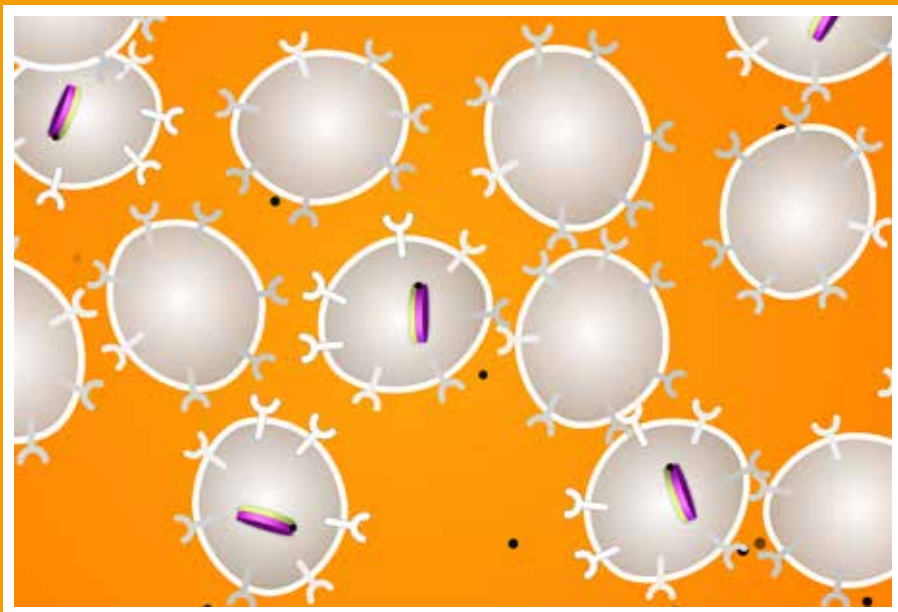




Guide för KML-patienter

Kronisk myeloisk leukemi och
behandlingen av den

Innehåll

Till läsaren	4
Vad är KML och vad beror sjukdomen på?	5
Förekomst	6
Uppkomstmekanismen är känd	6
Olika sjukdomsfaser	8
Diagnostiska undersökningar vid KML	10
Blodprov	10
Blodbild	10
Andra blodprov	11
Benmärgsundersökning	11
Morfologisk bedömning och biopsi	11
Påvisande av genfusion (cyto-molekylgenetiska metoder)	12
G-ränder kromosomundersökning	12
FISH-analys	12
PCR-analys	12
Eventuella övriga utredningar	13
Behandling av KML	14
Varje patient är individuell	14
Tyrosinkinashämmare	14
Dosering av medicin	16
Läkemedelsersättning	16
Medicindoser	17
Mycket bra prognos för patienter med god behandlingsrespons	18
Uppföljning av behandlingen och målsättningarna för den	19
Blodprov	19
Mätning av behandlingsrespons	20
Benmärgsundersökningar	22
Morfologi	22
Kromosomundersökning	22
Mutationsanalys	23
Allmänt om uppföljning	23

Biverkningar av behandlingen och hur dessa behandlas	24
Förekomsten av biverkningar är individuell	24
Skadeverkan bedöms individuellt	25
Ta alltid upp biverkningarna och hur du orkar	25
Skadeverkningar kan förebyggas	26
Hjälpmedel med till mottagningen	26
Hematologiska skadeverkningar	27
Icke-hematologiska skadeverkningar	28
Övriga behandlingar vid KML	30
Hydroxyurea	30
Alfa-interferon	30
Stamcellstransplantation	30
Metoder för stamcellstransplantation	31
Forskning för att hitta botande behandling	32
En patients berättelse: "Katrín, du kanske har leukemi"	34
En kris som man kan ta sig igenom	36
Cancerpatient – jag?	36
Stödet från närstående viktigt	37
Fertiliteten	37
Hur förändras livet?	38
Patientnätverk ger information och stöd	38
Cancerorganisationernas kontaktinformation	39

Författare: Perttu Koskenvesa, Med.lic., specialistläkare i klinisk hematologi, Helsingfors universitetssjukhus, Cancercentralen, Linjen för hematologi
 Satu Mustjoki, professor, specialistläkare i klinisk kemi, Helsingfors universitetssjukhus, Cancercentralen Forskningsenheten för hematologi och Helsingfors universitet
 Leena Rosenberg, hälsovårdsråd

Utgivare: Suomen Syöpöpotilaat – Cancerpatienterna i Finland ry, www.syopapotilaat.fi

Översättning av den reviderade finska upplagan 2017: Riitta Salminen

Till läsaren

När man först hör diagnosen kronisk myeloisk leukemi eller KML fylls huvudet av tusen frågor. Tiden före diagnosen kan ha varit fylld av ovisshet i väntan på resultaten från undersökningarna som gjorts. Patienten kan ha fått en oroande bild av framtiden från den information som hen själv letat fram.

Man har lyckats utreda den centrala förändringen i blodcellerna som leder till att KML uppstår och har på basis av det utvecklat en mycket väl fungerande behandling för sjukdomen. Den moderna läkemedelsbehandlingen av KML är endast inriktad på avvikelserna i leukemicellerna. En specifikt inriktad behandling är ännu mycket ovanlig vid cancersjukdomar. Under de senaste 50 åren har KML blivit något av en modellsjukdom för cancer.

Det finns mycket bra och verksamma mediciner som tas via munnen mot kronisk myeloisk leukemi. Medicinen tas regelbundet dagligen enligt läkarens ordination och den fungerar bra för de flesta patienter. Målsättningen är att patienten ska kunna fortsätta leva sitt liv normalt utan betydande symptom som beror på sjukdomen eller behandlingen.

Även om din läkare skulle berätta om sjukdomen och sjukdomsförloppet, prognosen och behandlingen på ett lugnt och tydligt sätt, kan det vara svårt att genast ta till sig all information. Därför kan du ta med en anhörig eller vän till mottagningen för att också lyssna och ställa frågor. Dessutom hoppas vi att den här broschyren kan vara till hjälp. En del patienter skaffar själv mycket information och deltar aktivt i sin vård. Andra tycker att det räcker med att specialisterna funderar i deras ställe. Båda sätten är lika bra.



Vad är KML och vad beror sjukdomen på?

KML dvs. kronisk myeloisk leukemi är en malign sjukdom som drabbar de vita blodkropparna. Namnet beskriver sjukdomens centrala förlopp, dvs. en kontinuerligt och långsamt ökande (kronisk) mängd av överloppts segmentkärniga vita blodkroppar (myeloisk) och förstadier till dessa i blodet (leukemi).

Utan behandling leder KML med åren till döden. Sjukdomen är inte ärftlig. Med modern medicinsk behandling är prognosen numera mycket god för de flesta som insjuknar. Man har även undersökt om det går att ta paus i medicineringen efter flera års behandling och det har visat sig vara möjligt för en del av patienterna.

De första patientfallen som tydde på kronisk myeloisk leukemi publicerades redan 1845. Både engelsmannen John Hughes Bennet och den tyske Robert Virchow hade på sitt håll mött en patient med symptom som trötthet, svullnad i buken på grund av att mjälten var förstorad och feber. Det stora antalet celler i blodet gjorde att det blev avvikande till färgen, varav namnet leukemi (vitt blod). Under åren har många frågor behövts lösas för att komma fram till dagens diagnostik och behandling.

Förekomst

I Finland konstateras årligen 45–50 nya fall av KML. Av befolkningen betyder det ungefär en insjuknad per 100 000 personer. Prevalensen är densamma på andra håll i Europa och Norden, och den har inte förändrats under de senaste åren eller årtiondena.

I Finland finns enligt bedömning 650–700 patienter med KML det år den här guiden publiceras. Antalet ökar årligen, eftersom majoriteten av de insjuknade kan leva länge med sin sjukdom tack vare förbättrade behandlingar. Endast en mycket liten del av patienterna avlider i sjukdomen. Enligt bedömningar kommer antalet KML-patienter 2050 vara 3–4 gånger större än nu.

KML diagnostiseras i genomsnitt vid 55 års ålder. Största delen av patienterna är i åldern 40–70 år vid insjuknandet. Sjukdomen är något vanligare hos män än hos kvinnor – ca 13 insjuknade män per 10 insjuknade kvinnor. Det är oklart varför det är så.

Uppkomstmekanismen är känd

Man vet inte varför just en viss person insjuknar i KML. Det är alltså onödigt att leta efter orsaken i levnadsvanor eller tidigare händelser. Men som tur är vet man hur KML uppkommer, vilket har gjort det möjligt att utveckla effektiva mediciner mot sjukdomen. Man har lyckats identifiera sjukdoms-genen och utreda uppkomstmekanismen på molekylnivå och man vet vad det är i cellerna som har fått dem att förändras till leukemiceller.

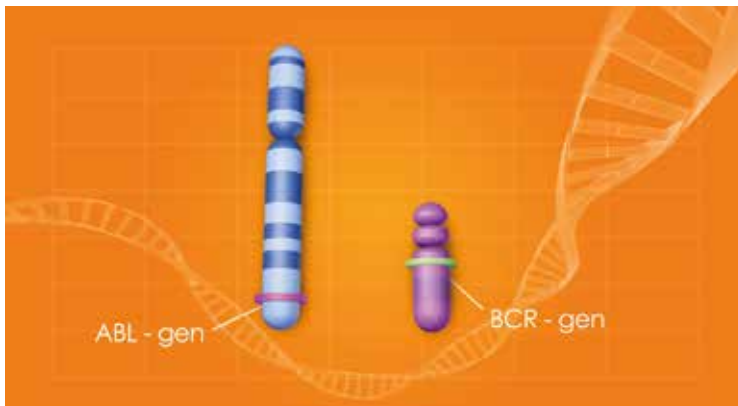
Bakgrunden till sjukdomen är en förändring som under livet sker av en händelse i stamcellerna som producerar blodceller i benmärgen. Delar av kromosomerna 9 och 22 förflyttas mellan de två från början normala kromosomerna i s.k. translokation. Då bildas en s.k. Philadelphia eller Ph-kromosom, som inte finns hos friska människor. I translokationen byter alltså delar av kromosomerna 9 och 22 plats. Kromosomförändringen namngavs enligt platsen där den upptäcktes i början av 1960-talet.

