

Kronisk myeloisk leukemi

Nationellt vårdprogram

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2015-11-06	Version 1.0 fastställd.

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-11-06.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro.

Vårdprogrammet publiceras enbart som PDF-dokument och finns att ladda ner på www.cancercentrum.se.

Nationellt vårdprogram för kronisk myeloisk leukemi

ISBN: 978-91-87587-12-2

November 2015.

Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING	7
1. INLEDNING	8
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	8
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	9
1.3 Vårdprogrammets förankring.....	9
1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning.....	10
1.4.1 Vårdprogramgruppen	10
1.4.2 Jäv och andra bindningar	11
1.5 Evidensgradering	11
2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET	13
3. BAKGRUND OCH ORSAKER.....	14
3.1 Incidens.....	14
3.2 Prevalens och prognos	14
3.3 Etiologi	15
4. SYMTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK.....	16
4.1 Symtom och kliniska fynd	16
4.2 Diagnostik och fortsatt utredning	16
4.2.1 Morfologisk bild.....	16
4.2.2 Hur påvisas <i>BCR-ABL 1</i> ?	17
4.2.3 Övriga utredningar	19
4.2.4 Övriga åtgärder vid nypptäckt KML.....	19
5. KATEGORISERING I SJUKDOMSFASER SAMT RISKGRUPPERING.....	21
5.1 Kategorisering i sjukdomsfaser	21
5.2 Riskgruppering i kronisk fas	22
5.2.1 Sokal score	22
5.2.2 Hasford (EURO) score.....	22
5.2.3 EUTOS score	23
6. KRONISK FAS – FÖRSTA LINJENS BEHANDLING INKLUSIVE UPPFÖLJNING	24
6.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål.....	25
6.2 Inledande behandling	25
6.3 Tyrosinkinashämmare för första linjens behandling av KML i kronisk fas	26
6.3.1 Imatinib (Glivec®, Novartis)	26
6.3.2 Nilotinib (Tasigna®, Novartis)	26

6.4	Val av första linjens TKI-behandling	26
6.4.1	Biverkningar vid TKI-behandling – generella synpunkter	27
6.4.2	Biverkningar – imatinib och nilotinib.....	28
6.4.3	Interaktion mellan TKI och andra läkemedel.....	28
6.5	Uppföljning av första linjens behandling.....	29
6.5.1	Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under TKI-behandling	29
6.5.2	Cytogenetisk och molekyärgenetisk monitorering av första linjens TKI-behandling.....	30
6.5.3	Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling	31
6.5.4	Följsamhet till behandlingen	32
6.6	Behandling med andra läkemedel än TKI	33
6.7	Hälsoekonomiska överväganden	33
7.	KRONISK FAS – ANDRA LINJENS BEHANDLING OCH SENARE INKLUSIVE UPPFÖLJNING	34
7.1	Bakgrund.....	34
7.2	Behandlingssvikt och förekomst av mutationer i <i>BCR-ABL1</i> ..	34
7.3	Tyrosinkinashämmare vid andra linjens behandling	35
7.3.1	Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb)	35
7.3.2	Nilotinib (Tasigna®, Novartis)	35
7.4	Val av andra linjens TKI-behandling efter svikt på imatinib..	36
7.4.1	Mutationer	36
7.4.2	Biverkningar och komorbiditet	36
7.5	Val av andra linjens TKI-behandling efter svikt på nilotinib..	37
7.6	Byte till andra linjens TKI-behandling på grund av intolerans mot första linjens behandling.....	37
7.7	Uppföljning av andra linjens TKI-behandling.....	38
7.7.1	Monitorering av kliniska och laboriemässiga parametrar	38
7.7.2	Cytogenetisk och molekyärgenetisk monitorering	38
7.8	Tredje linjens TKI-behandling eller senare.....	39
7.8.1	Bosutinib (Bosulif®, Pfizer)	39
7.8.2	Ponatinib (Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals)	40
7.9	Handläggning vid fynd av mutation T315I i <i>BCR-ABL1</i>	41
8.	PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE OCH REHABILITERING	42
8.1	Information om diagnos.....	42
8.2	Existensiella frågor	43

8.3	Sexualitet och fertilitet.....	43
8.4	Rehabilitering	43
9.	EGENVÅRD	45
10.	UNDERSTÖDJANDE VÅRD.....	47
10.1	Tumörlyssyndrom (TLS) – profylax.....	47
10.2	Infektionsprofylax	47
10.3	Behandling med tillväxtfaktorer	47
10.4	Tandvård	48
11.	HANDLÄGGNING AV NÅGRA SPECIELLA KLINISKA SITUATIONER (GRAVIDITET OCH STOPP FÖR TKI-BEHANDLING)	49
11.1	Konception, graviditet och amning	49
11.2	Permanent eller tillfälligt uppehåll i TKI-behandling	50
12.	BEHANDLING I ACCELERERAD FAS OCH BLASTKRIS.....	51
12.1	Bakgrund och utredning.....	51
12.2	Behandlingsrekommendation för accelererad fas	51
12.3	Behandlingsrekommendation för blastkris	52
13.	BEHANDLING MED ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION	54
13.1	Bakgrund	54
13.2	Indikationer för allo-SCT	54
13.2.1	Blastkris.....	54
13.2.2	Accelererad fas	55
13.2.3	Svikt på andra generationens TKI i kronisk fas.....	55
13.2.4	Förekomst av T315I-mutationen	55
13.3	Allo-SCT – procedurfrågor	55
13.3.1	Prediktiva score	55
13.3.2	Val av donator	56
13.3.3	Konditionering inför allo-SCT	56
13.3.4	Stamcellskälla	57
13.4	Uppföljning och behandling efter allo-SCT	57
13.4.1	TKI-behandling efter allo-SCT.....	57
13.4.2	Monitorering efter allo-SCT.....	57
13.5	Behandling vid kvarvarande sjukdom och återfall.....	58
13.5.1	Utsättning av immunosuppression och DLI-behandling	58
13.5.2	TKI-behandling	58
14.	PALLIATIV VÅRD OCH BEHANDLING	59
14.1	Palliativ behandling i kronisk fas KML.....	59

14.2	Palliativ behandling i accelererad fas och blastfas KML	59
15.	UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING	60
16.	SVENSKA KML-REGISTRET	62
17.	KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER	63
17.1	Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi (SFH).....	63
17.2	Andra kvalitetsparametrar.....	63
18.	REFERENSER	64
19.	FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR	76
20.	RELEVANTA LÄNKAR	77
21.	FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER	78
BILAGA 1. Laboratorier som utför RT-qPCR och mutationsanalys av BCR-ABL1		79
BILAGA 2. Definitioner av molekylär och cytogenetisk respons vid KML		80

SAMMANFATTNING

Detta vårdprogram syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna personer (18 år och äldre) med kronisk myeloisk leukemi (KML). I Sverige insjuknar varje år cirka 90 vuxna i denna blodsjukdom. KML indelas i 3 sjukdomsfaser: kronisk fas, accelererad fas och blastfas (blastkris). Vid diagnos är cirka 93 procent i den kroniska fasen och resten i någon av de mer avancerade och svårbehandlade formerna av sjukdomen.

Vid KML finns alltid en specifik genetisk förändring i de blodbildande stamcellerna i benmärgen. Det rör sig om ett utbyte av material mellan kromosomerna 9 och 22 som ger upphov till den så kallade Philadelphia-kromosomen. Vid diagnos finner man ofta kraftigt förhöjda vita blodkroppar och förstörd mjälte, men en stor grupp patienter är också utan symtom när sjukdomen upptäcks.

Den kroniska fasen av sjukdomen kan i de flesta fall framgångsrikt behandlas med läkemedel i tablettform, så kallade tyrosinkinashämmare. Målet med behandlingen är att eliminera sjukdomssymtomen och förhindra att sjukdomen övergår i accelererad fas eller blastkris. Vi rekommenderar att behandling med tyrosinkinashämmare övervägs för alla patienter med KML i kronisk fas. I dag finns fem olika tyrosinkinashämmare registrerade i Sverige. Två av dessa kan förskrivas vid nydiagnostiserad KML i kronisk fas. Någon av de andra tre kan användas vid svikt på eller intolerans mot den initiala behandlingen.

