

Kronisk lymfatisk leukemi i Norge – insidens og prognose ved diagnosetidspunktet

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. Sykdomsforløpene ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er svært heterogene. Biologiske markører med god prognostisk utsagnskraft ved diagnosetidspunktet er tilgjengelig. Hensikten med studien var å kartlegge forekomsten av disse markørene i et populasjonsbasert materiale.

Materiale og metode. Biologiske markører ble undersøkt med standard laboriemetoder etter informert samtykke hos pasienter diagnostisert med kronisk lymfatisk leukemi i perioden 1.10. 2007–31.12. 2009.

Resultater. Det var 388 nye tilfeller av kronisk lymfatisk leukemi i studieperioden, og 236 pasienter (61 %) ble inkludert i studien. Av 222 pasienter var 178 (80 %) i Binets stadium A, 26 (12 %) i stadium B og 18 (8 %) i stadium C. V_H -genet var mutert hos 69 % og umutert hos 31 %. Cytogenetiske aberrasjoner ble funnet hos 68 % – del(13q14) hos 48 %, trisomi 12 hos 13 %, del(11q22) hos 10 % og del(17p13) hos 7 %. CD38-positiv sykdom ble funnet hos 28 % av pasientene. V_H -genet var mutert hos 67 % av pasientene i Binets stadium A, og mutert V_H -gen var hos flertallet av disse assosiert med manglende ekspresjon av CD38 og del(13q14).

Fortolkning. Ved diagnosetidspunktet er de fleste pasientene asymptomatiske og trenger ikke behandling. De biologiske markørene som indikerer god prognose, forekommer hyppigst i denne gruppen. Markører som indikerer dårlig prognose, forekommer hyppigere i gruppen som har symptomer på diagnosetidspunktet.

Geir E. Tjønnfjord
geir.tjonnfjord@oslo-universitetssykehus.no
Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Bernt E. Ly
Tom Børge Johannesen
Kreftregisteret

Anne Tierens
Klaus Beiske
Avdeling for patologi
Oslo universitetssykehus

Sverre Heim
Seksjon for kreftcytogenetikk
Institutt for medisinsk informatikk
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Viggo Jønsson
Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi i vår del av verden. I en norsk studie fra siste halvdel av 1990-årene ble det antydnet en insidens på nærmere 4/100 000 innbyggere/år og en mann-kvinne-ratio på 1,5, at median alder ved diagnosetidspunktet var 72 år og at 78 % av pasientene var asymptomatiske da (1). De kliniske forløpene ved kronisk lymfatisk leukemi er svært variable. Ytterpunktene er raskt progredierende sykdom som svarer dårlig på behandling og fører til døden i løpet av 2–3 år (5–10 % av pasientene) og indolent sykdom som aldri blir behandlingstrengende og unntaksvis går i spontan remisjon (2, 3).

Sykdomsstadium er en god variabel for sykdomsutbredelse og har prognostisk utsagnskraft på gruppenivå, men det har vist seg at det er lite egnet til å vurdere prognose på individnivå hos asymptomatiske pasienter. I løpet av de siste ti år har vi fått betydelig innsikt i patofysiologiske forhold, og flere biologiske markører har vist god prognostisk utsagnskraft hos enkeltpasienter ved diagnosetidspunktet. De best etablerte prognostiske markørene er mutasjonsstatus for genet som koder for den variable delen av immunoglobulinets tunge kjede, V_H -genet, som KLL-cellene bruker, cytogenetiske aberrasjoner og ekspresjon av CD38 på celleover-

flaten (ramme 1) (4–7). Målet for den aktuelle studien var å kartlegge forekomsten av disse markørene ved diagnosetidspunktet i et uselektert norsk pasientmateriale.

