første monoklonale antistoff som anvendes i vellykket behandling av forskjellige typer leukemi. Kombinasjon av monoklonale antistoffer har forbedret fullstendig remisjon. Generelt er monoklonale antistoffer godt tolerert, selv om de kan forårsake allergiske reaksjoner og betydelig immunsuppresjon.

Immunterapi er biologisk behandling som stimulerer kroppens eget immunforsvar til å bekjempe kreftsykdommen. Det er to godkjente legemidler i Norge, interleukin-2 og interferon-alfa.

Alternativt kan allogen **benmargstransplantasjon** være hensiktsmessig for høy-risiko eller tilbakefallende pasienter. (1, 2, 31)



Figur 12 Stamcelletransplantasjon.

Stamcelletransplantasjon fra donor gjenoppretter dannende av stamceller hos personer som har hatt ødelagt dette på grunn av leukemi.

Allogen stamcelletransplantasjon med myeloablative forbehandling muliggjør en maksimalt kraftig behandling med cytostatika, eventuelt i kombinasjon med helkroppsbestråling. Behandlingen innebærer at man fjerner pasientens egen benmarg, og erstatter denne med nye blodproduserende stamceller fra en vevstypesforlikelig donor. Hematopoietiske stamceller overføres fra et individ som vanligvis er vevstypesidentisk, men for øvrig genetisk forskjellig fra pasienten. Behandlingen kan helbrede ellers uhelbredelige typer leukemi, men den er så kraftig at den er forbundet med mye plager, og det er en risiko for at pasienten kan dø av komplikasjoner. (Figur 13) (1,2, 5, 31)

6. Forskning innen leukemi

Akutt myelogen leukemi har for eldre pasienter lenge vært ensbetydende med kort levetid fra diagnose til død. Nye forskningsresultater gir håp om et lenger liv. I ett av prosjektene undersøker vi hvordan immunsystemet vårt reagerer ved AML, mens i et annet prosjekt studerer vi hvordan endotelceller eller blodkarceller i beinmargen påvirker leukemicellene. Til sammen håper vi at resultatene våre vil føre forskningen for bedre AML-behandling noen skritt videre, sier professor Bruserud ved Universitetet i Bergen.

En anti-kreft vaksine laget av en leukemi pasientens egne celler kan dramatisk øke sjansen for langsiktig overlevelse mot den dødelige sykdommen, viser en ny studie. Pasienter med akutt myelogen leukemi - en av de mest aggressive blodkreft- må gjennomgå intens kjemoterapi for å slå tilbake sykdommen. Og da de nesten alltid tilbakefall innen et par år, forklarte seniorforsker Dr. David Avigan. Han er sjef for hematologisk onkologi og direktør for Kreft vaksine-programmet ved Beth Israel Deaconess Medical Center i Boston. Men en håndfull av leukemi pasienter har vært i remisjon i nesten fem år nå, takket være en ny vaksine laget av en blanding av leukemi celler og immunceller hentet fra sine egne kropp.

Forskere fra Senter for forskning svulster Fred Hutchinson i Seattle funnet måten å øke antitumor-aktivitet av immunceller enn oppnådd nesten 100% effekt i behandling av mennesker som tidligere betraktet dødssyke, for etter et par uker med en ny behandling i 27 av 29 pasienter benmarg-analyse viste fullstendig fravær av ondartede celler.

En anti-kreft vaksine laget av en leukemi pasientens egne celler kan dramatisk øke sjansen for langsiktig overlevelse mot den dødelige sykdommen, viser en ny studie.

Pasienter med akutt myelogen leukemi - en av de mest aggressive blodkreft - må gjennomgå intens kjemoterapi å slå tilbake sykdommen. Og da de nesten alltid tilbakefall innen et par år, forklarte seniorforsker Dr. David Avigan. Han er sjef for hematologisk onkologi og direktør for Kreft vaksine-programmet ved Beth Israel Deaconess Medical Center i Boston.

Noen leukemi pasienter har vært i remisjon i nesten fem år nå, takket være en ny vaksine laget av en blanding av leukemi celler og immunceller hentet fra sine egne kropp.

Nøkkelen i den nye behandlingen er å identifisere et molekyl som er unikt for overflaten av kreftcellene og så bruke kroppens immunforsvar til å drepe disse cellene.

Forskerne tror at kroppen selv er i stand til å revitalisere immunsystemet med friske T-lymfocytter og B-celler etter et par måneder, men pasientene fikk likevel beinmargstransplantasjoner for å være sikre på at et friskt immunsystem skulle gro tilbake. (26)

Et team fra "University of Pennsylvania's Abramson Cancer" og fra "The Perelman School of Medicine", har nylig presentert svært gode resultater for behandling av pasienter med avansert leukemi. 27 av 29 pasienter som fikk en bestemt medisin, opplevde enten at sykdommen forsvant helt, eller at den gikk i remisjon. (28)

7. Referanser

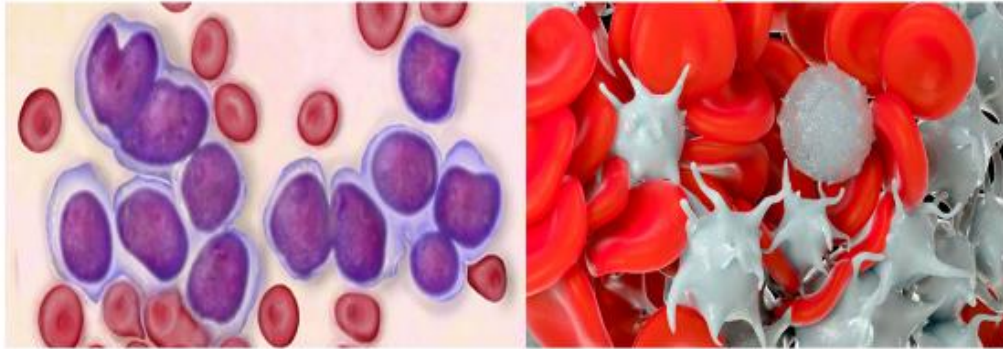
1. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/aml-stem-cell-transplant>
2. <https://www.esciencecentral.org/journals/properties-of-the-bone-marrow-stromal-microenvironment-in-adult-patients-with-acute-lymphoblastic-leukemia-before-and-after-allogeneic-transplantation-of-hematopoietic-stem-cells.2329-6917.1000153.php?aid=36362>
3. <https://www.omicsonline.org/searchresult.php?keyword=Chronic+myeloid+leukemia>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28380315>
5. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/safer-stem-cell-transplant>
6. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/pediatric-genomics-hp-pdq>
7. <https://www.thermofisher.com/no/en/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/cell-signaling-pathways/hematopoiesis-pluripotent-stem-cells.html>
8. Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM. *Hematology Clinical principles and applications*. Fourth Edition. St Louis, 2012, Elsevier Saunders
9. Landau, D. A. & Wu, C. J. *Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics*. *Genome Med.* **5**, 47 (2013). (Hentet 2016.04. 16) Tilgjengelig fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731665?dopt=Abstract&holding=npg>
10. <https://www.cancer.gov/types/leukemia>
11. Rawstron, A. C. *et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia*. *N. Engl. J. Med.* **359**, 575–583 (2008). (Hentet 2017.05.10) Tilgjengelig fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687638?dopt=Abstract&holding=npg>
12. <http://www.haematologica.org/content/95/2/293#ref-7>
13. <https://askhematologist.com/2016/07/28/large-granular-lymphocytic-leukemia/>
14. <http://www.medical-labs.net/lymphocytes-variation-813/>

16. <http://www.medical-labs.net/prolymphocytic-leukemia-pll-3272/>
17. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1315226#t=article>
18. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-aml/immunfenotyping>
19. Cancer in Norway 2009: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2011. Tilgjengelig fra: http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2009/Cancer_in_Norway_2009_trykkversjonen_for_web.pdf
20. <http://oncolex.no/PROSEDYRER%20ONCOLEX/DIAGNOSTIKK/Leukemi%20ALL?lg=print>
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638669>
22. www.medscape.com/viewarticle/561111
23. <https://www.saintfrancis.com/.../fish-analysis-chronic-lymphocyt...>
24. <http://forskning.no/aldring-medisiner-kreft/2011/05/nytt-hap-leukemiens-sorte-far>
25. <http://www.everydayhealth.com/leukemia/treatment/therapeutic-vaccine-shows-game-changing-promise-against-leukemia/>
26. <http://forskning.no/content/genterapi-kurerer-leukemi-pa-atte-dager>
27. <https://www.newscientist.com/article/mg21729104.100-gene-therapy-cures-leukaemia-in-eight-days/?cmpid=RSS%252525257CNSNS%252525257C2012-GLOBAL%252525257COnline-news>
28. <https://www.icej.no/content/medisinsk-gjennombrudd-i-forskning-paa-leukemi>
29. <http://www.healthline.com/health/preleukemia-symptoms#symptoms1>
30. <http://meddev.uio.no/elaring/fag/anatomi/dlophp5/hematologi/index.php?articleID=1767>
31. <http://www.mednat.org/cancro/Oriol.pdf>
32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062400>
33. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-aml/cytogenetiske-unders%C3%B8kelser>

34.

<http://imagebank.hematology.org/collection/list/#selectedFacetIds=3|54|103|215|131|134|723|735|58|752|753|80|83|101|117|736|73|728|733|739|742|744|737|88|152|740|734|743> |

Vedlegg 1. Power Point presentasjon av leukemi til forelesing (lysbilder)



1

Leukemi, blodkreft, er fellesnavnet på en gruppe ondartete blodsykdommer som kommer fra umodne og modne hvite blodceller – leukocytter. Blodkreftcellene kommer opprinnelig fra benmargen.

Ved leukemi skjer det en ukontrollert vekst av hvite blodceller og/eller forstadier av disse i benmargen. Det fører til at cellene ikke modnes som de skal. Leukemicellene fortrenger eller hemmer veksten av de andre cellene i benmargen som dermed ikke produseres som normalt. Leukemi deles inn i akutte og kroniske former og etter hvilken celletype som er utgangspunktet for kreftcellene - forstadier til granulocytter og forstadier til lymfocytter. Den første leukemitypen kalles myelogen og den andre lymfatisk. (1, 19)

Det finnes fire hovedtyper av leukemi:

- Akutt myelogen leukemi - AML
- Kronisk myelogen leukemi - KML
- Akutt lymfatisk leukemi - ALL
- Kronisk lymfatisk leukemi - KLL

2

Utbredelse og førekomst av leukemier

I 2012 var det i Europa 82 300 nye tilfeller med leukemi, en kreftsykdom som påvirker cellene i benmargen.¹ Det finnes flere typer av leukemi. De inndeles blant annet etter hvor hurtig sykdommen utvikler seg. **Akutt leukemi** progredierer raskt, mens **kronisk leukemi** har en langsommere sykdomsprogresjon.

Leukemier kan også grupperes etter hvilke typer blodceller som er syke, det vil si, lymfoide celler eller myeloide celler. De er opphav til ulike blodceller.

Leukemi som utvikler seg ut i fra lymfoide celler kalles lymfatisk leukemi. Når utgangspunktet er myeloide celler brukes betegnelsen myelogen (eller myeloid) leukemi. De fire vanligste typene leukemi er **akutt lymfatisk leukemi (ALL)**, **akutt myelogen leukemi (AML)**, **kronisk lymfatisk leukemi (KLL)**, og **kronisk myelogen leukemi (KML)**.

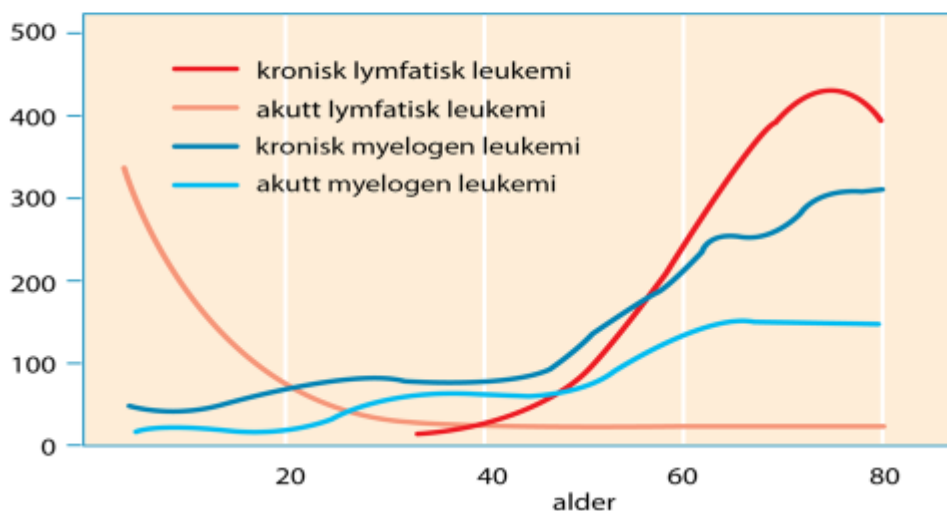


Tabell 1. Antallet mennesker som får forskjellige typer leukemi fordelt på alder.

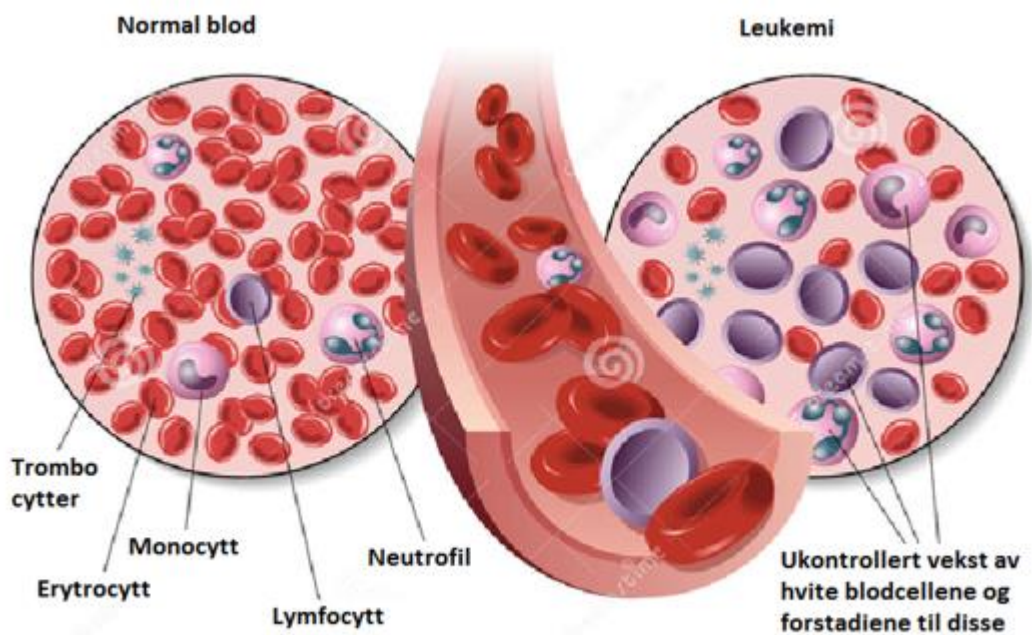
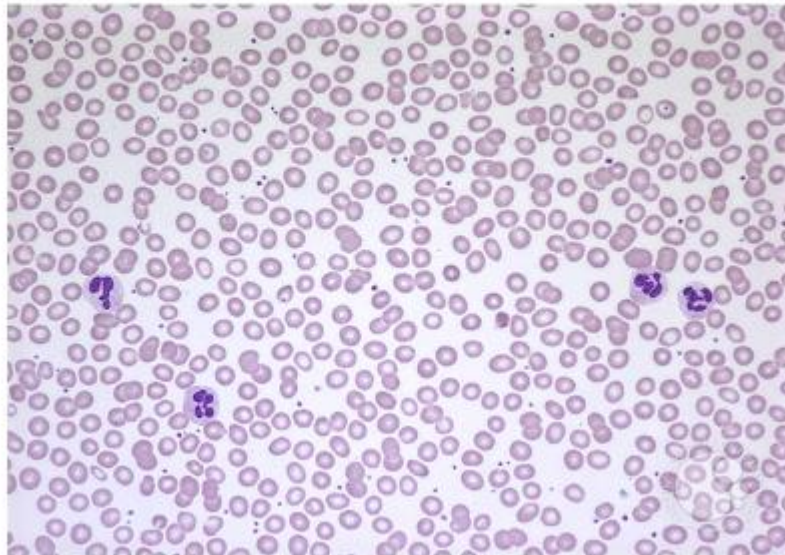
Når det gjelder hvilken type leukemi som er vanligst det er variasjon mellom aldersgruppen. Akutt lymfatisk leukemi den vanligste hos barn. Hos voksne er KLL og AML vanligst. Kronisk lymfatisk leukemi er vanligst hos pasientene over 35 år gamle.