I accelererad fas och blastfas måste man i de flesta fall även ta till en annan behandling än tyrosinkinashämmare, såsom intensiv cytostatikabehandling och stamcellstransplantation.

Oavsett sjukdomsfas och behandlingsform bör alla patienter följas upp noga på en sjukvårdsenhet med tillräcklig erfarenhet av sjukdomen och dess behandling.

1. INLEDNING

I Sverige insjuknar varje år cirka 90 vuxna personer (18 år och äldre) i kronisk myeloisk leukemi (KML). Dessa patienter utreds och behandlas vid cirka 50 olika kliniker i landet. Detta vårdprogram syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna patienter med KML oavsett ålder. Vårdprogrammet inkluderar också principer för handläggning av de mer avancerade, men sällsynta formerna av sjukdomen. Vi avstår dock från att närmare diskutera rent experimentella behandlingar.

Målgruppen för vårdprogrammet är i första hand de läkare (hematologer och internmedicinare) som har hand om KML-patienter i olika skeden av sjukdomen. I andra hand vänder det sig till kliniska genetiker och hematopatologer som är involverade i diagnostiken av KML, samt sjuksköterskor och paramedicinare som medverkar i vården av dessa patienter. Den inledande sammanfattningen är dock skriven på ett sådant sätt att den lätt ska kunna förstås av såväl intresserade patienter som av beslutsfattare inom den hematologiska cancervården.

Våra rekommendationer bygger främst på kunskaper och erfarenheter från kliniska studier, tidigare svenska KML-riktlinjer framtagna via *Svenske förening för hematologi* samt data från det svenska KML-registret (1). Vi har eftersträvat samstämmighet med ledande internationella riktlinjer i synnerhet när det gäller diagnostik och riskgruppering samt uppföljning. Det gäller inte minst de rekommendationer som utarbetats av *European LeukemiaNet* (ELN) (2).

Introduktionen av tyrosinkinashämmare (TKI) i den kliniska behandlingen av KML i början av 2000-talet har dramatiskt förbättrat överlevnaden och livskvaliteten för KML-patienter. Risken för att sjukdomens kroniska fas övergår till den fortsatt bekymmersamma blastfasen har kunnat minska påtagligt, men utgör fortfarande ett reellt hot. För patienter med mycket gott behandlings svar har man under strikt kontrollerade former börjat försöka avbryta den kontinuerliga TKI-behandlingen. Vårdprogramgruppen vill poängtera vikten av att patienterna i möjligaste mån erbjuds att delta i kontrollerade nationella eller internationella kliniska KML-studier (bland annat tillsammans med den nordiska KML-studiegruppen, NCMLSG) för att ytterligare förbättra vården och behandlingsresultaten vid KML.

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med KML som är 18 år och äldre.

Vårdprogrammet omfattar inte atypisk KML eller andra myeloproliferativa tillstånd där man inte kunnat påvisa Philadelphiakromosomen (Ph) eller *BCR-ABL1*-fusionen. För detaljer se avsnittet om diagnostik.

Det första svenska nationella vårdprogrammet för KML publicerades 1984 och uppdaterades senast 2013-12-30 och innan dess 2010-05-01 (med appendix 2012).

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Nytt i denna version jämfört med den förra (2013-12-30) är bland annat följande:

- Det tidigare begreppet ”riktlinjer” har ersatts med ”vårdprogram”, enligt definition från Regionala cancercentrum (RCC). Det aktuella vårdprogrammet är, med några mindre modifikationer, skrivet enligt den mall och struktur som RCC anvisar.
- Evidensgradering enligt GRADE används.
- Kvalitetsindikatorer och målnivåer har definierats tydligare.
- Principer för nivåstrukturering ges, men den praktiska tillämpningen bör överenskommas på regional nivå.
- Nyskrivna kapitel finns om egenvård, psykosocialt omhändertagande och rehabilitering, understödjande vård och några speciella kliniska situationer (graviditet och stopp för TKI-behandling).
- Innehållsmässigt betonas vikten av att bedöma kardiovaskulär sjuklighet eller riskfaktor för sådan vid val av TKI-behandling och vid fortsatt monitorering av KML i kronisk fas.

1.3 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansnämnd, som utsett Johan Richter till vårdprogramgruppens ordförande. Arbetet har bedrivits som ett RCC-projekt där syftet även har varit att anpassa RCC:s mall för vårdprogram till KML-diagnosen.

Riktlinjerna uppfyller de krav på struktur och process som sammanfattas av Svensk Förening för Hematologis (SFH:s) policydokument ”Regelverk för diagnosgruppernas arbete med kvalitetsfrågor inom hematologi”.

I en första remissrunda har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- En användarkommission, bestående av tre kliniskt erfarna hematologer som inte är knutna till KML-gruppen
- Hematologisjuksköterskornas organisation (HEMSIS)
- Nätverksgruppen för Cancerrehabilitering
- Regionala kontaktpersoner på respektive RCC
- Svenska KML-gruppen (KML-intresserade kollegor som inte är knutna till KML-vårdprogramgruppen)
- Svenska Benmargstransplantationsgruppen (SBMTG)
- Svensk Förening för Hematologis styrelse
- Svensk Förening för Medicinsk Genetik (SFMG)
- Svensk Förening för Palliativ Medicin (SFPM)
- Svensk Förening för Patologis hematopatologisektion.
- Nordiska KML-gruppen

Patientföreningen Blodcancerförbundet har gett synpunkter genom att vara direktrepresenterade i KML-vårdprogramgruppen.

Efter att vi ställt samman synpunkterna och reviderat vårdprogrammet som följd av den första remissrundan, har vi skickat vårdprogrammet på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av KML-vårdprogramgruppen, fastställts av RCC:s samverkansnämnd och publicerats på RCC:s respektive SFH:s webbplatser.

1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning

De regionala läkarrepresentanterna i vårdprogramgruppen, som samtliga även är medlemmar i Svenska KML-gruppen (<http://www.sfhem.se/kml-gruppen>), är kliniskt erfarna specialister i hematologi utsedda av respektive sjukvårdsregioner. I gruppen finns även en specialist i klinisk genetik. Utöver detta har en erfaren hematologisjuksköterska samt en representant för patientföreningen Blodcancerförbundet deltagit i vårdprogramgruppens arbete.

1.4.1 Vårdprogramgruppen

Johan Richter, professor, överläkare, ordf. vårdprogramgruppen
VO Hematologi och kärl, Skånes universitetssjukhus, Lund

Carina Bergvall, sjuksköterska
Hematologisektionen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Arta Dreimane*, överläkare
Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Hans Ehrencrona, docent, överläkare
VO Klinisk genetik och biobank, Labmedicin, Medicinsk service, Lund

Marja Ekblom*, professor, överläkare
VO Hematologi och kärl, Skånes universitetssjukhus, Lund

Martin Höglund, docent, överläkare
Hematologisektionen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Peter Johansson, överläkare
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sektionen för hematologi och koagulation,
Göteborg (från och med augusti 2015)

Per Ljungman, professor, överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Kristina Myhr-Eriksson*, överläkare
Hematologisektionen, Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå
(tom april 2015)

Lotta Ohm, överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Ulla Olsson-Strömberg*, överläkare
Hematologisektionen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Annica Onsjö, Stockholm, patientrepresentant
Blodcancerförbundet

Anders Sjölander*, docent, överläkare
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, Sundsvall
(från och med april 2015)

Leif Stenke*, docent, överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Hans Wadenvik*, professor, överläkare
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg (tom maj 2015)

* = huvudansvarig från respektive sjukvårdsregion i arbetet med
vårdprogrammet

Johan Richter har koordinerat arbetet med vårdprogrammet. Språkkonsult
Karolin Olsson har redigerat språket. Sekreterare Mona Björklund, RCC
Uppsala Örebro, har förbättrat layout och referenshantering.
Utvecklingssjuksköterska/vårdprogramkoordinator Karin Olsson, RCC
Uppsala/Örebro, har organiserat remissrundorna. Vårdprogramgruppens
arbete med det nationella vårdprogrammet för KML har bedrivits med stöd
av RCC där Helena Brändström, SKL, varit projektledare.

