

# Maligne hematologiske sykdo

## Hvordan fange dem opp?

### ■ SIGBJØRN BERENTSEN

seksjonsoverlege ved Medisinsk klinikk, Haugesund sjukehus, fagansvarlig for blodsykdommer i Helse Fonna HF og førsteamanuensis ved Universitetet i Bergen

**Allmennpraktikeren vil av og til stå overfor pasienter med nyoppstått, udiagnostisert hematologisk kreftsykdom. Utredning, behandling og kontroll for slike sykdommer er i økende grad blitt spesialisert, og selv ved lavmaligne og inkurabile tilstander er behandlingen blitt differensiert, komplisert og ofte langt mer effektiv enn før. En av de viktigste oppgavene for fastlegen er derfor å vite når man skal mistenke disse sykdommene, stille en tentativ diagnose og sørge for at pasienten får adekvat videre utredning i rett tid.**

Rammen nedenfor viser de viktigste maligne hematologiske sykdommene som allmennmedisineren bør kjenne til. Det finnes ingen generell oppskrift på når og hvordan legen på rett grunnlag skal mistenke disse tilstandene. I denne artikkelen vil jeg derfor først gi noen typiske kliniske eksempler og deretter omtale noen praktiske diagnostiske hovedpunkter ved de enkelte sykdomsgruppene.

### Maligne hematologiske sykdommer

#### Lymfomer

Non-Hodgkins lymfomer

#### Hodgkins lymfom

#### Myelomatose

#### Leukemier

Akutte

Kroniske

#### Semimaligne eller premaligne tilstander

Kroniske myeloproliferative sykdommer

Myelodysplastiske syndromer

### Fem mini-kasuistikker

1 En 20 år gammel, klinisk frisk, slank mann søkte fastlegen for å få en helseattest. Det ble tilfeldig oppdaget at hemoglobin (Hb) var 17,0 g/dl. Hva er den mest sannsynlige diagnosen?

Polycythaemia vera forekommer ekstremt sjelden i denne aldersgruppen og er kjennetegnet ved vesentlig høyere Hb (> 18,4 g/dl hos menn) og nesten alltid tillegg av leuko-, granulog- og/eller trombocytose. Med fravær av klinisk sykdom og bare antydning av Hb-forhøyelse er det også usannsynlig at denne 20-åringen skulle ha en sekundær erytrocytose. Etter all sannsynlighet er han frisk, og han trenger ikke videre utredning. Legen bør spørre om han røyker.

2 En 19 år gammel kvinne hadde ingen blødningsanamnese og brukte ingen medikamenter. Hun fikk tilfeldig påvist blodplattetall  $30 \times 10^9/l$ . Sykehistorie og full klinisk undersøkelse ga ingen ytterligere mistanke om sykdom, og øvrige hematologiske blodprøver var normale. Hva bør allmennpraktikeren gjøre?

Den mest sannsynlige diagnosen er autoimmun trombocytopeni (ITP), som ikke er en malign sykdom. Pasienten bør likevel i løpet av de første dagene undersøkes av en hematolog eller kompetent indremedisiner, dels for å utelukke mer alvorlige differensialdiagnoser, dels fordi plattetallet kan falle ytterligere og medføre behandlingsindikasjon.

3 En tidligere frisk 25 år gammel kvinne søkte lege fordi hun de siste to ukene hadde følt seg syk og hatt feber. Legen fant ingen

kliniske infeksjonstegn, men Hb var 10,1 g/dl, leukocytter  $0,9 \times 10^9/l$  og trombocytter  $45 \times 10^9/l$ . Tentativ diagnose? Tiltak?

Det er høy sannsynlighet for at pasienten har akutt leukemi. Hun må samme dag innlegges i en medisinsk sykehusavdeling med hematologisk spesialkompetanse.

4 En 30 år gammel mann med lett hypertensjon var til blodtrykkskontroll. Det ble tatt flere blodprøver enn indisert, og leukocytallet var  $10,9 \times 10^9/l$ . Han var klinisk frisk. Øvrige blodcelletall var normale, og maskinell differensialtelling viste at de fleste leukocytene var nøytrofile granulocytter. Vurdering?

