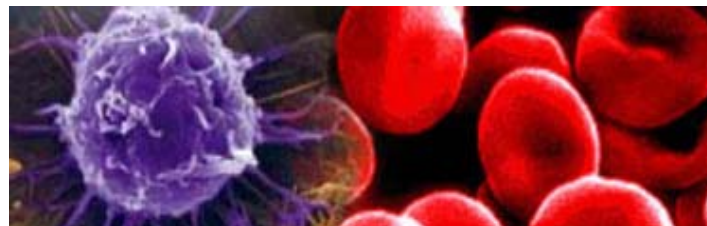




Akut Leukemi

Stefan Scheduling



Hematopoetiska neoplasier

Lymfoida neoplasier

- | | |
|--|-----|
| 1. Non-Hodgkin lymfom | NHL |
| 2. Hodgkin lymfom | HD |
| 3. Akut lymfatisk leukemi | ALL |
| 4. Kronisk lymfatisk leukemi | CLL |
| 5. Övriga lymfoproliferativa sjukdomar | LPD |
| 6. Multipelt myelom | MM |

Myeloida neoplasier

- | | |
|--|-----|
| 1. Akut myeloisk leukemi | AML |
| 2. Kronisk myeloisk leukemi | CML |
| 3. Övriga myeloproliferativa sjukdomar | MPD |
| 4. Myelodysplastiskt syndrom | MDS |

Hematopoetiska neoplasier

Lymfoida neoplasier

- | | |
|--|-----|
| 1. Non-Hodgkin lymfom | NHL |
| 2. Hodgkin lymfom | HD |
| 3. Akut lymfatisk leukemi | ALL |
| 4. Kronisk lymfatisk leukemi | CLL |
| 5. Övriga lymfoproliferativa sjukdomar | LPD |
| 6. Multipelt myelom | MM |

Myeloida neoplasier

- | | |
|--|-----|
| 1. Akut myeloisk leukemi | AML |
| 2. Kronisk myeloisk leukemi | CML |
| 3. Övriga myeloproliferativa sjukdomar | MPD |
| 4. Myelodysplastiskt syndrom | MDS |

Leukemi - terminologi

Weiße Blut.



Außer sehr wenig rothen Blutkörperchen bestand der ungleich größere Theil aus denselben farblosen oder weißen Körpern, die auch im normalen Blut vorkommen, nämlich kleinen, nicht ganz regelmäßigen Proteïn-molekülen, größeren, körnigen, fetthaltigen, kernlosen Körperchen und granulirten Zellen mit einem runden, hufeisenförmigen oder fleckblattartigen oder mit mehreren napfförmigen, distincten Kernen. Die größeren dieser Zellen hatten ein leicht gelbliches Aussehen. Das Verhältniß zwischen den farbigen und farblosen Blutkörperchen stellte sich hier ungefähr umgekehrt, wie im normalen Blut, indem die farblosen die Regel, die farbigen eine Art von Ausnahme zu bilden schienen. Wenn ich daher von weißem Blute spreche, so meine ich in der That ein Blut, in welchem die Proportion zwischen den rothen und farblosen (in Masse weißen) Blutkörperchen eine umgekehrte ist, ohne daß eine Beimischung fremdartiger chemischer oder morphologischer Elemente zu bemerken wäre.



ich würde mich glücklich schätzen, der Wissenschaft dadurch zu einer neuen und, wie es mir scheint, nicht unwichtigen Thatsache verholfen zu haben. —

Dr. Virchow.

- *Leuk-* Vit-
- *-emi* -blod
- *Leukemi* Blodkräfta, -cancer

Leukemier - introduktion

- *Akut vs kronisk* leukemi
- Historisk förklaring
- Termerna reflekterar sjukdomarnas naturalförlopp utan effektiv behandling

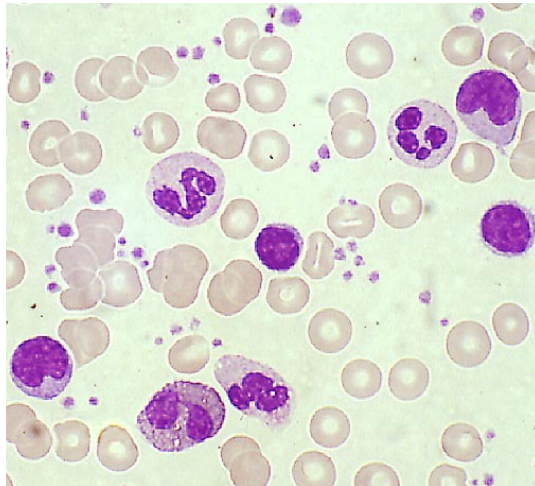


Akut leukemi - definition

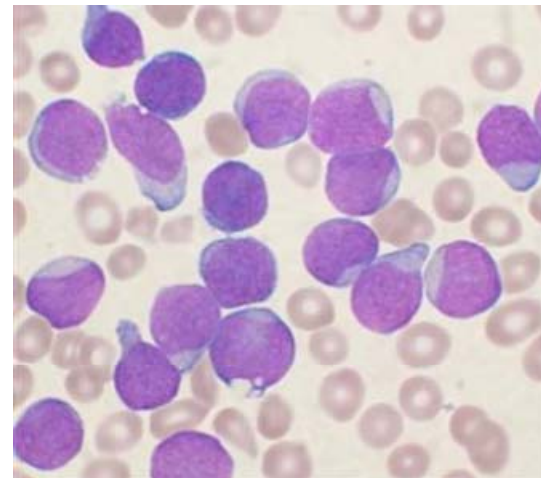
Expansion av omogna elakartade hematopoetiska celler

- i benmärgen
- i andra organ (ffa perifert blod)