1.4.2 Jäv och andra bindningar

Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen har lämnat in jävsdeklaration-
er. Dessa har granskats och godkänts av RCC. Kontakta RCC om du vill läsa
deklarationerna

1.5 Evidensgradering

De viktigaste rekommendationerna i detta dokument har evidensgraderats. Detta
gäller även i en del fall där det vetenskapliga underlaget är svagt, men där det
samtidigt är viktigt att komma med en rekommendation.

Ett flertal klassifikationer för evidensgradering används i dag för att utvärdera in-
satsen i vården. Vi har i detta dokument valt att använda Statens beredning för
medicinsk utvärdering (SBU:s) modifierade version av GRADE-systemet (3) som
kan laddas ner här:

http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUshandbok_Kapitel10.pdf eller i
förkortad version [http://www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-
Studiekvalitet-och-evidensstyrka](http://www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka).

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag ($\oplus\oplus\oplus\oplus$). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag ($\oplus\oplus\oplus$). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag ($\oplus\oplus$). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (\oplus).

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet, eller där studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Vissa rekommendationer måste dock göras utan direkt vetenskapligt underlag då det saknas studier som direkt tar upp frågeställningen. Vi har då utgått från indirekta resultat i publicerade studier och från vår samlade erfarenhet.

2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

Vårt mål är att vårdprogrammet ska bidra till en internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med KML. Vidare syftar det till att införliva nya rutiner och behandlingar i vården av KML-patienter och därmed successivt förbättra behandlingsresultaten inklusive överlevnad och livskvalitet.

Det nationella KML-registret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram. För mer information se kapitel 16 Svenska KML-registret, men även kapitel 17 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

3. BAKGRUND OCH ORSAKER

3.1 Incidens

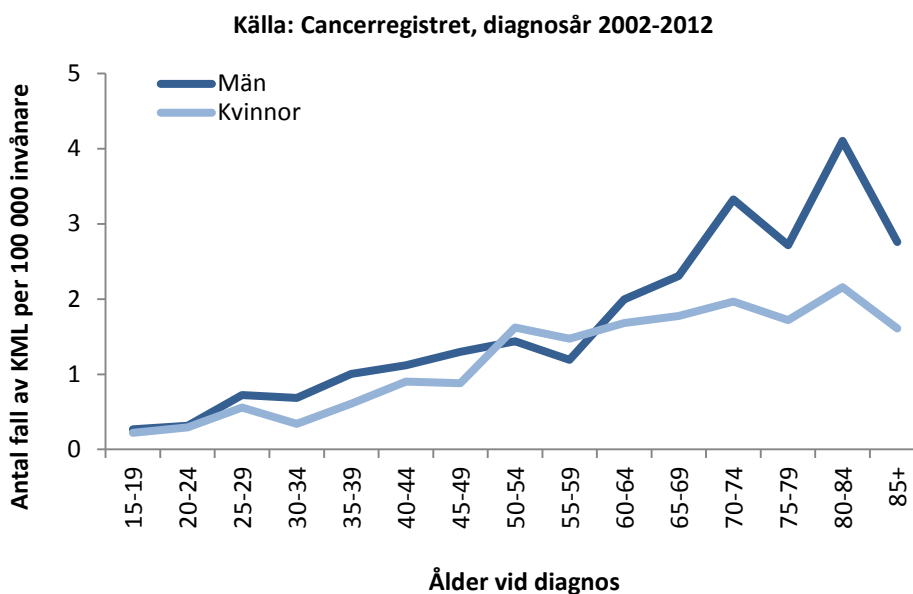
Tack vare svenska KML-registret och de regionala tumörregistren (Cancerregistret) har vi i Sverige en säkrare uppfattning om förekomsten av KML jämfört med många andra länder (4). Incidensen av KML i Sverige är 0,9–1 per 100 000 invånare och år, vilket motsvarar cirka 90 nya fall årligen. KML är något vanligare hos män än kvinnor med förhållandet 1,4:1 och könsskillnaden blir tydligare i högre åldersgrupper. Incidensen KML ökar också med stigande ålder, åtminstone upp till 75–80 år (figur 1). Medianåldern vid insjuknande är i Sverige 60 år (1).

Det finns inga säkra belegg för att incidensen skulle ha förändrats över tiden. Jämförelser med Cancerregisterdata före mitten av 80-talet är dock vanskliga, främst beroende på de förbättringar i diagnostik som introducerades under 1980-talet, speciellt kravet på cytogenetisk analys (kromosomanalys) för att ställa diagnosen KML.

3.2 Prevalens och prognos

Prevalensen KML har uppskattats till 10–12/100 000, men det finns fortfarande inga säkra publicerade beräkningar (5, 6). Pågående arbete inom den svenska KML-registergruppen indikerar att prevalensen av KML i Sverige år 2015 är ungefär 1300 fall, och att vi kan förvänta oss en fördubbling till cirka år 2060 (Gunnarsson, Sandin, Själander et al. manuskript under förberedelse). Det beror främst på den kraftigt förbättrade överlevnaden vid KML efter introduktionen av TKI, men även på den ökade medellivslängden i normalpopulationen.

Figur 1. Åldersspecifik incidens av KML i Sverige. Data från svenska Cancerregistret.



Patienter med KML är ofta symtomfria under lång tid. Utan behandling utvecklas så småningom trötthet, avmagring, svettningar, skelettsmärter eller bukbesvär på grund av splenomegali (mjältförstoring). Dessa symtom kan vanligen hanteras väl med symptomatisk behandling, vilken dock innebär en stor risk för sjukdomsprogress till svårbehandlad accelererad fas (AP) eller blastkris (BC). Baserat på resultat från studier utförda innan imatinib introducerades var den årliga risken för att sjukdomen skulle övergå i AP eller BC cirka 25 % (7). Medianöverlevnaden vid KML var så sent som på 1980-talet endast fyra år, och benmärgstransplantation då den enda botande behandlingen (8).

Sedan introduktionen av TKI i början av 2000-talet har prognosen förbättrats radikalt. Patienter som vid diagnos är under 70 år och i kronisk fas (CP) har i dag en överlevnad som, enligt extrapolerade data, nästan motsvarar den för normalbefolkningen. Patienter över 70 år har dock fortfarande en sämre överlevnad, möjligen på grund av sämre implementering av TKI-behandling i denna åldersgrupp (1, 8, 9).

3.3 Etiologi

KML-sjukdomens etiologi är ännu väsentligen okänd. En ökad KML-incidens har noterats hos överlevande efter atombomberna i Japan 1945 (10), medan lägre doser av joniserande strålning inte har kunnat kopplas till ökad risk att insjukna i KML. I en svensk studie baserad på Cancerregistret och Flergenerationsregistret fann man ingen familjär anhopning av KML-fall (11).

4. SYMTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK

4.1 Symtom och kliniska fynd

KML misstänks utifrån avvikande blodvärden (leukocytos, trombocytos, anemi), förekomst av eller symtom från förstörd mjälte, eller allmänsymtom såsom trötthet, avmagring och svettningar (12). Cirka hälften av patienterna är utan symtom vid diagnos (Cancercentrum 2013).

Flertalet patienter med nyupptäckt, obehandlad KML har en uttalad leukocytos. I svenska KML-registret är medianvärdet för LPK vid diagnos $76 \times 10^9/l$ (5-602), och cirka en fjärdedel har $LPK \geq 160 \times 10^9/l$. Trots detta ses svåra leukostassymtom (såsom lungbesvär, neurologiska bortfallssymtom, ögonbottenblödningar med synnedsättning, perifer cirkulationsstörning, priapism) endast hos en mycket liten andel av de patienter där sjukdomen upptäcks i kronisk fas. Det går inte att ange någon klar LPK-nivå över vilken risken för svåra leukostassymtom ökar, men risken är större vid hög andel promyelocyter/blaster (som vid accelererad fas eller blastkris) (13). Cirka 93 % av alla KML-patienter är vid diagnos fortfarande i kronisk fas. Vid riskgruppering enligt Sokal score hamnar cirka hälften av patienterna i intermediär riskgrupp, och cirka en fjärdedel i vardera hög respektive låg riskgrupp (1).