I en normal kromosom 9 finns en gen som heter *ABL1* och i en normal kromosom 22 en gen som heter *BCR*. Som följd av att delar av kromosomerna förflyttas kommer generna i de olika kromosomerna befinna sig nära varandra och bilda en *BCR-ABL1-fusionsgen*. I fusionsgenen orsakar *ABL1* de för celltillväxten centrala förändringarna och *BCR* fungerar som aktiverare. Fusionsgenen producerar ett avvikande äggviteämne, dvs. *BCR-ABL*-tyrosinkinase. Kinaset upprätthåller leukemicellernas ohämmade tillväxt och förlänger deras livslängd. Leukemicellerna kan därmed dela sig

och ständigt producera nya vita blodkroppar utan normal begränsning.

I början ökar antalet celler i benmärgen betydligt och som följd av det börjar även antalet vita blodkroppar öka i blodet. Också förstadiet av celler kommer ut i blodcirkulationen, vilket tyder på att cellproduktionen har överaktiverats.

I den kroniska fasen av KML är största delen av leukemicellerna i benmärgen och blodet mogna vita blodkroppar, som ännu fungerar normalt. Om sjukdomen inte behandlas uppstår långsamt nya förändringar i arvsmassan, vilket leder till att en ökande andel av cellerna är allt mera omogna och till sist mycket omogna s.k. celler i blastfas. Sjukdomsbilden börjar då likna akut leukemi.



Olika sjukdomsfaser

KML delas traditionellt in i olika faser, enligt vilka man kan bedöma prognosen och välja behandling. Faserna definieras enligt cellfynd i benmärgen och blodet. Symptom förekommer mera sannolikt i en framskriden sjukdomsfas, men man kan inte fastställa fasen utgående från hur patienten mår. Numera motsvarar indelningen i enbart kronisk och framskriden sjukdomsfas bättre den bild genetiska undersökningar gett av hur sjukdomen framskrider.

I den **lugna, dvs. kroniska fasen**, av KML ökar antalet vita blodkroppar i benmärgen och blodet. Blodkropparna är till största delen mogna. KML diagnostiseras i över 90 procent av fallen i den kroniska fasen, där sjukdomssymptomen och inverkan på hur man mår i allmänhet inte är så betydande. Utan behandling varar den här fasen några år hos de flesta insjuknade. Eftersom det tills vidare inte finns någon botande medicin, är den grundläggande tanken bakom behandlingen att förhindra att sjukdomen framskrider, dvs. få den att stanna i den kroniska fasen.

I den **accelererande fasen, där sjukdomsförloppet blir snabbare** har celldelningens takt trappats upp från tidigare. De sjuka cellerna delar sig snabbare på grund av nya mutationer eller nya kromosomförändringar i den sjuka cellvävnaden. Hos omkring fem procent av alla nya patienter är sjukdomen i den accelererande fasen när de får sin diagnos.

Utan behandling leder de genetiska felen som uppstår av den accelererande celldelningen inom några månader till den tredje fasen i sjukdomen, dvs. till **blastkris**. Då är största delen av cellerna i benmärgen och blodet mycket omogna blastceller och produktionen av normala blodceller kan ha minskat betydligt. Tillståndet motsvarar akut leukemi och utan behandling leder det till döden inom några veckor.

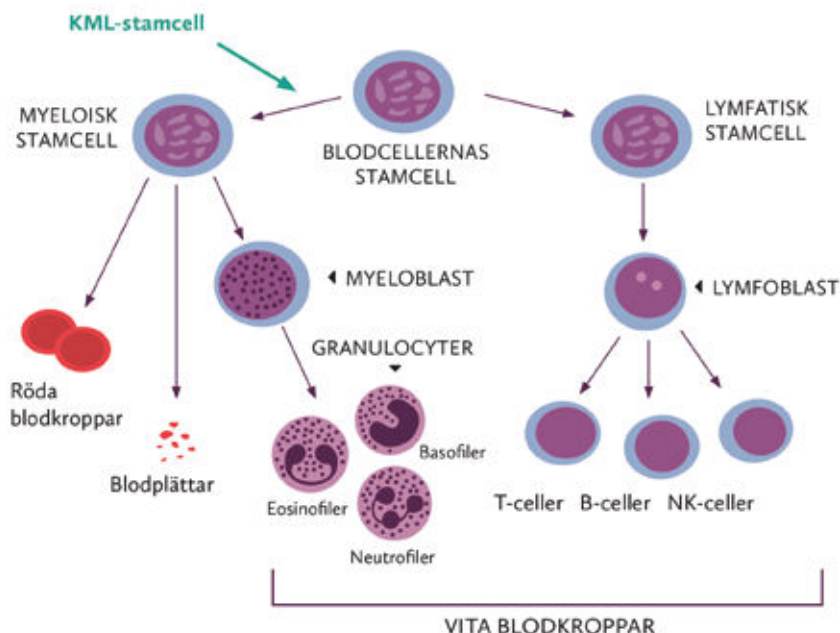
Av de nya patienterna i Finland är 2–3 i blastkris årligen. Även om BCR-ABL-fusionen är central för uppkomsten av KML förklarar andra genetiska avvikelser skillnaderna i sjukdomen hos olika patienter vid tiden för diagnos.

Gränserna mellan de olika sjukdomsfaserna är inte skarpa, utan det är mera fråga om att man glider mot en allt mera instabil situation. Numera är det därför allt vanligare att man tänker sig en **indelning endast i en kronisk fas och en framskriden sjukdom**.

Behandlingsresultaten är utmärkta i den kroniska fasen, men i en framskriden sjukdom har det skett så mycket förändringar i den biologiska grunden att sannolikheten för goda behandlingsresultat sjunker avsevärt. Genom nuvarande medicinering med tyrosinkinashämmare kan man i över 95 procent av sjukdomsfallen förhindra att sjukdomen framskrider till blastkris.

Sjukdomen uppvisar inte nödvändigtvis symptom eller så kan de vara lindriga och otydliga. Numera konstateras KML i de flesta fall slumpmässigt, då avvikelser i blodbilden vid undersökningar i samband med någon annan sjukdom väcker misstankarna. Endast få har betydande symptom som tyder på sjukdomen. Sådana symptom kan vara onormal trötthet, svettningar, feber och oönskad viktninskning. Den förstörade mjälten kan kännas nedanför revbenen och orsaka tyngdkänsla eller smärta på vänster sida av buken. Det stora antalet vita blodkroppar kan bromsa upp blodflödet i små blodkärl och leda till exempel till huvudvärk eller smärtsam, långvarig erektion, dvs. priapism. Många blir först medvetna om sina symptom när sjukdomsmisstanke har uppstått på grund av blodproven.

I den accelererande fasen och i blastkris kan symptomen dessutom vara blödningar (näsblood och blödningar från slemhinnorna, riklig mens), blåmärken, feber och skelettsmärta. Eftersom blastkris är ovanligt är också dess symptom mycket ovanliga. Sjukdomen kan inte diagnostiseras enbart utgående från symptom.



Bilden skapad utgående från källorna Terveyskirjasto och Suomen Virtuaaliylipisto www.solunetti.fi.

Diagnostiska undersökningar vid KML

KML konstateras dvs. diagnostiseras med hjälp av blod- och benmärgsprover. Genom de olika proverna vill man försäkra sig om att det säkert är fråga om KML för att kunna planera behandlingen rätt.

Därefter får patienten mycket noggrann information om vilka undersökningar som görs. Var och en får sätta sig in i dem på sitt sätt. Praxis kan variera på olika orter, men i princip följer man det Europeiska leukeminätverkets rekommendationer.

I blodet förekommer normalt mogna former av vita blodkroppar, såsom neutrofiler, lymfocyter, eosinofiler, basofiler och monocyter. Vid KML är det främst fråga om en ökning av antalet neutrofila leukocyter och att förstadiet till dem förekommer i blodet.

Blodprov

Blodbild

I skedet då KML diagnostiseras lägger man oftast märke till en betydlig ökning av antalet vita blodkroppar (leukocytos). Vid differentialräkning av vita blodkroppar, som också kallas diff, kan man typiskt se vita blodkroppar i ett tidigt stadium som föregår neutrofilerna och som normalt endast förekommer i benmärgen (myelocyter, metamyelocyter, promyelocyter, blaster). Andelen eosinofiler och basofiler kan också vara förhöjd. Hos en del patienter är också antalet blodplättar förhöjt (trombocytos). Anemi, dvs. ett lägre hemoglobinvärde i blodet än normalt, är också en möjlig följd av den ökade produktionen av vita blodkroppar.

Utgående från andelen blaster, dvs. förstadiyeceller till de mycket tidiga neuroblasterna, och basofiler bedömer man i vilken fas sjukdomen är. Andelen undersöks både i blodet och i benmärgen.

Man kan misstänka KML utgående från cellbilden, men diagnosen grundar sig på att man kan konstatera *BCR-ABL1-fusion*. För det behövs ett separat blodprov. Kromosomundersökningen görs i allmänhet från benmärgsprovet. Blodprovsresultaten, som till exempel blodbilden, får man i allmänhet samma eller följande dag, men resultaten som bekräftar diagnosen (som att konstatera *BCR-ABL1-fusion*) kommer inom 1–2 veckor. Informationen som man får på basis av blodprov och mikroskopisk undersökning av benmärgen räcker för att bedöma hur brådskande behandlingen är. Eftersom KML i allmänhet diagnostiseras i den lugna kroniska sjukdomsfasen, kan den egentliga inriktade behandlingen skjutas upp tills resultaten som bekräftar diagnosen är klara.

Andra blodprov

I diagnosskedet tar man vanligen också andra blodprov för att undersöka patientens allmänna hälsotillstånd och organens funktion. Med hjälp av dem säkerställer man att behandlingen som ska inledas är så säker som möjligt.

Benmärgsundersökning

Morfologisk bedömning och biopsi

Som fortsättning efter blodbildsfynden gör man en benmärgsundersökning. I allmänhet räcker ett sug- dvs. aspirationsprov. I diagnosskedet kan man också ta en provbit, ett biopsiprov, av benmärgen för närmare undersökning av benmärgens status.