Det dreier seg sannsynligvis om et antydning av forhøyet leukocytall hos en frisk person. Videre utredning eller henvisning er ikke indisert. Spørsmål om røyking vil være på sin plass her også.

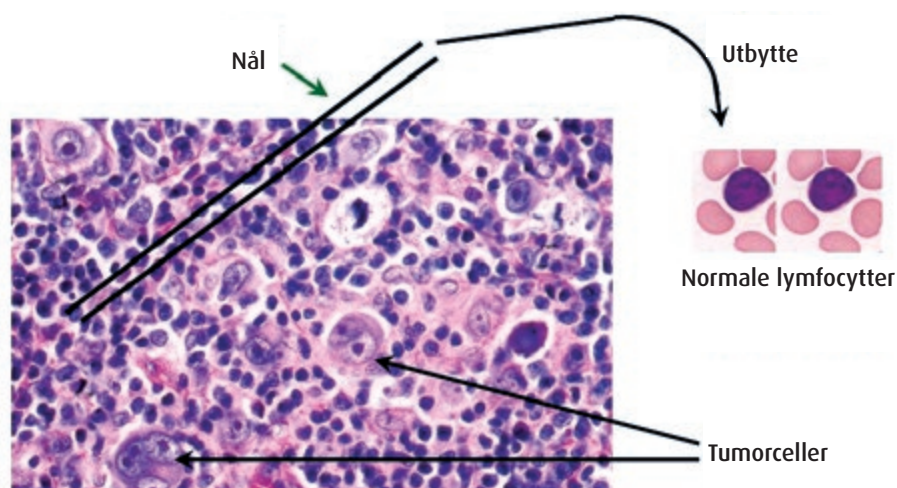
5 En tidligere frisk 35 år gammel mann, ikke-røyker, kom til fastlegen pga. en kul under armen. I høyre aksille forelå det en uømt, fast tumor, sannsynligvis en lymfeknute, med ca. seks cm diameter. Hva vil du gjøre?

Legen bør her først og fremst mistenke lymfom. Videre tiltak er beskrevet i avsnittet om maligne lymfomer nedenfor.

### Maligne lymfomer

Non-Hodgkins lymfomer er den hyppigst forekommende gruppen blant hematologiske kreftsykdommer, med en insidens på om lag 700 tilfeller i Norge per år. Dermed er denne

FIGUR 1. Finnåls cytologi av lymfeknute gir liten informasjon ved lymfommistanke. Det er stor risiko for at man ikke får ut tumorceller, og om man greier det, kan patologen likevel ikke se vevsstrukturen.



# mmer i primærhelsetjenesten

gruppen lymfom ca. sju ganger så vanlig som Hodgkins lymfom. WHO-klassifikasjonen deler non-Hodgkins lymfom inn i svært mange typer. Noen av disse er aggressive med raskt progredierende forløp og dødelig utgang ubehandlet, men høy sannsynlighet for kurativ behandlingseffekt. Andre typer er mer lavmaligne, gjerne med brukbar prognose over flere år selv uten behandling, men her er behandlingseffekten vanligvis ikke kurativ. Lymfombehandling er i dag svært differensiert.

Den kliniske presentasjonen er som regel lymfeknutesvulst, eventuelt opplysninger om B-symptomer (vekttap, nattesvette eller uavklart feber). Anamnese og god klinisk undersøkelse er hovedgrunnlaget for mistanke. Alle perifere (dvs. klinisk tilgjengelige) lymfeknuteregioner må palperes, og størrelse av antatt patologiske glandler må angis i cm, ikke skjønsmessig som «stor», «moderat» eller liknende. Blodprøver er lite avgjørende for graden av klinisk mistanke.