Normal



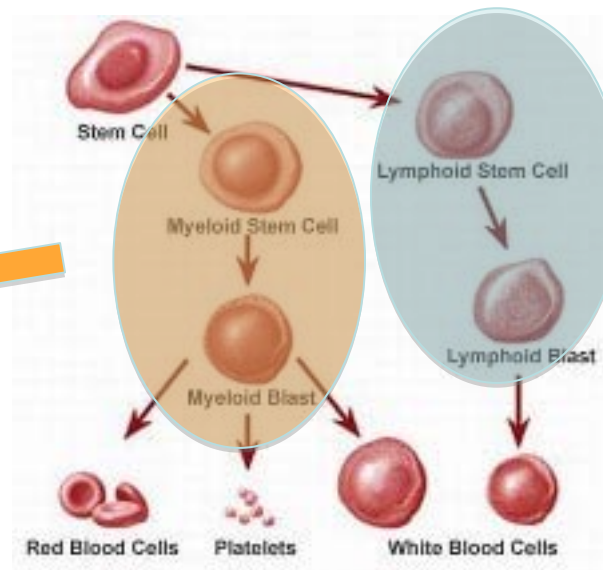
Leukemi



Leukemi – indelning

- Akut leukemi
 - förloppet (kan vara) akut
 - mycket aggressiv sjukdom

**Akut
myeloisk
leukemi
(AML)**



**Akut
lymfatisk
leukemi
(ALL)**

- Kronisk leukemi (KML, KLL)

Akut leukemi

- Akut *lymfatisk* leukemi (ALL)
- subklassificering av klinisk relevans – ex B-ALL
- Akut *myeloisk* leukemi (AML) –subklassificering av klinisk relevans – särskilt akut promyelocytleukemi (APL)
- (Akut *odifferentierad* leukemi) (AUL)

Akut leukemi

- Hur ser sjukdomsbilden ut?
- Hur vanliga är sjukdomarna?
- Vilka drabbas?
- Vilka behandlingar står till buds?
- Resultat av behandling

Akut leukemi

- Egentlig "leukemi" (dvs leukocytos) endast i ca hälften av fallen
- Normalt/lågt antal leukocyter i övriga
- Varierande grad av anemi och/eller trombocytopeni

Akut leukemi

- Klinisk bild – symtom betingas av brist på normala blodkroppar; anemi/neutropeni/trombocytopeni
- Trötthet
- Infektionssymtom – bakteriella infektioner
- Blödningsbenägenhet – hud, slemhinnor
- Relativt kort prodromalfas – särskilt vid akut lymfatisk leukemi

Akut leukemi – klinisk bild



From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Figure 13.2 (a) An orbital infection in a female patient (aged 68 years) with acute myeloid leukaemia and severe neutropenia (haemoglobin 8.3 g/dL, white cells $15.3 \times 10^9/L$, blasts 96%, neutrophils 1%, platelets $30 \times 10^9/L$). (b) Acute myeloid leukaemia: top: plaque *Candida albicans* on soft palate; lower: plaque *Candida albicans* in the mouth, with lesion of herpes simplex on the upper lip. (c) Skin infection (*Pseudomonas aeruginosa*) in a female patient (aged 33 years) with acute lymphoblastic leukaemia receiving chemotherapy and with severe neutropenia (haemoglobin 10.1 g/dL, white cells $0.7 \times 10^9/L$, neutrophils $<0.1 \times 10^9/L$, lymphocytes $0.6 \times 10^9/L$, platelets $20 \times 10^9/L$).

Akut leukemi – klinisk bild

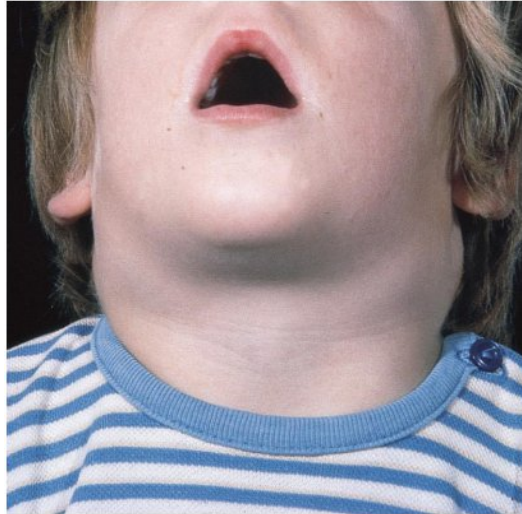


AML: Hudinfiltration



Blödnungstecken

Akut leukemi – klinisk bild



(a)



(b)

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Figure 17.1 Acute lymphoblastic leukaemia. **(a)** Marked cervical lymphadenopathy in a boy. **(b)** Testicular swelling and erythema on the left-hand side of the scrotum caused by testicular infiltration. (Courtesy of Professor J.M. Chessels.)

Akut leukemi – klinisk bild



(a)

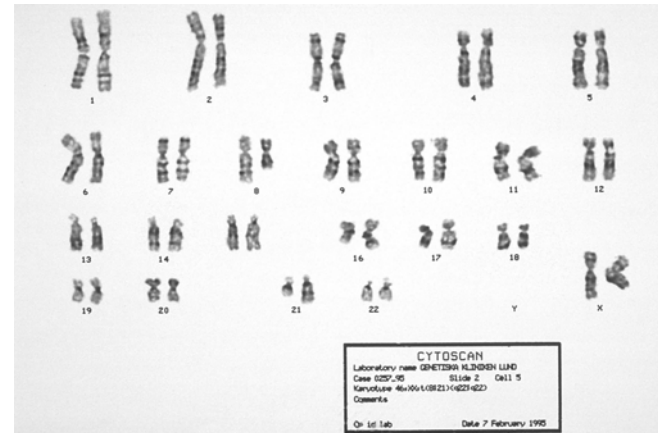
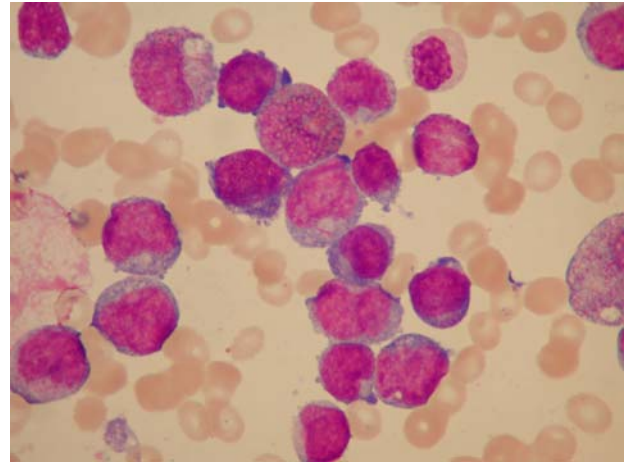


(b)

Figure 17.2 Chest X-ray of a boy aged 16 years with acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL). **(a)** There is a large mediastinal mass caused by thymic enlargement at presentation. **(b)** After 1 week of therapy with prednisolone, vincristine and daunorubicin the mass has resolved.