Det er liten kjønnsforskjell i utbredelsen av leukemi, med unntak av for kronisk lymfatisk leukemi, som angriper menn dobbelt så ofte som kvinner. (7,11,17)

antall tilfeller



Normal blodutstryk (1)
Granulocytter som sirkulerer i blodet. Perifert blod
40x



Akutt myelogen leukemi



7

Det brukes to ulike klassifikasjonssystemer: WHO og FAB. I praksis overtar WHO-klassifikasjonen også i Norge. Begge bygger på morfologisk undersøkelse av blod- og benmargsutstryk, men i WHO-klassifikasjonen legges det i tillegg vekt på cytogenetiske, molekylærgenetiske, flowcytometriske og kliniske funn.(1,12,16,20)

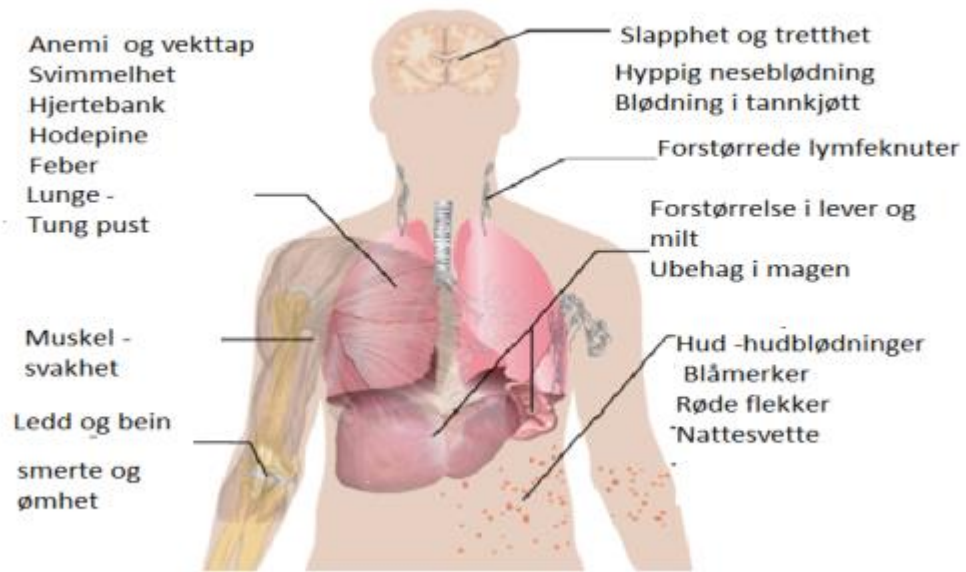
Table 2 | **French-American-British (FAB) classification of AML**

FAB subtype	Description	Comments
M0	Undifferentiated	Myeloperoxidase negative; myeloid markers positive
M1	Myeloblastic without maturation	Some evidence of granulocytic differentiation
M2	Myeloblastic with maturation	Maturation at or beyond the promyelocytic stage of differentiation; can be divided into those with t(8;21) AML1-ETO fusion and those without
M3	Promyelocytic	APL; most cases have t(15;17) PML-RAR α or another translocation involving RAR α
M4	Myelomonocytic	
M4 _{Eo}	Myelomonocytic with bone-marrow eosinophilia	Characterized by inversion of chromosome 16 involving CBF β , which normally forms a heterodimer with AML1
M5	Monocytic	
M6	Erythroleukaemia	
M7	Megakaryoblastic	GATA1 mutations in those associated with Down's syndrome

AML1, acute myeloid leukaemia 1; APL, acute promyelocytic leukaemia; PML, promyelocytic leukaemia; RAR α , retinoic-acid receptor- α . Modified from REF.65.

8

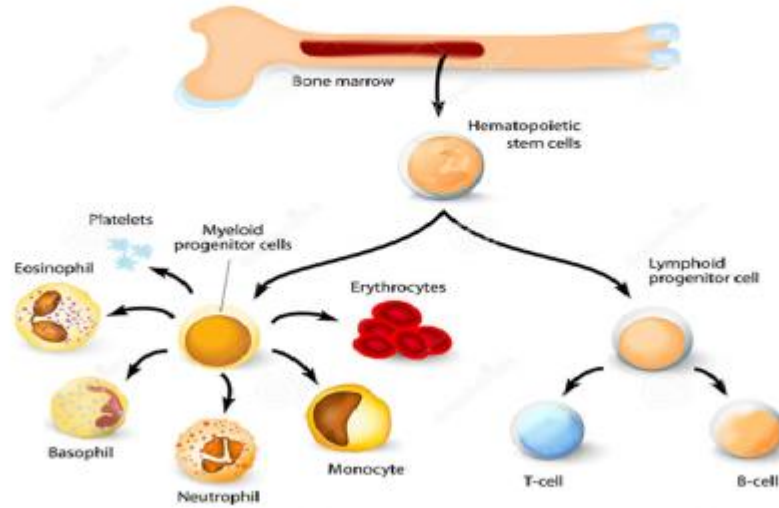
Leukemi symptomer



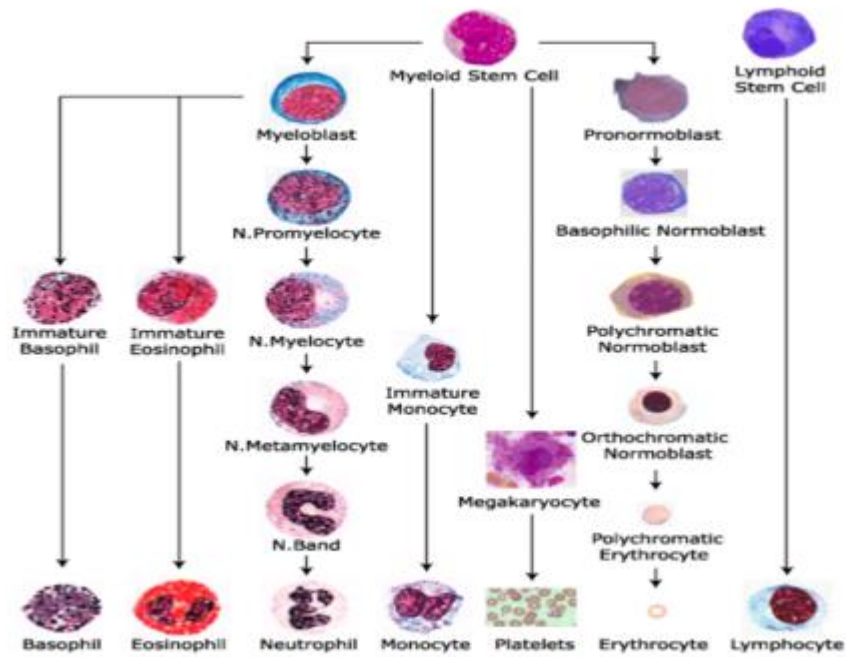
9

Hematopoese

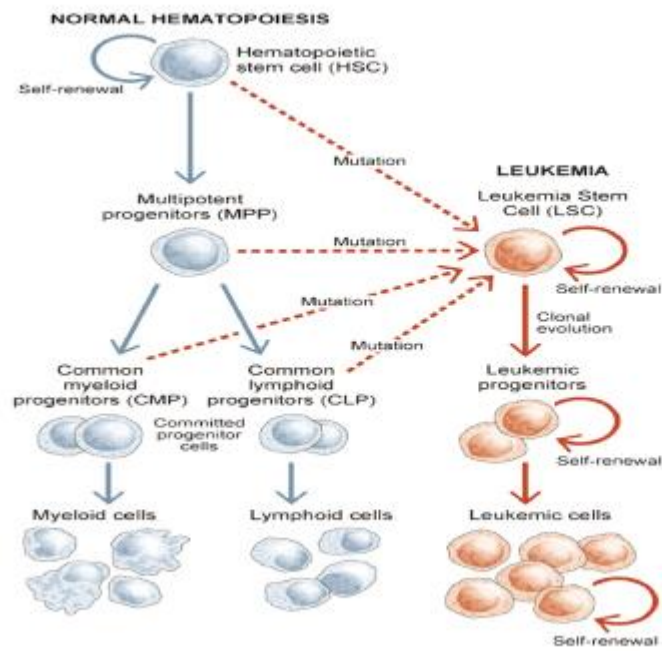
Produksjon og utvikling av blodceller i organismen. Stamceller i benmargen modnes til de ulike blodcellene gjennom hematopoesen. Hematopoetiske stamceller deler seg og danner to cellelinjer – myeloide og lymfoide celler. (1)



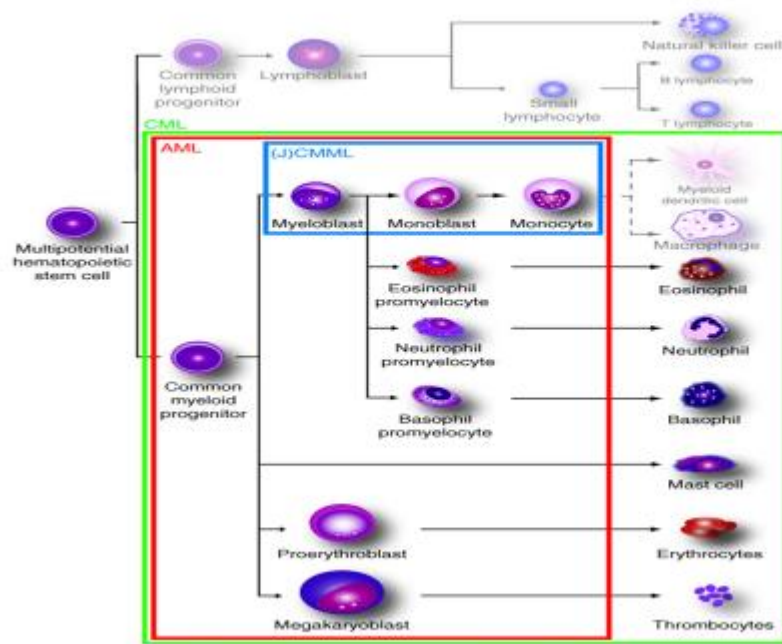
10



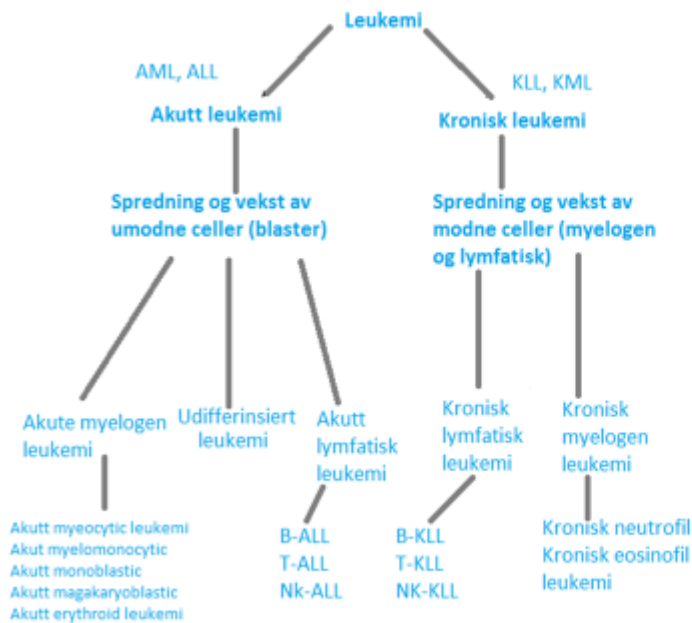
11



12



13

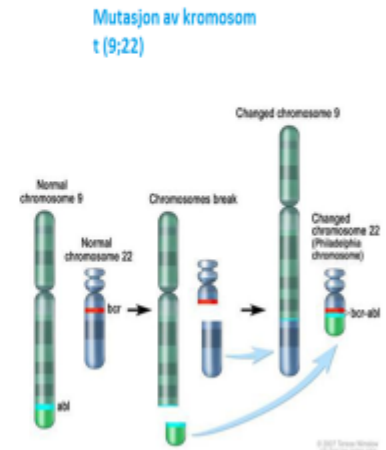
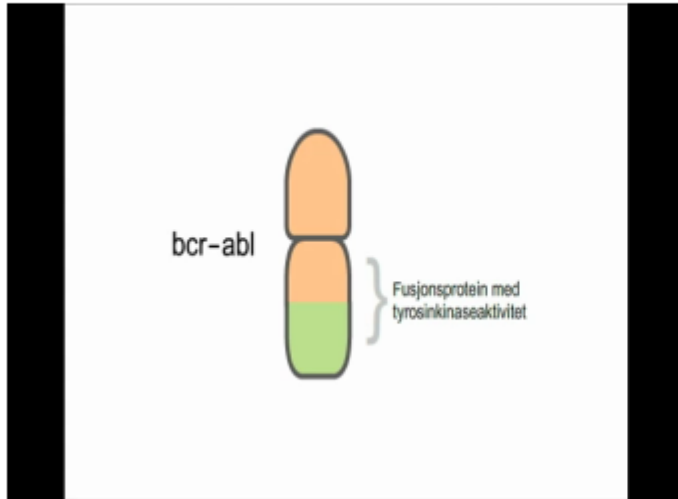


Leukemier er klassifisert etter celletypen de er utviklet fra (myelogen eller lymfatisk), samt av hvor fort den leukemi vokser og utvikler seg (akutt og kronisk). Selv om disse sykdommene har en felles opprinnelse, de er alle forskjellige i sine tegn og symptomer, hvordan de går og hvordan de blir behandlet.

Akutt leukemi oppstår fra unge umodne "blast" celler, myeloblast eller lymfoblast. Disse akutte leukemiceller er ikke-funksjonelle og ikke fungerer som normale celler. De fortrenger de normale cellene i benmargen, noe som fører til en reduksjon i antall nye normale celler laget i margin. Uten behandling vil akutt leukemi utvikle seg raskt. I kronisk myelogen leukemi hvite blodceller fungerer nesten normalt, men tellingene bli så høy at de fortrenger produksjonen av andre celler slik som røde blodlegemer. I kronisk lymfatisk leukemi, er for mange lymfocytter som ikke fungerer normalt. Disse unormale celler forstyrrer arbeidet av normale lymfocytter i marg og lymfeknuter og svekker kroppens immunsystem. Over tid, både KML og KLL har potensial til å bli aggressive akutt leukemi. (1,6)

14

Kromosomforandringer i KML. Philadelphia – kromosom (Philadelphia, USA, hvor kromosomvarianten ble beskrevet) er et resultat av utveksling i kromosom biter mellom kromosom 9 og kromosom 22. Det dannes BCR-ABL genkompleks. Denne prosessen kalles en balansert translokasjon, det involveres nesten like store fragmenter fra kromosomene 9 og 22 . 95% av pasienter med kronisk myelogen leukemi har Philadelphia kromosom og det er vanlig årsak til mange former av leukemi. Frå dette kromosom utgår et enzym- tyrosinkinase. Ved behandling gis tyrosinkinase-aktivitet hemmere (TKI). (1,8)