Legen bør ikke kaste bort tid på å henvise til punksjonscytologi, som har liten diagnostisk verdi (FIGUR 1). Møter man en pasient der cytologi likevel er utført, er det viktig at legen ikke stoler blindt på resultatet og at et negativt funn ikke fører til utsettelse av biopsi og spesialistutredning. Biopsi må utføres på et tidlig tidspunkt, og den må sendes på rett måte til et patologilaboratorium med spesialkompetanse innen lymfomdiagnostikk. Utbredelsen av sykdommen kartlegges først og fremst ved CT og beinmargsbiopti i tillegg til klinisk undersøkelse. Ved CT er valg av område og adekvat kontrastbruk avgjørende for en riktig vurdering, og CT-undersøkelsene bør av den grunn rekvireres av spesialisten og foregå ved det sykehuset pasienten henvises til. Isolert bildediagnostikk av klinisk affisert region har liten hensikt. Den rasjonelle framgangsmåten for allmennpraktikeren er derfor å kontakte samarbeidende sykehusavdeling telefonisk når man har mistanke om lymfom i stedet for selv å gjøre deler av utredningen først.

## Myelomatose

Med ca. 200 nye tilfeller per år i Norge er myelomatose den nest hyppigste hematologiske kreftsykdommen. Klinisk mistanke bør først og fremst vekkes ved suspekke skjelettsmerter, særlig vondt i ryggen, i pasientgrupper

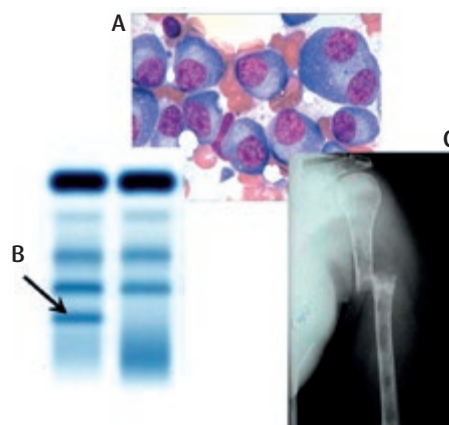
der benign årsak til ryggsmertener ikke dominerer. Hos middelaldrende og eldre personer som ikke har hatt mye plager med ryggen tidligere, skal betydelige eller langvarige ryggsmertener alltid mistenkes for å skyldes andre tilstander enn de «banale» årsakene til ryggvondt. Den nest hyppigste presentasjonsformen er høy SR og/eller normocytær anemi, men normal SR utelukker ikke myelomatose. Nyoppstått nyresvikt eller funn av «osteoporose» i pasientgrupper der man ikke skulle vente dette, er også presentasjonsformer man ser av og til.

Den klassiske triaden av funn ved supplerende undersøkelser er vist i FIGUR 2, men radiologisk påvisbar skjelettaffeksjon mangler hos mange pasienter. Elektroforese av både serum og morgenurin vil fange opp 99 prosent av tilfellene av myelomatose, men vil ofte ikke skille mellom myelomatose og monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS). Ved begrunnet myelomatosemistanke hos en klinisk rimelig kjekk pasient er prioritert henvisning til poliklinisk utredning en grei framgangsmåte. Ved sterk mistanke hos betydelig affisert pasient må legen vurdere hasteinleggelse på klinisk grunnlag i en hematologisk eller indremedisinsk sykehusavdeling.

Noen ganger vil legen treffe på pasienter som er under behandling eller oppfølging ved sykehus for kjent myelomatose, men som oppsøker fastlege pga. nyoppståtte rygg- eller andre skjelettsmerter. Legen bør da straks etablere kontakt med den behandlingsansvarlige spesialisten, ikke først henvise til fysioterapeut eller kiropraktor. Selv når lege, fysioterapeut eller pasienten selv mener at det dreier seg om «muskelsmerter», vil det hos denne pasientgruppen ofte vise seg at smertene sitter i skjelettet og at årsaken er eksaserasjon av myelomatose.