I båda fallen bedövas både huden och skelettytan noggrant. Därefter tar man ett sugprov med nål från benmärgen som producerar blodkroppar inne i benet. Sugprovet kan tas antingen från bröstbenet eller bakre höftbenskammen. Vävnadsprovet tas alltid från höftbenet.

I diagnosskedet av KML är benmärgen ofta full av neutrofilseriens vita blodkroppar. Dessutom kan andelen basofil- och eosinofilceller vara förhöjd precis som i blodet. På sjukdomen tyder också det om antalet förstadieceller till blodplättar, dvs. megakaryocyter, har ökat och att de uppvisar typiska strukturella förändringar. I världshälsoorganisationen WHO:s klassificering är andelen blastceller av de vita blodkropparna i blodet/benmärgen under 10 % i den kroniska sjukdomsfasen, 10–19 % i den accelererande fasen och över 20 % i blastkris. I många läkemedelsundersökningar har man använt 15 % andel blaster som övre gräns i den kroniska fasen och 30 % som gräns för blastkris.

Påvisande av genfusion (cyto-molekylgenetiska metoder)

G-ränder kromosomundersökning

Namnet G-rand kommer från kromosomfärgningsmetoden Giemsa, enligt vilken man kan identifiera kromosomerna enligt storlek och hur de färgas. Man undersöker då 20–25 celler i celldelningsfasen. Ph-kromosomen kan konstateras hos 95 procent av KML-patienterna. Hos de flesta har den uppstått i en standardtranslokation, men hos en liten del av patienterna kan även andra kromosomer finnas med. Kromosomundersökningen kan också göras på blod om man inte får något aspirat.

FISH-analys

FISH-analys (Fluorescence in Situ Hybridization) kan användas både när sjukdomen konstateras och i uppföljning av behandlingen. I analysen kan man utgående från färgreaktioner i prover som binder sig till den valda platsen på en kromosom upptäcka förflyttade gener. I diagnoskedet undersöker man 50–100 celler och i uppföljningen över 1 000, vilket betyder att analysen är känsligare än undersökningen av G-ränder. Analysen görs ofta i diagnoskedet för att säkerställa att genfusion skett. I uppföljningen av behandlingen ger den inte lika mycket mervärde som en PCR-analys, men kan hos vissa patienter ge nödvändig ytterligare information som behövs för planering av behandlingen.

PCR-analys

Polymeraskedjereaktion eller PCR är en mycket känslig analysmetod. Den kan användas för att konstatera *BCR-ABL*-fusion. Analysen kan utföras på prover från blod eller benmärg. Genom analysen kan *BCR-ABL*-genen konstateras också hos dem som man inte kan konstatera förekomst av Ph-kromosomen i kromosomundersökningar (ca 5 %). PCR-analysen är den lättaste och den mest exakta metoden för att mäta behandlingsresponsen. Analysen borde göras redan i diagnoskedet för att säkerställa att patientens sjukdom kan följas upp med rutinmetoden under behandlingens gång. Hos 2–3 % av patienterna är fusionsgenen en ovanlig undertyp som inte kan följas upp med rutinmetoder. Då måste andra metoder tillämpas vid uppföljningen.

Eventuella övriga utredningar

Ultraljudsundersökning av övre buken, lungröntgen och EKG

I diagnosskedet av sjukdomen kan man göra en **ultraljudsundersökning av övre buken** för att kontrollera mjältens storlek. Den är inte någon nödvändig undersökning. Mjälten förstoras av att en del av cellerna som bildas genom överproduktionen samlas där. Ibland blir mjälten så stor att man kan känna den under revbensbågen på vänster sida av buken. När man bedömer sjukdomsläget i samband med diagnos är det viktigt att med händerna mäta hur långt mjälten känns nedanför revbensbågen. Med hjälp av **lungröntgen** kontrollerar man vid behov lungorna och hjärtat före medicinering. **EKG** är bra att ta för att försäkra sig om att medicineringen som ska inledas är säker. Om patienten har någon hjärtsjukdom gör man vid behov en **ultraljudsundersökning av hjärtat** innan behandlingen inleds.





Behandling av KML

Varje patient är individuell

Vid val och genomförande av behandlingen ska patientens KML-fas och övriga faktorer som inverkar på hälsan, såsom tidigare sjukdomar och till exempel riskfaktorerna för kärlsjukdomar, beaktas. Behandlingarna har därför utvecklats i en allt mera individuell riktning.

Tyrosinkinashämmare

Tyrosinkinashämmaren imatinib (TKI) som först togs i forskningsbruk 1999 var omvälvande för behandlingen av KML. Sjukdomsprognosen har förändrats totalt. Från forskningsbruk togs medicinen tack vare goda resultat mycket snabbt in som en del av den normala behandlingen. KML har blivit en egentlig kronisk sjukdom för största delen av dem som insjuknat. De kan leva ett relativt normalt liv, utan att KML inverkar på livslängden i betydande grad. I Finland togs imatinib mera allmänt i bruk 2001–2002.

Tyrosinkinashämmarna är mediciner i tablett- eller kapselform som tas dagligen. De verkar genom att förhindra tyrosinkinasproteinet, som uppstår i den avvikande genfusionen som är central i KML, från att verka. Den överaktiva celledelningen förhindras och cellernas livscykel normaliseras.

Tyrosinkinashämmarna som används vid behandling av KML delas in i första, andra och tredje generationens mediciner. Till den första generationen hör endast imatinib, som använts som medicin för människor sedan juni 1998. Utgående från användning i över sjutton år har imatinib visat sig vara ett mycket tryggt läkemedel med god tolerabilitet.

Den andra generationens mediciner omfattar dasatinib, nilotinib och bosutinib. Av dessa har dasatinib och nilotinib kunnat ordinerats i Finland sedan 2006–2007 och bosutinib från 2013. Finska patienter har deltagit i läkemedelsundersökningar med dessa tre mediciner i över tio års tid. Medicinerna har visat sig vara effektivare och ha minst lika god tolerabilitet som imatinib, då man behandlar en nyligen diagnostiserad sjukdom. Effektiviteten har kunnat konstateras i form av både snabbare och djupare behandlingsrespons. Den ovanliga omvandlingen av sjukdomen till accelererande fas under pågående läkemedelsbehandling har kunnat förhindras bättre med den andra generationens mediciner. Ännu har man inte kunnat fastställa hur behandlingsvalet i första fasen inverkar på den totala livslängden.

Alla tre av den andra generationens mediciner har dessutom visat sig vara mycket effektiva för patienter som har blivit tvungna att byta medicinering med imatinib till dem antingen på grund av bristande effekt eller biverkningar. Resultaten är något bättre om orsaken till bytet varit att patienten haft problem med tolerabiliteten.

Den första och andra generationens TKI-mediciner binder sig i praktiken till samma plats. Det kan förekomma mutationer i genen som kodar äggviteämnet och som därmed får till stånd en förändring i den skapade bindningsplatsens struktur. Då kan medicinmolekylen inte binda sig och medicinens verkan uteblir. Över 100 olika mutationer som leder till motståndskraft mot imatinib är kända. De är sällsynta hos patienter i den kroniska fasen. Mutationerna förklarar ändå över hälften av fallen med dålig behandlingsrespons. Av dessa mutationer är dock endast några motståndskraftiga mot dasatinib, nilotinib eller bosutinib och som tur är varierar de motståndskraftiga mutationerna från medicin till medicin. Därför är det efter behandlingen med imatinib ofta möjligt att hitta en effektiv behandling om den dåliga behandlingsresponsen beror på mutation. Endast mutationen T315I leder till motståndskraft mot alla första och andra generationens hämmare.

Ponatinib kan anses vara den tredje generationens tyrosinkinashämmare. Den binder sig till fusionsproteinet på ett annat sätt, så att man kan undvika skadeverkningsen på grund av att en enskild mutation förändrar bindningsstället. Om två mutationer förekommer samtidigt kan effekten även av ponatinib utebli. Hos en stor del av de patienter som undersökts

har en betydande behandlingsrespons uppnåtts med ponatinib också efter att andra TKI-mediciner visat sig vara ineffektiva.

Förutom medicinens effekt ska man vid valet av läkemedelsbehandling också beakta den enskilda medicinens olika biverkningar och patientens eventuellt kända risker för de delvis allvarliga biverkningarna under medicineringen. På valet av behandling inverkar också medicinernas höga pris och hur de ersätts.

Dosering av medicin

Valet av medicin och dess dosering görs alltid av en läkare. Man ska inte ändra doseringen av medicinen själv utan att ha förhandlat om saken med den behandlande läkaren.

Imatinib och dasatinib ska helst tas med vätska i samband med en måltid. Om man tar dem på tom mage ökar risken för symptom i tarmkanalen. Nilotinib ska man för att säkra jämn upptagning ta efter minst två timmars fasta och man får inte äta på en timme efter att man tagit medicinen. Näringen kan öka upptagningen av medicinen så mycket att läkemedelshalten i blodet kan bli onödigt hög, vilket ökar risken för biverkningar. Bosutinib och ponatinib kan man ta oberoende av måltider.

Det finns patienthandböcker gjorda av läkemedelsföretagen om de tyrosinkinashämmare som används. I dem går man igenom de centrala frågorna vid användning av respektive medicin. Fråga efter handböckerna på din vårdplats.

Läkemedelsersättning

För behandlingen av KML med TKI-mediciner beviljas i allmänhet specialersättning, vilket betyder att inga betydande kostnader uppstår för patienten. Ersättningen av läkemedelsbehandlingen grundar sig på att BCR-ABL1-genfusion har kostaterats som tidigare beskrivits. När resultatet är klart skriver läkaren ett B-utlåtande om att KLM diagnostiserats och för specialersättning av behandlingen med TKI-medicin. Utlåtandet kan skickas direkt från vårdplatsen till FPA, och patienten får beslutet samt ett nytt FPA-kort hemskickat. Apoteken har tillgång till besluten om specialersättning efter att beslut tagits, så det nya FPA-kortet behöver inte nödvändigtvis uppvisas när man tar ut medicinen.

Det kan ta 2–3 veckor att få beslutet. Sjukhusens praxis med hur medicineringen vid KML inleds kan variera, men i den lugna kroniska fasen har några veckors fördröjning av medicineringen ingen betydelse.