15

Klassifikasjon av leukemi - blodutstryk

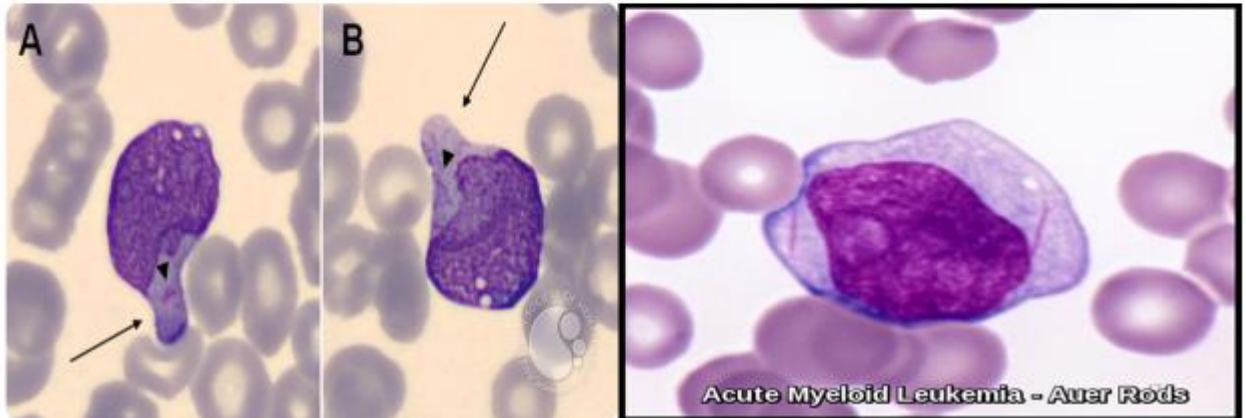
<p>Akutt lymfatisk leukemi (ALL) ALL utvikles fra lymfocide celler og vokser raskt. ALL er den vanligste typen leukemi hos barn, men den forekommer også hos voksne.</p>	<p>Akutt myelogen leukemi (AML) AML utvikles fra myelocide celler og vokser raskt. AML forekommer både hos barn og voksne.</p>	<p>Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) KLL utvikles fra lymfocide celler og utvikler seg vanligvis langsomt. KLL rammer først og fremst personer over 55 år. Sykdommen er sjelden hos barn.</p>	<p>Kronisk myelogen leukemi (KML) KML utvikles fra myelocide celler og vokser vanligvis langsomt unntatt ved langt kommet sykdom. KML rammer først og fremst voksne.</p>

16

Kategori: Akutt myelogen leukemi - Akutt myelogen leukemi med genetiske avvik (10)

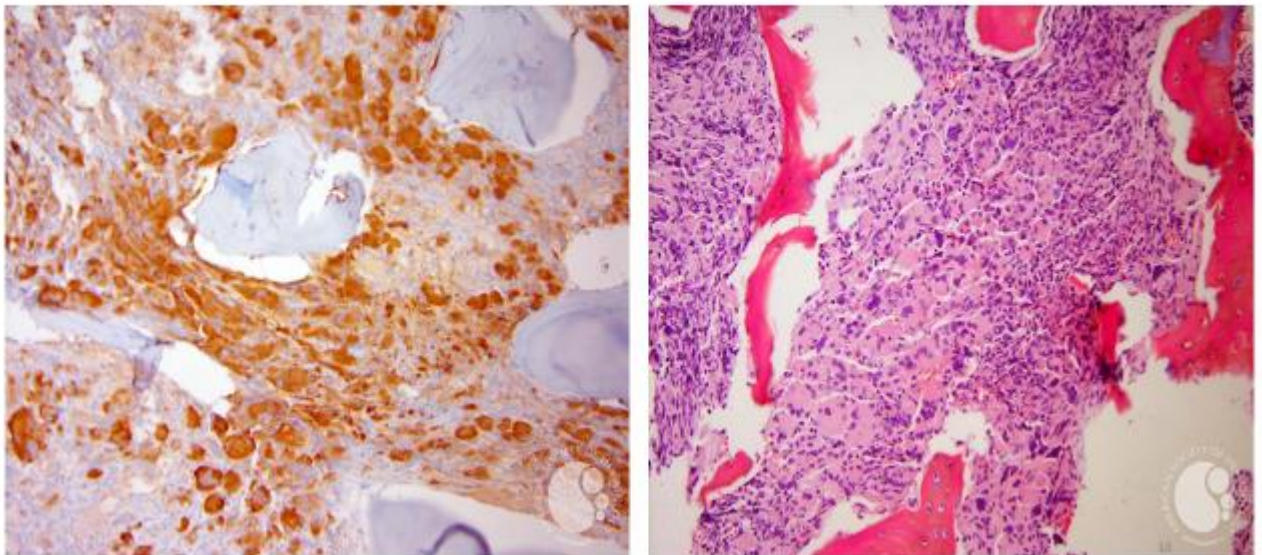
En 75 år gammel mann med en diagnose på kronisk myelomonocytisk leukemi. AML utviklet seg med asteni og forverrende cytopenier. Utstryk av perifert blod viste 35% blastceller med økt kjerne/cytoplasma-forhold og en eller flere nucleoli. En høy andel av blastceller viste en hånd-spel morfologi, kjennetegnet ved en cytoplasmatisk hale som strekker seg ut fra den ene pol av kjernen (A og B, piler) og skjuler noen fiolett farge (azurofile) granuler og Auer staver (A og B, pilhoder).

Benmargaspirat viste 34% blastceller med lignende morfologi (Auer staver). Cytometri-analyse bekreftet et økt antall myeloblasts. Hånd spill-celler er blitt beskrevet for det meste leukemier, også i akutt lymfoblastisk leukemi, T-cellelymfom, og multippelt myelom. Håndspeil morfologi vanlig observeres i akutt myelogen leukemi. (10)



AML - Akutt myelogen leukemi - Blandet fenotype akutt myelogen leukemi med Downs syndrom.(4)

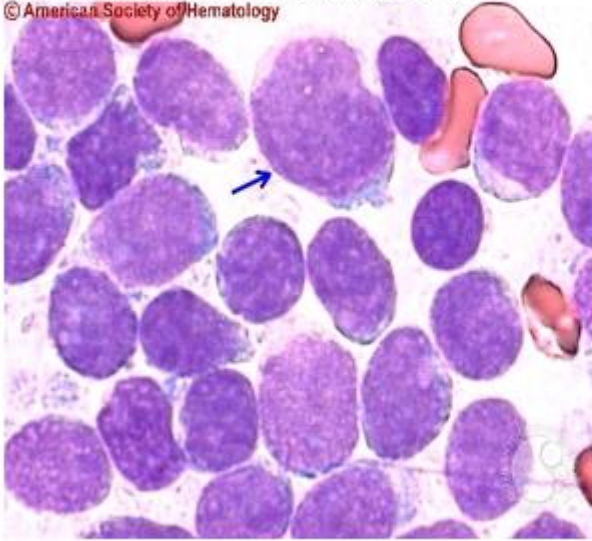
Immunfarging (brun farge- leukemi celler) av benmarg fra et barn med Downs syndrom som i løpet av spedbarnsalder hadde forbigående unormale myelopoese som senere utviklet til myelogen (megakaryoblastic) leukemi. Benmarg 40x. (10)



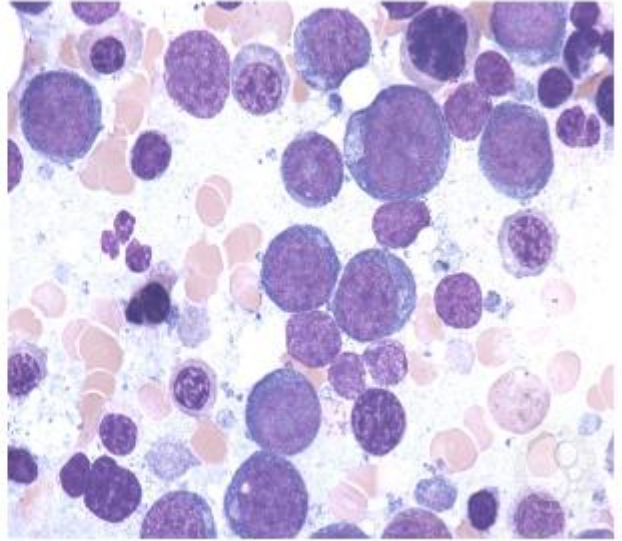
AML - Akutt myelogen leukemi.

Akutt Biphenotypic leukemi. Selv om de fleste av cellene er små, finnes sporadiske store celler (pil), med store kjerner promonocyter og et fint granulert cytoplasma og vakuoler Benmarg 100X⁽¹⁰⁾

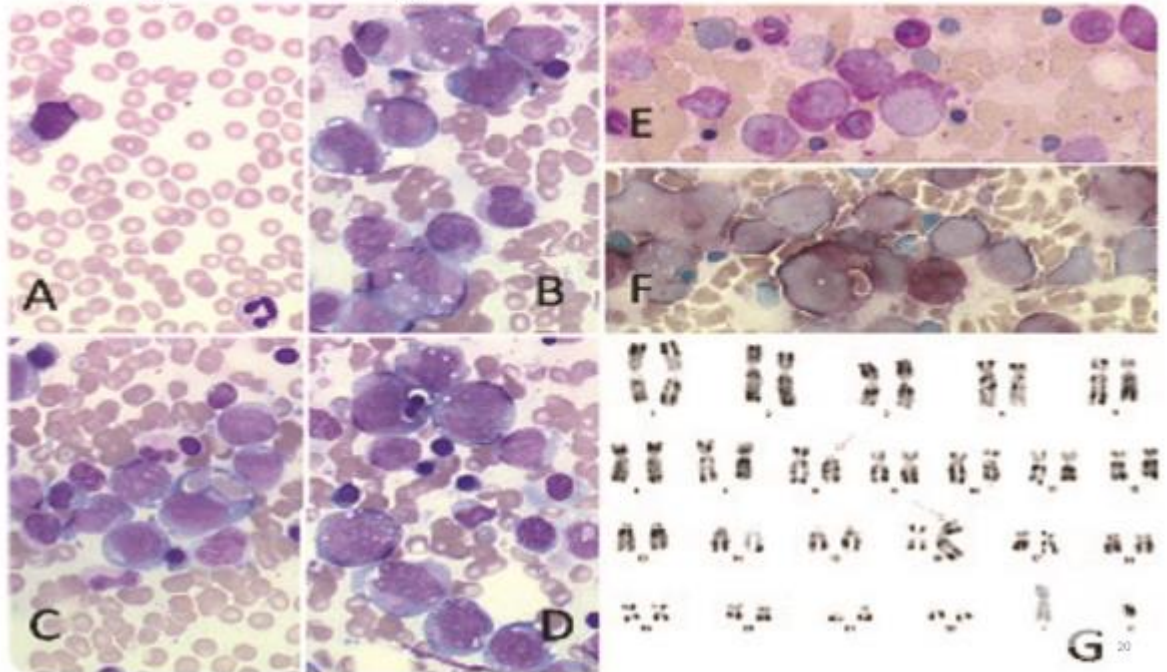
© American Society of Hematology



AML - Akutt myelogen leukemi - Akutt erythroide leukemi. Utstryk av benmargen viser en stor økning i pronormoblasts. Forløper celler av myelogen cellerekke. Benmarg biopsi 100x



Akutt myelogen leukemi med genetiske avvik.



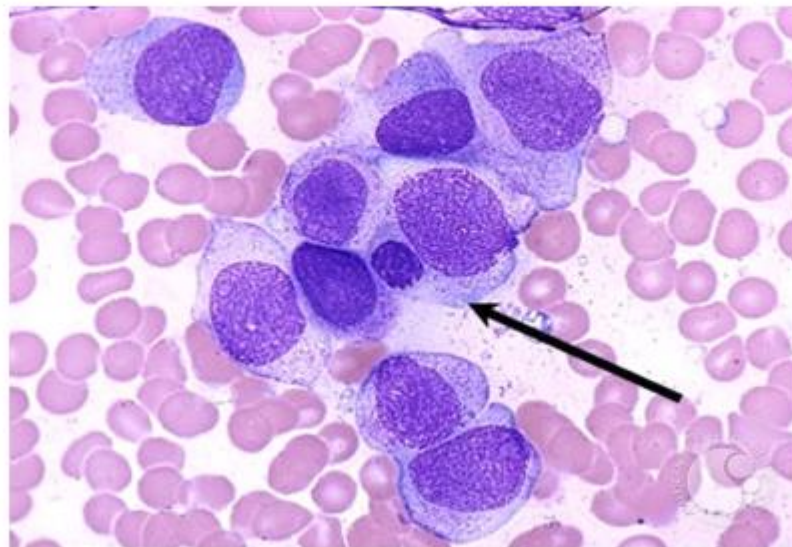
Akutt myelogen leukemi med genetiske avvik. (bilde side 20)

En 23 år gammel mann uten sykdomshistorie presenteres med brutale smerter i bein og nattesvette. Observasjon av et blodutstryk viste 9% gigantiske blaster (A) med en uregelmessig kjerne og cytoplasmiske granuler. Antall hvite blodceller er ofte økt. Spesielt benmargsutstryk domineres av umodne celler (myeloblaster) En benmargsprøve viste en hypercellular marg med overskudd av blaster 36% (B) og erythrophagocytosis (C, D). Cytokjemiske farging viste butyrat og myeloperoksidase-aktivitet positivt (E, F). Karyotypen (beskrivelse av kromosomer i en celle) var translokasjon (8; 16) (G), som ble bekreftet ved fluorescens in situ hybridisering analyse (FISH). I kreftgenetikken translokasjon betyr en forflytning av et kromosomsegment fra et kromosom til et annet. Akutt myelogen leukemi (AML) med t (8; 16) finnes hos både barn og voksne. Denne saken illustrerer viktigheten av å diagnostisere erythrophagocytosis sammen med myeloperoksidase (Histokjemisk farging), butyrat positivitet (cytokjemiske farging analyse) og genetiske avvik i kromosomer 8; 16.

21

AML - Akutt myelogen leukemi - Akutt monocytic / blastiske leukemi

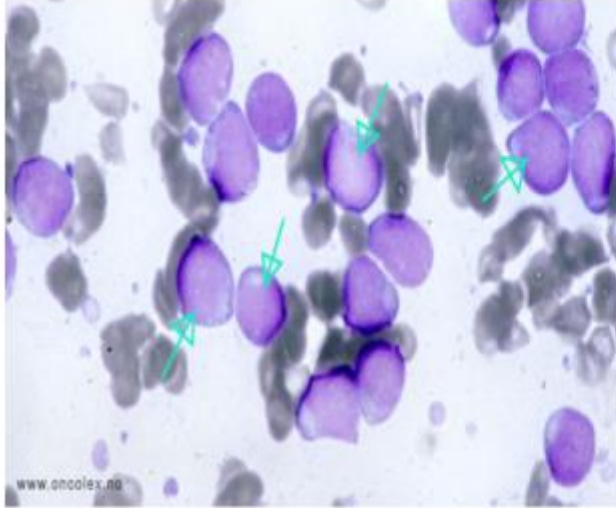
Monocytisk element (pil), som viser erythrophagocytosis av en rød celle forløper. Dette fenomen er karakteristisk for monocytiske leukemier med t (8; 16) (p11, p13). De danner celleflak og grupper av leukemiceller. Perifert blod 100x. (4)



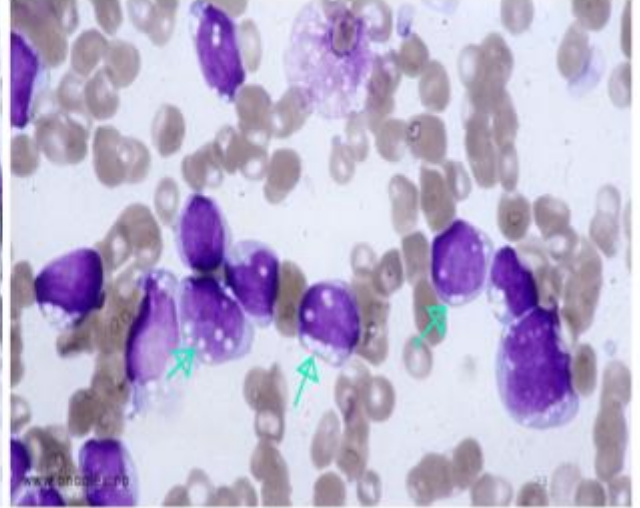
22

Akutt lymfatisk leukemi ALL, L1.