Materiale og metode

Pasientpopulasjon

Alle som ble diagnostisert med kronisk lymfatisk leukemi i perioden 1.10. 2007–31.12. 2009, ble invitert til å delta i studien. Pasientene ble informert om studien av behandlingsansvarlig lege og ble inkludert etter informert skriftlig samtykke. De etterspurte pasientdataene ble, sammen med ordinær kreftmelding, sendt til Kreftregisteret, som fungerte som sekretariat for studien. I de tilfellene Kreftregisteret mottok melding om et nytt tilfelle av kronisk lymfatisk leukemi uten at pasienten var inkludert i studien, ble legen som hadde sendt kreftmeldingen tilskrevet med anmodning om å forespørre pasienten om inklusjon. All kontakt med pasientene skjedde gjennom behandlingsansvarlig lege.

Studien var et samarbeidsprosjekt mellom Norsk selskap for hematologi og Kreftregisteret. Norske hematologer ble orientert om studien gjennom Norsk selskap for hematologi, og detaljert informasjon om studien var tilgjengelig på selskapets og på Kreftregisterets hjemmesider.

Studien var godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK S-06353b) og Datatilsynet (07/00254-2).

Diagnostiske kriterier

For å stille diagnosen kronisk lymfatisk leukemi var det nødvendig å dokumentere vedvarende klonal B-lymfocytose ($\geq 5 \cdot 10^9/l$)

Hovedbudskap

- De fleste pasienter med kronisk lymfatisk leukemi er asymptomatiske ved diagnosetidspunktet og skal ikke behandles
- De fleste asymptomatiske pasientene har en profil av biologiske markører som indikerer god prognose
- To tredeler av pasientene har cytogenetiske aberrasjoner ved diagnosetidspunktet
- Det foretrukne V_H -genet er mutert hos 69 % av pasientene ved diagnosetidspunktet

med en karakteristisk immunfenotype i henhold til internasjonale retningslinjer (8). Småcellet lymfocytært lymfom (SLL) skiller seg kun fra kronisk lymfatisk leukemi ved fravær av leukemisk fenotype. Pasienter med klonal B-lymfocytose, men $< 5 \cdot 10^9/l$, lymfeknutesvulst og/eller splenomegali og karakteristiske histologiske funn i lymfeknute og/eller beinmarg ble inkludert under diagnosen småcellet lymfocytært lymfom.

Sykdomsstadium ble bedømt etter Binets stadielinndeling (9). Den er basert på klinisk undersøkelse og bestemmelse av hemoglobin- og trombocyttnivå (tab 1).

Væskestrømscytometri

Immunfenotyping ble gjort ved hjelp av væskestrømscytometri. Firefargeanalyse av lymfocytter i blod ble utført etter merking med antistoffer, lysering av erytrocytter og cellevask, som tidligere beskrevet (10). Prosentandelen CD38-positiv KLL-celler ble estimert ut fra fluorescens i den aktuelle prøven minus fluorescens i kontrollprøven. CD38-positivitet ble definert som $\geq 20\%$ positive KLL-celler.

Molekylærgenetikk

Genet som kodet for den variable delen av immunoglobulinets tunge kjede (V_H -genet) i KLL-cellene ble identifisert ved sekvensering, og genets mutasjonsstatus ble undersøkt med DNA-basert teknikk (11, 12). V_H -genet ble karakterisert som umutert ved $\geq 98\%$ homologi med kimbanen og som mutert ved $< 98\%$ homologi med kimbanen (4, 5). Det ble brukt genomisk polymerasekjedereaksjon (PCR) for amplifisering av det rearrangerte V_H -genet.

Cytogenetikk

Forekomst av cytogenetiske avvik ble undersøkt ved karyotypering av korttidsdyrkede beinmargceller (G-banding av kromosomer i metafase) og/eller ved interfase fluorescerende in situ-hybridiserings (FISH)-undersøkelse av blod- eller beinmargceller etter standardmetoder. FISH-resultatene ble klassifisert som ingen cytogenetiske aberrasjoner, trisomi 12, del(6q23), del(11q22), del(13q14) eller del(17p13) som eneste avvik eller i kombinasjoner (to eller flere avvik funnet hos samme pasient).

Statistiske metoder

Det er benyttet deskriptiv statistikk med angivelse av median, gjennomsnitt, spredning og ratio. Khikvadrattest ble benyttet for å vise samvariasjon mellom biologiske markører. Aldersjustert insidens ble beregnet ut fra standardbefolkningen i USA i år 2000 fordi vi ikke hadde data fra noen norsk befolkning.