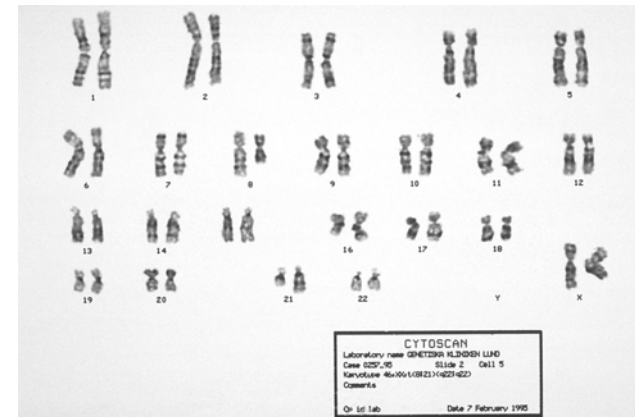
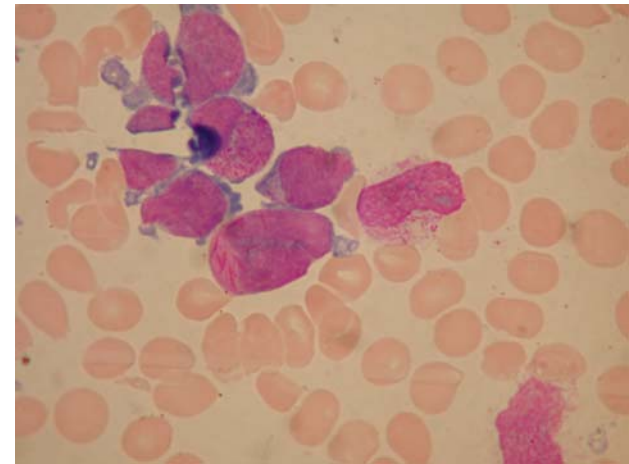
Akut leukemi

- Enskilda tumörceller lättillgängliga – välstuderade avseende tumörbiologi
- Balanserade kromosomtranslokationer vanliga



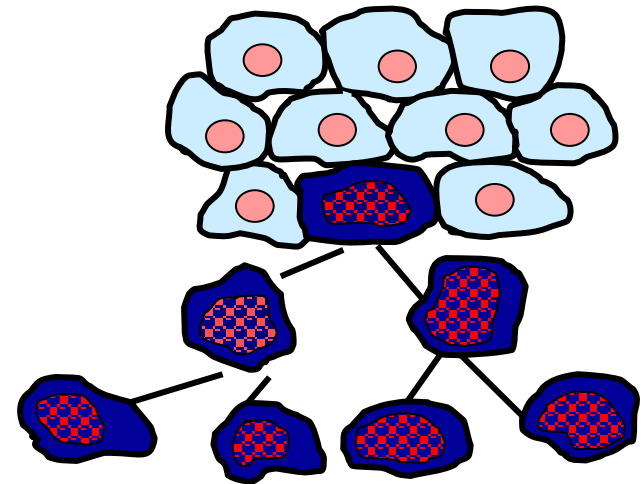
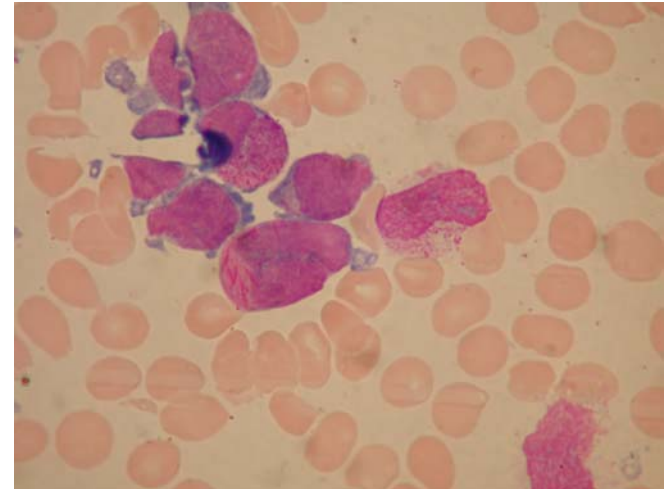
Akut leukemi

- Molekylär kunskap har kliniska implikationer - olika prognos
- Cyto-/molekylärgenetik även underlag till klassificering/stratifiering (ex t(8;21), t(15;17) och inv(16) vid AML; t(9;22) och t(4;11) vid ALL)



Akut leukemi – uppkomstmekanismer

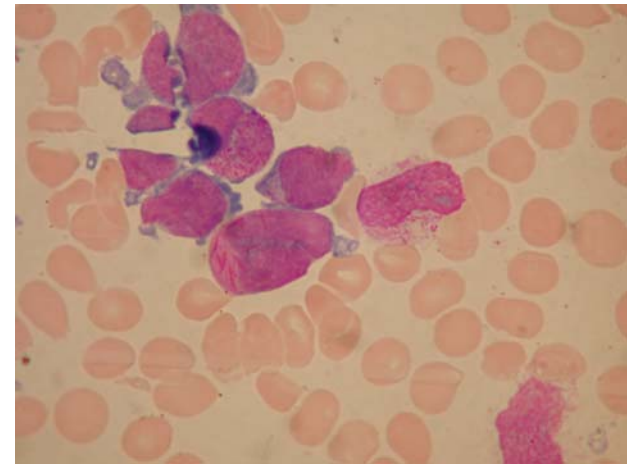
- Primär genetisk skada –
störd normal
gentranskription
-> blockerad
utmognadsförmåga?
- Sekundär genetisk skada –
konstitutivt aktiverad
signalväg
-> proliferationsförödel?