Benmarg biopsi fra pasient med ALL, L1. Blaster med meget sparsom cytoplasma. ALL deles inn i 3 undergrupper (L1-L3). Gruppeinndelingen bygger på morfologisk undersøkelse etter FAB-klassifikasjon av blod og benmargsutstryk, og støttes av immunfenotyping, cytogenetiske og molekylærgenetiske undersøkelser, samt kombinasjoner av disse teknikker. (10)

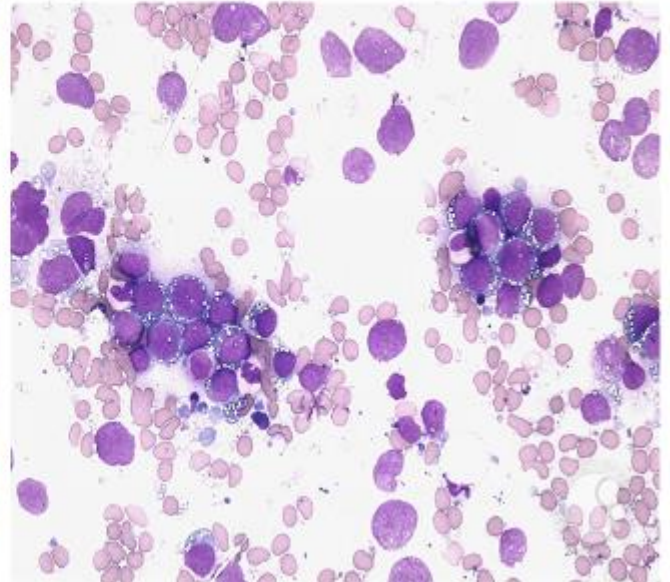
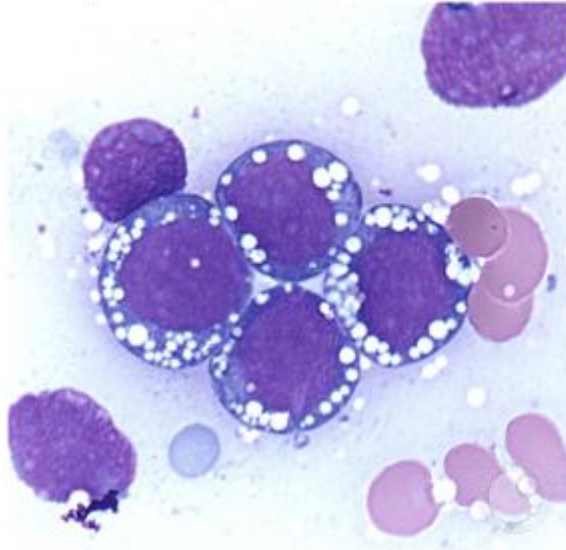


Akutt lymfatisk leukemi. Benmarg fra pasient med ALL, L2. Blaster med relativt rikelig, og i dette tilfellet også vakuoler, i cytoplasma. Cytokjemisk farging og immunfenotyping er nødvendig for å avklare linjetilhørighet og modenhetsgrad. Vakuoler i cytoplasma gir differensialdiagnostiske problemer overfor L3, men cytoplasma er mindre basofilt ved L2.

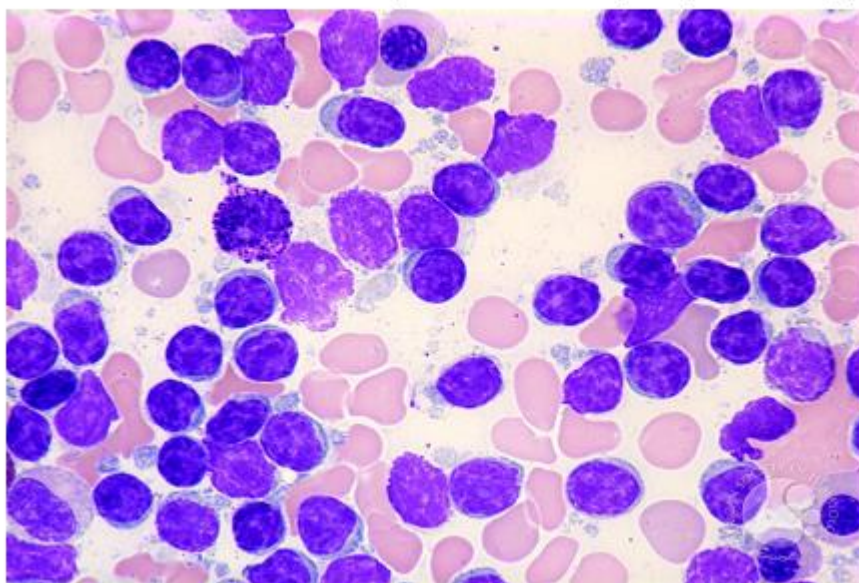


ALL – Akutt lymfatisk leukemi, ALL3. Meir modne B-cell neoplasmer - Burkitt Lymphoma.

Store blaster, basophilic liknende celler med dypt blått vakuolisert cytoplasma, med store kjerner, cellene ligger sammen og danner klumper og flak. Vakuoler i cytoplasma veldig typisk i ALL. Denne typen leukemi er meget hurtigvoksende og behandlingen bør oftest startes innen ett døgn. Perifert blod 100x (10)

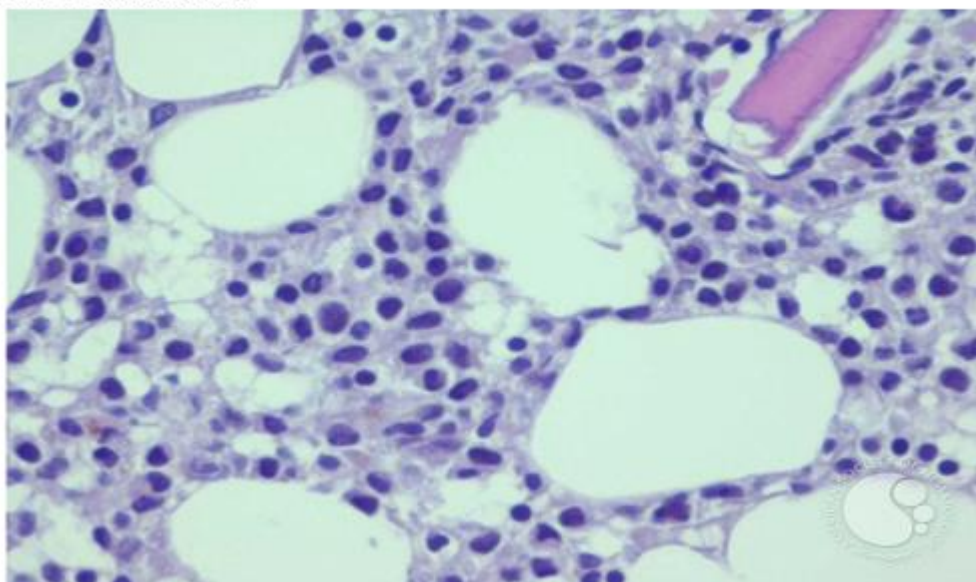


KLL - Kronisk lymfatisk leukemi - Moden B-celle svulster - Lav-gradig B-cellelymfom
Klassisk "brostein" utseende av den lymfoide nukleære kromatin er veldig typisk for kronisk lymfatisk leukemi. Den kondenserte kromatin i store kjerner av de modne lymfocytter er veldig tydelig Blod 100x⁽¹⁰⁾



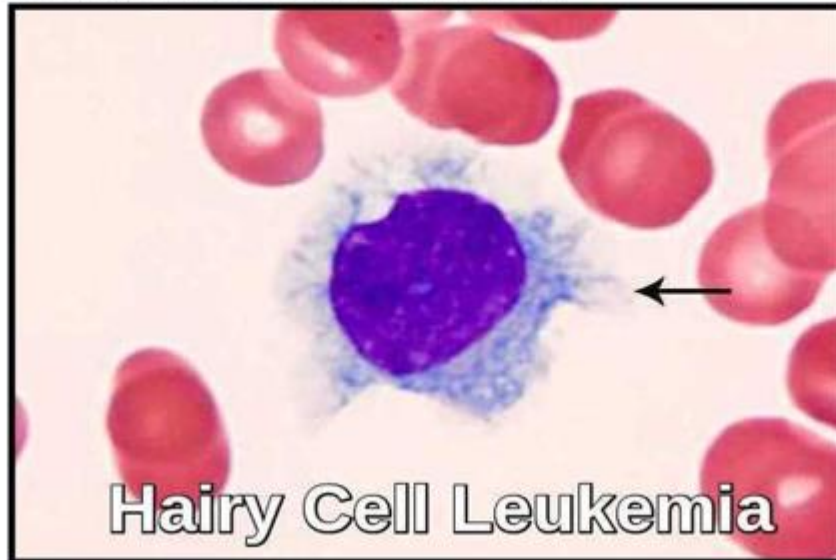
25

KLL. Kronisk lymfatisk leukemi- lymfom: Moden B-celle svulster > Hårceleleukemi
Et bilde av benmargsbiopti i hårceleleukemi: marg ser ut til å ha en diffus infiltrat av små lymfoide celler med rikelig cytoplasma og stor mørk kjerner. Cellene har mellomrom mellom dem, det er gir dem den klassiske "steke egg utseende". Benmarg 100x⁽¹⁰⁾



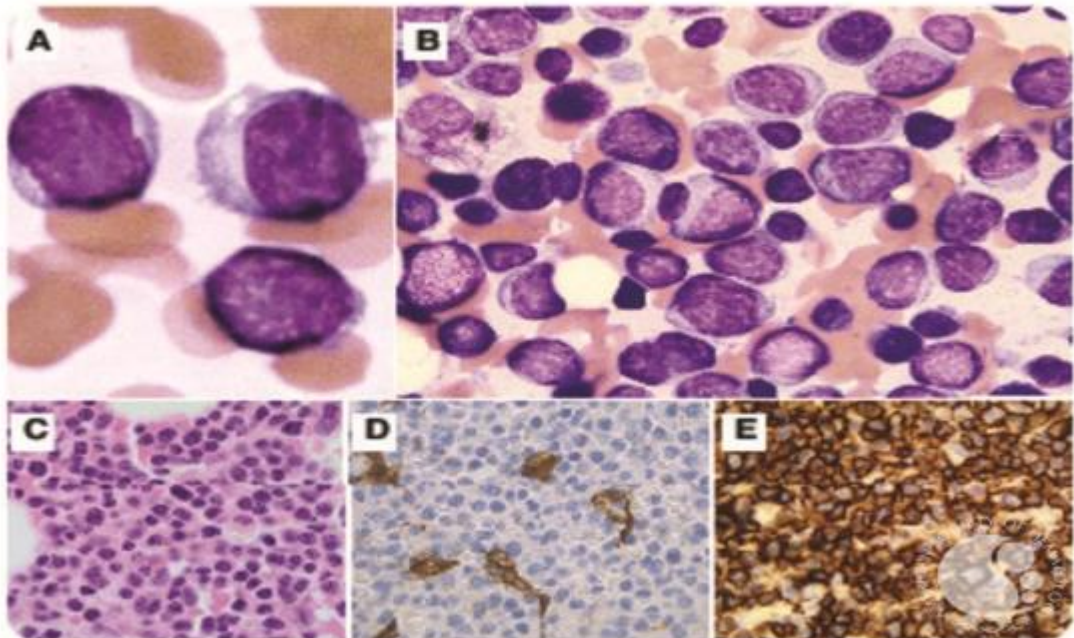
26

KLL - Kronisk lymfatisk leukemi. Typisk er at cellene som infiltrerer benmargen og kommer ut i blodet har hårlignende utløpere på celleoverflaten. De har et karakteristisk utseende med rund, oval eller nyreformet kjerne med relativt finkornet kromatinstruktur. Cytoplasmaet er blågrått og rikelig med uskarp «hårete» avgrensning. Hårceleleukemi en langsomvoksende B-celle proliferativ sykdom. [10]



27

KLL - Kronisk lymfatisk leukemi. Moden B celle leukemi.



KLL, Kronisk lymfatisk leukemi, Moden B-celle leukemi. (Bilde side 28)

En 63-år gammel kvinne presenteres med økende tretthet over 2 måneder. Blodprøve viste lave hemoglobin 8,8 g /dl. En benmargs biopsi viser diffus infiltrering av mononukleære celler som viser dispergert kromatin, høy cytoplasma/kjerne-forhold (A og B; opprinnelig forstørrelse x 100; Mai- Grünwald-Giemsa(MGG) farge).

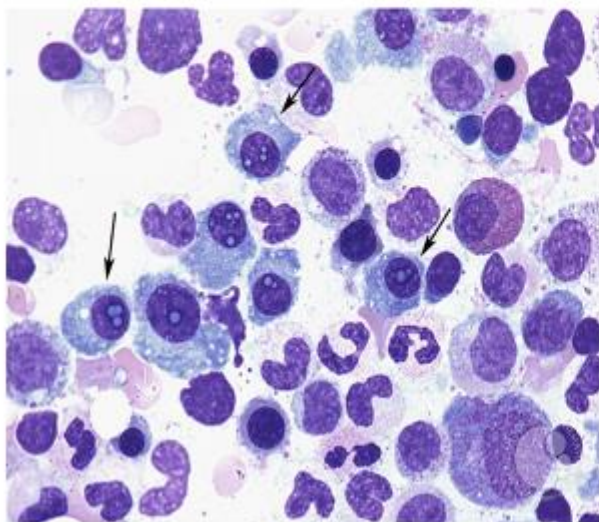
Immunhistokjemi på benmargsbiopsi (C; opprinnelig forstørrelse x 40; hematoxylin og eosin farging) viste unormale celler som var positive for CD138 (E; opprinnelig forstørrelse x 40; CD138 immunfarging), tumor celler positive for CD117, (D; opprinnelig forstørrelse x 40; CD34 immunfarging).

En delesjon av kromosom 13q14 (genetisk feil) ble påvist ved fluorescens in situ hybridisering (FISH).

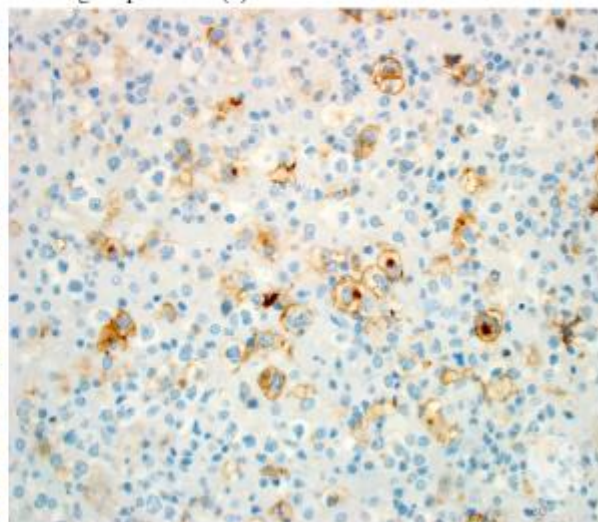
Plasmablastic type er en uvanlig aggressiv morfologisk variant av multipelt myelom leukemi med negativt resultat, hyppigere nyresvikt, omfattende benmargsinfiltrasjonen med tumorceller. (10)

29

Kronisk lymfatisk leukemi. Moden B-celle leukemi
Piler markerer plasmaceller med DUTCHER celler, Intranukleære inkluderinger, som karakteristiske i KLL. Antall av plasma celler med Dutcher inkluderinger (cytoplasma vakuoler) øker i benmargen. Benmarg 100x

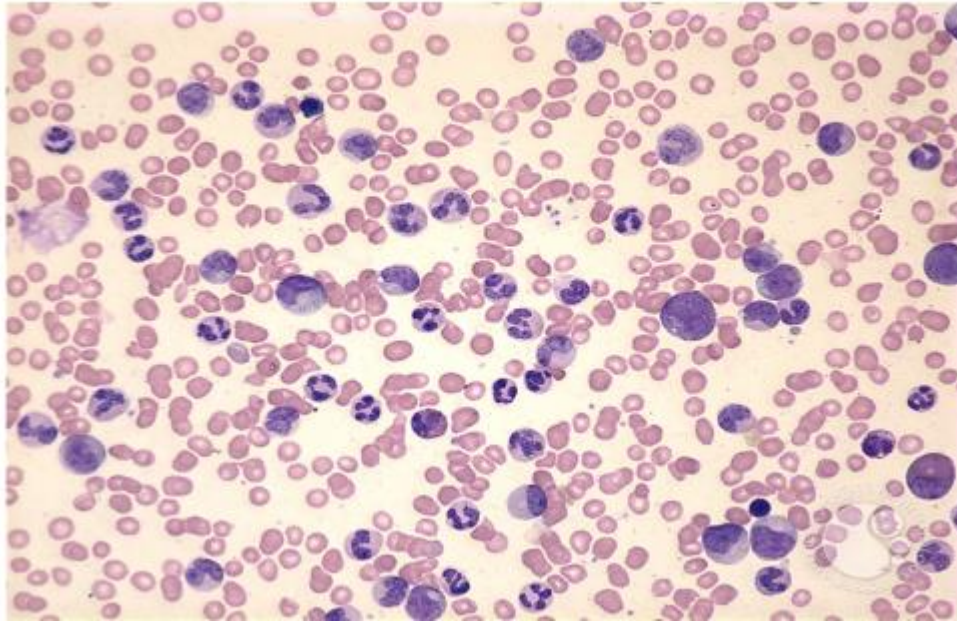


KLL - kronisk lymfatisk leukemi Moden B-celle leukemi
Lav gradig lymfatisk lymfom med Richter syndrom, Hodgkin type. Immunfarging viser at leukemi cellene er positive med CD30 (membran og Golgi-farging, brun farge). Benmarg biopsi 100x (5)