Resultater

Pasientene

I studieperioden ble det meldt 388 nye tilfeller av kronisk lymfatisk leukemi til Kreftregisteret. Dette gir en insidens på 3,6/100 000/år

(4,8 millioner innbyggere i Norge 2009–10). Det tilsvarer en aldersjustert insidens på 3,8/100 000/år. 236 av disse pasientene (61 %) ble inkludert i studien, hvorav åtte ble rubrisert under småcellet lymfocytært lymfom. Av de inkluderte var det 139 menn og 97 kvinner, det vil si en mann-kvinne-ratio på 1,43.

Stadieinndelingen fremgår av tabell 2. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet var 65,9 år (median 65,0 år). Alderen hos dem som ikke ble inkludert i studien, var gjennomgående høyere – gjennomsnittsalder 72,1 år (median 73,0 år) – og det var en mann-kvinne-ratio på 1,66. I tråd med at majoriteten av pasientene var i stadium A var gjennomsnittsverdiene for hemoglobin 13,5 g/100 ml (median 13,9 g/100 ml; spredning 5,1–17,5 g/100 ml), lymfocytter $31 \cdot 10^9/l$ (median $16,5 \cdot 10^9/l$, spredning 1,4–232 $\cdot 10^9/l$) og trombocytter $210 \cdot 10^9/l$ (median $211 \cdot 10^9/l$, spredning 29–432 $\cdot 10^9/l$).

Immunfenotyping

Hos 228 pasienter (97%) var den væskestrømscytometriske undersøkelsen fullstendig nok til at KLL-skår etter Matutes og medarbeidere kunne angis (den går fra 0 til 5) (13). Maksimal skår er 5 (skår 5 = alternativ diagnose usannsynlig, skår 0 = alternativ diagnose sannsynlig). Det var 192 pasienter med skår 5, 25 med skår 4, ni med skår 3 og to med skår 2. CD38-ekspressjon kunne vurderes hos 211 pasienter – 59 (28%) hadde CD38-positiv kronisk lymfatisk leukemi og 152 (72%) CD38-negativ.

Molekylærgenetikk

Identifikasjon av hvilket gen som kodet for den variable delen av immunoglobulinets tunge kjede hos KLL-cellene (foretrukket V_H -gen) og bestemmelse av V_H -genets mutasjonsstatus var mulig hos 199 pasienter (84%). 138 pasienter (69%) hadde mutert V_H -gen og 61 (31%) umutert V_H -gen. Hos 18 pasienter (9%) ble det identifisert to V_H -gener, det vil si de hadde såkalt biallelisk kronisk lymfatisk leukemi – hos 11 var ett (tre pasienter) eller begge (åtte pasienter) V_H -genene umutert og hos sju var begge V_H -gener mutert.

Ved kronisk lymfatisk leukemi forekommer noen V_H -gener hyppigere enn andre, og vi fant særlig hyppig (> 10 pasienter) bruk av følgende gener: V_H1-69 , V_H3-7 , V_H3-23 , V_H3-30 og V_H4-34 .

Ramme 1

Median overlevelse fra diagnose-tidspunktet ved ulike biologiske markører (4–7)

- Umutert V_H -gen – 95 måneder
- Mutert V_H -gen – 293 måneder
- del(17p13) – 32 måneder
- del(11q22) – 79 måneder
- Trisomi 12 – 114 måneder
- Ingen cytogenetiske avvik – 111 måneder
- del(13q14) – 133 måneder
- CD38-positivitet – 120 måneder
- CD38-negativitet – lik alderstilpasset normalbefolkning

Der V_H3-21 er det foretrukne V_H -genet, er prognosen dårlig – uavhengig av dette V_H -genets mutasjonsstatus (14). Vi fant at V_H3-21 var det foretrukne IgV_H -genet hos åtte pasienter (4%) – det var mutert hos to og umutert hos seks.