Det nya FPA-kortet förses med ett ersättningsnummer för KML (117, leukemier, andra maligna blod- och benmärgssjukdomar samt maligna sjukdomar i lymfatisk vävnad) och ett nummer för medicinen som specialersättning betalas för. Ersättning för medicinen ska numera ansökas med ett nytt utlåtande med tre års mellanrum, även om ingen förändring skulle ha skett i behandlingen. Rätten till ersättning vid leukemi är också tidsbegränsad, så efter fem år måste man se till att förnya den. Detta gäller närmast stödmediciner som behövs. När TKI-medicineringen byts ska man ansöka om ny medicinspecifik ersättning för ifrågavarande nya medicin.

I maj 2017 fick man specialersättning för följande mediciner som används som initialbehandling för nya patienter: imatinib (Glivec®, parallellpreparaten heter Imatinib + läkemedelsföretagets namn) och nilotinib (Tasigna®). I utlåtandet ska man ansöka om den TKI-medicin som valts. Man kan ansöka om specialersättning för dasatinib (Sprycel®) för behandling i andra linjen när man till exempel övergår från imatinib. På samma sätt kan man ansöka om användning av nilotinib efter imatinib.

Bosutinibi (Bosulif®) har från början av december 2015 också beviljats specialersättning redan efter imatinib, om man anser att dasatinib eller notinib inte är säkra att använda och naturligtvis efter att dessa mediciner testats utan tillräcklig behandlingsrespons. För ponatinib betalas grundersättning, dvs. efter att det årliga takbeloppet för läkemedelskostnader uppnåtts behöver man inte betala för medicinen. Indikationen är i praktiken behandling i tredje och fjärde linjen, då man åtminstone har testat imatinib och nilotinib eller dasatinib eller om patienten har konstaterats ha mutationen T315I.

Från och med april 2017 hör parallellpreparaten för imatinib till den generiska substitutionen, dvs. att apoteket ska leverera det billigaste imatinibpreparatet. Månadspriset för parallellpreparat är 28 procent av originalpreparatets pris enligt priserna i april 2017, och i konkurrensen kan det sjunka ytterligare i fortsättningen. Det finns inte någon medicinsk orsak till att använda originalpreparatet, utan parallellpreparat som beviljats försäljningstillstånd anses motsvara originalet i tillräcklig grad både i fråga om effekt och säkerhet.

Medicindoser

Av medicinerna som används i första linjens behandling är den rekommenderade dosen imatinib 400 mg en gång per dag. Det utgörs antingen av fyra tabletter/kapslar på 100 mg eller en tablett på 400 mg. Startdosen för nilotinib är 600 mg per dag som tas i två doser på två 150 mg kapslar varje

ra. Dosen kan höjas med 200 mg kapslar till den rekommenderade maximidosen 400 mg två gånger om dagen. Startdosen för dasatinib är 100 mg en gång om dagen som tas i form av två 50 mg tabletter på en gång. Det finns också 20 mg och 70 mg tabletter. Bosutinib finns i 100 mg och 500 mg styrka och startdosen är 400–500 mg en gång om dagen. Ponatinibtablettarna är 15 mg och 45 mg. Startdosen enligt användningsorsak är 45 mg en gång om dagen. Doseringen bedöms dock vid behov enligt patientens situation genom att väga fördelarna mot nackdelarna.

Mycket bra prognos för patienter med god behandlingsrespons

Uppgifterna om imatinibs och de senare TKI-medicinernas effekt vid behandlingen av KML grundar sig på flera internationella undersökningar, där man har behandlat tusentals patienter. De längsta rapporterade uppföljningstiderna är kring tio år. Patienterna har en mycket bra prognos om behandlingsresponsen som man uppnått motsvarar målsättningarna. Målsättningarna för behandlingen behandlas i nästa stycke. I praktiken dör man inte av den kroniska fasen av KML. Patienter vars behandlingsrespons är god löper mycket liten risk för att sjukdomen ska framskrida. Risken för detta och för behovet av andra förändringar i behandling ökar om behandlingen inte uppnår målsättningarna. Det centrala målet i behandlingen är fortfarande att förhindra sjukdomen att framskrida. Även om behandlingsresponsen inte skulle motsvara målsättningarna är TKI-medicinerna med tanke på prognosen för de flesta av större nytta än de behandlingar som tidigare fanns till buds.

Uppföljning av behandlingen och målsättningarna för den

Läkemedelsbehandlingen följs upp regelbundet med hjälp av blod- och benmärgsprov. På så sätt kan man försäkra sig om att medicineringen ger önskad behandlingsrespons och följa upp att den inte orsakar biverkningar annanstans i kroppen.

Blodprov

Uppföljning av att behandlingen är säker

Proverna och uppföljningen av provresultat kan kännas besvärliga, tidskrävande och till och med obehagliga, men de är en väsentlig del av livet som KML-patient. Genom regelbundna provtagningar kan man kontrollera att behandlingen framskrider på ett säkert sätt och utvärdera dess effektivitet.

När medicineringen har inletts följer man till att börja med upp cellvärdena i blodet med 1–2 veckors mellanrum. Antalet vita blodkroppar i blodet normaliseras vanligen inom 3–4 veckor. KML är en stamcellssjukdom, och därför kan även en del av produktionen av röda blodkroppar och blodplättar vara sjukdomsbetingad. Läkemedelsbehandlingen inverkar naturligtvis också på dessa cellgrupper. Cellerna som förstörs genom mediciner ersätts så småningom av celler från frisk cellproduktion. Så gott som alla får bättre blodvärden. Men enbart en bättre blodbild, som man kan uppnå också med enbart traditionell cytostatikabehandling, ger inte någon bättre långtidsprognos.

Under de första tre månaderna av behandlingen kan cellvärdena sjunka under normalvärdena för en tid. I allmänhet korrigeras detta efter 3–4 månaders behandling, då benmärgens produktion har normaliserats. Efter sex månaders behandling räcker det vanligen att blodvärdena kontrolleras med en månads mellanrum. Förutom blodbilden följer man med blodprov framför allt upp lever- och njurfunktionen. När blodproverna stabiliserats räcker kontroller med tre månaders mellanrum.

Blodprov som används vid uppföljning:

Förkortning	Undersökning	Ungefärliga normalvärden
Hb	hemoglobin	N 117-155 G/L M 134-167 G/L
Leuk	vita blodkroppar i blodet	3.4- 8.2 x10E9/L
Trom	trombocyter (blodplättar) i blodet	150-360 x10E9/L
Neut	neutrofiler	1.5- 6.7 x10E9/L
Krea	kreatinin, njurprov	<100 UMOL/L
Alat, Asat, Afos	leverprover	<50 U/L, AFOS <110 U/L

Mätning av behandlingsrespons

Mängden av fusionsgenen BCR-ABL som förekommer vid KML kan mätas genom en analys av blodprovet. Det kan kallas analys av kvarvarande sjukdom eller helt enkelt blod-PCR. Kvarvarande sjukdom utvärderas i början med tre månaders mellanrum. När behandlingsresponsen upprepat nått målsatt nivå kan man övergå till utvärdering med sex månaders mellanrum. PCR är numera den viktigaste metoden för uppföljning av behandlingsresultatet.

I PCR-analysen jämför man mängden kopior av fusionsgenen BCR-ABL i provet med mängden normalt förekommande jämförelsegener i cellerna. I Finland används normalt GUS som jämförelsegen. En annan vanlig jämförelsegen är ABL. Resultatet meddelas i procent, och för att underlätta jämförelsen har laboratorierna korrigeringskoefficienter som är uträknade med hjälp av ett flerstegsprojekt. På så sätt kan resultaten anges på den s.k. IS-skalan (International Scale = Internationell skala). Dessutom kan resultatet meddelas som minskning jämfört med utgångsläget. Då används en logaritmisk skala och klasserna MR1 ($\leq 10\%$), MR2 ($\leq 1,0\%$), MR3 ($\leq 0,1\%$) = MMR, MR4 ($\leq 0,01\%$), MR4,5 ($\leq 0,0032\%$) och MR5 ($\leq 0,001\%$). (MR = Molecular Response).



Det är inte lätt att tolka resultatet från PCR-analysen. För att förenkla saken utgår man ifrån antagandet att resultatet i diagnoskedet i genomsnitt är 100 procent, dvs. att mängden fusionsgener och jämförelsegener skulle vara lika stort i provet. Enskilda patienter kan dock få resultat som är från några procent till över 150 procent. Undersökningar pågår om hur behandlingsresultatet påverkas av utgångsläget och hur snabb minskningen av mängden sjukdomsceller är i initialskedet.

Det målsatta resultatet ändras under behandlingens gång. I provet efter tre månader är det målsatta resultatet <10 procent. Det att man uppnår det målsatta resultatet betyder att behandlingen inte behöver ändras.

Det målsatta resultatet för en månads behandling är MR2 (<1,0 %) och det för 12 månaders behandling är MR3 (<0,1 %, MMR). I TKI-behandlingen är det centralt att denna nivå kan uppnås och upprätthållas. Patienter som når nivån och bevarar den löper mycket liten risk för att sjukdomen ska framskrida efter behandlingstiden på 2–3 år.

Hos en del patienter som fått behandling längre tid förekommer redan så små mängder av sjukdomsgenen att man i en PCR-analys inte kan konstatera fusionsgener alls. Det betyder inte att sjukdomen skulle vara borta helt, utan att undersökningens känslighet är begränsad. Det beror på många faktorer allt från blodprovets kvalitet till vilka metoder och apparater som används på laboratoriet. I resultatet meddelas att det är under känslighetsnivån, och den för varje undersökningsgång gällande individuella känsligheten meddelas som ett procenttal enligt IS-skalan. Gränsen mellan negativ och positiv är konstgjord, i och med att analystekniken utvecklas kan man konstatera allt mindre sjukdomsmängd. Det är viktigt att bedöma om man i sjukdomsmängden kan konstatera verklig ökning eller om det är fråga om analyspecifika förändringar av känslighetsnivån. Därför borde man utnyttja MR-klasser för att beskriva behandlingsresponsens nivå och de verkliga förändringarna.