KML - Kronisk Myelogen Leukemi

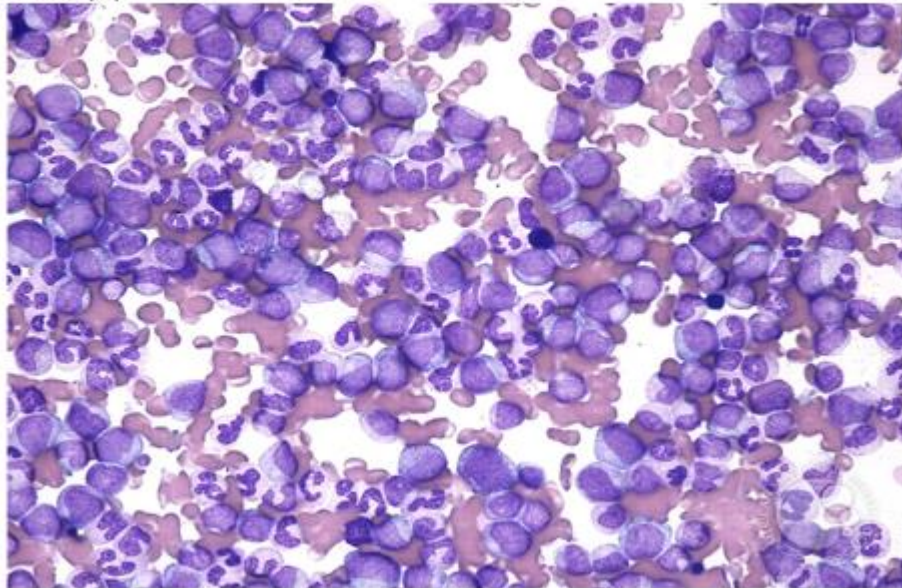
I perifert blod er typisk for KML mange granulocytter med alle stadier modning. Perifert blod 100x (10)



31

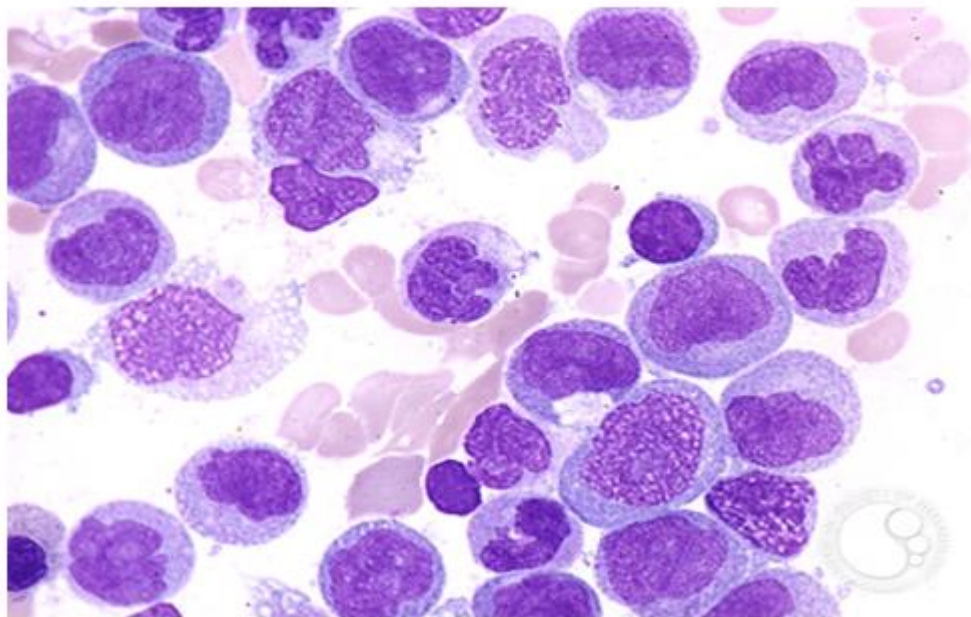
KML Kronisk myelogen leukemi

Utstryk av perifert blod fra en pasient med KML viser økning av antall hvite blodlegemer. Alle stadier av myeloid modning er til stede. WBC(white blood cells- hvite blodceller) er så høye at den perifere blodtstryk ligner en benmargs. Blod 100x (10)



32

KML Kronisk myelogen leukemi. Myelomonocytic Leukemia (10)
Abnormalumodne myeloide celler promonocytter, monocytter i benmarg biopsi. Benmarg 100x
Blast Crise KML – 12 (10)



Risikofaktorer og årsaker til leukemi (1, 2, 3)

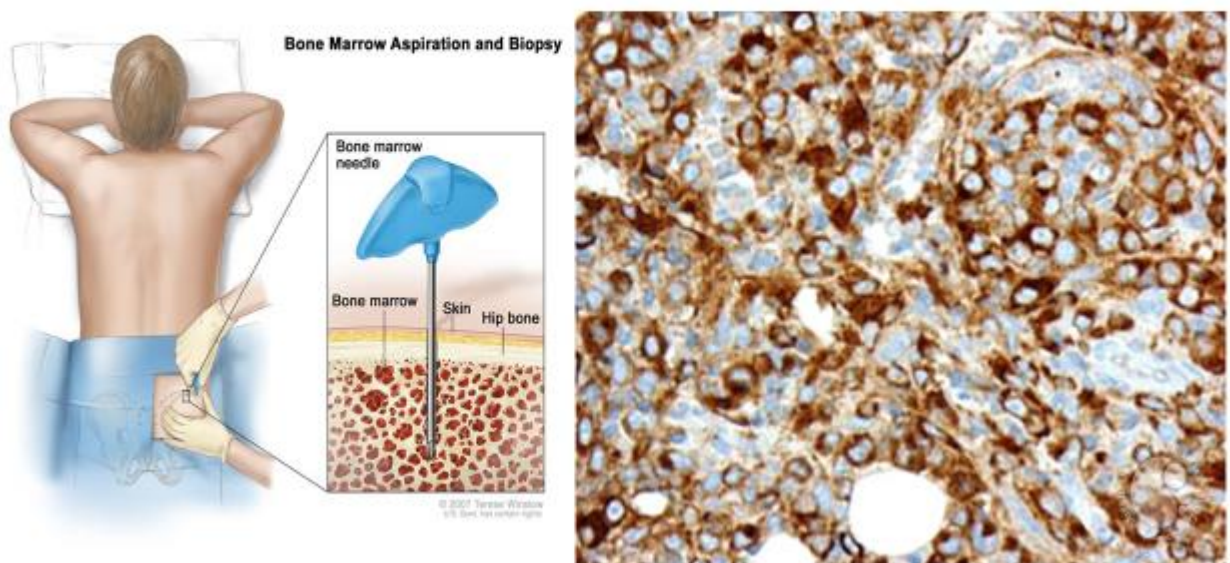
1. Eksponering for enkelte kjemikalier (benzen) over lang tid kan øke risikoen for myelodysplastisk syndrom (MDS) og utvikling av leukemi.
2. Høy dose stråling. Å bli utsatt for høy dose stråling (radioaktiv stråling fra for eksempel kjernefysiske anlegg, en atombombe eksplosjon eller kjernefysiske reaktoren ulykken) øker risikoen for å få leukemi. Tidligere stråle eller cellegiftbehandling kan øke risikoen for AML. Dette gjelder også nyfødte barn som hadde gjennomgått røntgenundersøkelser i løpet av svangerskapet, og røntgenundersøkelser for å påvise sykdommer og skader i skjelettet.
3. Genetiske mutasjon, kromosomfeil. Det kan enten være numeriske feil (ekstra antall kromosomer, tap av kromosomer eller biter av dem) eller det kan være strukturelle endringer der to eller flere kromosomer har utvekslet biter av genetisk materiale. Slike strukturelle endringer kalles kromosomtranslokasjoner. På bruddstedene for slike translokasjoner sitter det ofte gener som regulerer vekst og celledifferensiering. Dette kan føre til at den normale vekstreguleringen av cellene blir forstyrret. Cellene deler seg ukontrollert, og leukemi oppstår.
4. Ved kronisk myelogen leukemi har kreftcellene et nytt, kreftspesifikt gen: BCR-ABL1. Hos nesten alle pasientene (over 95%) er dette forårsaket av det såkalte Philadelphia-kromosomet. Dette strukturelt endrede kromosomet inneholder deler av både kromosom 9 og 22. Translokasjonen skaper det nye genet BCR-ABL1. Philadelphia kromosom er funnet i leukemiceller av nesten alle pasienter med KML.

5. Kjønn. KML er noe vanligere hos menn enn kvinner.
6. Røyking øker risikoen for akutt leukemi mieloblastisk leukemi.
7. Influensa komplikasjoner.
8. Arvelige genetiske sykdommer øker risikoen for leukemi, som for eksempel Fanconis anemi og Downs syndrom, Li-Fraumeni syndrom, Klinefelters syndrom, Wiskott – Aldrich syndrom.
9. I noen sjeldne tilfeller kan barn som har gjennomgått organtransplantasjoner kan utvikle leukemi. Dette kan skje på grunn av undertrykking av immunfunksjon ved hjelp av medikamenter.
10. Langvarig behandling med enkelte typer cellegifter (alkylerende stoffer – cyklofosamid) Barn som behandles for akutt lymfatisk leukemi (ALL) får en kombinasjon av 8-12 ulike cellegifter gjennom 2 år. Cellegiftbehandlingen fører blant annet til nedsatt immunforsvar, og infeksjoner.
11. Naturlig stråling er en av de viktigste kildene til human eksponering for ioniserende stråling, og den største komponenten kommer fra inhalering av radon. Norge har en av verdens høyeste forekomster av akutt leukemi hos barn og en av de høyeste innendørs radonkonsentrasjoner. De høyeste radonverdiene finnes i områdene rundt Oslo.
12. Ugunstige miljøforhold, levemåten, kosthold kan påvirke risikoen for å utvikle leukemi.
13. Enkelte virussykdommer. Voksent T-celle leukemi er forårsaket av human T-lymfotropisk virus (HTLV1,2).

35

Diagnostikk. Benmargs biopsi. (1,6,13,15)

Bilde viser immunhistokjemisk farging av marg biopsi, von Willebrand-faktor-antigen er positiv, i samsvar med diagnostisering av akutt megakaryoblastic leukemi. Akutt myelogen leukemi. Leukemi cellene er brun farge.



Diagnostikk (1, 13,15, 18,20)

Diagnosen ble stilt ved mikroskopisk vurdering av blodutstryk og beinmargaspirat sammen med immunfenotyping og kromosomanalyse. Diagnosen av de enkelte undergruppene av leukemi blir gjort ved å ta immunologiske prøver, cytogenetiske og molekylærgenetiske prøver. Subgruppetilhørighet ble også bestemt på grunnlag av disse faktorene etter FAB-klassifikasjonen. Pasientene ble primært delt inn i tre risikogrupper etter resultater fra kromosomanalyse. I tillegg ble pasienter med sekundær akutt myelogen leukemi og pasienter som trengte mer enn én induksjonskur for å oppnå remisjon, klassifisert i høyrisikogruppen.

Akutt limfoblastisk anemi diagnosen baserer seg på påvisning av mer enn 20% blaster ved lysmikroskopisk undersøkelse av beinmargsutstryk. Ved translokasjonen 9 og 22 Philadelphia kromosom (Ph⁺) kan forekomme KML type og noen ALL type leukemi. Ved færre enn 46 kromosomer i blastene kaller vi leukemien hypodiploid. Prognosen er dårligere enn gjennomsnittet.

For sikker diagnostikk av akutt myelogen leukemi kreves:

Morfologisk undersøkelse av beinmargsutstryk etter MGG fargning.

Cytokjemisk fargning av beinmargsutstryk.

Hos pasienter der induksjonsbehandling med tanke på komplett remisjon skal gis kreves i tillegg:

Cytogenetisk undersøkelse av beinmargsceller.

Molekylærgenetisk undersøkelse av beinmargsceller.

Flowcytometri med immunfenotyping av beinmargsceller.

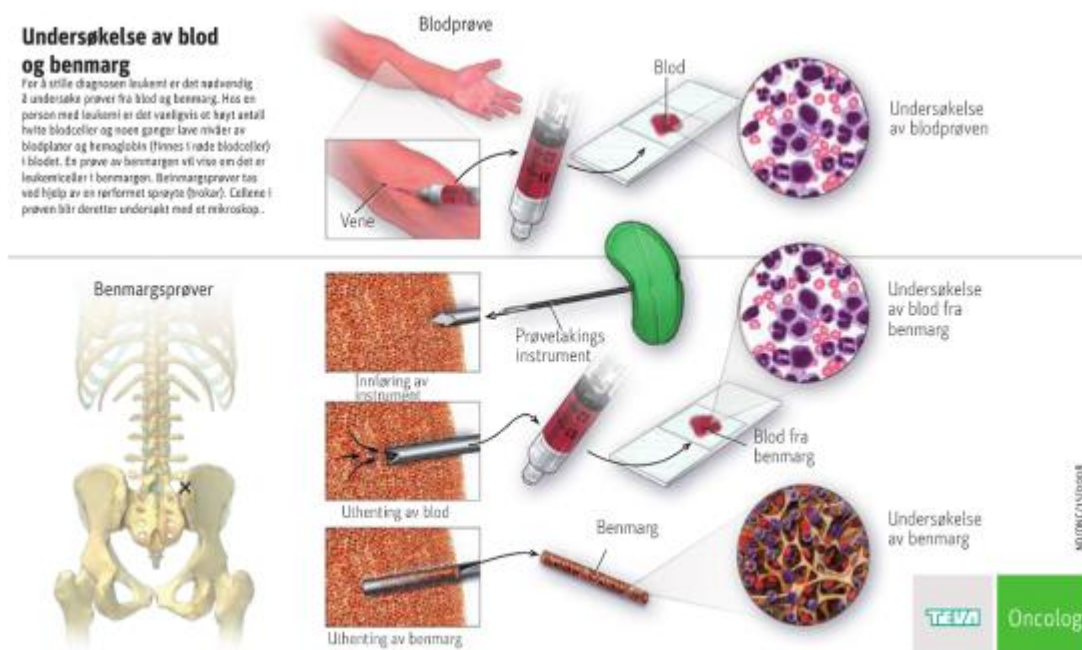
Denne integrerte diagnostikk krever nært samarbeid mellom kliniker og laboratorier med spesialkompetanse i flowcytometrisk, immunfenotyping, cytogenetikk og molekylærgenetikk. I Norge betyr det at pasientene skal vurderes ved universitetsklinikker eller av erfaren hematolog som samarbeider nært med universitetssykehus.

KML er en aktuell diagnose ved kliniske funn som leukocytose, trombocytose, splenomegali eller allmennsymptomer.