4.2 Diagnostik och fortsatt utredning

Diagnosen KML ställs genom morfologisk bedömning av blod- och benmärgsutstryk, samt påvisande av *BCR-ABL1*-fusionen i celler från benmärg eller blod.

4.2.1 Morfologisk bild

Typisk blodbild vid kronisk fas är kraftig leukocytos med inslag av mer omogna myeloiska cellformer (stavkärniga granulocyter, metamyelocyter, myelocyter, blaster) samt basofili och viss eosinofili. Den karaktäristiska benmärgsbilden är den av hypercellulär märg med dominerande myelopoies, som är vänsterförskjuten men med utmognad, samt med förekomst av små, hypoloberade megakaryocyter (14). Vid KML påminner således differentialräkningen av perifert blod om den för benmärg.

4.2.2 Hur påvisas *BCR-ABL1*?

För att ställa diagnosen KML krävs påvisande av Ph-kromosomen, det vill säga der(22)t(9;22)(q34;q11) eller *BCR-ABL1*-fusionen på annat sätt. För att helt säkert utesluta förekomst av en *BCR-ABL1*-fusion bör minst två oberoende tekniker utnyttjas.

Tabell 4:1. Rekommenderad genetisk förstahandsutredning vid klinisk misstanke om KML.

Metod	Provmaterial	Provtagningsanvisning
Cytogenetisk analys	Benmärg	Heparinrör (alt. särskild odlingsflaska)
RT-qPCR (kvantitativ realtids-RT-PCR) <i>BCR-ABL1</i> p210	Perifert blod	EDTA-rör (alt. särskilt provrör med RNA-stabiliserande lösning)

Av skäl som framgår nedan så rekommenderas att bägge dessa analyser utförs samtidigt vid diagnostillfället. Vid behov av snabbt analys svar föreslås kontakt med respektive laboratorium för diskussion om FISH eller kvalitativ RT-PCR av *BCR-ABL1* bör utföras. Även i vissa andra situationer kan det vara befogat att använda dessa tekniker, se nedan.

***BCR-ABL1*-fusionen kan påvisas med tre olika metoder:**

- 1. Cytogenetisk analys** (kromosomanalys) är en screeningmetod där samtliga kromosomer bedöms i metafasceller. Det är den enda rutinmetod som utöver t(9;22) även kan påvisa andra, samtidigt förekommande, cytogenetiska avvikelser som kan vara prognostiskt relevanta (2). Laboratoriet bör eftersträva att utföra analysen på minst 20 metafaser. Eftersom relativt få metafaser studeras blir metodens känslighet låg (till exempel 3 % vid positiv detektion i 1 av 30 metafaser). Den prognostiska betydelsen av cytogenetiskt svar är dock kopplad till sedvanlig kromosomanalys. Observera att det i cirka 5 % av fallen kan finnas kryptiska fusioner mellan *BCR*- och *ABL1*-generna som inte ses med cytogenetisk analys, och i dessa fall rekommenderas kompletterande analys med FISH eller RT-PCR. Detta fynd påverkar inte prognosen, men innebär att patientens behandlingssvar inte kan följas med cytogenetisk analys (15). Fynd av varianttranslokation som involverar en eller två kromosomer till förutom 9 och 22 görs också i cirka 5 % av fallen, men inte heller detta har någon prognostisk betydelse (16). Däremot innebär fynd av vissa andra kromosomförändringar såsom extra Philadelphia-kromosom, trisomi 8, trisomi 19 eller isokromosom 17q sämre behandlingssvar med ökad risk för transformation och försämrad överlevnad (17).

2. **FISH** (fluorescent in situ-hybridisering) är en riktad analys som påvisar fusionen mellan *BCR*- och *ABL1*-generna, inte bara den klassiska varianten p210 utan även variantfusioner. FISH kan utföras på utstryk från benmärg eller blod (interfas-FISH på interfasceller), alternativt på odlade celler som blir över efter cytogenetisk analys (metafas-FISH på metafasceller). Särskilt interfas-FISH har fördelen att man kan få svar redan inom ett par dagar. Vid uppföljning så kan FISH endast användas för att ge svar på om komplett cytogenetisk respons (CCyR) föreligger, och kan inte ersätta cytogenetisk analys för att ange grad av cytogenetisk respons vid kvarvarande Ph-positiva celler; se bilaga 2 för närmare definition. Om FISH används vid uppföljning av en patient så bör det också finnas FISH-resultat från diagnos, så att laboratoriet vet vilket mönster man letar efter. Känsligheten är högre (< 1 %) än vid cytogenetisk analys, förutsatt att patienten uppvisar ett typiskt fusionsmönster vid dual color dual fusion-FISH för *BCR-ABL1*. Vid interfas-FISH bör minst 200 celler analyseras.
3. **RT-PCR** (reverstranskriptions polymeraskedjereaktionen) är en riktad analys som kan utföras på celler från blod eller benmärg. Vid uppföljning bör blod utnyttjas, och det är viktigt att utgå från samma vävnad om man önskar jämföra resultat över tid. Vid beställning av kvalitativ RT-PCR undersöks om p210/major *BCR-ABL1*-fusionen (b2a2 och b3a2) förekommer. Beroende på laboratoriets rutiner så kan p190/minor- (e1a2) och p230-varianten också undersökas, men måste eventuellt särskilt efterfrågas. Drygt 95 % av patienterna med KML uttrycker b3a2 och/eller b2a2, medan resten uttrycker andra varianter (ibland en kombination av flera transkript).

BCR-ABL1 mRNA för de vanliga transkripten b3a2 och b2a2, det vill säga p210-fusionen, går att kvantifiera med **RT-qPCR** (kvantitativ realtids-RT-PCR). Metodens höga känslighet (för detaljer se bilaga 2) gör att RT-qPCR bör utnyttjas vid fortsatt monitorering av minimal kvarvarande sjukdom (MRD) vid KML (18, 19). Resultaten uttrycks som kvoten *BCR-ABL1*/referensgen (oftast *ABL1* eller *GUSB*) i procent. Denna analys bör regelmässigt utföras vid laboratorium som genomgått standardiseringsarbete för att kunna tillhandahålla resultaten på den internationella skalan (IS) för *BCR-ABL1*-monitorering, *BCR-ABL*^{IS} (20-22). För definitioner av molekyllär respons, se bilaga 2. Samtliga svenska laboratorier (se bilaga 1) bör också delta i det kontinuerliga kvalitetsarbetet inom den nordiska molekyllärhematologiska gruppen samt följa gällande europeiska rekommendationer (23).

Om man önskar bedöma hastigheten i patientens initiala respons på insatt behandling (s.k. ”slope” eller ”*BCR-ABL1* halving time”) så är det nödvändigt att ha ett RT-qPCR-värde vid diagnos för jämförelse. I det sammanhanget är det viktigt att utnyttja en oberoende referensgen som *GUSB* vid analysen, då diagnosvärden baserade på *ABL1* av tekniska skäl ger falskt låga värden; se även kapitel 6 om 3-månadersutvärdering (24, 25).

4.2.3 Övriga utredningar

Benmärgsundersökning (utstryk, eventuellt snittkula) för morfologisk bedömning krävs för att ställa diagnosen KML. Benmärgsbiopsi görs om utbytet vid benmärgsaspiration är otillräckligt. I övriga fall är biopsi inte nödvändig för att ställa diagnosen KML, men kan ibland ge värdefulla tilläggsupplysningar, till exempel förekomst och grad av fibros, megakaryocyttopografi samt eventuell härdformig förekomst av blaster.

