

Fakta om kronisk myeloisk leukemi (KML) – sjukdom och behandling

Om leukemier

Kronisk myeloisk leukemi (KML) är en form av leukemi – ett samlande begrepp för flera cancersjukdomar som angriper de blodbildande cellerna i benmärgen. Sjukdomarna har alla gemensamt att de vita blodkropparnas (*leukocyternas*) mognad störs på grund av en genetisk skada. Samtidigt börjar de föröka sig ohämmat och konkurrerar ut friska celler i benmärgen och blodet. De sjuka cellerna kan också invadera vävnader och organ som lever, mjälte och lymfkörtlar.

Ordet leukemi, "vitt blod", kommer av grekiskans *leukos*, 'ljus, vit' och *haima*, 'blod'.

Varje år får mellan 900 och 1 000 personer i Sverige diagnosen leukemi. Leukemierna delas in i kroniska och akuta varianter. Sjukdomsförloppet är mer stillsamt vid kronisk leukemi än vid akut och drabbar främst äldre. Akut leukemi kan även drabba barn.

Sjukdomen delas vanligen in i fyra kategorier:

- **Kronisk myelisk leukemi (KML)**, omkring 100 nya fall varje år i Sverige
- **Akut myelisk leukemi (AML)**, omkring 400 nya fall varje år
- **Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)**, omkring 400 nya fall varje år
- **Akut lymfatisk leukemi (ALL)**, omkring 100 nya fall varje år

Kronisk myeloisk leukemi – en ovanlig sjukdom

Kronisk myeloisk leukemi är en ovanlig sjukdom och drabbar främst äldre, två av tre är över 50 år. Sjukdomen är inte ärftlig. Män drabbas något oftare än kvinnor. För 20 år sedan levde hälften av patienterna med kronisk myeloisk leukemi i högst tre och ett halvt år. Med modern behandling är nio av tio i livet efter sju år.

Abnorm kromosom

Mer än 90 procent av alla som får kronisk myeloisk leukemi har en kromosomavvikelse som kallas Philadelphiakromosomen. Mutationen kommer sig av att kromosomerna 9 och 22 bytt material med varandra.

Ny genkombination

Följden blir en ny genkombination och ur denna bildas det enzym som ändrar cellens genetiska instruktion. Enzymet är en så kallad *tyrosinkinas* känt som Bcr-Abl. Det signalerar inte längre som normalt när det är dags för kroppen att sluta producera vita blodkroppar. Följden blir cancerceller som förökar sig ohämmat.

En frisk person har mellan 4 000 och 10 000 vita blodkroppar per kubikmilliliter blod. En patient med kronisk myeloisk leukemi kan ha upp till tjugofem gånger högre värden.

Vad som utlöser sjukdomen är okänt. Man vet dock att höga doser joniserande strålning ökar riskerna för kronisk myeloisk leukemi. Detta har till exempel visat sig hos de överlevande efter atombombarna över Hiroshima och Nagasaki i Japan 1945.

Faser och symtom

Kronisk myeloisk leukemi kan indelas i olika faser. Nio av tio patienter får sin diagnos i det kroniska stadiet som brukar vara i 4-6 år. Det innebär att de sjuka cellerna visserligen dominerar blod och benmärg men de har ännu god förmåga att mogna till tämligen väl fungerande vita och röda blodkroppar samt blodplättar (som svarar för blodets levrning).

Vanliga symtom vid kronisk myeloisk leukemi är *trötthet, svettningar, avmagring och fyllnadskänsla i buken* på grund av att mjälten blir större. Men sjukdomen tar lång tid på sig att utvecklas och tecknen kan till en början vara diffusa. Patienten kan känna sig rätt frisk och leva länge med sin sjukdom utan allvarligare problem.

En effektiv behandling insatt i kronisk fas kan förhindra att sjukdomen övergår i de senare, mer svårbehandlade, faserna.

Den kroniska fasen följs, om sjukdomen inte behandlas, av ett mellanstadium (*accelererande fas*) som i median varar ett år.

