

Erkki Elonen

Aikuisten akuutit leukemiat

Keskeistä

- Epäile akuuttia leukemiaa potilaalla, jonka taudinkuvaan kuuluvat anemia, neutropenia ja trombosytopenia sekä näihin liittyvät yleisoireet, infektiot ja vuodot, erityisesti limakalvoilta.
- Edenneelle akuutille leukemialle on ominaista huono yleistila, leukosytoosi sekä epäkypsät blastisolut veressä.
- Tarkka diagnoosi ja kiireellinen hoidon aloitus tapahtuvat yliopisto- tai keskussairaalaissa, seuranta hoidon jälkeen sairaaloiden poliklinikoilla ja myöhemmin avoterveydenhuollossa.

Käsite

- Akuutit leukemiat ovat heterogeeninen ryhmä pahanlaatuisia veritauteja, joissa leukeemisia blasteja kertyy luuytimeen ja useimmissa tapauksissa myös vereen. Osassa tapauksista kypsempien (patologisten) solujen osuus on huomattava.
- Leukemiasolut leviävät myös muualle elimistöön.

Epidemiologia

- 3–4 uutta tapausta / 100 000 henkilöä / vuosi
- Ilmaantuvuus on 40.–50. ikävuoteen asti n. 2 tapausta / 100 000 henkilöä / vuosi.

lääkäämmillä ilmaantuvuus lisääntyy n. 15–20 tapaukseen / 100 000 henkeä / vuosi 75. ikävuoteen tultaessa.

- N. 80 % aikuisten tapauksista on akuutteja myeloisia leukemioita (AML) ja 20 % akuutteja lymfaattisia leukemioita (ALL).

Etiologia

- Yksittäisen potilaan kohdalla syy on harvoin osoitettavissa.
- Tunnettuja riskitekijöitä ovat aiempi hoito alkyloivilla solunsalpaajilla, etoposidilla tai antrasykliineillä sekä ionisoiva säteily ja orgaaniset liuottimet (etenkin bentseeni).
- Toiseen syöpäkasvaimeen ja sen hoitoon liittyvät ns. sekundaarileukemiat (useimmiten AML) käsittävät n. 10–20 % kaikista akuuteista leukemioista.
- Sekundaarileukemia kehittyä usein myelodysplastisen oireyhtymän kautta.
- Myeloproliferatiivisten tautien myöhäisvaiheessa voi kehittyä akuutti leukemia.
- Joihinkin geneettisiin oireyhtymiin liittyy suurentunut akuutin leukemian riski.

Diagnostiikan periaatteet

- Akuutin leukemian epäily herää useimmiten täydellisen veren-



kuvan tutkimuksen perusteella.

- Luuytimessä blastien osuus tumallisista soluista on yli 20 %, tai soluissa todetaan akuutille leukemialle ominainen kromosomuutos.
- Diagnoosi perustuu solulas-kentaan (B-PVK+TKD), morfologiaan (veren sivelyvalmiste, luuytimen aspiraatio- ja tarvittaessa biopsianäytteet ja mahdolliset muut koepalat) sekä pahanlaatuisien solujen immunofenotyyppitykseen ja kromosomi- ja molekyylibiologisiin tutkimuksiin.
- Aktiivisen hoidon piirissä olevat potilaat tulee toimittaa kiireellisesti yliopisto- tai keskussairaalaan hematologiseen tutkimukseen ja hoitoon.

Akuuttien leukemioiden luokittelu (WHO-luokitus)

- **AML**
 - AML, jossa on jokin määritely geneettinen poikkeavuus
 - AML, jossa on myelodysplasiaan liittyvä muutos
 - AML tai myelodysplastinen oireyhtymä, aiempaan solunsalpaaja- tai sädehoitoon liittyvä
 - AML, muuten luokittelematon
 - Myeloinen sarkooma (AML-solujen muodostama kasvain)
 - Muut harvinaiset alatyypit
- **ALL**
 - B-solulinjan ALL:t
 - ALL, jossa on jokin määrittely geneettinen poikkeavuus
 - ALL, muuten luokittelematon
 - T-solulinjan ALL:t