Immunfenotypning av celler från benmärg eller blod ska göras vid misstanke om eller säkerställd blastkris.

Vid påvisad eller misstänkt extramedullär blastinfiltration ska man utföra histologisk eller cytologisk samt immunfenotypisk analys av denna. CNS-engagemang kan förekomma framför allt vid lymfatisk blastkris (26), och vid misstanke på detta bör analys av cerebrospinalvätska utföras (cellhalt, cytologi och flödescytometri).

Mutationsanalys av *BCR-ABL1* ska göras redan vid diagnos i accelererad fas eller blastkris, se även bilaga 1.

Klinisk kemi inklusive blodsocker och lipider. Blodprov för analys av kreatinin, natrium, kalium, urat, kalcium, fosfat, albumin, leverstatus (ALAT, ASAT, ALP, bilirubin), blodsocker samt lipider (kolesterol, HDL, LDL, triglycerider) tas alltid för att ha som utgångsvärde med tanke på eventuella biverkningar av TKI-behandlingen (se kapitel 6 och 7).

HLA-typning och CMV-serologi görs hos patient där snar allo-SCT kan bli aktuell.

EKG utföres inklusive bestämning av QTc-intervall.

Lungröntgen bör göras vid indikation och framför allt i de fall där behandling med dasatinib snart kan bli aktuell.

Ultraljud eller datortomografi buk är indicerat i utvalda fall för att närmare värdera mjältstorlek.

Ögonbottenundersökning för bedömning av eventuella tromboemboliska förändringar, bör utföras vid synpåverkan då sådan kan utgöra del av leukostasfenomen (se 4.1 och 6.2).

4.2.4 Övriga åtgärder vid nypptäckt KML

Anmäl patienten till **KML-registret** (<http://www.cancercentrum.se/inca>). Se kapitel 16.

Överväg om patienten kan erbjudas att delta i en aktuell **klinisk studie** – se Svenska KML-gruppens webbplats (<http://www.sfhem.se/kml-gruppen>) eller kontakta regionalt KML-ansvariga kollegor.

Överväg om patienten är aktuell för någon **laborativ studie**. En sådan kan innebära transport alternativt infrysning lokalt av celler från blod eller

benmärgsaspirat, samt i vissa fall även serum eller plasma enligt speciella instruktioner före behandlingsstart.

Vi rekommenderar att benmärgs- och/eller blodprov, där så är möjligt, sparas i biobank.

5. KATEGORISERING I SJUKDOMSFASER SAMT RISKGRUPPERING

5.1 Kategorisering i sjukdomsfaser

KML indelas i 3 sjukdomsfaser: kronisk fas (CP), accelererad fas (AP) och blastfas (blastkris, BC). Två klassificeringssystem för denna indelning visas nedan. WHO-systemet är det som används mest i Sverige och det harmoniserar också med klassificeringssystemen för akut leukemi. I de flesta större TKI-studier har dock ELN-systemet tillämpats. Vid diagnos är enligt svenska populationsbaserade data 93 % i CP, 5 % i AP och 2 % i BC, enligt WHO-systemet (1).

Tabell 5:1 Indelning i sjukdomsfaser enligt WHO- och ELN-systemen

WHO	European LeukemiaNet (ELN)
Kronisk fas (CP, chronic phase)	
Blaster i benmärg < 10 %. Inga av nedanstående kriterier för AP/BC.	Blaster i benmärg < 15 %. Inga av nedanstående kriterier för AP/BC.
Accelererad fas (AP, accelerated phase)	
Blaster i blod eller benmärg 10–19 %. Basofila i blod \geq 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100) ej relaterad till behandling. Nyttillkomna cytogenetiska avvikelser under behandling. Trombocytos (> 1 000) som inte svarar på behandling. Ökad mjältstorlek och stigande vita blodkroppar som inte svarar på behandling.	Blaster i blod eller benmärg 15–29 %. Basofila i blod \geq 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100) ej relaterad till behandling. Nyttillkomna cytogenetiska avvikelser, major route, under behandling. Blaster plus promyelocyter i blod eller benmärg > 30 %, med blaster < 30 %.
Blastkris (BC, blast crisis)	
Blaster i blod eller benmärg \geq 20 %. Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte). Stora foci eller kluster av blaster i märgen.	Blaster i blod eller benmärg \geq 30 %. Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte).

5.2 Riskgruppering i kronisk fas

Det finns tre olika stratifieringssystem för att dela in patienterna i kronisk fas i olika riskgrupper; för detaljer se nedan. Dessa system skiljer sig genom att de tar hänsyn till olika variabler vid diagnos (tabell 5:2). Vi rekommenderar i första hand att Sokal score används. Kalkylatorer för att beräkna nedanstående olika score finns på European LeukemiaNets webbplats: www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/, samt på <http://bloodref.com/myeloid%20/cml/sokal-hasford>.

Tabell 5:2 Variabler som används i de olika riskstratifieringssystemen

	Sokal	Hasford (EURO)	EUTOS
Ålder	X	X	
Mjälte (cm under arcus)	X	X	X
Trombocyter	X	X	
Blaster i blod (%)	X	X	
Basofila i blod (%)		X	X
Eosinofila i blod (%)		X	
Riskgrupper	HR, IR, LR	HR, IR, LR	HR, LR

5.2.1 Sokal score

Sokal score delar upp patienterna i tre prognosgrupper (låg (LR) Sokal score < 0,8, intermediär (IR) 0,8–1,2 respektive hög risk (HR) > 1,2) med avseende på överlevnaden vid behandling av nyupptäckt KML med cytostatikabehandling eller interferon-alfa (IFN)(27). Data finns som talar för att Sokal score även förutsäger chansen till CCyR respektive risken för progress till AP eller BC hos patienter som behandlas med imatinib (19, 28). Notera dock att patienter med HR-KML som uppnår CCyR inom 1 år med imatinib inte tycks ha högre risk för AP eller BC jämfört med patienter med LR- eller IR-KML (28).

Vid riskgruppering enligt Sokal score hamnar cirka hälften av patienterna i intermediär, och en fjärdedel i vardera hög respektive låg riskgrupp. I svenska KML-registret är cirka 30 % högrisk (1). Sokal score är trots att det är det äldsta systemet fortfarande det som är vanligast förekommande. Vi rekommenderar användning av detta i första hand.

5.2.2 Hasford (EURO) score

Hasford score, som är en vidareutveckling av Sokal score, förutsäger överlevnaden för grupper av KML-patienter som behandlas med interferon (29). Det grundar sig på data från 1 303 patienter som behandlats med interferon inom ramen för tolv olika studier. Hasford score har också tillämpats på patienter i vissa kliniska studier med TKI-behandling (30).

Vid diagnos är andelen patienter med LR (≤ 780), IR (> 780 men $\leq 1\,480$) respektive HR ($> 1\,480$) enligt Hasford score 41, 45 respektive 14 %.

5.2.3 EUTOS score

EUTOS (European Treatment and Outcome Study) score är det senast tillkomna riskstratifieringssystemet. Det bygger på data från 2 060 patienter behandlade med imatinib, och förutsäger sannolikheten att uppnå CCyR vid 18 månader samt progressionsfri överlevnad efter 5 år (31). Till skillnad från Sokal och Hasford delas patienterna i detta system bara in i två riskgrupper: HR som omfattar cirka 11 % av patienterna och LR som omfattar resterande 89 %. När EUTOS score applicerades på det svenska KML-registrets populationsbaserade patientmaterial hade det dock inget säkert prediktivt värde och dess roll är fortfarande omdiskuterad (1).

6. KRONISK FAS – FÖRSTA LINJENS BEHANDLING INKLUSIVE UPPFÖLJNING

Nedanstående rekommendationer ansluter sig till stor del till de rekommendationer som är publicerade av European LeukemiaNet (ELN) (2), men med vissa ändringar och tillägg. Vår grundinställning är att så många patienter som möjligt bör erbjudas TKI-baserad primärbehandling inom ramen för en klinisk studie. Vad gäller patienter som behandlas utanför studier, det vill säga i klinisk rutin, har Läkemedelsverket godkänt imatinib, nilotinib och dasatinib på denna indikation, medan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) hittills endast godkänt de två första. Dasatinib ingår således inte i den svenska läkemedelsförmånen på indikationen första linjens behandling av KML i kronisk fas.