Det är bra att förstå att analysen är tekniskt mångfacetterad med början från hur mycket blod som undersöks. Det är skäl att ta resultatet man får som en god uppskattning av den sannolika resultatnivån. På ett laboratorium i Australien som klassats som det bästa i världen gjorde man en analys av ett prov 96 gånger och fick då resultat som varierade mellan 5 och 15 procent. Framför allt när man analyserar små sjukdomsmängder ska man se först en femdubbling av resultatet som en eventuellt betydande förändring.

Benmärgsundersökningar

Morfologi

Hos de flesta patienter korrigeras benmärgens cellbild i praktiken under tre månaders behandling. Därefter ger rutinprover från den inte ensamma betydande tilläggsinformation för att styra behandlingen. Benmärgsundersökningen ska göras på nytt om blodbildsvärdena försämrats utan orsak under behandlingen.

Kromosomundersökning

Den ovan beskrivna metoden för att mäta sjukdomsmängden vid KML är en kromosomundersökning som görs på benmärgsprov. Då undersöker man kromosomerna i minst 20 celler och räknar ut i hur många av dem man ännu kan se Ph-kromosomen. Undersökningen är alltså mycket mindre känslig än en PCR-analys av blodet, och den brukar inte användas för patienter med god behandlingsrespons efter det första behandlingsåret. Det målsatta resultatet för tre månaders behandling är $\leq 7/20$ (35 %) undersökta celler. Det motsvarar ungefär MR1-nivå vid PCR-analys av blodet (≤ 10 %). Det målsatta resultatet efter sex månaders behandling är fullt cytogenetiskt svar (CCyR), vilket betyder att man inte kan konstatera en enda Ph-kromosompositiv cell. Detta motsvarar ungefär ett svar på MR2-nivå i PCR-analys av (≤ 1 %). Utgående från undersökningen kan man alltså inte bedöma hur responsen för den för långtidsprognosen centrala MR3-nivån ($\leq 0,1$ %) har nåtts. Men å andra sidan är kromosomundersökningen det enda sättet att i de undersökta cellerna lägga märke till nya förändringar som kan vara oroväckande med tanke på prognosen. Fenomenet är dock mycket ovanligt. Praxisen kan vara olika på olika sjukhus och det är möjligt att uppföljningen sker enbart med hjälp av PCR-analys. En kromosomanalys är på sin plats om behandlingsresponsen tydligt avviker från den målsatta nivån.

I FISH-analysen kan man undersöka förekomsten av translokation, som leder till att fusionsgenen BCR-ABL1 uppstår, i över tusen celler. På så sätt når man i en känslighet som motsvarar MR3-nivån. För de allra flesta är undersökningen onödigt vid uppföljning, eftersom PCR-analys av blodet fyller behovet av att följa upp behandlingsresponsen på ett djupare plan. FISH-analys kan komma i fråga som kompletterande undersökning när resultatet från undersökningen av G-ränder redan är normalt men PCR-resultatet fortfarande $>0,1$ %.

Mutationsanalys

Vid behandlingssvikt eller helt utebliven behandlingsrespons kan orsaken utredas genom att göra en mutationsanalys av ABL-genen. Mutationer av ABL-genen förändrar det protein som genen producerar så att medicinen inte längre kan binda sig till det. Mutationerna förklarar omkring hälften av alla fall av svikt på tidigare behandling.

Hos KML-patienter kan man med moderna metoder för genanalys påvisa flera genetiska kloner i diagnosskedet. Alla sjukdomsceller är alltså inte helt identiska. Därför är det skäl att se på en enskild persons sjukdom som en grupp muterade cellinjer. Om någon av klonerna inte är mottaglig för den behandling som ges börjar den öka i antal under uppföljningstiden. Då börjar behandlingsresponsen som i början utvecklats positivt ständigt försämrats. Dessa icke-känsliga kloner är inte biologiskt sett mera aggressiva än de känsligare formerna. Klonen ökar i antal, eftersom behandlingen inte har någon verkan på den. Ökning av sjukdomsmängden av den här typen konstateras vanligen under de första 1,5–2 åren av behandlingen och det är inte sannolikt att fenomenet uppstår efter tre år av lyckade behandlingar. Med de nyaste metoderna kan man konstatera redan mycket små muterade sjukdomsmängder, vars kliniska betydelse är oklar. I dag görs mutationsanalys inte rutinmässigt i diagnosskedet. I framtiden när tillgången på genanalyser förbättrats kan också detta komma i fråga, men betydelsen av informationen man får kan vara liten med tanke på valet av behandling.

Allmänt om uppföljning

De olika vårdinrättningarnas uppföljningspraxis kan variera. Om patienten deltar i en undersökning av läkemedelsbehandling görs kontroller oftare än vad som beskrivits ovan. Men efter många års behandling räcker i allmänhet kontroller med längre mellanrum. Behandlingen och uppföljningen bestäms alltid individuellt för varje patient enligt behandlingssituationen.

Biverkningar av behandlingen och hur dessa behandlas

Förekomsten av biverkningar är individuell

Tyrosinkinashämmare kallas ofta för selektiva läkemedel. Deras verkan riktar sig effektivt mot avvikelserna i cellfunktionerna som orsakar kronisk myeloisk leukemi. De verkar också på andra ställen i kroppen, vilket förklarar en del av biverkningarna.

De olika symptomen som patienten känner av under TKI-behandlingen orsakas alltså i allmänhet inte av själva sjukdomen. Symptomen kan bero på andra vanliga händelser i kroppen. De säger därmed ingenting om hurdan situationen vid KML är. Berätta om alla symptom för den behandlande läkaren. Läkaren utreder om det är fråga om symptom som beror på medicineringen och om närmare undersökningar kan behövas.

I det följande ger författarna förklaringar på några termer:

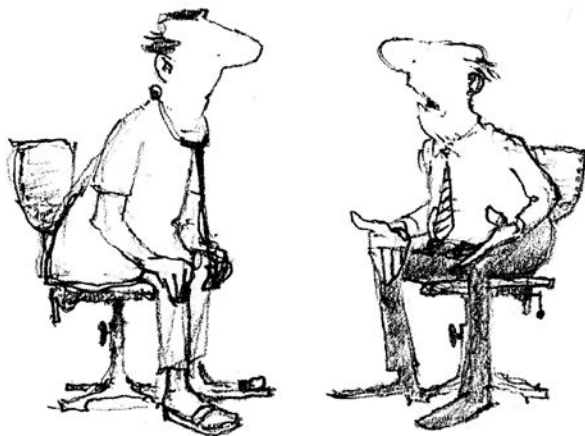
Medicinens behandlingsrespons: Den önskade förändringen i kroppen som medicinen åstadkommit. Vid KML försöker man minimera cellproduktionen i anslutning till sjukdomen.

Biverkan: En oönskad reaktion i kroppen som orsakats av medicinen. En del biverkningar kan också vara nyttiga eller sådana som inte orsakar verklig skada.

Symptom: Känsla eller förnimmelse som sjukdomen eller medicinens verkan orsakar. Det är knappast möjligt att producera en medicin som skulle vara verksam för alla och inte ge någon några symptom alls. Redan det att man tar medicinen kan leda till symptom.

Biverkning: Symptom som uppkommer på grund av oavsedd effekt av läkemedel, alltså en subjektiv upplevelse som inte alltid kan mätas objektivt. De flesta biverkningarna som orsakas av tyrosinkinashämmare är som tur är lindriga och ofta övergående.

Skadeverkan: Biverkan eller -verkning som kan leda till förändringar i kroppen eller påverka hälsan. Den kan vara skadlig för hälsan under en kortare eller längre period och äventyra lyckad behandling. Skadeverkningarna kan utvärderas objektivt enligt en skala som är planerad för detta.



Skadeverkan bedöms individuellt

När en läkare bedömer medicinens skadeverkan utreder hen situationen som helhet. Då beaktas alltid sjukdomssituationen och i vilket skede behandlingen är, de problem som symptomen orsakar i det dagliga livet samt alternativ läkemedelsbehandling och andra behandlingsalternativ som är tillgängliga.

Symptomen som uppkommer under behandlingens gång kan bero på medicinen eller på sjukdomen som behandlas, på andra sjukdomar och medicineringen av dem eller helt och hållet på andra faktorer. Såsom vid behandlingen av andra kroniska sjukdomar kan man vid behandlingen av KML nuförtiden överväga att byta medicin, om de säkerställda biverkningarna av den medicin som används betydligt försämrar patientens livskvalitet.

Det att levervärdena som man kontrollerar med blodprov stiger betydligt orsakar oftast inga symptom alls för den som använder medicinen. Trots det kan detta vara en tvingande orsak till att byta ut medicinen. Stigande levervärden är ett exempel på skadeverkningar som med tiden kan hota patientens hälsa. Situationen korrigeras om medicineringen avbryts i tid.

Ta alltid upp biverkningarna och hur du orkar

Biverkningar går i praktiken inte att undvika. Du ska alltid tala om för den behandlande läkaren om du får biverkningar, eftersom de med tiden kan utgöra ett hot mot behandlingen.

Biverkningar kan i viss mån förebyggas genom att alltid ta medicinen enligt anvisningarna. Vissa biverkningar är sådana som går över eller lindras, även om man skulle fortsätta medicineringen utan avbrott. I mera problematiska fall kan medicineringen ändras. Vid behov kan man behandla biverkningarna med mediciner som lindrar eller förebygger dem. Ett samtal med den behandlande läkaren eller en skötare som är insatt i saken kan vara bra för att bedöma vilka åtgärder som behövs.

När man bedömer betydelsen av biverkningarna ska man alltid komma ihåg att det är fråga om behandling av en kronisk cancersjukdom. Nyttan som behandlingen med tyrosinkinashämmare ger är mångdubbel jämfört med tidigare behandlingar. Det målsatta behandlingsresultatet kan endast nås genom regelbunden medicinering och därför får man bara finna sig i att lindriga biverkningar förekommer.

Skadeverkningar kan förebyggas

Vid behandlingen av skadeverkningar är förebyggande åtgärder av stor betydelse: man ska se till att få tillräcklig och god näring, dricka tillräckligt och vila. Psykisk styrka gör det också lättare att tåla kroppsliga symptom. KML är inte någon självförvållad sjukdom, och man kan inte heller bota den själv, men sunda levnadsvanor som respekterar måttlighet hjälper patienten att orka med sin kroniska sjukdom.