Erotusdiagnoosiikka

- **AML:** ALL, myelodysplastiset oireyhtymät, kroonisen myeloisen leukemian blastivaihe, krooninen myelomonosyytti-leukemia, luuytimeen levinnyt syöpä, tuberkuloosiin liittyvä monosytoosi.
- AML:ssa luuytimessä tai veressä on vähintään 20 % blasteja, joissa on myeloinen immunofenotyyppi tai blasteissa on AML:lle ominainen geneettinen muutos.
- **ALL:** AML, lymfoblastilymfoomat, kroonisen myeloisen leukemian lymfaattinen blastivaihe, suurisoluiset lymfoomat, primitiivinen plasmasoluleukemia, mononukleoosi.
- B- ja T-lymfoblastilymfoomat ovat vastaavien akuuttien lymfaattisten leukemioiden kanssa saman taudin eri manifestaatioita. Lymfoomissa luuytimen ulkopuolinen

kasvain on merkittävä ja luuytimessä on alle 25 %:n blasti-infiltraatio. Rajanveto lymfooman ja leukemian välillä on kuitenkin epätarkka monissa tapauksissa.

Taudinkuva ja laboratoriolöydökset

- Leukeemisen solukon lisääntymässä luuytimen normaali verenmuodostus kärsii.
- Taudinkuvaan kuuluvat oleellisinä anemia, neutropenia ja trombosytopenia sekä näihin liittyvät yleisoireet, infektiot ja vuodot erityisesti limakalvoilta.
- Täydellisessä verenkuvassa ja veren sivelyvalmisteessa tärkeä löydös ovat veren epäkypsät, epänormaalit solut (blastit). Useilla potilailla on myös leukosytoosi. Varhaisvaiheessa joidenkin potilaiden verestä ei löydy blasteja tavallisessa eritelylaskennassa.
- Leukemiaa epäiltäessä edustava luuydinnäyte antaa varman diagnoosin.
- Muut laboratoriolöydökset ovat epäspesifisiä, mutta ne auttavat arvioimaan elinten toimintakykyä, leukemian aiheuttamia komplikaatioita ja voimakkaan hoidon antomahdollisuuksia.

Taudinkulku ja ennuste

- Useimmilla potilailla taudinkulku on hoitamattomana nopea ja veisi kuolemaan muutamassa viikossa.
- Harvinaisissa tapauksista progressio on hidasta ja potilas voi selvitä tukihoidoin ilman solunsalpaajia jopa lähes vuoden.
- Ennuste hoidettuna riippuu potilaan hoitoisuudesta ja iästä sekä tautitaakasta, tautityypistä, leukemiasolujen kromosomi- ja geenimuutoksista,

solunsalpaajaherkkyystä sekä annetusta hoidosta.

- Parasennusteisissa AML:issa 60–80 % paranee lääkehoidolla pysyvästi (esim. akuutti promyelosyytti-leukemia, tietyt muut geeni- tai kromosomimuutokset), huononennusteisimmissä tautityypeissä aniharva (esim. kaootinen kromosomimuutos, suuri tautitaakka).

AML

- AML:ssa saadaan remissio (näennäisesti tauditon vaihe) 50–80 %:lla potilaista. Ikä huonontaa ennustetta: alle 65-vuotiaista n. 80–90 %:lla saavutetaan remissio, mutta yli 65-vuotiaista vain 30–70 %:lla.
- Solunsalpaajahoidolla paranevat pysyvästi n. 45–50 % alle 65-vuotiaista potilaista. Solunsalpaajahoidon ja kantasolujen siirron jälkeen paranee 60–70 % potilaista. läkkäämpien potilaiden pitkäaikaisennuste on huonompi.

ALL

- ALL:ssa saadaan remissioon 80–90 % potilaista. Solunsalpaajahoidolla 45–50 % aikuispotilaista paranee pysyvästi, ensimmäisessä remissiossa tehdyn allogeenisen kantasolujen siirron jälkeen 60–70 %.

Artikkelin täydellinen versio on luettavissa Lääkärin tietokannosta Terveysportista