Cytogenetikk

Cytogenetisk undersøkelse med FISH var vellykket hos 112 pasienter. Hos én pasient ble karyotypen fastslått ved G-banding alene. Hos 36 pasienter (32%) ble det ikke påvist cytogenetiske aberrasjoner, mens dette ble påvist hos 77 (68%) (tab 2). Karyotypering med G-banding ble utført hos 25 pasienter og avdekket t(14;18)(q32;q21) hos tre, t(11;14)(q13;q32) hos én og del(14q22) hos én.

Pasienten med t(11;14)(q13;q32) hadde både kronisk lymfatisk leukemi og mantelcellelymfom, med omtrent like store cellepopulasjoner vurdert ved væskestrømscytometrisk undersøkelse av beinmargen. Det er overveiende sannsynlig at translokasjonen var knyttet til mantelcellelymfomet fordi denne translokasjonen er karakteristisk for dette lymfomet.

Hos 13 pasienter (12%) var karyotypen karakterisert ved mer enn én aberrasjon. Tre pasienter fikk påvist t(14;18)(q32;q21), som er karakteristisk for follikulært lymfom. Ingen av disse tre hadde lymfeknutesvulst av betydning, og tumorcellene hadde hos alle tre

Tabell 1 Stadielinndeling av kronisk lymfatisk leukemi etter Binet (9)

Stadium	Involverte lymfoide organer ¹	Hemoglobin (g/100 ml)	Trombocytter ($\cdot 10^9/l$)
A	< 3	≥ 10	≥ 100
B	> 3	≥ 10	≥ 100
C	Uten betydning	$< 10^2$	$< 100^2$

¹ Fem aktuelle lymfoide organer – lymfeknuter på hals, lymfeknuter i aksillene, lymfeknuter i lyskene, milt og lever
² Ett eller begge avvik til stede

Tabell 2 Samvariasjon mellom klinisk stadium, V_H-gen, immunfenotype og cytogenetiske avvik ved kronisk lymfatisk leukemi

	Pasienter Antall (%)	V _H -gen mutert Antall (%)	V _H -gen umutert Antall (%)	Ikke data Antall (%)
Stadieinndeling	222			
Binet A	178 (80)	120 (67)	28 (16)	30 (17)
Binet B	26 (12)	7 (27)	16 (62)	3 (11)
Binet C	18 (8)	5 (28)	12 (67)	1 (6)
Immunfenotype	211			
CD38-positiv	59 (28)	18 (31)	34 (58)	7 (12)
CD38-negativ	152 (72)	109 (72)	19 (13)	23 (15)
FISH-analyse ¹	112			
Ingen aberrasjoner	36 (32)	22 (61)	7 (19)	7 (19)
del(13q14)	53 (47)	35 (66)	13 (25)	2 (4)
Trisomi 12	15 (13)	5 (33)	8 (53)	2 (14)
del(11q22)	11 (10)	4 (36)	7 (64)	0
del(17p13)	8 (7)	3 (38)	3 (38)	2 (25)
Karyotypering	4			
t(14;18)(q32;q21)	3	2 (67)	1 (33)	
t(11;14)(q13;q23)	1		1	
del(14q22)	1			1

¹ Fluoriserende in situ-hybridisering**Tabell 3** Mutasjonsstatus hos V_H-gener som forekommer hyppig hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi

Foretrukket V _H -gen	Antall pasienter	Mutert (%)	Umutert (%)
V _H 1–69	18	28	72
V _H 3–7	20	90	10
V _H 3–23	16	94	6
V _H 3–30	20	65	35
V _H 4–34	25	80	20

karakteristisk KLL-immunfenotype (KLL-skår 5) og andre cytogenetiske aberrasjoner som ses hyppig ved kronisk lymfatisk leukemi og ikke ved follikulært lymfom.