Samverkan mellan andra mediciner och KML-medicinerna ska också kontrolleras. Du ska alltid berätta för läkaren om alla mediciner som du använder, även eventuella alternativa eller naturläkemedel.

Hjälpmedel med till mottagningen

Ett medicinkort är mycket bra att ha. I det kan du fylla i aktuella uppgifter om alla mediciner som du tar. Läkaren ser då lätt vilka mediciner du använder, vilket ökar säkerheten i läkemedelsbehandlingen. Du kan göra ett kort på webben på adressen www.laakekortti.fi och skriva ut det i fickformat. Du kan också välja att göra kortet själv.

Om du kommer på frågor under pågående behandling är det bra att skriva upp dem. När du tar med dina anteckningar till mottagningen kommer du lättare ihåg att ta upp frågorna med läkaren.

Användningen av värkmediciner är en viktig uppgift för läkaren: varför och när har du behövt ta värkmedicin och hur mycket har du tagit? Det lönar sig att tala med läkaren om säker användning av värkmediciner. De rekommenderade medicinerna kan bytas ut om blodvärdena förändras.

Hematologiska skadeverkningar

Tyrosinkinashämmarnas skadeverkningar delas in i hematologiska, dvs. förändringar i blodets cellvärden, och icke-hematologiska, dvs. övriga symptom och fynd.

Då sjukdomen inte behandlas utgår en betydande del av blodcellsproduktionen från Ph-kromosompositiva stamceller. När denna cellvävnad förstörs genom behandlingen, återhämtar sig den friska cellproduktionen kanske inte tillräckligt snabbt för att kunna ersätta underskottet som uppstått. Det leder till hematologiska skadeverkningar.

Följden kan vara att blodvärdena sjunker till värden som är under de normala. Till all lycka är skadeverkningen vanligen mycket liten och går över när mängden friska celler åter är normal. Blodvärdena är vanligen som lägst 2–3 månader efter att behandlingen har inletts. Det är ovanligt att man skulle vara tvungen att avsluta behandling med tyrosinkinashämmare på grund av skadeverkningarna.

Skadeverkningen grav anemi utvecklas hos omkring fem procent av patienter som tar imatinib eller nilotinib och hos något fler som använder dasatinib. Grav anemi har man när hemoglobinvärdet är under 80 g/l. Blodplättarna minskar, dvs. trombocytvärdet sjunker betydligt hos 8–12 procent av patienterna. I den framskridna fasen av sjukdomen är förändringar i blodbilden klart mera vanliga hos patienter oavsett medicin. Lågt hemoglobinvärde, dvs. anemi, kan behandlas med transfusion av röda blodkroppar. Det brukar endast vara nödvändigt när sjukdomen konstateras och under de första månaderna av behandlingen.

Behandlingen med tyrosinkinashämmare inverkar även på den normala cellproduktionen vid långvarig användning. Hemoglobinnivån förblir ofta lägre än före insjuknandet. Om anemi konstateras senare under behandlingen utreder läkaren eventuella övriga orsaker. En lindrig anemi ger mycket sällan symptom, eftersom kroppen rätt snart vänjer sig vid ett något lägre hemoglobinvärde. Anemin kan vid behov behandlas med injektioner av hormonet erytropoietin som främjar produktionen av röda blodkroppar. Men om hemoglobinnivån förblir på en nivå >100 g/l är det inte nödvändigt.

Transfusion av röda blodkroppar kan behövas om mängden trombocyter sjunker kraftigt. Det är dock mycket sällsynt. En låg neutrofilnivå, där neutrofilerna sjunker under $0,5 \times 10^9/l$ kan öka risken för bakteriebaserade infektionssjukdomar. Patienter som får behandling med tyrosinkinashämmare har inte fått mera allvarliga infektioner än andra. Neutrofilnivån kan vid behov höjas med injektioner av en tillväxtfaktor som främjar produktionen av vita blodkroppar.

Målsättningen med behandlingen med tyrosinkinashämmare är att få bort den Ph-positiva cellvävnaden, varför förändringar i blodvärdena är vanliga i början av behandlingen. Man försöker undvika långa uppehåll i medicineringen och vid behov använder man sig av de ovan beskrivna stödbehandlingarna för att inte försämra behandlingsresultatet onödigt i början. Förändringar i doseringen och pauser kan dock ibland vara nödvändiga för att garantera säkerheten.

Icke-hematologiska skadeverkningar

Icke-hematologiska skadeverkningar och biverkningar förekommer hos de flesta patienterna. Illamående, muskelkramp och -smärtor, ledsmärtor, eksem, torr hy, svaghetskänsla, huvudvärk, magsmärtor, diarré, kräkningar och förhöjda levervärden är typiska biverkningar vid behandling med tyrosinkinashämmare.

Trötthet och allmän orkeslöshet kan förekomma vid behandling med medicinen också utan anemi. Vätskeansamling dvs. vätskeretention förekommer hos många som tar imatinib och orsakar då svullnad kring ögonen och i benen. Hos ca 10–15 procent av dem som tar dasatinib konstateras vätskeansamling i lungsäcken. Detta beaktas i uppföljningen.

Symptom i ögonen, såsom torrhet, vattnande ögon och tillfälliga förändringar i synförmågan, förekommer också framför allt hos patienter som tar imatinib. Undersökning gjord av ögonläkare kan vara på sin plats för säkerhets skull.

Man har forskat mycket i tyrosinkinasetts eventuella inverkan på hjärtat. Ingen betydande inverkan på hjärtmuskeln funktion har kunnat konstateras. Patienter som inte har någon hjärtsjukdom från tidigare verkar inte få problem med hjärtat. Om patienten har en redan diagnostiserad hjärtsjukdom följer läkaren upp situationen och vid behov gör man specifiserande hjärtundersökningar. Grava hjärtproblem kan vara ett hinder för medicineringen. Det är bra att ta EKG av alla patienter innan medicineringen inleds och på nytt efter 2–3 veckors medicinerings för att man ska kunna kontrollera medicinens eventuella verkan på hjärtats elsystem. Så gott som alla har lindriga förändringar, men förändringar på betydande nivå är mycket sällsynta.

Hos patienter som behandlats med nilotinib och ponatinib konstaterades mera hjärt- och kärlincidenter vid högre doser än hos patienter som behandlats med imatinib. Problemen kan vara störningar i hjärnans blodcirkulation, kranskärlssjukdomsincidenter och problem i det perifera blodsystemet, närmast förträngningar och förstopplingar i benens blodkärl.

Nilotinib försämrar socker- och kolesterolbalansen hos en del patienter och ökar därmed risken för blodkärslsjukdomar. Medicinerna inverkar också på blodkärslens funktion. Innan behandling med nilotinib och ponatinib inleds bedömer man patientens riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar. Om det finns flera andra riskfaktorer och det inte finns något alternativ till behandlingen av KML behandlar man riskfaktorerna och följer upp symptomen. Rökning är en mycket viktig enskild riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdomar, och det skulle vara mycket viktigt att sluta röka. Valet av medicin och riskerna i samband med det ska alltid bedömas enligt sjukdomssituationen och prognosen för KML.

En del biverkningar kan lindras med symptomverkande mediciner. Värkmediciner hjälper vid muskel- och ledsmärta. I diagnoskedet rekommenderar man vanligen paracetamolbaserade mediciner för smärtlindring, framför allt om mängden blodplättar avviker från det normala på grund av sjukdomen. Under pågående behandling med tyroinkinashämmare är det dock skäl att undvika långvarig användning av paracetamol så att levern inte belastas, och det är bra att diskutera lämpliga värkmediciner med läkaren. Om smärta förekommer mera sällan är det knappast någon orsak att byta ut medicin som tidigare tagits vid behov och som haft god verkan.

Muskelkramp kan förebyggas med kalk- och magnesiumtabletter och genom att man dricker tillräckligt mycket. Allmän muskelvård och tillräcklig vila är också viktiga. Mediciner mot illamående och diarré behövs vanligen bara tidvis, men många upplever att loperamid, som också används vid turistdiarré, är en bra medicin att ha till hands för situationer då man måste kunna lugna ner tarmen. För svullnad kan läkaren vid behov skriva ut vätskedrivande medicin, men ofta räcker det med att man begränsar användningen av salt och håller benen i högläge för att få bort svullnaden. Genom att använda symptomlindrande och behandlande mediciner strävar man efter att säkra regelbunden användning av den egentliga medicinen som ordinerats vid sjukdomen.

Det är mycket vanligt att medicineringen ger biverkningar, i praktiken får alla patienter biverkningar i något skede av behandlingen. Biverkningarna är inte något tecken på eller någon garanti för att behandlingen är effektiv. Behandlingen kan som bäst vara mycket effektiv utan betydande biverkningar och tyvärr är det inte så att kraftiga biverkningar är en garanti för god behandlingsrespons.

Övriga behandlingar vid KML

Vid långvarig behandling av KML har man i praktiken helt och hållet övergått till behandling med tyrosinkinashämmare. Nedan presenteras några mediciner som fortsättningsvis ordinerar KML-patienter i något skede av behandlingen. Dessutom ges allmän information om stamcellstransplantation.

Hydroxyurea

Man får läkemedelsersättning för tyrosinkinashämmare först när diagnosen bekräftats och undersökningsresultat kan uppvisas. Under tiden kan behandling med hydroxyurea sättas in om leukocyt- och trombocytvärdena är exceptionellt höga. Det är cytostatika som vanligen är tolereras väl också vid långvarigt bruk.

Alfa-interferon

Nu mera används interferon mycket sällan annat än vid behandling av KML-patienter som deltar i läkemedelsundersökningar. Interferonbehandlingen antas verka direkt på benmärgen och dessutom aktivera kroppens egen försvarsmekanism. Interferon ges som injektion under huden.

Stamcellstransplantation

Den nuvarande vårdrekommendationen vid KML är primärt behandling med tyrosinkinashämmare. Om den första medicinen visars sig vara utan effekt övergår man till medicinering men någon annan hämmare.