Därefter kommer den akuta fasen (*blastkris*). I den akuta fasen förmår de sjuka cellerna inte längre att mogna till fungerande celler och de dominerar helt i benmärgen och blodet. Följden blir att patientens immunförsvar nästan helt slås ut med svåra infektioner, trötthet och blödningar som följd. Tillståndet är mycket svårbehandlat med dålig prognos. Medianöverlevnaden är 3-6 månader.

Diagnos

Misstanken om kronisk myeloisk leukemi kan ofta väckas i samband med en allmän hälsoundersökning. Diagnosen kan bekräftas genom en analys av benmärgen där man då kan hitta Philadelphiakromosomen.

Behandling av kronisk myeloisk leukemi

Transplantation

Den enda behandling som hittills visat sig kunna ge full bot vid KML är *allogen benmärgstransplantation* vilket innebär att blodbildande celler överförs från en lämplig givare, i praktiken någon nära *släkting*. Målet är att patienten ska återfå förmågan att skapa friska blodceller.

Men en majoritet av patienterna är inte lämpade för detta, främst därför att de är för gamla för att resultatet ska bli bra, övre åldersgräns är 50–60 år.

Vid benmärgstransplantation krävs cellgifter (cytostatika) i mycket höga doser. Patientens egen sjuka benmärg måste helt slås ut innan friska celler kan tillföras. För att transplantation ska komma i fråga måste patienten bedömas klara den påfrestning sådan behandling innebär.

Av de omkring 20 procent av alla KML-patienter som kan transplanteras blir mellan 60 och 70 procent helt botade. Nackdelen med transplantation är att den kan ge svåra, ibland livshotande, komplikationer.

Ett alternativ för ett fåtal patienter är *autolog benmärgstransplantation*. Den innebär att man använder sig av patientens *egen* benmärg sedan patienten först genomgått intensiv cellgiftsbehandling. Lyckad behandling förlänger överlevnaden men nästan alla patienter får med tiden återfall på grund av att alla cancerceller inte kunnat rensas bort.

Behandling med läkemedel

Glivec (imatinib) är en så kallad tyrosinkinashämmare. Glivec är idag förstahandsval vid behandling av patienter med kronisk myeloisk leukemi där transplantation inte är aktuell. Läkemedlet har i en stor internationell studie (IRIS-studien) visat mycket goda resultat – nio av tio behandlade patienter var i livet efter sju år.

Läkemedlet kan ges till alla patienter med kronisk myeloisk leukemi och verkar efter en ny princip. Den går ut på att blockera det enzym (tyrosinkinas Bcr-Abl) som sätter fart på sjukdomsprocessen och får

cancercellerna att dela sig ohämmat. Glivec är unikt genom att vara det första preparat som direkt riktar sig mot resultatet av den genetiska förändring som orsakar kronisk myeloisk leukemi.

Glivec tas som tablett en gång om dagen.

IRIS-studien – sju års överlevnad

Den internationella IRIS-studien (International Randomized Study of Interferon Versus STI571) där även åtta svenska sjukhus deltar, har pågått sedan 2001. Data som redovisades i december 2008 visar att efter sju år levde nästan nio av tio patienter, 86 procent, som börjat behandlas med Glivec när studien inleddes. Det är den hittills längsta totala överlevnad som kunnat visas för kronisk myeloisk leukemi. Sedan studien startade har ett mycket litet antal av de över 1 100 inledningsvis nydiagnostiserade patienterna utvecklat en mer hotande form av sjukdomen. Under studiens sjunde år försämrades en enda patient i sin sjukdom.

Patienterna i studien tålde också behandlingen väl.

Sjuårsresultaten från IRIS-studien presenterades vid den hematologiska kongressen (ASH) i San Francisco, USA, i december 2008 (abstract 186).

Tidigare medicinsk behandling

Vid äldre former av läkemedelsbehandling drabbades ungefär hälften av patienterna av att sjukdomen övergick i en allvarigare fas med hög dödlighet. För tjugo år sedan levde bara hälften av patienterna längre än tre och ett halvt år.