37

Undersøkelse av blod og benmarg

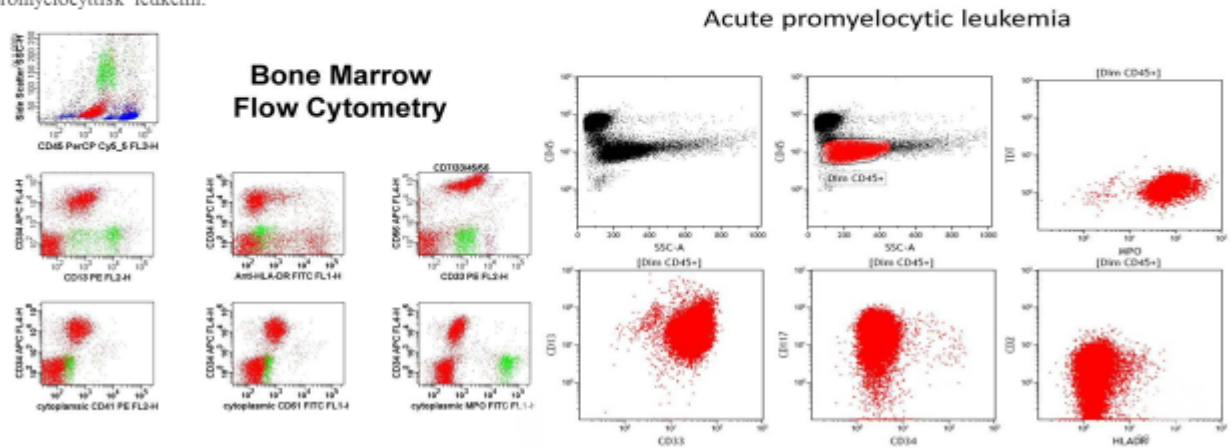
For å stille diagnosen leukemi er det nødvendig å undersøke prøver fra blod og benmarg. Hos en pasient med leukemi er det vanligvis et høyt antall hvite blodceller og noen ganger lave nivåer av blodplater og hemoglobin (hvis de svake blodceller) i blodet. En prøve av benmargen vil vise om det er leukemisceller i benmargen. Beinmargsprøver tas ved hjelp av en perforert sprøyte (trokar). Cellene i prøven blir deretter undersøkt med et mikroskop.



Flowcytometrisk immunfenotyping er et viktig ledd i utredning og vurdering av behandlingseffekt av lymfom og leukemi. Undersøkelsen gir en rask og kvantitativ analyse av cellepopulasjoner, der cellelinjetilhørighet, differensieringsstadium, modningsstadium og biologisk aktivitet kan identifiseres. Flowcytometrisk immunfenotyping er en metode for måling av fysiske og kjemiske egenskaper til enkeltceller eller partikler i væskestrøm. Innen immunologi blir flowcytometri hyppig benyttet, der metoden brukes til å klassifisere ulike blodceller. Flowcytometri benyttes også til DNA-målinger.

I bilde presenteres akutt myelogen leukemi med genetiske avvik.

Representative flowcytometri scattergrams. Immunofenotypic karakteristiske trekk ved hypergranular eller "typiske" variant av akutt promyelocytisk leukemi.



Behandling (9,20)

Helsedirektoratet oppdatert Nasjonale handlingsprogrammer og nasjonale retningslinjene for blodkreftbehandling. Disse vurderes årlig for oppdatering - utredning, behandling, oppfølging og diagnostikk, av pasienter med maligne blodsykdommer (leukemier).

Strålebehandling gis ved akutt leukemi dersom det er spredning til sentralnervesystemet, og i noen tilfeller ved allogent stamcelletransplantasjon med myeloablative og -ikke myeloablative forbehandling. Bestråling av hele kroppen med fotoner (TBI) kan være del av kondisjoningsregime før allogent eller autolog stamcelletransplantasjon. Oftest gis behandling sammen med eller i tilslutning til CNS-rettet kjemoterapi. Behandling kan innebære en viss kombinasjon av kjemoterapi, strålebehandling, målrettet terapi, i tillegg til støttebehandling og lindrende behandling etter behov. Suksess av behandlingen avhenger av type leukemi og alderen på pasienten. Hos barn under 15 år, er det fem-års overlevelsesrate større enn 60 til 85%, avhengig av type av leukemi.

Induksjonskjemoterapi å få benmarg remisjon. Standardmedikamenter prednisolon, vinkristin stoffene. For barn med lav risiko ALL, standard terapi består også vanligvis av tre medikamenter (prednisolon, L-asparaginase, og vincristin) for den første behandlingsmåneden.

Konsolideringsbehandling eller intensive terapi for å fjerne eventuelle gjenværende leukemiceller. Det finnes mange ulike tilnæringer til konsolidering, men det er vanligvis en høy dose, multi-medikamentell behandling som er foretatt for et par måneder. Pasienter med lavt til middels risiko ALL behandles med antimetabolske midler. Pasienter med høy risiko skal ha høyere medikament doser av disse legemidlene, pluss ytterligere legemidler.

CNS-profylakse (forebyggende behandling) for å stoppe den kreft fra å spre seg til hjernen og nervesystemet hos høyrisikopasienter. Standard profylakse kan omfatte bestråling av hodet og / eller medikamenter leveres direkte inn i ryggen.

Vedlikehold behandlinger med cellegifter for å hindre tilbakefall av sykdommen når remisjon er oppnådd. Vedlikeholdsbehandling innebærer vanligvis lavere legemiddeldoser.

Monoklonale antistoffer: Monoklonale antistoffer, en type immunoglobuliner som har helt lik reaksjonsevne (spesifisitet) fordi de produseres av genetisk identiske celler. Monoklonale antistoffer gjenkjenner spesifikke proteiner (antigener) på cellers overflate og binder seg til disse, slik at de hemmer celledeling og fremkaller celledød. For noen leukemiformer er det framstilt antistoffer som binder seg til kreftcellene, og er derfor en del av målrettet medikamentell kreftbehandling. Hemmer proliferasjon (cellevekst) og induserer apoptose (celledød) i humane tumorceller.

I leukemi behandling har monoklonale antistoffer enormt potensial. Alle monoklonale antistoffer som brukes i medisinsk behandling har navn som ender på-MAB, for "monoklonalt antistoff.

Monoklonale antistoffer kan i noen tilfeller benyttes til å fjerne leukemi celler fra benmargen, tatt ut fra pasienter, etter en intens kreftbehandling kan pasienten få sin rensede benmarg tilbake. Rituximab er det første monoklonale antistoff som anvendes i vellykket behandling av forskjellige typer leukemi. Kombinasjon av monoklonale antistoffer har forbedret fullstendig remisjon. Generelt er monoklonale antistoffer godt tolerert, selv om de kan forårsake allergiske reaksjoner og betydelig immunosuppresjon.

Immunterapi er biologisk behandling som stimulerer kroppens eget immunforsvar til å bekjempe kreftsykdommen. Det er to godkjente legemidler i Norge, interleukin-2 og interferon-alfa.

Alternativt kan allogen **benmargstransplantasjon** være hensiktsmessig for høy-risiko eller tilbakefall pasienter.

41

Referanser

1. Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM, Hematology, Clinical principles and applications, ed 4, St Louis, 2012, Elsevier Sanders, 864 s.

2. <https://bestprac.no/eksponering-for-radon-i-hjemmet-og-risiko-for-barneleukemi-og-barnekreft-i-sentralnervesystemet/>

3. <http://www.bloodjournal.org/content/120/13/2553?sso-checked=true>

4. <http://imagebank.hematology.org/search-results?q=acute%20myeloid%20leukemia>

5. <http://imagebank.hematology.org/search-results?q=Lymphoma:%20Mature%20T%20and%20NK%20cell%20neoplasms>

6. <http://www.healthline.com/health/leukemia#overview1>

7. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/leukemia/basics/definition/con-20024914>

8. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/142595.php>

9. <http://tidsskriftet.no/2008/05/originalartikkel/overlevelse-hos-voksne-med-akutt-myelogen-leukemi>

10. <http://imagebank.hematology.org/search-results?q=leukemia#selectedFacetIds=2|31|187|188|189|191|432|33|192|193|194|195|196|198|199|205|34|35|36|207|208|209|210|211|212|213|214|200|202|203|751>

11. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/kronisk-lymfatisk-leukemi-kl/diagnose-og-utredning>

42

12. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428194.2012.708753>
13. <http://oncolex.no/Leukemi/Prosedyre katalog/Diagnostikk?lg=procedureGroup>

14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254401?dopt=Abstract>

15. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/kronisk-myelogen-leukemi-kml/diagnose>
16. <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/t0922CMLID1022.html>

17. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>

18. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq>

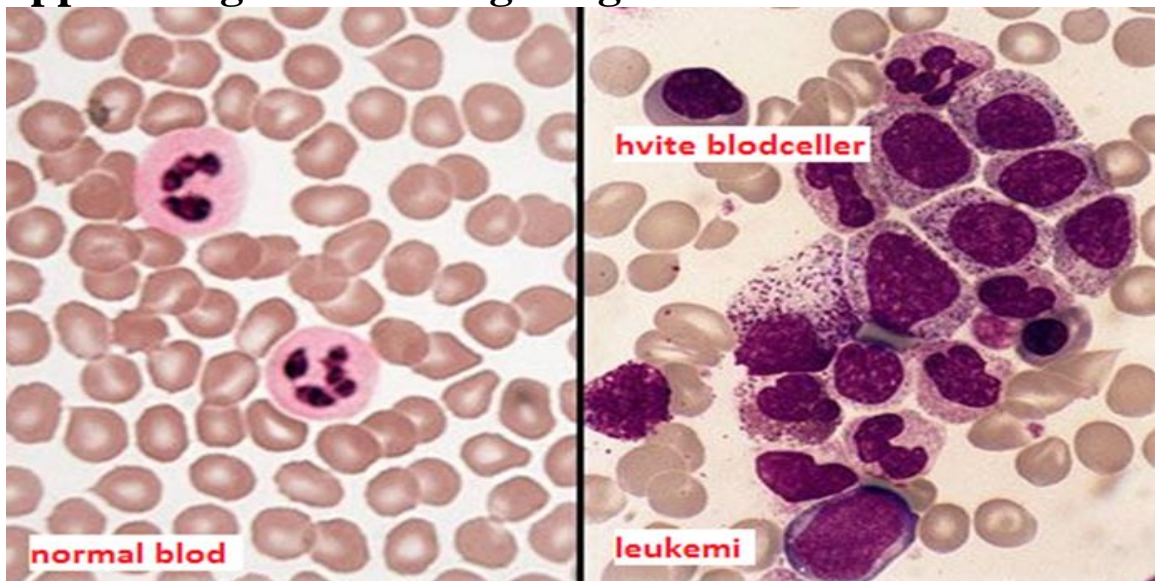
19. https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/all/project_info/index_eng.html
20. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-aml>

Vedlegg 2. Poster om leukemi til laboratoriet rommet.



Hva er Leukemi?

Leukemi er blodkreft, er fellesnavnet på en gruppe ondartede blodsykdommer som kommer fra hvite blodceller-leukocytter. Ved leukemi skjer det en ukontrollert vekst av de hvite blodcellene og- eller forstadiene til disse. Blodkreftcellene kommer opprinnelig fra benmargen og vandrer ut i blodet.

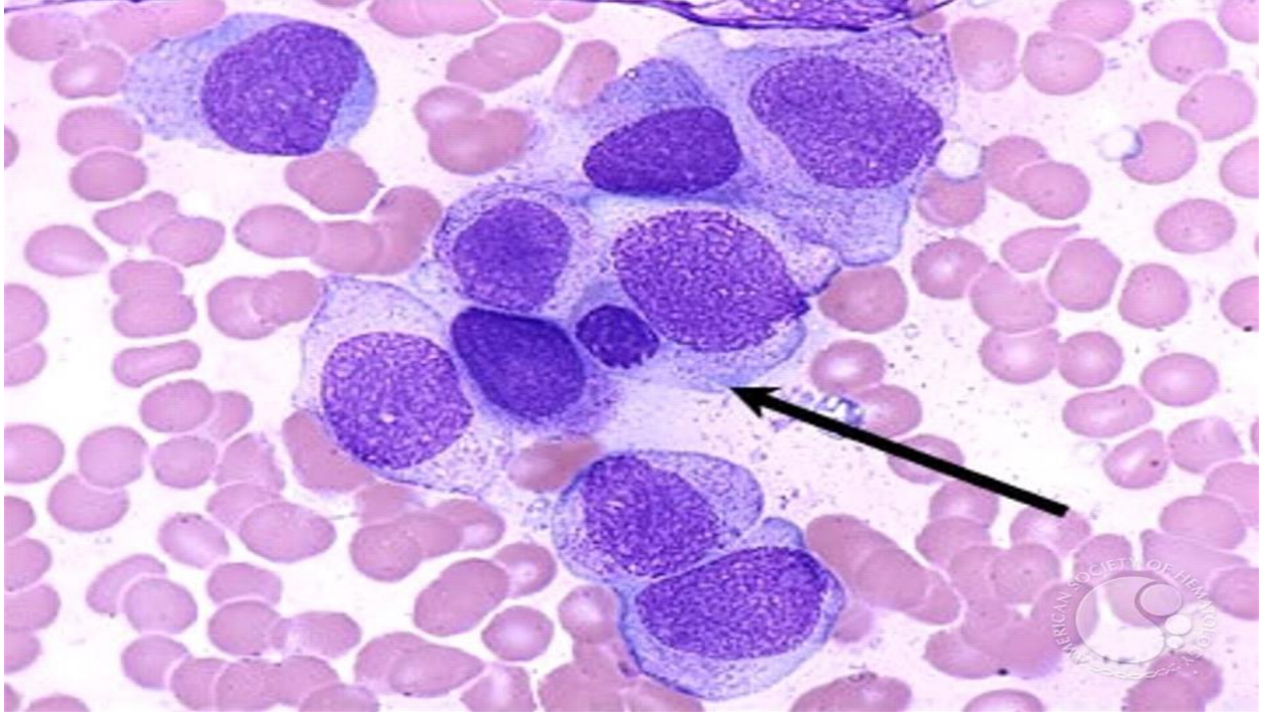


Leukemi deles inn i fire hovedtyper:

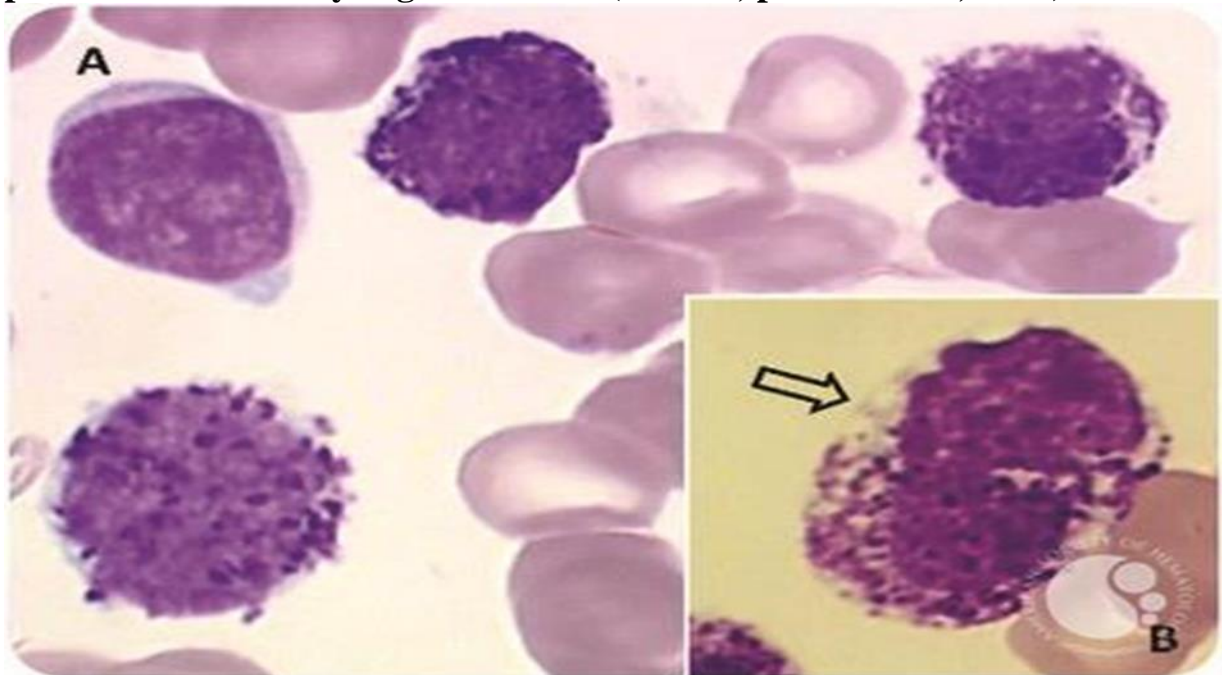
- | | |
|---------------------------|-------|
| Akutt myelogen leukemi | - AML |
| Akutt lymfatisk leukemi | - ALL |
| Kronisk myelogen leukemi | - KML |
| Kronisk lymfatisk leukemi | - KLL |

Akutt myelogen leukemi

Klonal ondartet ekspansjon av umodne myeloide celler (myeloblast) granulocyt, monocytt-, erytrocytt-, og/eller megakaryocyttrækken og spredning i blod og organer. Monocyttisk element (pil), som viser hemophagocytosis av en rød celle forløper. Perifert blod (100x)