Akut leukemi – klassificeringssystem

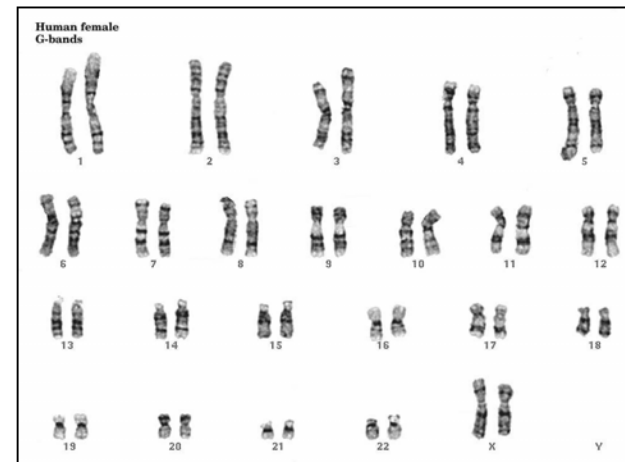
FAB (AML M0-M7)
(ALL L1-L3)

- Rent morfologisk klassificering



WHO-klassificering

- Inkluderar cytogenetik och andra uppgifter



Akut leukemi – klassificeringssystem

FAB (AML M0-M7)

(ALL L1-L3)

- Rent morfologisk
klassificering

WHO-klassificering

- Inkluderar cytogenetik
och andra uppgifter

Table 13.1 Classification of acute myeloid leukaemia (AML) according to the WHO classification 2008 (modified).

Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;6)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

AML with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

Provisional entity: AML with mutated *NPM1*

Provisional entity: AML with mutated *CEBPA*

Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms (t-AML)

Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified

AML with minimal differentiation

AML without differentiation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukaemia

Acute monoblastic/monocytic leukaemia

Acute erythroid leukaemia

Acute megakaryoblastic leukaemia

Acute basophilic leukaemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

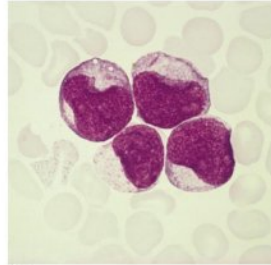
Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis

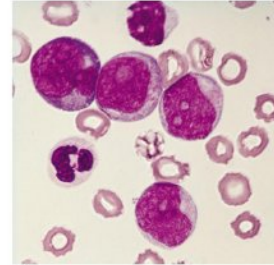
Myeloid leukaemia

Akut leukemi – diagnostik

Omogna blastceller

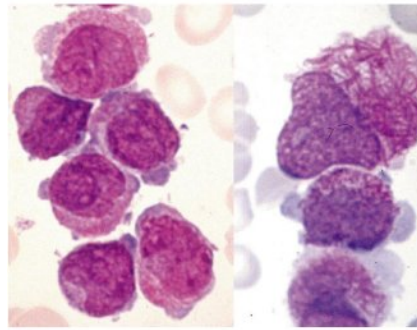


(a)

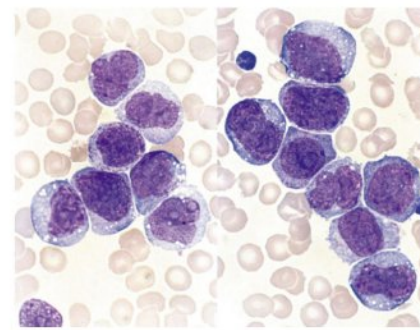


(b)

M3
(granulering,
Auer stavar)



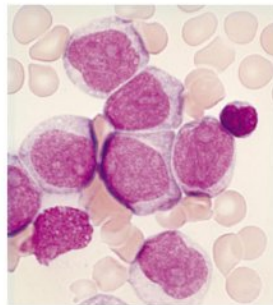
(c)



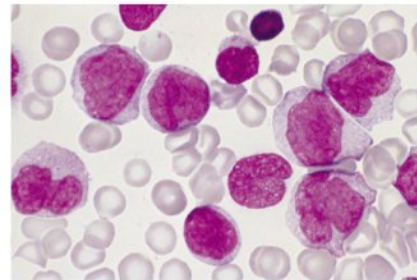
(d)

Myelomonocytic
blaster

Monoblast-
leukemi



(e)



(f)

Monocyt-
leukemi

Akut leukemi – diagnostik

AML eller ALL?

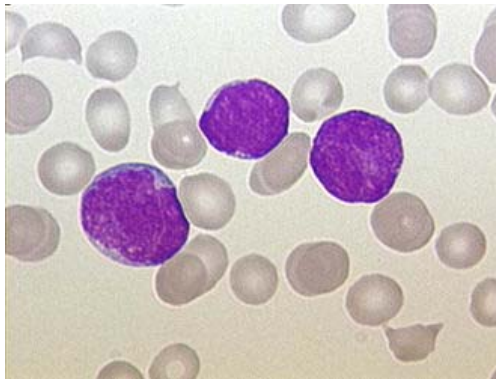
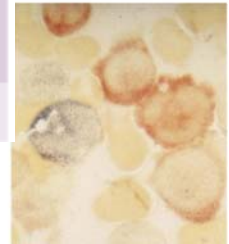
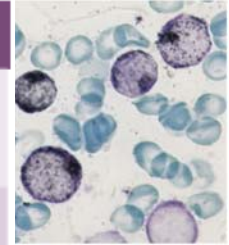
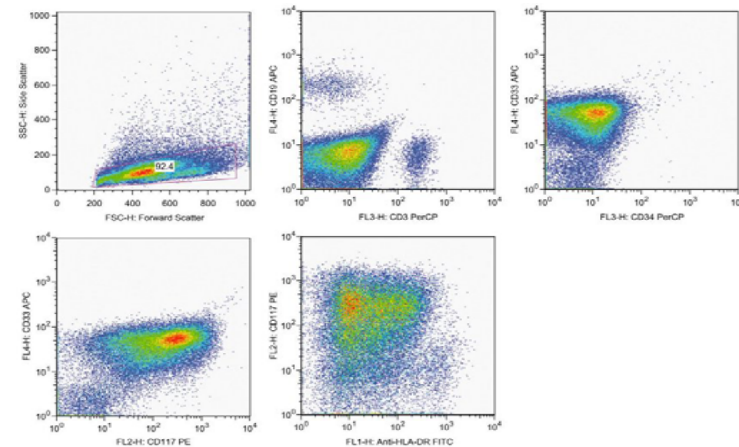


Table 13.2 Specialized tests for acute myeloid leukaemia.