Samvariasjon mellom de ulike biologiske markørene

Materialet viste entydig at de ulike biologiske markørene samvarierer, men det er ikke slik at én markør kan benyttes som surrogatmarkør for én eller flere av de andre. Hos pasienter i Binets stadium A var det foretrukne V_H-gen mutert hos flertallet, mens det motsatte var tilfellet hos pasienter i Binets stadium B og stadium C ($p < 0,001$). CD38-positiv kronisk lymfatisk leukemi var assosiert med umutert og CD38-negativ sykdom med mutert V_H-gen ($p < 0,001$).

Ved cytogenetiske forandringer som er assosiert med god prognose, var det foretrukne V_H-gen oftest mutert. Det motsatte var tilfellet ved del(11q22), som er forbundet med dårlig prognose. Dette er oppsummert i tabell 2. Tabell 3 viser at det ikke var tilfeldig om V_H-genet er mutert eller ikke ved ulike V_H-gen bruk. V_H1–69 forekom

hovedsakelig umutert, det motsatte var tilfellet for V_H4–34, V_H3–7 og V_H3–23.

Diskusjon

I studieperioden registrerte Krefregisteret 388 nye tilfeller av kronisk lymfatisk leukemi, noe som tilsvarer en aldersjustert insidens på 3,8/100 000/år. Dette samsvarer godt med en nyere amerikansk undersøkelse, der man angir en aldersjustert insidens på 3,83/100 000/år, med en klar mannsdominans (15), men er noe lavere enn i tidligere publiserte nordiske materialer, som kunne tyde på en insidens på 4/100 000/år (16, 17).

Hovedmålsettingen med studien var å kartlegge utbredelsen av biologiske markører med prognostisk utsagnskraft i et uselektert materiale, og legene ble oppfordret til å gjennomføre de aktuelle undersøkelsene hos alle nydiagnostiserte. Dette ble gjort, om enn ikke fullstendig, hos de inkluderte. Disse var vesentlig yngre enn de som ikke ble inkludert (median 65 år versus 73 år). De aktuelle undersøkelsene er ganske ressurs- og kostnadskrevende. Det er derfor nærliggende å tro at legene har unnlatt å foreta

disse undersøkelsene hos de eldste fordi resultatet ikke ville ha konsekvenser for valg av behandling.

Mangelfull inklusjon av overveiende eldre pasienter har liten betydning for våre beregninger av den relative fordelingen av prognostiske faktorer i pasientpopulasjonen fordi disse faktorene ikke viser ulik fordeling i ulike aldersgrupper. Derimot er det en klar kjønnsforskjell – høyrisikofaktorer ses hyppigere hos menn enn hos kvinner (4–6). Vår studie må likevel kunne sies å være populasjonsbasert og representativ, men den er ikke uselektert. Seleksjonen synes i stor grad å ligge hos legene fordi noen geografiske områder ikke er representert i studien i tråd med en tidligere studie (1). Beregningene av insidens og kjønnsfordeling var basert på lovpålagte meldinger til Krefregisteret og ble derfor gjort i et uselektert materiale.

I de første studiene som beskrev det foretrukne V_H-genets mutasjonsstatus ved kronisk lymfatisk leukemi, var det tilnærmet lik fordeling av pasienter med mutert og pasienter med umutert V_H-gen (4, 5). Vi fant, derimot, at 69 % av pasientene hadde mutert V_H-gen og 31 % umutert. Dette samsvarer med nylig publiserte populasjonsbaserte studier fra Europa og USA (18, 19), noe som skulle tilsi at vår studie er representativ. De første rapportene kom fra spesialiserte sykehusavdelinger, mens vår studie og de nyere internasjonale studiene er populasjonsbaserte og dermed favner en pasientpopulasjon som i større grad inkluderer dem med indolent sykdom, hvor vi ville forvente at kronisk lymfatisk leukemi med mutert V_H-gen dominerer.

Allerede i 1988 beskrev Kipps og medarbeidere at KLL-celler benyttet et begrenset repertoar av V_H-gener (20). Disse observasjonene er bekreftet i flere studier, og en meta-analyse viser at de foretrukne V_H-genfamilieene ved kronisk lymfatisk leukemi skiller seg fra repertoaret hos normale B-lymfocytter (21, 22). Vår studie føyer seg inn i rekken.