## Leukemier

Det finnes mange og til dels sjeldne leukemityper. De typene allmennpraktikeren vil ha størst sjanser for å treffe på, kan deles i fire hovedgrupper: Akutt myelogen leukemi (AML), akutt lymfatisk leukemi (ALL), kronisk myelogen leukemi (KML) og kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Akutt leukemi er uten behandling dødelig på kort sikt og blir hos pasienter under 65–70 år behandlet svært kraftig i håp om å oppnå kurativ effekt. Ved KLL medfører det vanligvis milde spontan-



FIGUR 2. Den klassiske triaden av funn ved supplerende undersøkelser for myelomatose. (A) Plasmacelleøkning i beinmargen, (B) monoklonalt immunoglobulin ved elektroforese og (C) patologisk skjelettrøntgen. B og C er tilgjengelige undersøkelser for allmennlegen. Elektroforese har høy sensitivitet når utført både i serum og urin, men lav spesifisitet. Skjelettrøntgen har lav sensitivitet.

forløpet at prognosen er god hos et flertall av pasientene, mens prognosen ved KML er god fordi man i dag har svært effektiv behandling.

Det er sterkt ønskelig å fange opp pasienter med akutte leukemier. Siden AML og ALL vil fortone seg for allmennpraktikeren som sjeldne tilstander, oppnår man ikke dette ved rutinemessig blodprøvescreening. Det viktigste er å mistenke sykdomsgruppen på klinisk grunnlag. De fleste pasienter med AML eller ALL kontakter lege fordi de er klinisk syke, ofte med infeksjonssymptomer og -tegn, evt. allmennsymptomer, eventuelt nyoppstått klinisk blødningstendens. Det medfører at den kliniske differensialdiagnostikken overfor banal infeksjon kan være vanskelig, men blodprøvene viser som regel grov patologi. Et vanlig funn er pancytopeni (anemi, leukopeni, nøytropeni og trombocytopeni). Noen pasienter har leukocytose kombinert med anemi og/eller trombocytopeni. Pasienter med mistenkt akutt leukemi skal innlegges i sykehus tiltrengende øyeblikkelig hjelp.

KLL er den hyppigste leukemiformen. Sykdommen blir i dag vanligvis oppdaget ved tilfeldig påvist relativ og absolutt lymfocytose hos en klinisk frisk, ofte eldre person. Når mistanken vekkes, bør legen ta opp anamnese med tanke på infeksjon eller B-symptomer, palperer alle lymfeknuteregioner og undersøke om pasienten har klinisk hepato- eller

splenomegali. Normale kliniske funn utelukker imidlertid ikke KLL. Bare et mindretall av pasienter med KLL er behandlingstrenge ved diagnostidspunkt. Det finnes likevel undergrupper som har dårligere prognose enn skissert ovenfor, og pasienter med mistenkt KLL bør henvises elektivt til hematologisk spesialistutredning, som vanligvis kan dette gjøres poliklinisk. Vi gjør neppe pasienter med asymptomatisk KLL noen tjeneste ved å oppdage sykdommen svært tidlig, og leukocytelling hos klinisk friske personer er derfor ikke indisert.

KML er en nokså sjelden leukemiform med bare 40–50 nye tilfeller i Norge per år. Hos noen blir sykdommen oppdaget pga. uttalt leukocytose hos en person som ikke har noen kjent infeksjon eller inflammasjon. Andre KML-pasienter søker lege fordi de føler seg syke, for eksempel med langvarig lavgradig feber eller symptomer på splenomegali. Maskinell differensialtelling er mange ganger ikke mulig å utføre, andre ganger viser den at leukocytosen i hovedsak er en granulocytose. For leger som er vant med å undersøke blodutstryk, viser mikroskopien som regel et karakteristisk bilde. Det finnes likevel differensialdiagnoser som må utelukkes, og cytogenetiske og molekylærbiologiske undersøkelser er viktige elementer i spesialistutredningen ved mistenkt KML. Prognosen er i dag svært god under forutsetning av riktig behandling. Utredning i spesialisthelsetjenesten kan vanligvis foregå poliklinisk, men spesialisten bør varsles for å unngå for lang ventetid.