www.terveysportti.fi

Erkki Elonen

© 2016 Kustannus Oy Duodecim

Komplikaatiot

- Infektiot
- Verenvuodot
- Neuroleukemia
- Lääkkeisiin liittyvät komplikaatiot

Hoido ja seuranta

- Potilaista valtaosa hoidetaan voimakkailla solunsalpaajayhdistelmillä. Hoito pyritään valitsemaan kuhunkin tautitapaukseen liittyvän hoitovasteen sekä relapsin ja kuolemanriskin mukaan. Hoidolla tähdätään:
 - leukemiasolujen hävittämiseen ja normaalin hematopoiesin nopeaan palauttamiseen (remission induktiohoito)
 - solunsalpaajapiiloissa (esim. keskushermostossa) olevien leukemiasolujen eliminoimiseen (laskimonsisäisesti suuriannoksinen sytarabiini- ja metotreksaattihoito, intratekaalihoidot ALL:ssa)
 - leukemian uusiutumisen, relapsin, ehkäisyyn (remission jälkeinen konsolidaatiohoito, ylläpitohoito ALL:ssa, allogeeninen kantasolujensiirto).
- AML:n hoidon keskeisimmät lääkkeet ovat sytarabiini ja antrasykliinit – akuutissa promyelosyyttileukemiassa tretinoiini, arseenitrioksidi sekä antrasykliini.
- ALL:ssa yhdistelmiin kuuluu monia lääkkeitä, kuten antrasykliini, vinkristiini, glukokortikoidi, metotreksaatti, syklofosfamidi, merkaptopuriini, sytarabiini, etoposidi, asparaginaasi sekä Philadelphia-kromosomipositivisissa leukemioissa tyrosiinikinaasintäjä dasatinibi tai imatinibi. Jos leukemiasolujen pinnassa on CD20-antigeeni, hoitoon liitetään monoklonaalinen vasta-aine rituksimabi.

- Solunsalpaajat annetaan kuu-reina, joiden jälkeisissä muuttaman viikon kestävässä sytopenioissa infektioiden nopea toteaminen ja hoito sekä verisolujen korvaushoito ovat keskeisen tärkeitä.
- Hoidon onnistumista seurataan hoitojaksojen välissä otettujen luuydinäytteiden avulla (morfologia, minimaalisen jäänöstaudin seurantaan sopiva geneettinen tai immunofenotyyppinen muutos).
- Alle 65-vuotiaille AML-potilaille, hyväennusteisimpia potilaita lukuun ottamatta, pyritään tekemään allogeeninen kantasolujen siirto ensimmäisessä remissiossa sisaruksen tai rekisteriluovuttajan siirteellä. ALL:ssä siirto tehdään suuren uusiutumisen riskin potilaille.
- Remissioon ja pysyvään paranemiseen tähtäävä hoito on keskitetty yliopistosairaaloihin ja suurimpiin keskussairaaloihin. Kevyempään hoitoon tyydytään sellaisten potilaiden kohdalla, joiden muu sairaus tai hyvin korkea ikä tekee voimakkaan solunsalpaajahoidon mahdottomaksi.
- Relapsin riski on suurin 3 ensimmäisen vuoden kuluessa, mutta joissakin tapauksissa leukemia uusiutuu myöhemmin. Taudin uusiutumisen varalta potilasta seurataan täydellisen verenkuvan ja ensi vuosina luuytimen aspiraationäytteiden morfologian sekä herkkien molekyylogeneettisten tai immunofenotyyppisten jäännöstautimarkkereiden avulla.
- Osalle relapsipotilaista saadaan uudella induktiohoidolla uusi remissio.
- Akuuttia leukemiaa sairastavan potilaan palliatiivisen hoidon voi toteuttaa yleislääkäri hema-

tologin antamien suuntaviivojen mukaisesti. Hyvä palliatiivisenkin hoito edellyttää usein jossakin vaiheessa vuodeosastopaikkaa infektioiden ja verenkorvaushoitojen vuoksi.

- Remissiossa olevien potilaiden säännöllinen seuranta oman lääkärin toimesta on paikallaan 10 v:een saakka leukemian uusiutumisen ja mahdollisten hoidon myöhäiskomplikaatioiden varalta. Tärkeää on, että potilas voi epäselvien oireiden vuoksi herkästi ottaa yhteyttä omaan seurantapaikkaansa. Erityisesti infektioaltuus, verenvuotoaltuus ja voinnin huononeminen sekä anemia, neutropenia, trombosytopenia tai blastisolujen ilmaantuminen verenkuvan edellyttävät lisätutkimuksia.
- B-PVK+TKD tutkitaan kuukausittain 3 v:een saakka, 3 kk:n välein 5 v:een saakka ja puoli-vuosittain 10 v:een saakka sekä aina oireiden edellyttäessä.

Kirjallisuutta

1. Porkka K, Koistinen P. Akuutit leukemiat. Kirjassa Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E-R (toim.). Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim 2015
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2015;373(12):1136-52.
3. Gökbüget N. How I treat older patients with ALL. Blood 2013;122(8):1366-75.
4. Järvenpää J, Itälä-Remes M, Kauko T, ym. Aikuisten akuutin myelooidin leukemian hoito. Duodecim 2016;132(16):1465-73.
5. Itälä-Remes M, Volin L. Kantasolujen siirron aiheet. Kirjassa Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E-R (toim.). Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim 2015.