Ett tredje behandlingsalternativ och en central behandling i situationer då KML framskridit till accelerationsfas eller blastkris som liknar akut leukemi är stamcellstransplantation. Transplantationen kan dock göras endast om det finns en lämplig donator för patienten och om transplantationen är möjlig med tanke på patientens ålder och övriga hälsotillstånd. I Finland görs några stamcellstransplantationer på grund av KML årligen, majoriteten är patienter vars sjukdom är i långt framskriden fas.

När en stamcellstransplantation planeras ordnas ett transplantationsmöte, där patienten får riklig information om möjligheterna och riskerna i samband med transplantationen. Därefter är det i sista hand patienten själv som bestämmer om hen vill att transplantationen ska göras.

Vid en allogen stamcellstransplantation används stamceller som skördats från en annan person. En lyckad behandling möjliggör att sjukdomen

botas bestående. Som donator av stamceller lämpar sig helsyskon om syskonet och patienten visar sig ha en identisk vävnadstyp. Man kan också försöka hitta en donator i det globala registret. Donatorer med lämplig vävnadstyp hittas för ca 85 procent av patienterna, vilket betyder att lämpliga donatorer inte finns för alla.

Stamcellerna som transplanteras kan sköras från blodet eller från benmärgen. För donatorn utgör ingreppet enligt undersökningar ingen hälsorisk. En transplantation kan övervägas för patienter vars allmänna kondition är tillräckligt bra för att de ska orka med den tunga behandlingen. Riskerna i anslutning till transplantationen ökar betydligt efter att patienten fyllt 60 år.

Metoder för stamcellstransplantation

Vid fullskalig transplantation av stamceller ger man före transplantationen kraftig premedicinering med cytostatika eller en kombination av cytostatika och strålbehandling. Därigenom försöker man helt och hållet förstöra cancercellerna som finns i kroppen. Samtidigt förbereder man kroppen att ta emot cellvävnad från en annan person.

Stamcellstransplantation med lätt premedicinering betyder att man inte förstör benmärgsfunktionen helt och hållet före transplantationen. Huvudvikten ligger vid att kroppen förbereds att ta emot transplantatet så att kroppen inte avstötter det.

Ett centralt problem vid stamcellstransplantationer är omvänd avstötning. Då identifierar den främmande donatorns celler mottagarens celler och vävnader som främmande och reagerar mot dem. Omvänd avstötning är önskvärt till en viss grad, eftersom de nya cellerna som patienten fått i transplantatet kan förstöra och dominera över sådana cancerceller som eventuellt klarat sig trots premedicineringen. En omvänd avstötning är dock ingen garanti för antileukemisk effekt. Balanseringen mellan lämplig och för stor omvänd avstötning kräver mycket noggrann medicinering. Om den omvända avstötningen blir kronisk kan den kräva behandling i flera år, eller till och med livet ut, efter transplantationen. Medicineringen för att förhindra omvänd avstötning är immunosuppressiv till sin natur, dvs. att den sänker kroppens allmänna immunförsvar. Det leder till förhöjd risk att insjukna i olika infektionssjukdomar. För att förhindra och behandla dessa kan man vara tvungen att ta också annan medicin under långa tider.

Om KML-patienten får återfall efter en transplantation kan sjukdomen eventuellt behandlas med tyrosinkinashämmare. Hos patienter i framskriden sjukdomsfas strävar man i mån av möjlighet efter att sätta in medicinering för flera års tid efter transplantationen för att minska risken för att sjukdomen aktiveras på nytt.

Det att cellerna i transplantatet reagerar mot sjukdomen kan man försöka förstärka genom att också överföra lymfocytseriens vita blodkroppar som skördats från donatorn. Genom att öka doseringen undan för undan försöker man uppnå lämplig antileukemisk effekt.

I bästa fall har patienten tillfrisknat från sjukdomen ett år efter transplantationen och behöver inte längre ta någon medicin för KML eller på grund av transplantationen. I värsta fall kan livslängden minskas på grund av komplikationer till följd av behandlingen. Behandlingarna som används i samband med stamcellstransplantation är förknippade med betydlig risk för infertilitet.

Forskning för att hitta botande behandling

Även om behandlingen med tyrosinkinashämmare är effektiv vid KML är den ingen botande behandling. Behandlingen kräver medicinering i många år eller kanske livet ut. En liten del av patienterna får inte önskad nytta av de nuvarande medicinerna. Läkeemedelsundersökningen koncentreras på testning av nya molekyler i sådana problemfall.

Hos majoriteten av patienterna kan kronisk myeloisk leukemi och medicineringen mot den som tur är betraktas som en sjukdom som liknar andra kroniska sjukdomar, såsom till exempel diabetes eller blodtryckssjukdom. Också vid dessa sjukdomar fortsätter man medicineringen i tiotals år, fastän sockervärdena eller blocktrycket skulle ha normaliserats.

Målsättningen är dock fortsättningsvis att hitta en botande behandling för sjukdomen. I vissa fall är stamcellstransplantation en sådan, men på grund av riskerna i samband med transplantationer används den inte som första behandling vid KML. Patienten kan få sjukdomsåterfall också efter en stamcellstransplantation.

Läkeemedelsbehandling som riktar sig mot stamcellerna är ett av de viktigaste forskningsämnena i dagens KML-forskning. Forskningen är inriktad på att man i framtiden skulle kunna bota sjukdomen genom att förstöra cancerstamcellerna.

I många kommande läkeemedelsundersökningar kombineras tyrosinkinashämmare med mediciner som påverkar sjukdomscellerna med andra mekanismer. I framtiden kan det vara möjligt att patienterna under en kortare tid får en kraftigare kombinationsbehandling som eventuellt orsakar mera biverkningar. Målsättningen är att öka sannolikheten för att patienten senare klarar sig helt utan medicinering.

Kroppens försvarssystem är viktigt då leukemiceller ska förstöras och kontrolleras. Därför forskar man också i mediciner och behandlingsformer som skulle kunna effektivisera kroppens försvarssystem vid KML. Tanken är

att man ska få försvarssystemet att dämpa leukemicellerna efter att man först med annan behandling har lyckats minska den sjuka cellvävnaden betydligt. En sådan medicin är alfa-interferon som används vid behandling av KML sedan tidigare.

Hos en del av patienterna kan man överväga att ta paus i medicineringen efter en lyckad och tillräckligt långvarig behandling med tyrosinkinashämmare som gett god behandlingsrespons. Uppskattningsvis uppnår åtminstone 40–50 procent av patienterna som får TKI-behandling en så djupt behandlingsrespons som förutsätts för en behandlingspaus. I kliniska undersökningar har omkring hälften av de noggrant utvalda deltagarna lyckats med en långvarig paus i behandlingen under uppföljning.

Undersökningar för att sluta medicineringen är fortfarande nödvändiga för att man ska kunna förstå mekanismerna. Forskningen har dock redan visat att behandlingspauser för rätt valda personer med tillräcklig uppföljning är möjliga och trygga även som en del av normal behandling. De undersökta patienterna har reagerat på TKI-behandlingen på samma sätt som tidigare om man har varit tvungen att sätta in medicineringen på nytt.

Men ytterligare forskning krävs och man måste vara öppen för nya behandlingsalternativ. Ett särskilt tack ska riktas till en stor grupp KML-patienter som genom sina blod- och benmärgsprov och sin positiva inställning till forskningen bidrar till att ny information kan hittas.



En patients berättelse:

”Katrín, du kanske har leukemi”

Jag kom tillbaka till jobbet från min mammaledighet våren 2005 och hade en förkylning som inte gick över. Jag var trött, men jag antog att det berodde på nattvaket med baby. Jag fick ofta höra hur smal jag var. Kläderna började hänga på mig, men jag var bara nöjd och tänkte att det berodde på att jag ammade.

Men jag gick ändå till företagshälsovården genast första veckan jag var tillbaka på jobb för att kontrollera att jag var i skick att arbeta efter förkylningen och mammaledigheten. Samma eftermiddag ringde läkaren och bad att jag skulle komma till mottagningen. Jag frågade om det var något i mina blodprov, men läkaren bad mig bara komma dit.

På mottagningen verkade det som om läkaren inte skulle kunna komma till saken. Hen räknade först upp alla värden som var helt OK. Sedan berättade hen att man inte kan räkna de vita blodkropparna i blodprovet eftersom de är helt röriga. Läkaren sa, ”Katrín, du kan ha leukemi. Det är bäst om du går till jourmottagningen i Mejls med en gång. Om det är akut leukemi kan de inleda behandlingen genast.” Jag tänker fortfarande på att jag skulle ha behövt få någon med mig då. Jag ringde till min man, och han och baby kom till jourpolikliniken ett par timmar senare.

På polikliniken tog man blodprov och gjorde en ultraljudsundersökning. Läkaren var särskilt intresserad av mjälten. Min moster hade haft en blodsjukdom, så jag kunde koppla ihop mjälten med leukemi. Jag frågade om läkaren ser något och om jag eventuellt har leukemi. Läkaren hörde fel och trodde att jag redan hade fått en diagnos. Han sa: ”Visst har det att göra med din leukemi. ”När läkaren förstod att saken hade kommit fram först i dag sa han ingenting mera.

Efter undersökningarna berättade läkaren på hematologiska polikliniken att resultaten tyder på kronisk myeloisk leukemi.

Min man sa senare att han tänkt att leukemi är lika med död. Jag ringde till mina föräldrar. Jag fick höra att jag inte skulle kunna amma under behandlingarna, så jag ammade mitt barn för sista gången där på sjukhuset.

Jag får fortfarande tårar i ögonen av att tänka på den onsdagen. Allt gick så snabbt, jag hann inte riktigt förstå vad saken gällde. Om jag genast skulle ha fått veta att det finns effektiv medicin mot sjukdomen och att största delen av patienterna mår bra skulle jag ha lugnat ner mig och också kunnat ta till mig annan information bättre.

Jag var på sjukhuset ett par dagar för att man skulle få ner mängden vita blodkroppar. Jag försökte fråga skötarna om KML, men de verkade inte veta så mycket. Jag fick höra att jag kan återvända till jobbet och att jag ska komma tillbaka på laboratorieprov nästa vecka. Ingen berättade hur undersökningarna kommer att fortsätta och i vilket skede behandlingen bestäms. Då tänkte jag ännu att jag kommer att dö. Mina föräldrar och min syster kom på besök. Det var spännande att jag på kvällen gick och la mig bredvid min mamma. Det var i chockfasen.