### **Semimaligne og premaligne hematologiske sykdommer**

*Kroniske myeloproliferative sykdommer* er en sammensatt gruppe som består av polycythaemia vera, primær («essensiell») trombocytose og primær myelofibrose. Polycythaemia vera (PV) er den hyppigste av disse, men likevel er det bare noen få prosent av pasienter med tilfeldig oppdaget høy hemoglobin som har PV. For hematologen er molekylærbiologiske undersøkelser i dag sentrale for å stille eller utelukke diagnosen PV. Allmennpraktikeren kan imidlertid trygt regne med at pasienter med bare lett forhøyet Hb (under 18,4 g/dl hos menn og 17,0 g/dl hos kvinner) ikke har PV. Pasienter med PV har dessuten nesten alltid leuko-, granulo- og/eller trombocytose i tillegg.

Ubehandlet eller ved ufullstendig behandling medfører PV risiko for trombotiser og tidlig død. I dag har likevel de fleste pasienter med PV god prognose ved adekvat behandling, og de bør henvises elektivt til spesialisthelsetjenesten. Det er ingen grunn til å henviser eller utrede alle klinisk friske personer med bare lett forhøyet Hb og hematokrit uten

samtidig leuko-, granulo- eller trombocytose. Hos noen røykere kan funn av høy Hb være en naturlig anledning for fastlegen til å få dem til å slutte å røyke. Særlig hos overvektige personer skal man også tenke på om pasienten kan ha et obstruktivt søvnapnesyndrom.


Myelodysplastiske syndromer (MDS) forekommer hyppigst hos eldre personer og kjenetegnes av anemi (ofte makrocytær), nøytropeni, trombocytopeni eller en kombinasjon av to eller tre av disse. MDS er en sammensatt gruppe klonale beinmargssykdommer. Særlig i noen av undergruppene kan pasienten ha en fredelig tilstand gjennom mange år, men hos andre er MDS klinisk sett en malign sykdom med dårlig prognose. Det finnes ingen kurativ behandling, og sykdommen kan transformere til AML.

For allmennpraktikeren er vitamin B12-mangel noen ganger en aktuell differensialdiagnose. I spesialisthelsetjenesten ser vi ikke sjelden MDS-pasienter som først har fått diagnosen B12-mangel og har blitt behandlet med kobalamin uten sikker effekt. Når allmennpraktikeren står overfor slik tvil, vil en markert komponent av nøytro- eller trombocytopeni eller manglende full respons på kobalaminbehandling gi mistanke om MDS. Beinmargsundersøkelser er nødvendig for å stille diagnosen. De fleste pasienter med mistenkt MDS bør derfor henvises til spesialist, vanligvis elektivt.

### **Konklusjon**

Ved mange hematologiske kreftsykdommer er behandlingsmulighetene gode, og det er ønskelig å fange opp slike sykdommer i førstelinjetjenesten for å sikre adekvat spesialistundersøkelse i rett tid. Man oppnår ikke dette ved utstrakt rutinemessig blodprøvetaking eller ved henvisning av alle klinisk friske personer med bagatellmessige avvik i blodprøvene. Leukocytelling hos klinisk friske mennesker er ikke indisert. Nøkkelen til å mistenke hematologisk kreft hos de rette pasientene er kjennskap til disse sykdomsgruppene, adekvat anamnese, god klinisk undersøkelse, målrettet bruk av blodprøver ved mistanke og godt medisinsk skjønn. Ved tvil om hastegrad eller grad av mistanke kan allmennlegen ha stor nytte av å konferere telefonisk med spesialisten.

*Sigbjørn Berentsen har hatt hematologi som hovedarbeidsfelt fra ca. 1990, men har også åtte års erfaring som distriktslege. Han har medisinsk doktorgrad ved UiB fra 2004. Denne artikkelen er basert på et foredrag ved et NOKLUS-kurs på Solstrand høsten 2011.*

 sigbjorn.berentsen@haugnett.no