Cytochemistry	
Myeloperoxidase	+ (including Auer rods)
Sudan black	+ (including Auer rods)
Non-specific esterase	+ in M_1 , M_2
Immunological markers (flow cytometry)	
CD13, CD33, CD117	+
Glycophorin	+ (erythroid)
Platelet antigens (e.g. CD41)	+ (megakaryoblastic)
Myeloperoxidase	+ (undifferentiated)
Chromosome and genetic analysis (Tables 13.1& 13.3)	



Flödescytometri



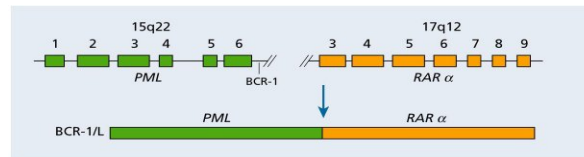
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Akut leukemi – behandling

- Remissionssyftande cytostatikabehandling (kurativ intention)
 - Remissionsinduktion
 - Konsolideringskurer x 2-3
 - Konsoliderande allogena stamcellstransplantation (SCT)?/underhållsbehandling med peroral cytostatika (ALL)
- Antiproliferativ cytostatikabehandling (palliativ intention)
- Understödjande behandling – alltid basen (antibiotika och transfusioner med erythrocyter och trombocyter)

Akut leukemi – behandling (forts.)

- Differentieringsterapi: Vitamin A-syra (ATRA) vid akut promyelocytleukemi



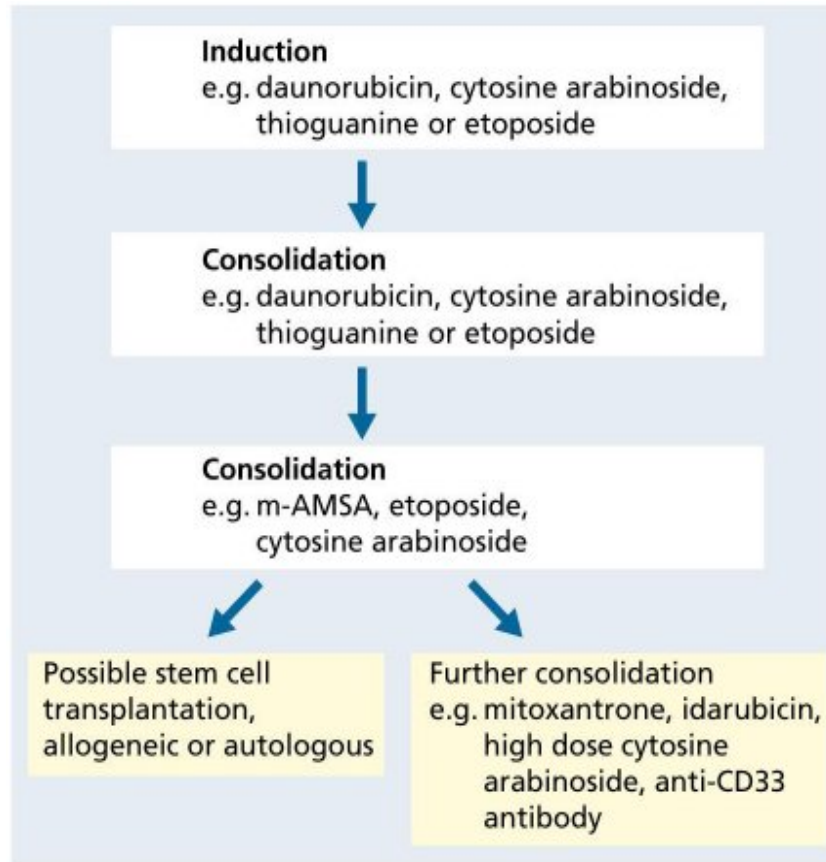
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

- "Tumörspecifik" behandling – ex imatinib mesylat (Glivec®)
- Experimentell behandling (i första hand inom ramen för kliniska studier)
- Allogen stamcellstransplantation (SCT) – syskondonator eller registerdonator

Akut myeloisk leukemi

- Förekommer i alla åldersgrupper – ovanligt i yngre åldrar – ökande incidens med stigande ålder
- Prognos och behandlingsmöjligheter varierar i olika åldersgrupper
- Bland vuxna är endast 1/3 av patienter med AML 60 år eller yngre

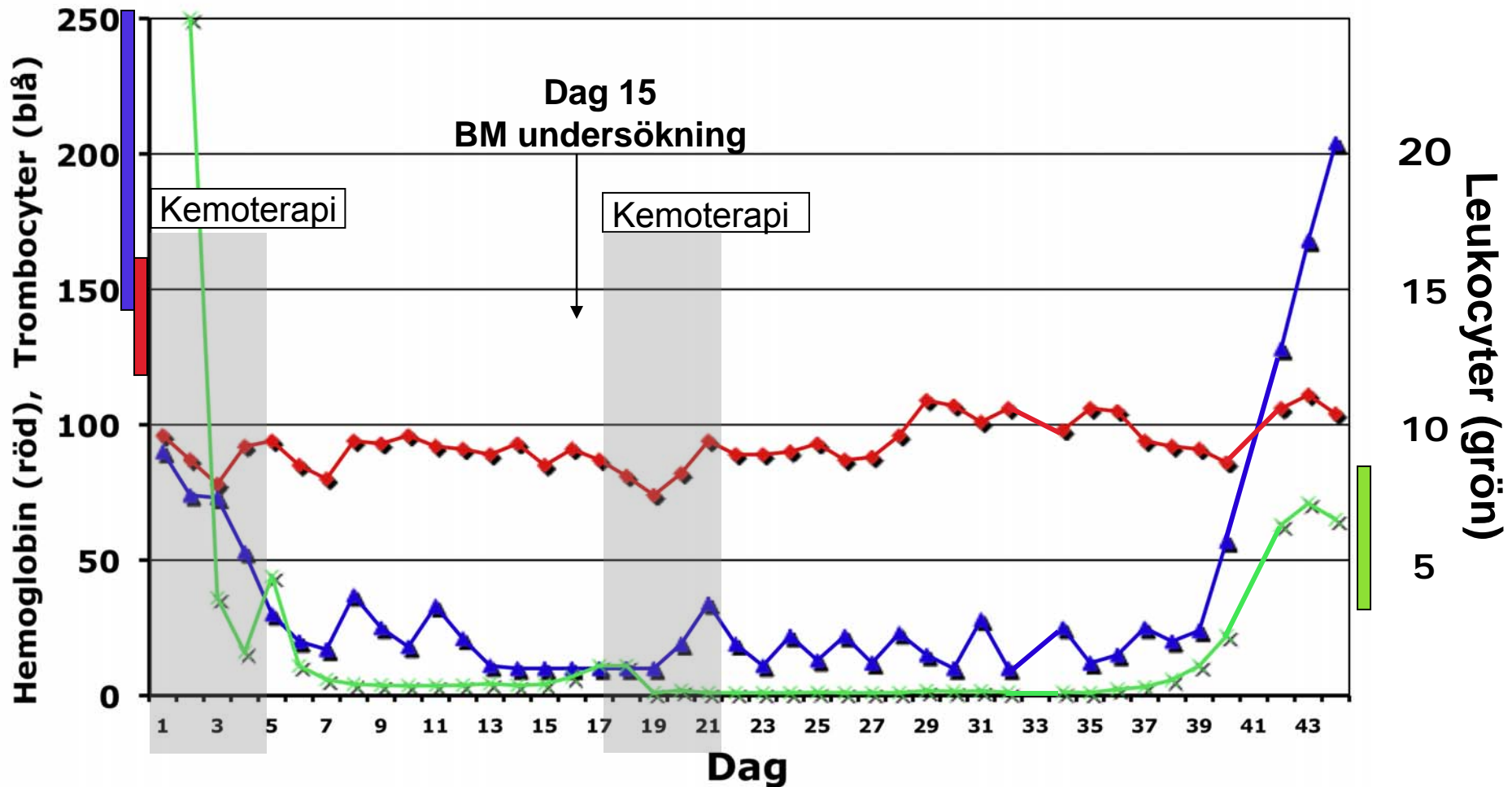
AML - behandling



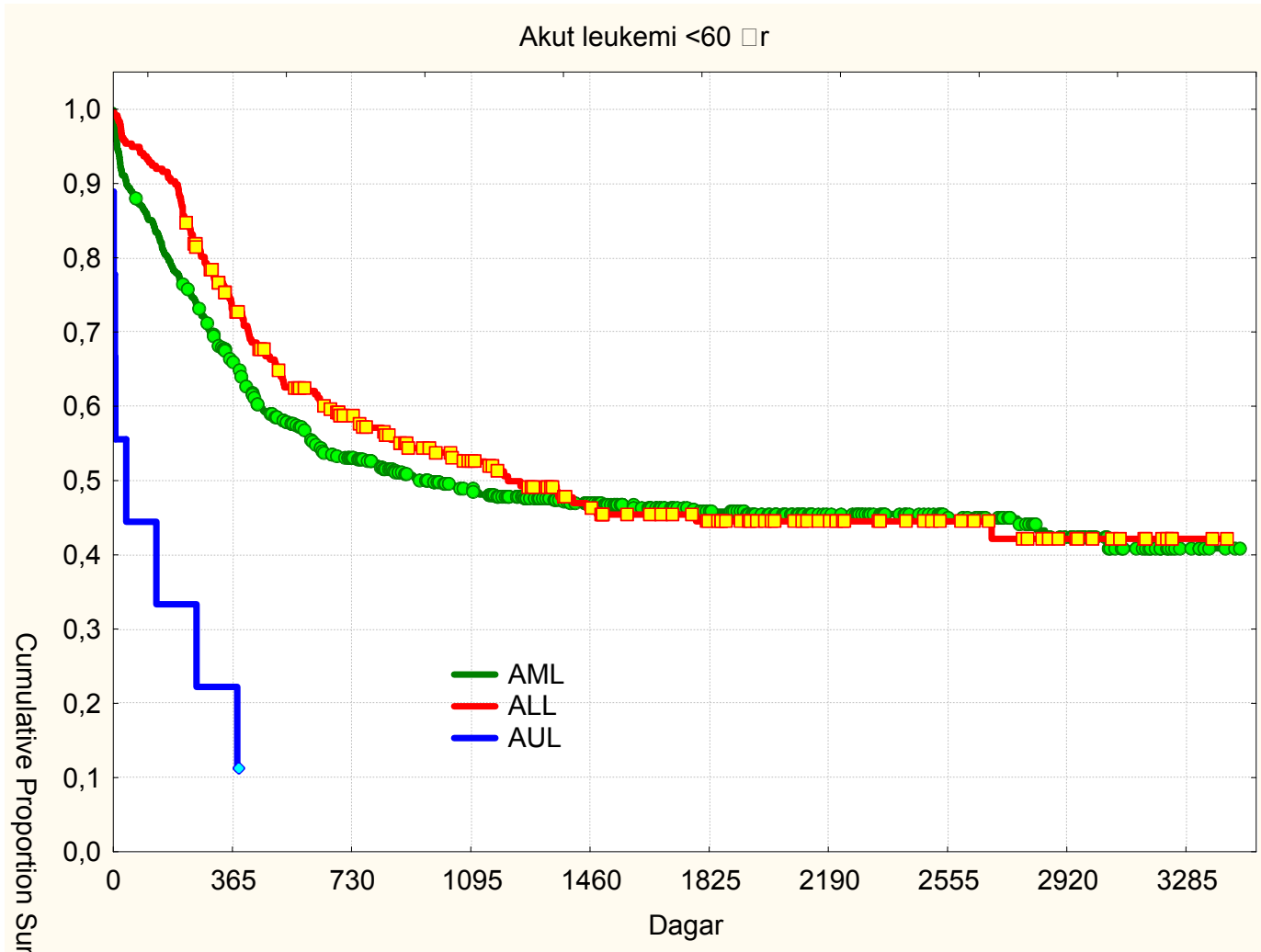
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

AML - induktionsbehandling

Färgade staplar indikerar normalvärden

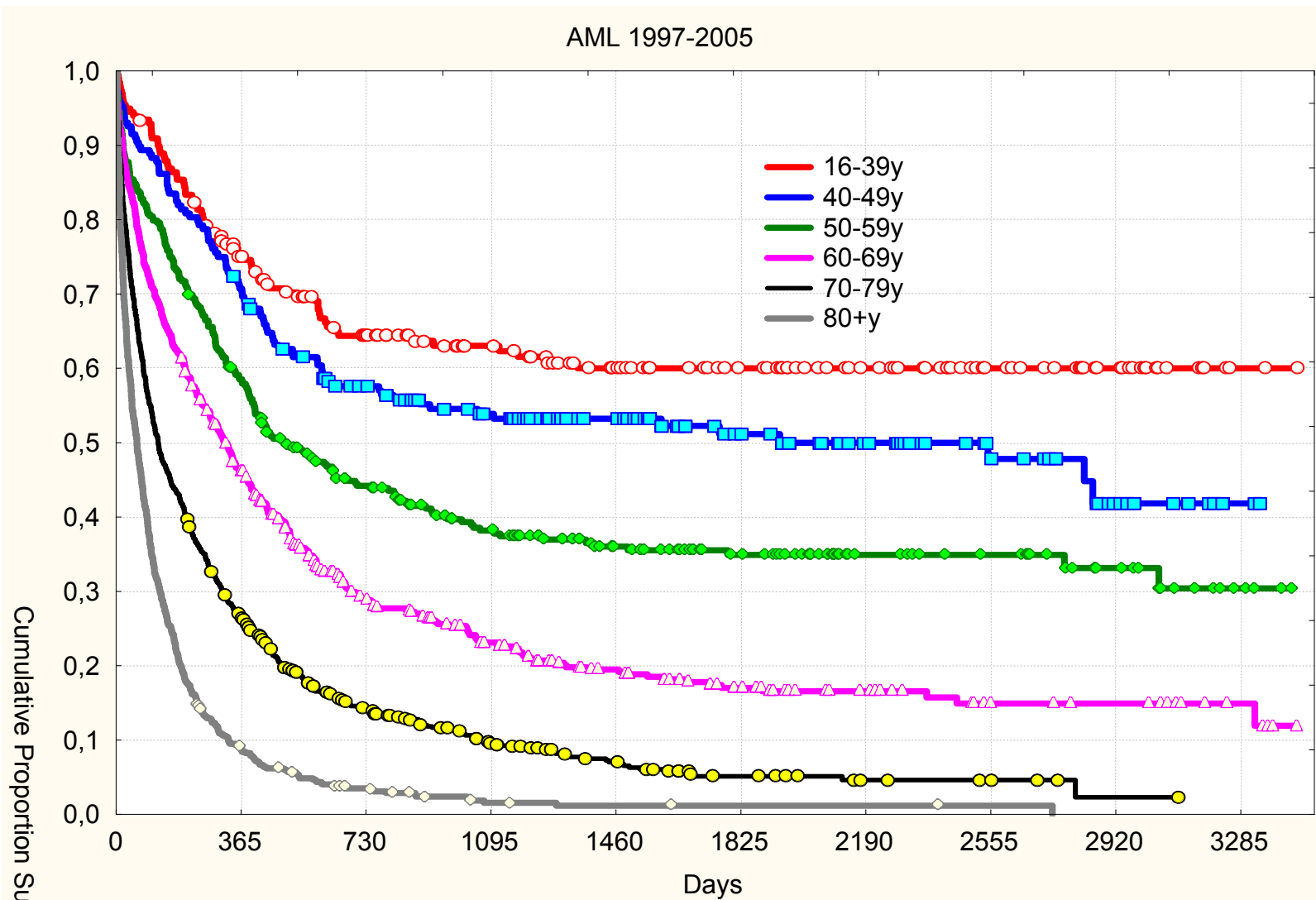


Överlevnad akut leukemi < 60 år



Akutleukemiregistret 1997-2005

Överlevnad AML 1997-2005: ålder



Akuteleukemiregistret 1997-2005

Akut myeloisk leukemi

Prognostiska faktorer

- Ålder (Hög ålder = större sannolikhet för högrisk-sjukdom, primärt refraktär sjukdom, recidiv och terapirelaterad mortalitet)
- Cytogenetik (gynnsam eller ogynnsam)
- Tidigare blodsjukdom ger sämre prognos
- Högt antal vita blodkroppar ger sämre prognos
- Dåligt svar på behandling, blaster mer än 10% efter första behandlingkuren.

Akut lymfatisk leukemi

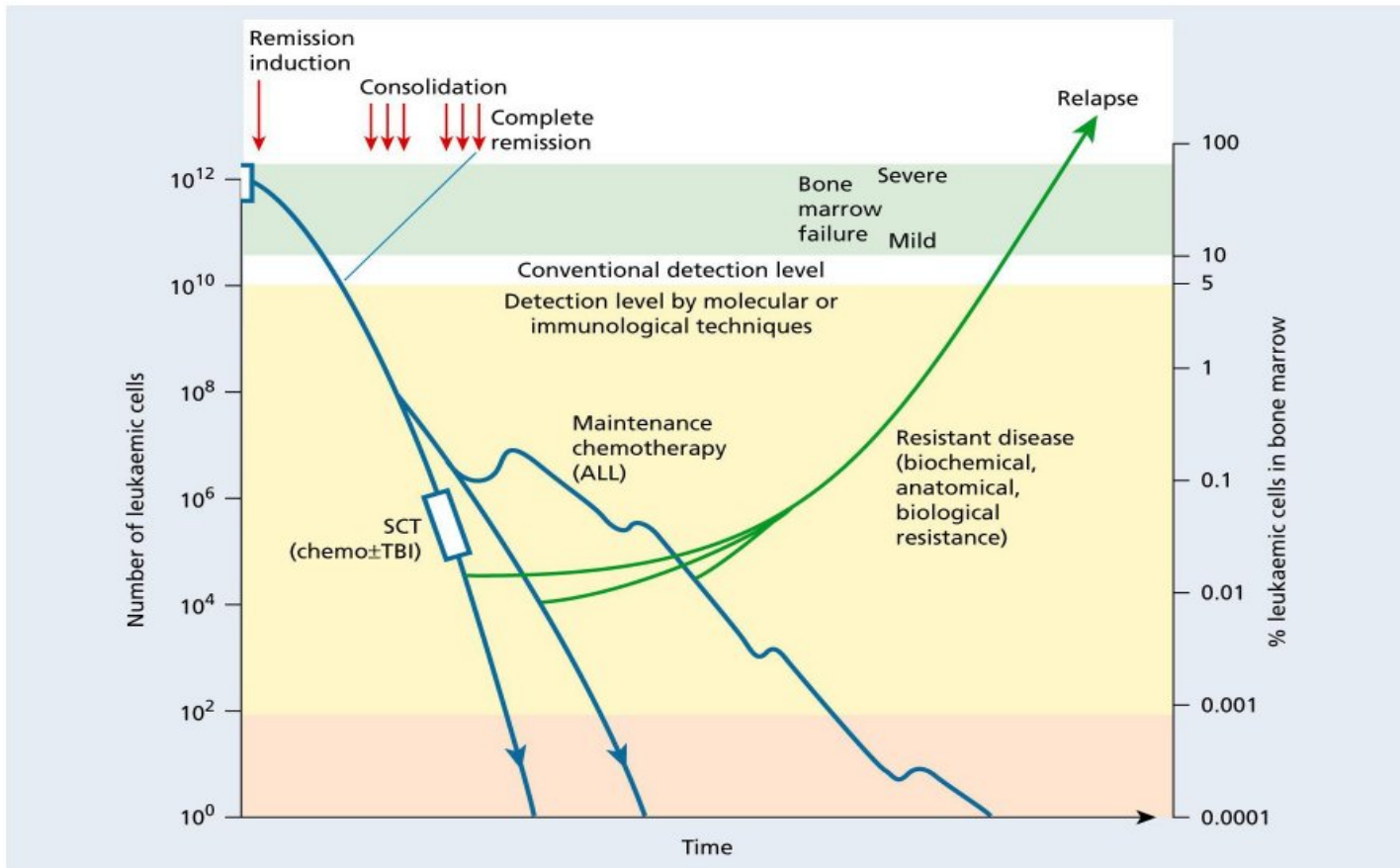
- Förekommer i alla åldrar – högst incidens hos barn under 10 år (speciellt 1-5 år) – ca 60 fall av barn-ALL/år i Sverige
- Sällsynt sjukdom bland vuxna – ca 50 fall/år i Sverige
- Prognos och behandlingsmöjligheter varierar i olika åldersgrupper – olika behandlingar
- Immunfenotypning och genetiska undersökningar viktiga för korrekt diagnos och prognos