Sammanfattande rekommendationer

- Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än cirka $70-100 \times 10^9/l$) rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea tillsammans med allopurinol. När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI varvid hydroxyurea kan sättas ut.
- Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, ögonbottenblödning, lunginfiltrat, priapism etc.) är akut behandling med leukaferes indicerad.
- Kontinuerlig behandling med något av TKI-preparaten (TKI) imatinib eller nilotinib rekommenderas som första linjens behandling vid KML i kronisk fas i Sverige. (++++).
- Valet av TKI-preparat bör utgå från en värdering av den individuella risken för sjukdomsprogression (baserad på bland annat Sokal score), samt patientens komorbiditet, speciellt förekomst av eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, se avsnitt 6:4 nedan inklusive tabell 6:1 (+++).
- Behandling med hydroxyurea, i stället för TKI, efter fastställd diagnos kan utgöra ett palliativt alternativ endast för enstaka patienter med exempelvis mycket svår komorbiditet och mycket kort förväntad livslängd oberoende av KML-sjukdomen.
- Det är viktigt att behandlingssvaret på TKI utvärderas kontinuerligt, och att behandlingen i förekommande fall modifieras, i enlighet med internationellt överenskomna rekommendationer (för detaljer se tabell 6:2 och 6:3). Uppföljningen inkluderar bland annat kliniskt svar samt utveckling av blodstatus, cytogenetisk analys på benmärg och RT-qPCR av *BCR-ABL1* i perifert blod.

- En viktig kontrolltidpunkt är efter 3 månaders behandling. Patienter som då uppvisar *BCR-ABL*^{IS} < 10 % eller < 35 % Ph-positiva celler vid cytogenetisk analys anses ha ett gott behandlings svar ("optimalt" enligt ELN:s definition), vilket motiverar fortsatt oförändrad behandling. Hos patienter med sämre svar, i synnerhet de som inte uppvisar någon eller endast en mycket blygsam minskning av *BCR-ABL1* jämfört med vid diagnos, bör man starkt överväga att justera eller byta behandling.
- Tolerabilitet och biverkningar bör utvärderas löpande och innefatta klinisk bedömning samt analyser av främst blod-, elektrolyt- och levervärden. För patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, eller med riskfaktorer för sådan, följs även variabler relevanta för sådana tillstånd (till exempel blodfetter, blodsocker inkl. HbA1c och blodtryck).

6.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål

Det primära behandlingsmålet vid KML i kronisk fas är att förhindra att sjukdomen övergår i accelererad fas eller blastfas/blastkris. Vid det senare sjukdomsstadiet är prognosen fortsatt mycket allvarlig (se kapitel 12). För patienter som når ett gott primärt behandlingssvar med TKI, definierat som komplett cytogenetisk respons, CCyR, eller MMR (se tabell 6:3), har den årliga risken för sjukdomsprogress reducerats till enstaka procent eller lägre. TKI-behandling bör dock fortgå kontinuerligt "tills vidare", under ett flertal år, även om reduktionen av sjukdomsmarkören *BCR-ABL1* är betydande. Kontrollerad utsättning av TKI efter mångårig behandling hos patienter med mycket gott terapi svar har nyligen utförts inom ramen för enstaka kliniska studier (för detaljer se kapitel 11). Det är dock fortfarande oklart om TKI verkligen kan ge "bot" vid KML, då uppföljningen av dessa studier ännu är kort. Vår rekommendation är därför att försök till seponering av TKI hos patienter med bra svar tills vidare endast bör övervägas inom ramen för kontrollerade kliniska studier.

6.2 Inledande behandling

Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än cirka $70\text{--}100 \times 10^9/\text{l}$) och/eller trombocyter rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea (cirka 30 mg/kg kroppsvikt), i syfte att snabbt reducera LPK. Vid högt leukocytantal rekommenderas även samtidig behandling med allopurinol för att minska risken för tumöryllyssyndrom (se även kapitel 10). När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI och därefter kan hydroxyurea sättas ut.

Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism) är akut behandling med leukaferes indicerad och kontakt bör i sådan situation tas med KML-ansvarig och/eller blodcentral på regionklinik. Dessutom bör hydroxyurea ges för att ytterligare reducera LPK och undvika att leukocytos tilltar igen efter aferesproceduren.

6.3 Tyrosinkinashämmare för första linjens behandling av KML i kronisk fas

6.3.1 Imatinib (Glivec®, Novartis)

Imatinib registrerades i Sverige år 2001 för behandling av KML vid svikt på interferonbehandling, och 2003 för första linjens behandling vid KML i kronisk fas. Liksom de övriga tyrosinkinashämmarna blockerar imatinib fusionsproteinet BCR-ABL1 som uppstår som en konsekvens av translokation t(9;22), Philadelphia-kromosomen. Imatinib hämmar förutom BCR-ABL1 ett flertal andra tyrosinkinaser, såsom KIT, PDGFRA och PDGFRB.

Dosering: Vid första linjens behandling av KML i kronisk fas 400 mg 1 x 1 som bör tas i samband med måltid för att minimera risken för gastro-intestinala biverkningar. I en del studier har högre doser såsom 600 mg eller 800 mg dagligen givits, se nedan. Vid biverkningar kan dosen behöva reduceras. Lägre daglig dos än 300 mg bör dock inte ges mer än tillfälligt.

6.3.2 Nilotinib (Tasigna®, Novartis)

Nilotinib hämmar BCR-ABL1, KIT, ABL2, PDGFRA, PDGFRB men inte SRC. In vitro är nilotinib 30–50 gånger mer potent än imatinib, men binder bara till den inaktiva konformationen av BCR-ABL1. In vitro hämmar också nilotinib de flesta testade *BCR-ABL1*-mutationer utom T315I. (32, 33). Nilotinib registrerades 2007 på indikationen KML med resistens eller intolerans mot imatinib vid behandling av KML i kronisk fas. Sedan 2010 är nilotinib även registrerat för första linjens behandling vid nydiagnostiserad KML i kronisk fas.

Dosering: Vid första linjens behandling 150 mg 2 x 2 med fasta 2 timmar före och 1 timme efter tablettintag. Vid biverkningar kan dosen reduceras till 150 mg x 2 med acceptabel behandlingseffekt i de flesta fall.

6.4 Val av första linjens TKI-behandling

I valet mellan imatinib och nilotinib som förstalinjepreparat vid KML i kronisk fas kan noteras att båda medlen uppvisar god effekt med en hög, väsentligen likartad långtidsöverlevnad, samt god tolerabilitet (34, 35). Nilotinib ger jämfört med imatinib en snabbare och djupare reduktion av *BCR-ABL1* under de första behandlingsåren, vilket verkar medföra en något minskad risk för allvarlig sjukdomsprogression (34, 35). Ett djupare molekyllärt svar kan eventuellt också innebära att framtida möjligheter att helt avsluta, alternativt göra uppehåll i behandlingen ökar (se kapitel 11). Mot detta bör vägas att erfarenheterna av långtidseffekter och långtidssäkerhet ännu är störst för imatinib. Ett observandum är att nilotinibbehandling medför en ökad risk för diabetes, hyperkolesterolemi samt kardiovaskulär sjukdom, såsom perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD), hjärtinfarkt och stroke (se nedan under biverkningar) (35-40). Detta bör vägas in i risk-nytta-bedömningen (se även nedan). Inför valet av TKI-preparat bör man därför noggrant värdera komorbiditet, speciellt förekomst eller riskfaktorer för

kardiovaskulär sjukdom samt risken för progression av KML-sjukdomen (Sokal score).