Interferon alfa var tidigare förstahandsval vid behandling av kronisk myeloisk leukemi hos patienter som inte kunnat transplanteras. Men eftersom Glivec visat sig effektivare med färre biverkningar har interferon fått stå tillbaka.

För äldre eller patienter med nedsatt allmäntillstånd av andra orsaker kan mildare *cytostatika* (hydroxyurea, busulfan) som förbättrar blodvärdena ge acceptabel livskvalitet så länge sjukdomen befinner sig i den kroniska fasen, men behandlingen förhindrar inte att sjukdomen fortskrider.

Tasigna - för resistenta patienter

Ett mycket litet antal patienter med kronisk myeloisk leukemi tål inte Glivec eller blir efterhand resistenta mot läkemedlet. I Sverige kan det handla om ett 20-tal patienter om året.

För att även denna grupp ska kunna behandlas har forskarna bakom Glivec utvecklat *Tasigna* (nilotinib) – en andra generationens tyrosinkinashämmare.

Tasigna bedöms vara kraftfullare än Glivec eftersom det binder ännu effektivare till Bcr-Abl, inklusive de flesta muterade former av enzymet som kan orsaka resistens mot Glivec.

Tasigna godkändes i november 2007 av det europeiska läkemedelsverket EMEA. Godkännande bygger på en studie med 320 patienter med sjukdomen i kronisk fas som inte tålde, eller inte längre fick någon effekt av, Glivec. Tasigna visade sig minska eller helt stoppa den sjukliga processen bakom kronisk myeloisk leukemi hos hälften av patienterna.

Mått på behandlingens effekt

Effekten av behandling med Glivec respektive Tasigna kan mätas på olika sätt:

- **Hematologisk respons** är ett mått på i vilken mån patientens blodvärden påverkas av behandlingen. Kompletta hematologisk respons innebär att värdena normaliserats och består i minst fyra veckor. Det kan dock fortfarande finnas celler kvar som innehåller Philadelphia-kromosomen.
- **Cytogenetisk respons** innebär att man räknar andelen celler med Philadelphia-kromosomen i blod och benmärg, alltså mängden cancersjuka celler. Vid komplett cytogenetisk respons har de helt försvunnit.
- **Molekylär respons** är en ny och ytterst känslig metod för att mäta nivåerna av Bcr-Abl – det enzym som utlöser den ohämmade förökningen av vita blodkroppar. Kompletta molekylär respons innebär att nivåerna är under mätbar nivå.

Europeiskt samarbete om kronisk myeloisk leukemi

Omkring 60 000 personer i Europa beräknas ha kronisk myeloisk leukemi. Hösten 2008 startade ett europeiskt projekt som ska garantera att dessa patienter får bästa möjliga vård. Syftet med samarbetet (kallat *EUTOS for CML*) är att öka kunskaperna om sjukdom och behandling, skapa en standard för laborietester och uppföljning av behandling och att sprida forskningsresultat så att alla patienter får del av de framsteg som görs. En av de viktigaste uppgifterna blir att utveckla ett europeiskt register över patienter med kronisk myeloisk leukemi för att följa upp behandlingsresultat i Europa. I Sverige finns sedan 2002 ett register där alla nya fall av sjukdomen registreras.

EUTOS for CML har gemensamt inrättats av den EU-finansierade forskningsorganisationen European Leukemia Net (ELN) och Novartis. ELN består av över tusen forskare och läkare från 22 europeiska länder.

Glivec är godkänt även för behandling av Philadelphiapositiv akut lymfatisk leukemi och den sällsynta magtumören GIST samt vissa andra blodsjukdomar (myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar) då vissa blodceller börjar växa utan kontroll.

Kontaktinformation

För mer information, kontakta:

Bengt Gustavsson, medicinsk chef Norden, Novartis Onkologi

Mobil 0708-89 33 97

bengt.gustavsson@novartis.com