Efter laboratorieprovet nästa vecka väntade jag på att läkaren skulle ringa. Läkaren ringde när vi var på en promenad i parken. Jag vågade inte prata, utan gav telefonen till min man. Läkaren pratade en stund med honom men bad sedan att få prata med mig. Jag var rädd. Jag frågade om jag har någon svårare form av den här sjukdomen. Läkaren svarade: "Det är ingen fara. Du har en sjukdom som den nya medicinen biter bra på." Ingen hade tänkt på att säga det till mig tidigare!

Jag är rätt så grundlig till min natur och vill veta på kromosomnivå vad det är fråga om för en sjukdom. Jag tycker att man borde förklara för patienten att man före man kan bestämma om behandlingen måste få resultat från flera olika undersökningar och att det tar sin tid. Senare var jag med i en läkemedelsundersökning. Jag tvekade inte på att delta, eftersom jag visste att jag under hela undersökningstiden skulle behandlas av samma specialist och forskningssköterska.

Halva undersökningsgruppen fick normal behandling med tyrosinkinashämmare och den andra halvan dessutom interferon. Jag var med i den senare gruppen och mina levervärden steg.

Det var ett tufft år, eftersom mängden vita blodkroppar också varierade. Min dotter började på dagis, och via henne fick jag många förkylningar och följsjukdomar till dem. Jag kommer ihåg att jag kontrollerade min hälsa lite väl noga. Det är kanske normalt, då man försöker anpassa sig till en sjukdom. Men förkylningar kommer och går, de är inte alltid ett tecken på att sjukdomen skulle ha förvärrats.

Ungefär ett år efter diagnosen blev behandlingsresponsen stabiliserad på god nivå. Så småningom vände mina tankar mot vardagen och det normala livet. Nu går jag på blodprov med fyra månaders mellanrum. Jag tar min medicin varje dag och försöker ta hand om mig själv, vila, röra på mig och vara glad. Nu när det har gått fem år efter sjukdomen är mina glädjeämnen och sorger desamma som i andra barnfamiljer.



En kris som man kan ta sig igenom

Tiden före den exakta diagnosen har bekräftats kan kännas särskilt svår. I vissa fall kan man misstänka även akut leukemi. Då remitteras patienten omedelbart till jourpolikliniken för fortsatta undersökningar. Det att situationen är brådskande och undersökningarna görs snabbt kan öka ångestkänslorna ytterligare.

KML hittas oftast av en slump, och patienten kan vara helt symptomfri eller bara ha mycket lindriga symptom i diagnoskedet. I en sådan situation är det mycket svårt att tro att man har en elakartad sjukdom. Undersökningarna kan göras polikliniskt i lugn och ro och de närmare diskussionerna som gäller diagnosen lämnas vanligen till när resultaten som bekräftar diagnosen finns till hands. Även om situationen inte är akut kan ovissheten orsaka rädslor av många slag.

Cancerpatient – jag?

Det kan vara en kris att få diagnosen. Typiska stadier i en kris är chockfasen och reaktionsfasen. Det hur man reagerar och går igenom en kris är individuellt. Det är bra att vara medveten om att även fysiska symptom kan förekomma i både chock- och reaktionsfasen, såsom hjärklappning, magsmärtor, illamående, huvudvärk, sömnlöshet och rastlöshet.

Att gå igenom en kris kan vara förknippat med många olika känslor, såsom sorg, rädsla, att man isolerar sig eller känner ett behov att bli vårdad, till och med skuld-känslor och hat. Informationsbehovet ökar, men ändå kan man kanske inte ta till sig all information. När man bearbetar tankarna får händelsen ett namn och så småningom lättar ångestkänslorna. Det att man får information hjälper i alla stadier av en kris. Nyorientationsfasen kan vara hela livet ut. Sjukdomen blir en del av ens person och man tänker inte på den hela tiden längre.

Om man känner att man inte orkar i någon av krisens faser lönar det sig att ta upp saken med läkaren och fråga efter professionell samtalshjälp.

Det är också fullt möjligt att diagnosen inte leder till någon särskild kris, utan att man anpassar sig till att leva med sjukdomen på ett naturligt sätt. Också i sådana fall kan det vara nyttigt och kännas som en lättnad att få utbyta erfarenheter med andra patienter.

Stödet från närstående viktigt

För de flesta är familjen och övriga närstående av stor betydelse när man insjuknar och under sjukdomstiden. Det är bra att kunna prata med sin partner och familj. Det är också bra om någon närstående är med på läkarmottagningen. Ibland är det bra om läkaren med patientens samtycke kan prata enbart med de anhöriga. På så sätt kan läkaren reda ut sådant som är oklart, minska onödig oro och ge information om sjukdomen på ett sätt som lämpar sig för de anhöriga. Det är bra om de anhöriga känner till sjukdomen, de goda behandlingsmöjligheter som finns och hur viktigt det är med regelbunden medicinering och sunda levnadsvanor, hurdan uppföljning av behandlingen som ordnas och hur målsättningarna för behandlingsresponsen kan ändras med tiden.

Fertiliteten

Det är skäl att sörja för graviditetsprevention under TKI-behandlingens gång. I djurförsök har man kunnat konstatera att risken för missbildningar ökat, och därför ska fostret inte utsättas för moderns läkemedel.

En graviditet är inte omöjlig efter att man har fått KML. Men det är säkrast att vänta tills man med behandling har uppnått en stabil sjukdomsfas innan man försöker bli gravid. Det lönar sig att diskutera sina önskemål om graviditet med den behandlande läkaren. Om situationen är god kan man kontrollerat och med noggrann uppföljning ta paus i medicineringen eller använda interferon som ersättande medicin. Behandlingen av KML under graviditeten är individuell och det är bra att vara förberedd. Ibland diagnostiseras KML under graviditeten, och då måste såväl graviditeten som behandlingen av KML under den övervägas individuellt.

Imatinib orsakar inga förändringar i arvsmassan, vilket betyder att män som tar medicinen kan befrukta också under pågående medicinering. Medicinen kan minska spermernas antal och försämra deras kvalitet och därför kan befruktningförmågan vara nedsatt. Innan TKI-behandlingen inleds kan man frysa ner spermier för säkerhets skull, men i dagens läge anses det sällan vara nödvändigt. När det gäller den andra och tredje generationens läkemedel är det skäl också för män att avhålla sig från befruktning under pågående medicinering.

Hur förändras livet?

Det att man tar hand om sin hälsa och har sunda levnadsvanor är en viktig del av behandlingen vid KML. Viktigt är också att man tar medicinen regelbundet enligt läkarens ordination och att man följer övriga anvisningar. KML begränsar i regel inte livet i större grad. Sjukdomen är inget hinder för resor och i de flesta fall kan man fortsätta i arbetslivet. Man behöver i allmänhet inte heller ge upp sina hobbyer. Dessutom kan man skydda sig t.ex. med olika vaccineringsar.

Om cancerbehandlingarna är långvariga och patienten redan har vant sig vid sin sjukdom kan medicineringen bli oregelbunden. Så har fallet visat sig vara också med flera KML-patienter redan ett par år efter att behandlingen inletts. Behandlingens effekt grundar sig dock på regelbunden och kontinuerlig medicinering. Om man till exempel tar medicinen enligt anvisningarna endast 80 procent av gångerna kan man inte längre tala om god vård. Då äventyras också de goda behandlingsresultaten.

Patientnätverk ger information och stöd

Hösten 2008 startade ett riksomfattande nätverk (**KML-potilasverkstod**) för patienter med kronisk myeloisk leukemi och deras närmaste i Finland.

Nätverket ger KML-patienter och deras närmaste både information och stöd. KML-patientnätverket hör till det europeiska nätverket för KML-patienter CML Advocates Network (www.cmladvocates.net). Det finska patientnätverkets namn på engelska är The Finnish CML Patient Network.

En stor del av nätverkets verksamhet sker via sociala medier och Cancerpatienterna i Finlands webbplats. I KML-patientnätverkets Facebookgrupp finns aktuell information om kommande händelser, nyheter och länkar.

Nätverket fungerar i huvudsak på Facebook.



<https://www.facebook.com/groups/kmlverkstod/>

För att gå med i gruppen krävs att du har en Facebookprofil och att du skickar en begäran om att få gå med i gruppen som föreningens medarbetare godkänner.

Mera information om nätverket:

www.syopapotilaat.fi/potilasverkstod

per e-post på adressen ***info@syopapotilaat.fi*** och

per telefon på nummer 044 515 7517.

Cancerorganisationernas kontaktinformation

Suomen Syöpäpotilaat – Cancerpatienterna i Finland ry
www.syopapotilaat.fi

Finlands Cancerförening
www.kaikkisyovasta.fi

Cancerrådgivning
telefon 0800 19414
må och to kl. 10–18 ti och fr kl. 10–15 neuvonta@cancer.fi

Regionala cancerföreningar

Södra Finlands Cancerförening rf
www.etela-suomensyopayhdistys.fi

Keski-Suomen Syöpäyhdistys ry
www.kessy.fi

Kymenlaakson Syöpäyhdistys ry
www.kymsy.fi

Lounais-Suomen Syöpäyhdistys – Sydvästra Finlands Cancerförening ry
www.lssy.fi

Pirkanmaan Syöpäyhdistys ry
www.pirkanmaansyopayhdistys.fi

Pohjanmaan Syöpäyhdistys – Österbottens Cancerförening ry
www.pohjanmaancancer.fi

Pohjois-Karjalan Syöpäyhdistys ry
www.pohjois-karjalansyopayhdistys.fi

Pohjois-Savon Syöpäyhdistys ry
www.pohjois-savonsyopayhdistys.fi

Pohjois-Suomen Syöpäyhdistys ry
www.pssy.org

Saimaan Syöpäyhdistys ry
www.saimaansyopayhdistys.fi

Satakunnan Syöpäyhdistys ry
www.satakunnansyopayhdistys.fi

Ålands Cancerförening rf
www.cancer.ax



Suomen Syöpäpotilaat - Cancerpatienterna i Finland ry

www.syopapotilaat.fi

Understöd för patientguiden har getts av:

