

Hilde Skudal (f. 1970)

er spesialist i infeksjonsmedisin. Hun er overlege ved seksjon for infeksjonssykdommer og smittevernoverlege ved Sykehuset i Vestfold. **Ingen oppgitte interessekonflikter.**

Helge Stalsberg (f. 1932)

er professor emeritus. Han var professor i morfologi (anatomi og patologi) ved Universitetet i Tromsø og er overlege ved patologisk-anatomisk avdeling. **Ingen oppgitte interessekonflikter.**

Litteratur

- Orazi A, Bennett JM, Germig U et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: WHO Press, 2008: 76.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1–30.
- Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575–80.
- Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clin Med* 2008; 8: 526–30.
- Armstrong W, Kazanjian P. Fever of unknown origin in the general population and in HIV-infected persons. I: Cohen J, Powderly WG, red. *Infectious diseases*. 2. utg. London: Mosby, 2004: 871–80.
- de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 401–14.
- Hot A, Jaisson I, Girard C et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2018–23.
- Bennett JM. Chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 221–3.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362–9.
- Ahmed F, Osman N, Lucas F et al. Therapy related CMML: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2009; 89: 699–703.
- Kröger N, Zabelina T, Guardiola P et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002; 118: 67–73.
- Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1850–6.
- Hess JL. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2001; 5: 459–62.

Mottatt 8.9. 2009, første revisjon innsendt 21.6. 2010, godkjent 3.6. 2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen

Kommentar

Å finne en kreftcelle – og bestemme dens opphav

Kreftformer som utgår fra beinmargens celler, avspeiler som oftest sine normale opphav. Siden blodkreft nettopp følger blodet og vanligvis ikke bryter bestemte anatomiske grenser i sin vekst, er det funnet av monoklone celler som gir oss den endelige kreftdiagnosen. Ved lymfatiske maligniteter kan monoklonalitet påvises direkte ved genanalyse av T-cellereseptor eller i B-cellenes gen som koder for immunglobulin. Indirekte kan en monoklonal T-celle- eller B-cellesykdom påvises ved analyse av overflatemarkører (immunfenotype), og typisk for en del B-cellesykdommer er utskilling av paraproteiner. Paraproteiner, også kalt monoklonal komponent, er hele eller deler av immunglobuliner som produseres i mange kopier. Serumbestemmelse av immunglobuliner og elektroforese av serum og urin vil kunne påvise slike.

For langsomtvoksende myeloide kreftsykdommer er monoklonalitet vanskeligere å bestemme. Myeloide celler har ingen reseptor som viser at dette er celler med opphav fra en klon. Cellene lager heller ikke paraproteiner som kan måles. Derfor er kromosomanalyse og genanalyse av kreftgener spesielt viktig i utredning av myeloide maligniteter. Et godt eksempel er kronisk myelogen leukemi (KML), en sykdom som fremstår med for mange normale og umodne granulocytter i perifert blod. Den endelige kreftdiagnosen stilles her ved å påvise ett bestemt kreftgen i de myeloide blodcellene: *BCR-ABL*.

Ved kronisk myelomonocytyleukemi (KMML) har vi altså ingen gode diagnostiske hjelpemidler for å bestemme monoklonalitet (1). WHO-kriteriene for sykdommen er vedvarende monocytose $> 1 \cdot 10^9/l$ i mer enn tre måneder, ikke påvist *BCR-ABL*, ikke genrearrangement av reseptorgenene *PDGFRA* eller *PDGFRB*, under 20 % umodne celler (blaster)

i beinmarg og dysplasi i myeloide celler. Der som det ikke er dysplasi, er det økt krav til kromosomavvik i kreftcellene (2), dessuten må andre årsaker til monocytose være utelukket. Gjentatte beinmargsundersøkelser inkludert biopsi vil oftest være nødvendig for å sikre diagnosen kronisk myelomonocytyleukemi.

Vi vil få flere diagnostiske hjelpemidler fremover. En rekke gener er funnet hyppig mutert ved kronisk myelomonocytyleukemi, og noen av disse er mulige terapimål (1). Ved kronisk myelomonocytyleukemi hos barn har man brukt væskestrømscytometri for å lese av signalsystemer inne i cellene for å få en raskere diagnose (3).

Konvensjonell behandling ved kronisk myelomonocytyleukemi er lite effektivt, og 80 % er døde innen to år når monocytallene begynner å stige (2). Man kan skreddersy behandlingen ved å ta i bruk to forskningsverktøy: utvidet gensekvensering av kreftcellene eller analyse av signalveier og målproteiner for signalveiene (1, 3). Data fra disse undersøkelsene kan hjelpe oss med å sette sammen effektive behandlingskombinasjoner av nye og allerede tilgjengelige medisiner (4, 5). Vi bør gå sammen om behandlingsstudier som kan hjelpe oss å vurdere en slik strategi. Den som venter på randomiserte fase 3-studier av kronisk myelomonocytyleukemi, vil nok vente forgyves.

Bjørn Tore Gjertsen

bjorn.gjertsen@med.uib.no
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen
og
Hematologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Bjørn Tore Gjertsen jr. (f. 1966) er professor i hematologi, overlege i hematologi ved Haukeland universitetssykehus og har fra høsten 2010 vært tilknyttet Forskningspost for voksne som medisinsk ansvarlig overlege. Han forsker på ny behandling av akutt myelogen leukemi. **Oppgitte interessekonflikter:** Forfatteren har fått foredragshonorar og reisetilskudd fra Novartis og Mundipharma. Han er nasjonal medisinsk prosjektleder for AML-studiene 205 og 306 Clavis Pharma ASA. Han er deleier i Kinn Therapeutics, som preklinisk utvikler ny leukemibehandling.

Litteratur

- Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood* 2011; 118: 3932–41.
- Such E, Cervera J, Costa D et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2011; 96: 375–83.
- Kotecha N, Flores NJ, Irish JM et al. Single-cell profiling identifies aberrant STAT5 activation in myeloid malignancies with specific clinical and biologic correlates. *Cancer Cell* 2008; 14: 335–43.
- Raffoux E, Cras A, Recher C et al. Phase 2 clinical trial of 5-azacitidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Oncotarget* 2010; 1: 34–42.
- Fredly H, Stapnes Bjørnsen C, Gjertsen BT et al. Combination of the histone deacetylase inhibitor valproic acid with oral hydroxyurea or 6-mercaptopurin can be safe and effective in patients with advanced acute myeloid leukaemia – a report of five cases. *Hematology* 2010; 15: 338–43.

Mottatt 6.10. 2011, første revisjon innsendt 14.10. 2011, godkjent 20.10. 2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.