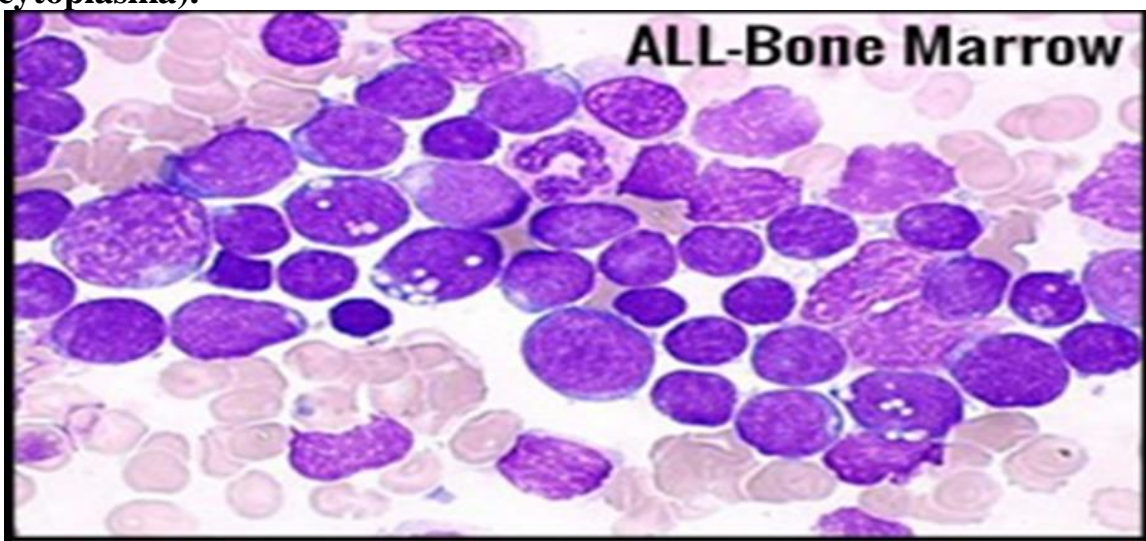
Benmarg biopsi viste 37% blaster og 27% basofile celler (Bilde A, benmarg biopsi). Basofile mørke grove granuler, basofile har karakteristiske vakuoler fusjonert med cellemembranen som viser degranulering. Et stort antall av umodne basofile forløpere, er oppført i perifert blodet hos denne pasient med akutt myelogen leukemi. (Bilde B, perifert blod, 100x)



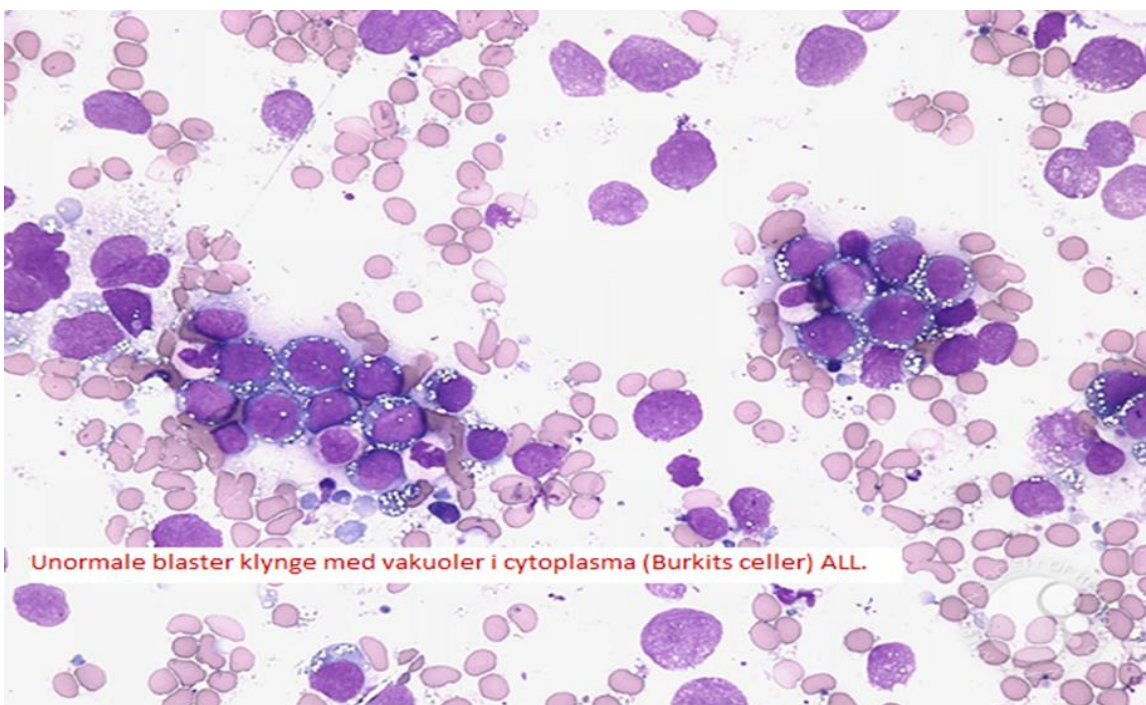
Akutt lymfatisk leukemi

Akutt lymfatisk leukemi (ALL) – klonal ekspansjon av umodne lymfatiske celler. Hos barn er ALL vanligste leukemiform. Sykdommen består i at cellene som utvikler seg til lymfocytter blir maligne kreftceller. Disse fyller fort opp plassen i benmargen og ødelegger nydannelse av blodlegemer i benmargen. Akutt lymfatisk leukemi deles inn i 3 undertyper:

1. Forstadier til B-celler (L1, cytoplasmafattige, små blaster), leukemier som utgår fra forstadier til B-celler (pre-B ALL) er de ”vanlige” barneleukemiene.
2. T-celler (L2, lymfoblastisk)
3. Modne B-celler (L3, Burkitt leukemi, celleblaster med basofilt vakuolisert cytoplasma).



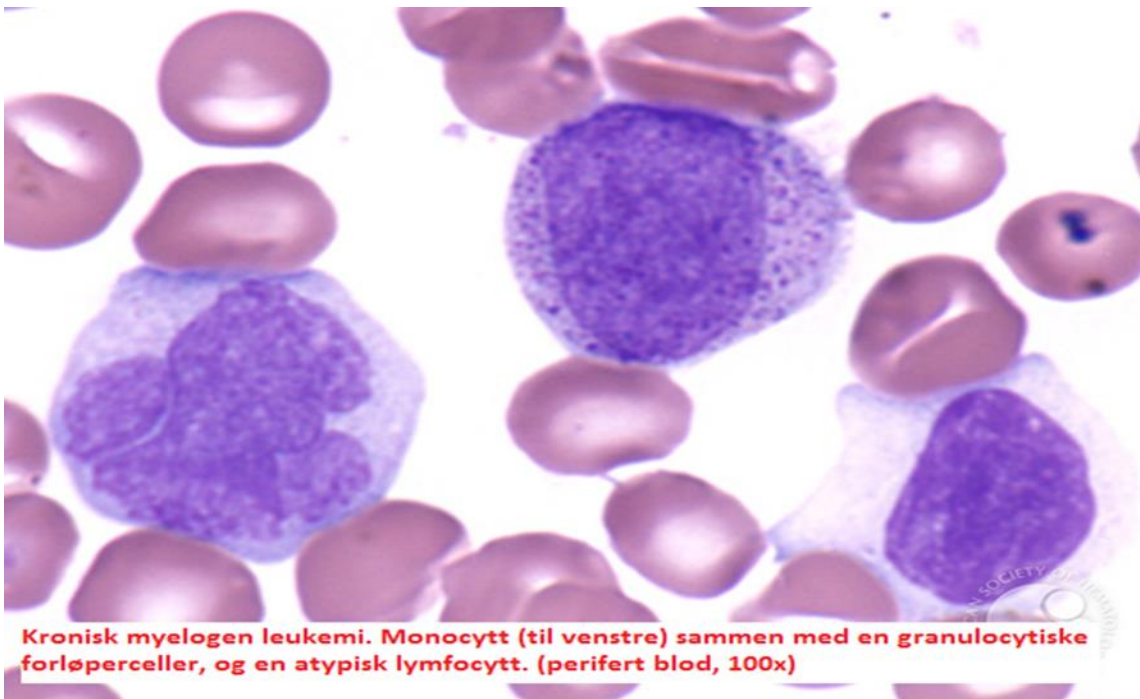
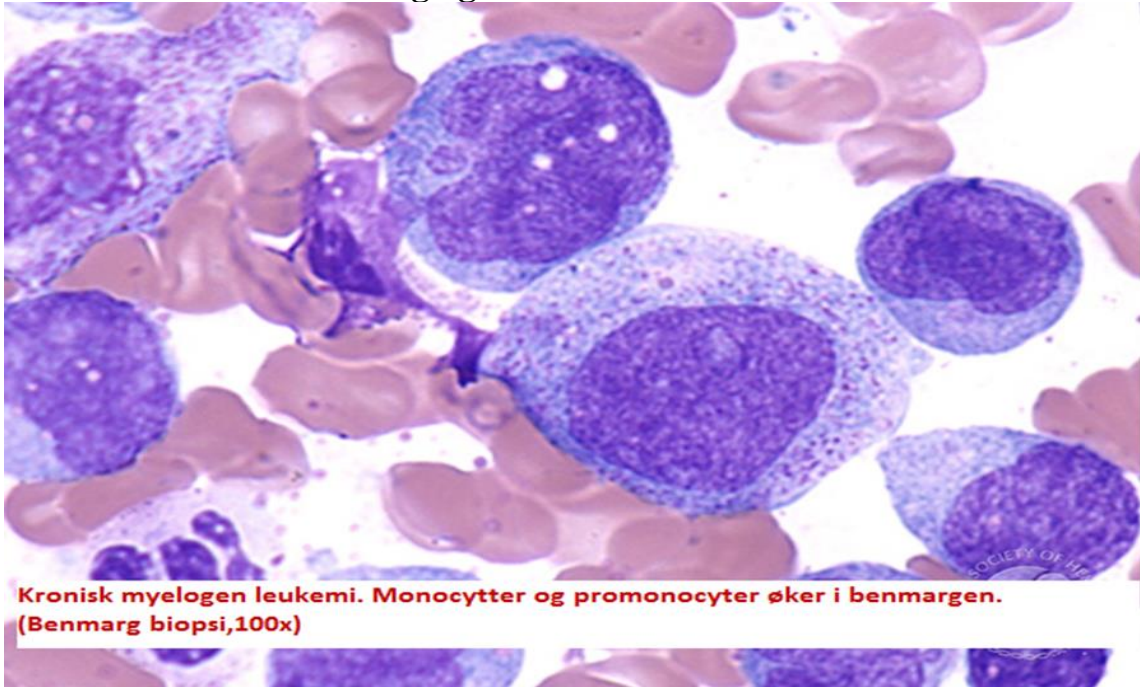
Benmarg biopsi, Acutt lymfatiske leukemi.



Unormale blaster klynge med vakuoler i cytoplasma (Burkitts celler) ALL.

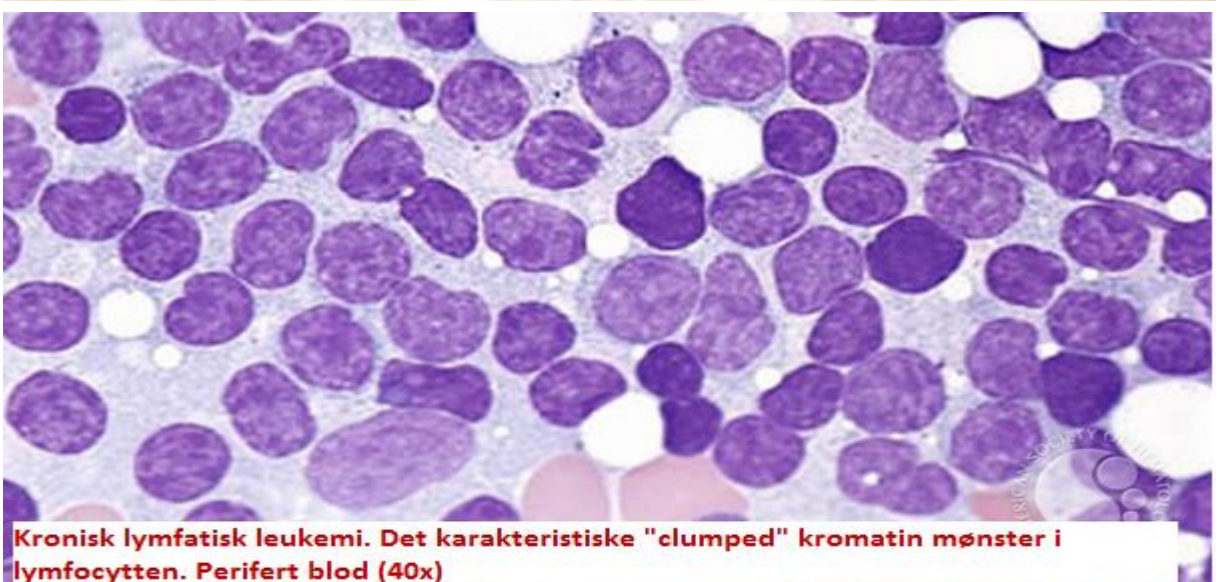
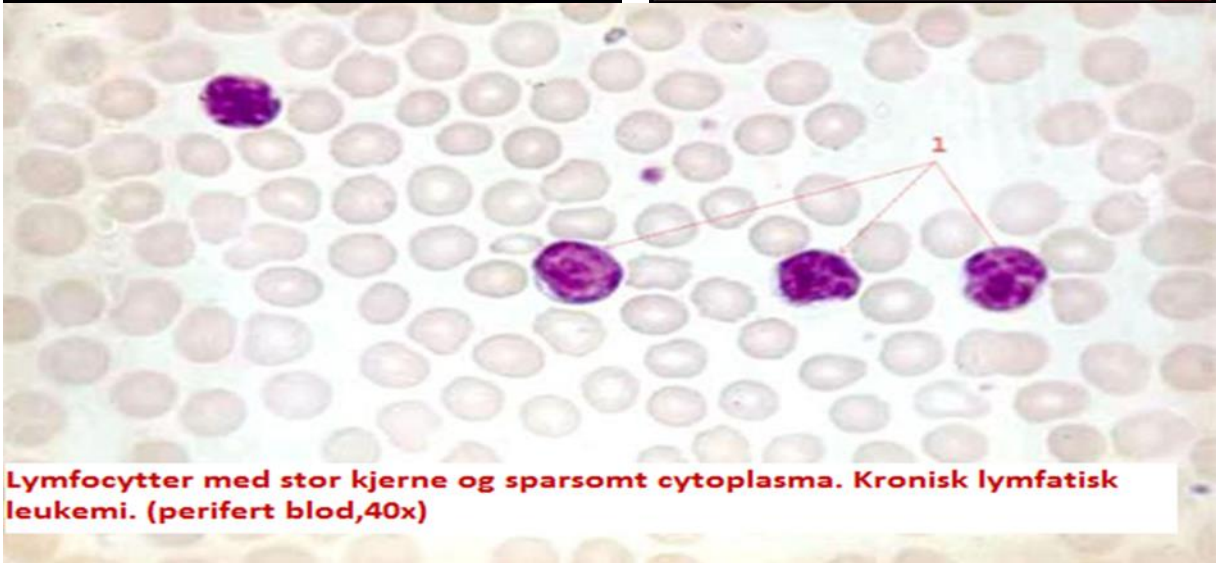
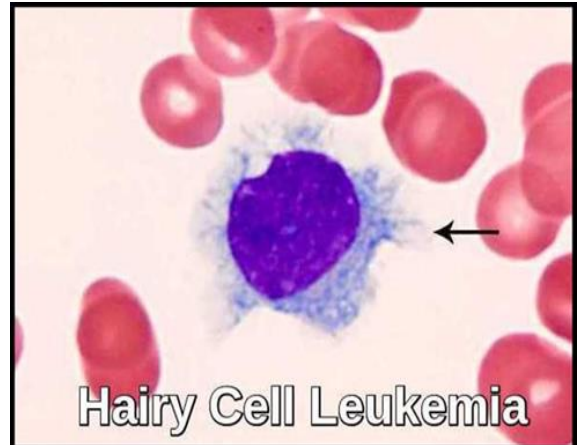
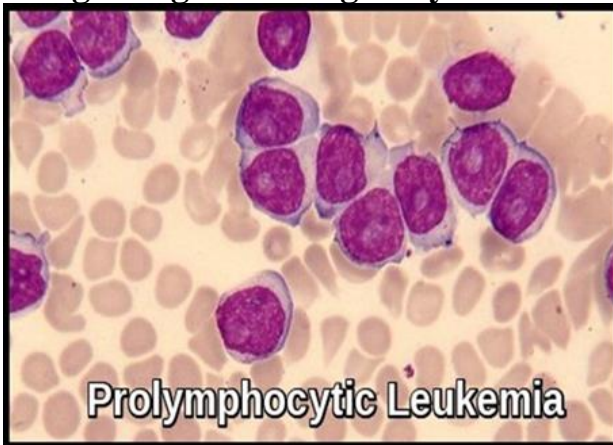
Kronisk myelogen leukemi

Kronisk myelogen leukemi (KML) – Forekommer hovedsakelig hos voksne, svært lite hos barn. KML - klonal ekspansjon i en eller flere av de hematopoetiske cellerekkene i benmargen og ofte også milt, med differensiering til modne celler. Hos alle pasientene med KML påvises en genfeil med dannelse av et sykt/endret gen (kromosom 22) som kalles BCR-ABL. Denne genfeilen fører til at cellene i benmargen vokser uhemmet, normal modning av cellene forstyrres, og vekst av umodne blodceller både i benmarg og blod.



Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) – ukontrollert klonal vekst av lymfocytter med likhet til modne celler. Sykdommen har en variabelt forløp, fra en godartet sykdom uten behandlingsbehov til en aggressiv sykdom med dødelig utgang i løpet av 2–4 år. KLL har 30 sybtyper– f.eks. hårcelleleukemi, storcellet granulær lymfocytteleukemi, B celle leukemi, T celle leukemi, NK celler leukemi, prolymfocytteleukemi, Hodgkin og non-Hodgkin lymfom.



Vedlegg 3.

Teori om leukemi

Definisjon

Leukemi, blodkreft, er fellesnavnet på en gruppe ondartede blodsykdommer som kommer fra umodne hvite blodceller (leukocytter).

Leukemier er maligne hematologiske sykdommer med en abnorm proliferasjon av forstadier til en (eller flere) av de celletyper som normalt forekommer i blodet. Vanligvis har sykdommen sin opprinnelse i enten en lymfatisk eller en myelogen stamcelle. En har imidlertid (svært sjelden) funnet leukemier som har sin opprinnelse i den multipotente stamcellen. Et fellestrekk for leukemiene er en abnorm opphopning av umodne og modne celler i beinmargen. I mange tilfeller vil en også finne økt antall i perifert blod. De prolifererende cellene kan også infiltrere andre organer som f.eks. lever milt og lymfeknuter.

Inndeling

Leukemi inndeles i to hovedformer:

- | | |
|------------|---------------------------------|
| 1. Akutte | Akutt lymfatisk leukemi (ALL) |
| | Akutt myelogen leukemi (AML) |
| 2. Kronisk | Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) |
| | Kronisk myelogen leukemi (KML) |

Denne inndelingen ble stort sett gjort på basis av morfologi, det vil si at en vurderte utstryk fra perifert blod og beinmarg og klassifiserte leukemicellene på grunnlag av dette. I beinmargen blir dannet blodkreftcellene og det er to typer beinmargceller som forårsaker leukemi: forstadier til granulocytter og forstadier til lymfocytter. Den første leukemitypen kalles myelogen og den andre lymfatisk. Det finnes en rekke undergrupper. SUB gruppering baserer seg på at der i de senere år er kommet til en rekke «cytokjemiske» tester. Disse gjør det mulig å kartlegge cellenes overflatemarkører svært nøye, klassifisering av cellene blir dermed mere nøyaktig. Hos noen få pasienter er det vanskelig å kvalifisere leukemien i en myelogen eller lymfatisk form. Da kan undersøkelse av overflateantigener på cellene ved immunfenotyping være til stor hjelp. En kan også identifisere leukemiceller etter dyrking i egnede medier (agar).

Det brukes to ulike klassifikasjonssystemer: WHO (Verdens Helse organisasjon) og FAB (Fransk Amerikansk Britisk). Begge bygger på morfologisk undersøkelse av blod- og beinmargutstryk, men i WHO-klassifikasjonen legges det i tillegg vekt på cytogenetiske, molekylærgenetiske, flowcytometriske og kliniske funn.

Hensikten med en nøye klassifisering av leukemitypen er at en da kan velge optimal behandling. Det er nemlig ikke slik at alle celler responderer likt på samme behandling. På tross av mange mulige tester er der fremdeles noen leukemifeller som ikke lar seg klassifisere.

Akutt lymfatisk leukemi (ALL):

Ekspansjon av maligne umodne hematopoietiske celler i beinmargen og ofte også i andre organ f.eks. lever og milt. Leukemicellene mangler normale kontroll- mekanismer, de normale cellene hemmes slik at leukemicellene får en «vekstfordel». Resultatet blir at beinmargens normale komponenter fortregnes, pasienten får lave verdier for erythrocytter, granulocytter og trombocytter med de konsekvenser dette får (anemi, infeksjonsrisiko og blødningstendens). ALL rammer som regel barn, de fleste pasientene er under 10 år. (Forekomsten er 4/100000 ved 4 årsalder, mens den er 1/100000 ved 15 årsalder.)

Det finnes tre sybtyper av akutt lymfatisk leukemi (ALL):

1. Akutt lymfoblastisk leukemi L1. Dette er mer typisk hos barn. De fleste cellene er små med lite cytoplasma og utydelig nukleoler. Dette er den vanligste varianten. L1 har best behandlingsresultater, opp mot 75%. L1 blastene kan være vanskelig å identifisere, de har sparsom med cytoplasma, ofte kun en mørk avgrensning omkring kjernen. Kromosomanalysen har betydning for prognose og behandlingsvalg.

2. T- celler akutt lymfoblastisk leukemi L2. Mer typisk hos voksne. Celler er stor med relativt mye cytoplasma og tydelige nukleoler. Kjerner ofte med fremtredende nukleoler med en uregelmessig formet kjerne og mørkt blått cytoplasma. Prognosen er dårligere ved L2 enn ved L1. Prognosen blir dårligere jo eldre pasienten er. Hos L2 pasienter ser man som regel anemi, trombocytopeni og nøytropeni.

3. Burkitt leukemi L3. B- celle leukemi. Lymfoblastene er stor og har mye vakuoler i det mørkt blå cytoplasma. Store samlinger med veldig blå cytoplasma med fremtredende vakuoler. Kjerner har fin kromatinstruktur med tydelige vakuoler. Disse celler er de som finnes i Burkitt lymfom/ Burkitt celle leukemi. Det finnes undergrupper - Endemisk (afrikansk) Burkitt lymfom (eBL) og sporadiske Burkitt lymfom (SBL).

Årsaker: generelt kan en si at forhold som skaper forandringer i cellens arvemateriale kan gi akutt leukemi. Det dannes celler med maligne egenskaper. Aktuelle årsaksfaktorer kan da være:

-ioniserende stråling (risikoen stiger med økt stråledose og med økendebestrålt kroppsvolum.)

-kjemiske stoffer (benzen)

-medikamenter (cytostatika)

-arv (det viser seg at hvis et barn i en familie får akutt leukemi, øker sjansen for at søsken vil få sykdommen, sjansen er enda større hvis det er snakk om eneggede tvillinger.)

-virus? Hos forsøksdyr har en sett at RNA- virus (retrovirus) kan gi akutt leukemi. Viruset kan lage en «DNA- kopi» av seg selv ved hjelp av enzymet revers transkriptase. Denne «DNA-biten» bygges inn i cellens genmateriale og forandrer cellen til en kreftcelle. En vet ikke om dette skjer hos mennesket.

Symptomer: Disse kommer som sekundære forandringer til infiltrasjonen av maligne celler i beinmargen. Symptomene kommer ofte «smygende».

- tretthet
- slapphet
- vekttap
- feber
- nattesvette
- infeksjoner
- nese- og- tannkjøtt blødninger
- skjelettsmerter (ømhet, hevelse i ledd)
- forstørrede lymfeknuter
- forstørret milt og lever

Aktuelle lab.undersøkelser og funn:

- Kromosomfeil forekommer i halvparten av pasienter. De har fenotypen av umodne B-celler.
- leukocytter; for høyet hos ca 15% av pasientene, normalt eller nedsatt hos de øvrige.
- Differensialtelling; hos de med høyt leukocytall finner en ofte et ensartet bilde med mange lymfoblaster (umodne førstadier) i perifert blod. (Blastene har stor kjerne med nukleoler og heller sparsomt cytoplasma, dessuten ser en såkalt Rieder- fenomen). Hos de med lave leukocytall finner en ofte ingen blaster i perifert blod.
- Beinmargsutstryk; en finner > 30% blaster (noen angir > 50%), beinmargsutstryk domineres av umodne celler (myelo- eller lymfoblaster)
- Trombocytter; lave
- Hgb; nedsatt (anemien er oftest normocytær)
- Urinsyre; vanligvis forhøyet

Behandling og prognose:

Moderne cytostatika (onkovin, adriamycin) gir vanligvis komplett remisjon etter få uker. Etter initialkuren bruker en strålebehandling. Dessuten cytostatika kurer med visse mellomrom i 2-3 år. 50-70% helbredelse. Hvis residiv er beinmargstransplantasjon / stamcelletransplantasjon aktuelt.

Akutt myelogen leukemi (AML)

Økningen av umodne celler i den «myeloide cellerekken». (Kan være alle andre celler enn lymfocytter, i en del bøker brukes derfor begrepet ANLL (akutt nonlymfatisk leukemi)). Inndeles i 7 undergrupper (M1-M7) avhengig av hvilken celletype som prolifererer. Denne leukemiformen er vanligst hos eldre. Insidens er ca 10/100000 ved 70 års-alder. Symptomene er som ved ALL, men uten forstørrende lymfeknuter. Pasienten kan utvikle DIC.

Aktuelle lab. Undersøkelser og funn:

- Hgb; nedsatt (anemien er vanligvis normokrom og normocytær)
- Trombocytter; lave
- Leukocytter; vanligvis høye
- Blodutstryk; blaster, promyelocytter og myelocytter (myeloblastene kan inneholde Auerstaver)
- Beinmargsutstryk; mere enn 50% blaster.

Behandling:

- Første cytostatikakur gir vanligvis komplett remisjon. 10- 40% lever >5 år
- Beinmargstransplantasjon er et alternativ og kan øke overlevelsen til >50% (etter 5 år)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

Lymfocytene ved kronisk lymfatisk leukemi er nesten alltid B-celler. Det er ofte modne celler med sparsomt cytoplasma og grov kromatinstruktur. Cellene er ofte skrøpelige, og går mer eller mindre i stykker, man finner kjerneskygger. Lymfocytt antallet kan bli ekstremt høyt. Urinsyre også går opp på grunn av stor celleomsetning (urinsyre er et nedbrytningsprodukt av DNA).

Det finnes ca. 29 typer med noen undertyper av kroniske lymfatiske leukemi ifølge WHO (Verdens Helseorganisasjon) klassifikasjon.

Noen av undertypene av KLL:

- Hårceleleukemi (HCL) Omtrent 80% av berørte personer er voksne menn. HCL er uhelbredelig, men lett å behandle.
- Moden B-celle kronisk lymfatisk leukemi. 2 typer: Hodgkin lymfoma/ leukemi og non- Hodgkin lymfoma/ leukemi.
- Voksen T-celle leukemi (HTLV1 +). Voksente T-celle leukemi er forårsaket av human T-lymfotropisk virus (HTLV), et virus som ligner på HIV.

Akkumulering av morfologisk modne, men immunologisk inkompetente lymfocytter. De deler seg langsomt og lever lenge. Oppfyller til slutt hele det lymfatiske systemet. Tumorcellene ved KLL er nesten alltid B- lymfocytter. Sykdommen er monoklonal. Ved hjelp av bestemmelse av membranmarkører har en kunnet fastslå at modningen stopper før utviklingen til plasmacelle. KLL er den vanligste leukemitypen. Rammer langt flere menn enn kvinner. 90% av pasientene er over 50 år ved diagnosetidspunkt. Sykdommen er svært sjelden før 30 år-alderen.

- Årsaker: Kan være:**
- arv?
 - alder?
 - kjønn?

-immundefekter?

-kromosomfeil?

Symptomer: veksthastigheten for tumorcellene betyr svært mye for hvordan sykdommen vil arte seg. Kan utvikle seg meget langsomt, og gir da få eller ingen symptomer. I slike tilfeller oppdages sykdommen tilfeldig (pasienten er til legeundersøkelse av andre årsaker).

Utvikler sykdommen seg raskere kommer de «vanlige» symptomene:

-tretthet

-vekttap

-feber

Når kreftcellene utgjør ca. 50% av de kjerneholdige cellene i margin kommer regn i beinmargssvikt:

-anemi

-blødning

-neutropeni

Andre symptomer kan være

-forstørrende lymfeknuter (ses hos ca 90% av pas.)

-splenomegali (gir magesmerte)

-dyp venetrombose (på grunn av trykk mot vener)

Lab undersøkelse og funn:

-leukocytter: forhøyet

-blodutstryk: lymfocytose (modne lymfocytter)

-beinmargsutstryk: økt mengde lymfocytter

Behandling/ prognose:

Behandling gis bare hvis pasienten har symptomer. Uvisst hvor mye eventuelle cytostatika vil forlenge pasientens levetid. Et mål for evt. Behandling er å bedre pasientens livskvalitet. Prognosen er det vanskelig å si noe sikkert om, mye avhenger av hvor fort tumor- celledmassen vokser.

Doblingshastighet > 1år gir overleving > 10 år (90% sjanse) (Gahrton og Lundh). Andre angir bare at 5 års overlevelse varierer fra <10% til >90%. de fleste pasientene dør av beinmargssvikt. Noen får utviklet akutt leukemi.

Kronisk myelogen leukemi (KML):

Generelt:

Kjennetegnes av en kraftig økning av myelopoietiske celler i alle modningsstadier. Økningen ses både i beinmarg og i perifert blod. Det kan også foregå myelopoiese i lever milt. Antall leukocytter i perifert blod kan være ekstremt høyt (opptil 500×10^9 celler/L). Ved kronisk myelogen leukemi har kreftcellene et nytt, kreftspesifikt gen: *BCR-ABL1*. Hos nesten alle pasientene (over 95%) er dette forårsaket av det

såkalte **Philadelphia-kromosomet** (Ph+). Dette strukturelt endrede kromosomet inneholder deler av både kromosom 9 og 22, t (9;22). Translokasjonen skaper det nye genet *BCR-ABL1*. Den lange arm av kromosom nr 22 (Philadelphia- kromosom) er translokert til den lange arm av kromosom nr 9. En del kromatin-materiale translokert fra kromosom nr 9 til kromosom nr 22 (resiprok translokasjon). KML er monoklonal, det vil si at den har sitt utspring i en enkelt skadet celle. Det er vist ioniserende stråling er en mulig årsak til sykdommen. KML forekommer i alle aldersgrupper, men er svært sjelden før fylte 30 år (de fleste pasientene er over 50).

Symptomer:

- tretthet/slapphet
- nattesvette
- feber
- vekttap
- skjelet/leddsmerter
- blødninger
- infeksjoner
- abdominalsmerter

Cirka 20% av pasientene kan være uten symptomer.

Aktuelle lab. Undersøkelse og funn:

Leukocytter; oftest høye (kan være svært høye)

Blodutstryk; myelocytt og metamyelocytt dominerer, blaster sjeldne.

Beinmargsutstryk; hypercellulær marg

Hgb; lav (anemien er oftest normokrom)

Vitamin B₁₂ ; vanligvis svært høy (>1700pmol/l)

Urinsyre, LD og kalium kan være forhøyet.

Behandling og prognose:

Cytostatikabehandling har vist seg å ha begrenset effekt for disse pasientene. Tross optimal behandling oppnår en bare å forlenge forløpet. De fleste pasientene dør i en såkalt blastkrise etter 3-5 år, beinmargen er da oppfylt av behandlingsresistente blaster. Med allogene beinmargstransplantasjon vil 50-70% kunne helbredes.