Kronisk lymfatisk leukemi hvor begge IgH-gener er rearrangert er velkjent. Det benevnes biallelisk kronisk lymfatisk leukemi, til forskjell fra biklonal kronisk lymfatisk leukemi, hvor to ulike KLL-kloner forekommer side om side (23, 24). Hvor hyppig biallelisk kronisk lymfatisk leukemi er, har ikke vært omtalt tidligere. I vårt materiale hadde 9 % av pasientene biallelisk kronisk lymfatisk leukemi, og ett eller begge de foretrukne V_H-genene var umutert hos flertallet (61 %).

Vi fant, i likhet med andre, at KLL-celleene hos en drøy firedel av pasientene uttrykte CD38 på celleoverflaten (19). CD38-positiv kronisk lymfatisk leukemi benyttet som oftest et umutert V_H-gen (58 %), men CD38-ekspressjonen kan på ingen måte benyttes som surrogatmarkør for V_H-genets mutasjonsstatus (7).

I sykehusmaterialer er det rapportert at ca. 80 % av pasientene har genetiske aberrasjoner i KLL-celleene når de blir undersøkt for del(13q14), del(11q22), del(17p13) eller tri-

somi 12 ved hjelp av FISH-analyse, mens ca. 20 % ikke har cytogenetiske avvik (6). I vårt materiale er andelen uten cytogenetiske aberrasjoner noe høyere (33 %), men den innbyrdes fordelingen av de ulike cytogenetiske aberrasjonene er slik som rapportert av andre (tab 2). Hos 12 % av pasientene fant vi flere cytogenetiske aberrasjoner. Andre har vist at prognosen hos disse pasientene bestemmes av den aberrasjonen som er assosiert med dårligst prognose (6).

Det kan være flere forklaringer på den noe høyere andelen uten cytogenetiske aberrasjoner i vårt materiale. Metodologisk forhold som resulterte i at avvik ikke ble oppdaget, er én mulighet, men hvis dette skulle være forklaringen, ville vi forventet avvik også i den innbyrdes fordelingen av cytogenetiske aberrasjoner i forhold til andre materialer. De aktuelle cytogenetiske avvikene regnes ikke som primære patogenetiske hendelser ved kronisk lymfatisk leukemi, de kommer til underveis. Det er derfor nærliggende å forvente en høyere andel pasienter uten cytogenetiske aberrasjoner i et populasjonsbasert materiale enn i materialer fra spesialavdelinger. En begrensning ved vårt materiale er at cytogenetisk undersøkelse ble utført hos en relativt lav andel av pasientene (48 %).

De biologiske markørene har stor prognostisk utsagnskraft, og de kan være til stor hjelp ved informasjon til den enkelte pasient om prognosen. Dette er spesielt viktig fordi hoveddelen av pasientene blir diagnostisert i en asymptomatisk fase av sykdommen da behandling ikke er indisert. Foreløpig er det ikke aktuelt å velge behandling på basis av biologiske markører – med ett unntak: Ved kronisk lymfatisk leukemi karakterisert ved del(17p13) er det enighet om at pasientene bør få behandling som er uavhengig av *p53*-signalveien (genet *TP53* ligger i kromosombånd 17p13) for å være effektiv (25). Immunkjemoterapi (rituximab, fludarabin og cyklofosamid) anses i dag som den beste førstelinjebehandlingen ved kronisk lymfatisk leukemi for dem som tåler aggressiv terapi (70 år eller yngre og ingen komorbiditet). Effekten av immunkjemoterapi er spesielt god ved umutert V_H -gen, del(13q14) og del(11q23) (26).