Mot bakgrund av ovanstående ger vi följande behandlingsrekommendationer, vilka även sammanfattas i tabell 6:1: Till patienter med väsentlig kardiovaskulär sjukdom, eller med riskfaktorer för sådan, rekommenderas i första hand initial behandling med imatinib. Detta gäller även vid Sokal högrisk, men för dessa patienter kan man eventuellt överväga en högre imatinibdos (600–800 mg/dag), åtminstone initialt (41, 42). Till patienter med Sokal högrisk, men utan väsentlig kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer för sådan, rekommenderas nilotinib (300 mg x 2). Till patienter med major route kromosomförändringar (CCA) förutom Philadelphiakromosomen (se 4.2.2.1 eller tabell 6.3) rekommenderar vi samma behandling som vid Sokal högrisk (se tabell 6:1), då dessa förändringar medför sämre prognos (17). Till patienter med Sokal intermediär- eller lågrisk rekommenderas i första hand imatinibbehandling.

När patienten uppnått gott behandlingssvar (MMR eller bättre), och risken för allvarlig sjukdomsprogression därmed kraftigt reducerats, bör ett nytt ställningstagande göras vad gäller fortsatt TKI-terapi. En individuell sammanvägning bör då utföras som innefattar aktuellt behandlingssvar, tolerabilitet, risk för tänkbara långtidsbiverkningar (främst kardiovaskulära dito) samt fortsatt långsiktigt behandlingsmål.

Tabell 6:1. Rekommendationer för första linjens TKI-behandling av KML i kronisk fas

	Utan kardiovaskulär sjukdom eller väsentlig riskfaktor för sådan	Väsentlig kardiovaskulär sjukdom eller väsentlig riskfaktor för sådan
Högrisk Sokal score och/eller major route CCA	Nilotinib 300 mg x 2	Imatinib, högre dos än 400 mg x 1 kan övervägas, åtminstone initialt, se ovan.
Intermediärrisk Sokal score	Imatinib 400 mg x 1	Imatinib 400 mg x 1
Lågrisk Sokal score	Imatinib 400 mg x 1	Imatinib 400 mg x 1

6.4.1 Biverkningar vid TKI-behandling – generella synpunkter

TKI-biverkningar kan delas in i tre kategorier. Den första kategorin avser de biverkningar som ofta inträffar i samband med att man initierar behandling efter diagnos. Dessa biverkningar kan vara allvarliga (grad 3 eller 4 enligt CTCAE), men är ofta övergående. Främst rör det sig om hematologisk toxicitet med perifera cytopenier. Biverkningarna kan kräva temporära dosminskningar eller behandlingsavbrott (se instruktioner för respektive preparat nedan och i FASS). Ofta kan man sedan åter sätta in TKI, men

ibland måste man byta behandling. Risken för övergående cytopenier i inledningskedet är större hos patienter med en avancerad sjukdom vid diagnos, samtidigt som det i dessa fall är mer angeläget att om möjligt undvika dosminskning eller behandlingsavbrott.

Den andra kategorin TKI-biverkningar kan karaktäriseras som vanligen mildare (grad 1–2, enligt CTCAE), icke-hematologiska manifestationer. Dessa kan kvarstå under lång tid (ibland årtal), som regel dock med viss förbättring efter de första behandlingsmånaderna till första behandlingsåret (43).

Den tredje kategorin inkluderar sena, så kallade ”off-target”-effekter, som ibland kan bli allvarliga. Effekterna kan bland annat involvera hjärt-kärlsystemet, andningsorganen, levern, bukspottkörteln, immunförsvaret samt glukos- och fettmetabolism.

Alla TKI kan anses vara potentiellt hjärttoxiska med effekter på bland annat QTc-tid, och därmed på arytmirisk, vilket även motiverar regelbunden kontroll av elektrolyter för att undvika hypokalemi eller hypomagnesemi. Samtidig användning av andra läkemedel som på grund av läkemedelsinteraktioner kan förlänga QTc, med risk att därmed utlösa ”torsades de pointes”, ska undvikas (se nedan).

6.4.2 Biverkningar – imatinib och nilotinib

Nedan anges en del vanliga respektive allvarliga biverkningar av behandling med imatinib respektive nilotinib. För en fullständig biverkningsprofil hänvisar vi till FASS.

Imatinib – vanliga biverkningar: Perifera eller periorbitala ödem, illamående, diarré, buksmärtor, led- och muskelsmär, muskelkramper, generell trötthet (fatigue) samt hudutslag uppträder hos 10-40% av de behandlade patienterna (44).

Imatinib – allvarliga biverkningar: Även om frekvensen av ovanstående oftast ofarliga biverkningar är relativt hög så har förekomsten av allvarliga biverkningar varit enbart sporadisk trots snart 15 års klinisk användning av preparatet (44).

Nilotinib – vanliga biverkningar: Hudutslag, huvudvärk, hypertoni, förhöjda bilirubin- och transaminasvärden, hyperkolesterolemi, hyperglykemi och lipasförhöjning.

Nilotinib – allvarliga biverkningar: Pankreatit (2–3 %). Kardiovaskulära händelser såsom stroke, ischemisk hjärtsjukdom och PAOD. I 6-årsuppföljningen av ENESTnd-studien (nilotinib vs imatinib som första linjens behandling av KML i kronisk fas) var frekvensen av dessa 10 % vid behandling med nilotinib 300 mg x 2. Det kan jämföras med 2,5 % för imatinibbehandlade patienter i samma studie (35).

6.4.3 Interaktion mellan TKI och andra läkemedel

TKI-preparat metaboliseras av cytokrom P450, främst CYP3A4. Vad gäller interaktionsrisker bör man därför notera att samtidigt intag av andra

läkemedel (inklusive naturmedel) som inducerar eller hämmar främst CYP3A4 kan påverka serumkoncentrationerna, och därmed effekten och biverkningarna, av både TKI och andra läkemedel. En uppdaterad lista över vilka läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 finns på <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>. I en översiktsartikel av Haouala och medarbetare från 2011 diskuteras risken för olika läkemedelsinteraktioner vid behandling med imatinib, nilotinib och dasatinib (45). Potentiella interaktioner kan också sökas på www.drugs.com/drug_interactions.html. I många journalsystem på svenska sjukhus ges också automatiskt varningar för potentiella läkemedelsinteraktioner som bör uppmärksammas.

Mot bakgrund av risken för interaktioner bör man därför noga gå igenom övrig medicinerings när man sätter in TKI-preparat. Patienten bör också uppmanas att höra av sig till den KML-behandlande läkaren om patienten får ny medicin förskrivna av en annan vårdgivare under TKI-behandlingen.

6.5 Uppföljning av första linjens behandling

6.5.1 Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under TKI-behandling

Blodstatus: Efter insättning av TKI-behandling till patienter med nydiagnostiserad KML rekommenderas kontroll av fullständigt blodstatus (och neutrofila om normala eller låga LPK-värden) varje vecka första månaden, varannan vecka andra månaden och sedan efter 3 månaders behandling. Fortsatta monitoreringsintervall därefter får bedömas efter kliniskt behov. Ofta sjunker perifera blodvärden under de första månadernas behandling när den Ph-positiva hematopoesen elimineras och innan den normala blodbildningen tagit över.

Vid neutrofila $< 1,0 \times 10^9/l$ eller trombocyter $\leq 50 \times 10^9/l$ bör TKI-behandlingen tillfälligt avbrytas. För detaljer kring återinsättning och eventuell dosreduktion, se respektive preparat i FASS. Understödjande behandling med transfusioner eller hematopoetiska tillväxtfaktorer kan ibland bli aktuellt (se kapitel 10).

Leverprover, lipas och amylas: Både imatinib och nilotinib kan ge upphov till hepatotoxicitet och därför bör leverprover följas varannan vecka första månaden och sedan månatligen till månad 3. Vid nilotinibbehandling bör även s-lipas och s-amylas följas med samma intervall. Fortsatta monitoreringsintervall därefter får bedömas efter kliniskt behov.

Vid förhöjda bilirubinvärden (> 3 gånger övre normalvärdesgränsen) eller levertransaminaser (> 5 gånger övre normalvärdesgränsen) ska behandlingen avbrytas tillfälligt. För nilotinib gäller detta även vid lipas- eller amylasvärden > 2 gånger övre normalvärdesgränsen. För detaljer kring återinsättning och eventuell dosreduktion, se respektive preparat i FASS.