Akut lymfatisk leukemi

Prognostiska faktorer

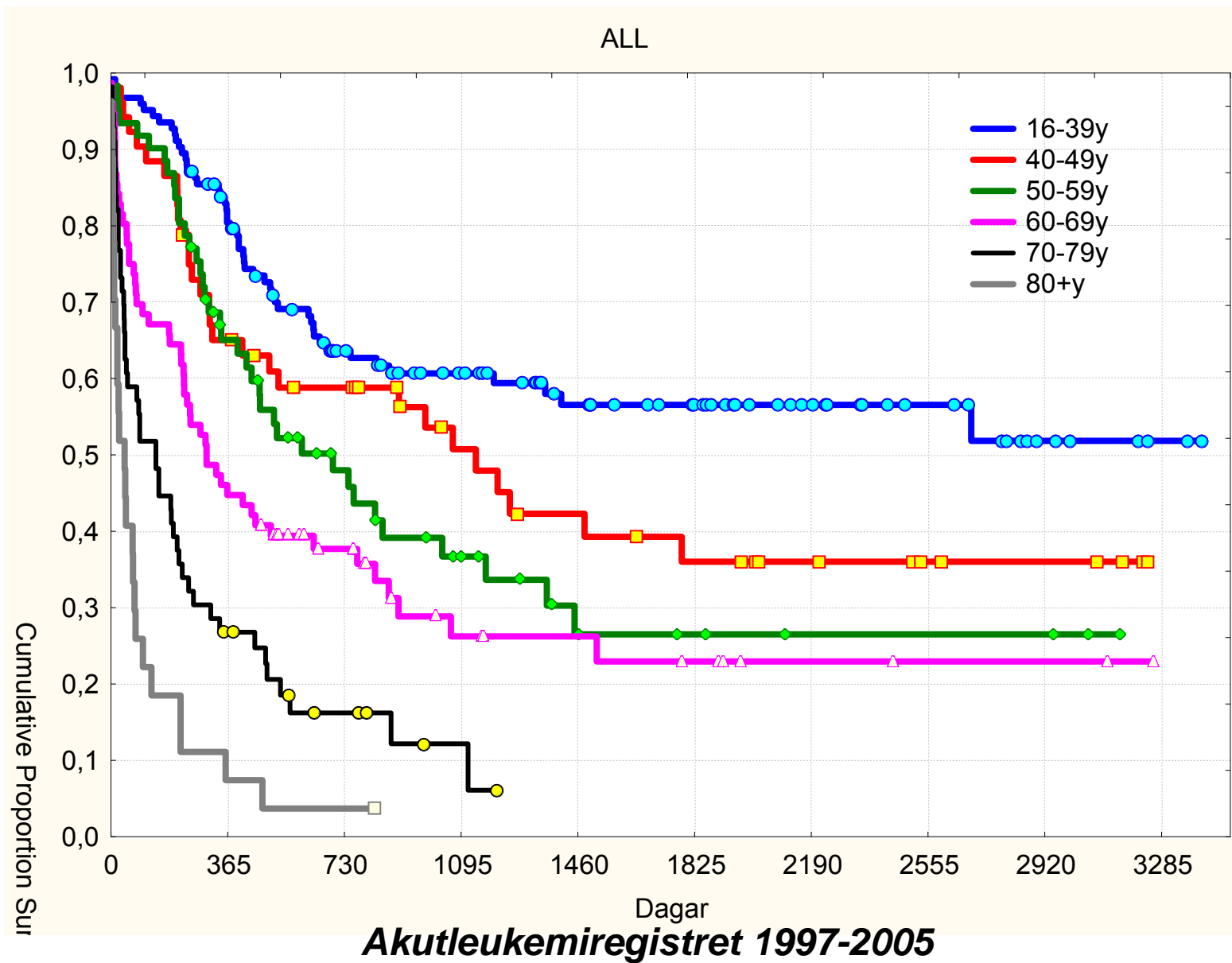
- Ålder
- Förekomst av t(9;22) eller t(4;11)
- Immunfenotyp
- Högt antal vita blodkroppar
- Behandlingsrespons

Akut lymfatisk leukemi – behandling



From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Överlevnad ALL - ålder



Tack för uppmärksamheten!