Geir E. Tjønnfjord (f. 1953)

er avdelingsleder for Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, og professor i hematologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han er spesialist i indremedisin og blodsykdommer. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Bernt E. Ly (f. 1936)

er tidligere avdelingsoverlege ved Avdeling for hematologi, Aker universitetssykehus. Han er spesialist i indremedisin og blodsykdommer. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tom Børge Johannesen (f. 1965)

er nestleder ved Avdeling for klinisk forskning, Krefregisteret. Han er spesialist i onkologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Anne Tierens (f. 1960)

er overlege ved Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus. Hun er spesialist i patologi med spesialkompetanse i væskestrømscytometri. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Klaus Beiske (f. 1949)

er overlege ved Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus. Han er spesialist i patologi med spesialkompetanse i FISH-analyser. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Sverre Heim (f. 1951)

er avdelingsleder ved Laboratorium for kreftgenetikk, Oslo universitetssykehus, og professor i medisinsk genetik ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han er spesialist i kreftgenetikk. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Viggo Jønsson (f. 1948)

er overlege ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus og professor i hematologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han er spesialist i indremedisin og blodsykdommer. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Artikkelen er skrevet på vegne av norsk KLL-studiegruppe.

Litteratur

1. Ly B, Hammerstrøm J, Bergheim J et al. Kronisk lymfatisk leukemi. En populasjonsbasert undersøkelse av symptomer, funn, komplikasjoner og behandlingsvalg. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 228–32.
2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1995; 333: 1052–7.
3. Del Giudice I, Chiaretti S, Tavaloro S et al. Spontaneous regression of chronic lymphocytic leukemia: clinical and biologic features of 9 cases. Blood 2009; 114: 638–46.
4. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1840–7.
5. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1848–54.
6. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1910–6.
7. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. Blood 2002; 99: 1023–9.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446–56.

9. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48: 198–206.
10. Rothe G, Schmitz G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies. Working group on flow cytometry and image analysis. Leukemia 1996; 10: 877–95.
11. van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98–3936. Leukemia 2003; 17: 2257–317.
12. Verhagen OJ, Willemse MJ, Breunis WB et al. Application of germline IGH probes in real-time quantitative PCR for the detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000; 14: 1426–35.
13. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia 1994; 8: 1640–5.
14. Tobin G, Söderberg O, Thunberg U et al. V(H)3–21 gene usage in chronic lymphocytic leukemia – characterization of a new subgroup with distinct molecular features and poor survival. Leuk Lymphoma 2004; 45: 221–8.
15. Dore G, Anderson WF, Curtis RE et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol 2007; 139: 809–19.
16. Hansen NE, Karle H, Jensen OM. Trends in the incidence of leukemia in Denmark, 1943–77: an epidemiologic study of 14,000 patients. J Natl Cancer Inst 1983; 71: 697–701.
17. Erlanson M, Osterman B, Jonsson H et al. Chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study of 122 cases. Eur J Haematol 1994; 52: 108–14.
18. Del Giudice I, Mauro FR, De Propris MS et al. White blood cell count at diagnosis and immunoglobulin variable region gene mutations are independent predictors of treatment-free survival in young patients with stage A chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2011; 96: 626–30.
19. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 117: 1492–8.
20. Kippes TJ, Tomhave E, Chen PP et al. Autoantibody-associated kappa light chain variable region gene expressed in chronic lymphocytic leukemia with little or no somatic mutation. Implications for etiology and immunotherapy. J Exp Med 1988; 167: 840–52.
21. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005; 352: 804–15.
22. Chiorazzi N, Ferrarini M. Immunoglobulin variable region gene characteristics and surface membrane phenotype define B-CLL subgroups with distinct clinical courses. In: Cheson BD, red. Chronic lymphoid leukemias. New York: Marcel Dekker, 2001: 81–109.
23. Hsi ED, Hoeltge G, Tubbs RR. Biclinal chronic lymphocytic leukemia. Am J Clin Pathol 2000; 113: 798–804.
24. Cerny J, Slavickova A, Krepelova A et al. Biallelic IgH rearrangements in patients with indolent lymphoproliferative disorders: molecular and practical implications. J Cell Physiol 2004; 199: 217–26.
25. Gribben JG. How I treat CLL up front. Blood 2010; 115: 187–97.
26. Hatlek M, Fischer K, Fingertle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 1164–74.

Mottatt 29.11. 2011, første revisjon innsendt 9.4. 2012, godkjent 5.7. 2012. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.