Lipider och B-glukos: Nilotinib kan ge upphov till hyperkolesterolemi och hos diabetiker ett försämrat blodsockerläge samt ökad risk för kardiovaskulär

sjukdom enligt ovan. Vi rekommenderar därför att man vid all TKI-behandling analyserar lipidstatus samt B-glukos före behandlingsstart och därefter cirka årligen. Vid eventuell hyperlipidemi bör man, framför allt hos nilotinibbehandlade patienter, initiera behandling enligt sedvanliga riktlinjer (46). Om man sätter in statin bör man överväga pravastatin (eller rosuvastatin), då dessa preparat tycks uppvisa låg grad av interaktion med TKI-preparat.

Kardiovaskulär status inklusive blodtryck: Med hänsyn till nilotinibs kardiovaskulära biverkningar bör framför allt patienter på behandling med detta preparat övervakas noga vad gäller tecken på kardiovaskulär sjukdom och TKI-behandling justeras vid tecken på sådan. Blodtryck bör monitoreras regelbundet och hypertoni behandlas enligt sedvanliga riktlinjer.

6.5.2 Cytogenetisk och molekyllärgenetisk monitorering av första linjens TKI-behandling

Behandlingssvaret på TKI bör utvärderas löpande i enlighet med internationellt överenskomna rekommendationer (tabell 6:2 och 6:3 nedan).

Optimalt svar innebär att behandlingen kan fortgå med samma TKI och att en ny värdering bör göras vid nästa tidpunkt enligt tabell 6:2 och 6:3.

Varning innebär att förutsättningarna för bra behandlingsrespons framöver är sämre och kräver därför en tätare monitorering av behandlingssvaret. Byte till annan tyrosinkinashämmare kan övervägas.

Svikt innebär att man bör byta behandling för att undvika risken att sjukdomen övergår till AP eller BC, se kapitel 7 Andra linjens behandling och senare vid KML i kronisk fas.

Tabell 6:2. Rekommendationer för morfologisk, cytogenetisk och molekyllär monitorering

Under behandling	Morfologisk och cytogenetisk analys på benmärg vid 3, 6 och 12 månader eller tills CCyR uppnåts. RT-qPCR för att bestämma nivån av <i>BCR-ABL1</i> på den internationella skalan i perifert blod. Utförs var tredje månad till dess att $BCR-ABL^{IS} \leq 0,1\%$ (MMR, major molecular response, MR ³) har uppnåts, därefter var tredje till sjätte månad.
Vid svikt eller progression	RT-qPCR och mutationsanalys av <i>BCR-ABL1</i> i perifert blod samt morfologisk och cytogenetisk analys av benmärg. Immunfenotypning vid blastkris.
Varning	Molekyllär monitorering och eventuell cytogenetisk analys utförs med tätare intervall. Cytogenetisk analys rekommenderas vid myelodysplasi eller kromosomavvikelse som involverar kromosom 7 i Ph-negativa celler (i första hand -7 alternativt del(7q)).
Mutationsanalys av <i>BCR-ABL1</i> rekommenderas vid progression, svikt eller varning. Vid svikt, varning eller misstänkt utveckling av myelodysplasi (oväntad leukopeni, trombocytopeni eller anemi) rekommenderas benmärgsmorfologi samt cytogenetisk analys av benmärg.	

Tabell 6:3. Behandlingsmål vid första linjens TKI-behandling av KML i kronisk fas. Modifierade från ELN 2013.

Tidpunkt	Optimalt svar	Varning	Behandlingssvikt
Vid diagnos	Ej applicerbart	Hög risk Sokal eller CCA/Ph+, major route	Ej applicerbart
3 mån	BCR-ABL ^{IS} ≤ 10 % och/eller Ph+ ≤ 35 %	BCR-ABL ^{IS} > 10 % och/eller Ph+ 36–95 %	Ej komplett hematologisk respons (nonCHR) och/eller Ph+ > 95 %
6 mån	BCR-ABL ^{IS} < 1 % och/eller Ph+ 0 % (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1–10 % och/eller Ph+ 1–35 %	BCR-ABL ^{IS} > 10 % och/eller Ph+ > 35 %
12 mån	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0,1 %	BCR-ABL ^{IS} > 0,1–1 %	BCR-ABL ^{IS} > 1 % och/eller Ph+ > 0 %
Senare vid vilken tidpunkt som helst	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0,1 %	CCA/Ph- (-7 eller 7q-)	Förlust av CHR Förlust av CCyR Konfirmerad förlust av MMR*) Mutationer i <i>BCR-ABL1</i> CCA/Ph+ (innebär AP)
<p>CCA/Ph+ = klonala kromosomavvikelser (clonal chromosomal abnormalities) i Ph-positiva celler (utöver Ph), innebär övergång i accelererad fas, se kapitel 5 och 12.</p> <p>CCA/Ph- = klonala kromosomavvikelser i Ph-negativa celler.</p> <p>Major route = vanliga sekundära kromosomavvikelser vid KML, specifikt: +8, +der(22)t(9;22)(q34;q11), i(17)(q10) och +19.</p> <p>*) Vid 2 på varandra följande analyser, där minst ett värde uppvisar en nivå av BCR-ABL^{IS} ≥ 1 %. (Notera dock att benmärgsundersökning med cytogenetisk analys samt <i>BCR-ABL1</i>-mutationsanalys förordas redan vid konfirmerad ökning av BCR-ABL^{IS} med en logaritm från lägre nivå som innebär förlust av MMR).</p>			

6.5.3 Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling

Komplett hematologisk respons (CHR). Efter 3 månaders behandling bör CHR (normaliserat blodstatus och diff samt palpatorisk normal mjältstorlek) föreligga annars bedöms detta som behandlingssvikt, se tabell 6:3.

Tidig molekylär respons. Utvärdering av tidig molekylär respons (early molecular response, EMR) med RT-qPCR för att bestämma nivån av *BCR-ABL1* har på senare år kommit alltmer i fokus. $BCR-ABL^{IS} > 10\%$ efter 3 månader har rapporterats vara förenat med sämre prognos i ett stort antal studier (47-56). Cirka 1/3 av imatinibbehandlade patienter ligger $> 10\%$ vid 3 månader medan detsamma gäller färre än 10% av de nilotinibbehandlade (34, 48).

Det är för närvarande kontroversiellt att byta behandling på ett enda RT-qPCR-värde $BCR-ABL^{IS} > 10\%$ vid 3 månader, framför allt om värdet ligger nära 10-procentsgränsen (57, 58). Detta avspeglas i det faktum att de amerikanska NCCN-riktlinjerna förordar byte till annan TKI i denna situation, men att ELN betraktar detta som ”varning” som kräver intensifierad monitorering men inte behandlingsbyte (ref NCCN 2015, (2)). Det bör också noteras att RT-qPCR-värdet vid 3 månader och tolkningen av detta är i hög grad beroende av att provet verkligen tas vid 3 månader och inte exempelvis 2,5 eller 3,5 månader efter behandlingsstart (24).

Man bör vidare uppmärksamma att 10-procentsgränsen har etablerats i studier där *ABL1* utgjort kontrollgen i RT-qPCR-analysen. Den tyska gruppen har visat att om man i stället använder *GUSB* är motsvarande nivå något lägre, i deras fall 6% (25). Samma grupp visade nyligen att i stället för att använda en specifik nivå vid 3 månader kan graden av reduktion av *BCR-ABL1* från diagnos till 3 månader bättre identifiera patienter med sämre prognos. I denna studie befanns imatinibbehandlade patienter med $< 0,5$ logaritmers reduktion av *BCR-ABL1* vid 3 månader jämfört med diagnos (16% av patienterna) ha en 5-årsöverlevnad på 83% jämfört med 98% för de som uppvisade en större reduktion av *BCR-ABL1* (relativ risk 6,3) (25). Denna form av analys förutsätter dock att *GUSB* och inte *ABL1* använts som kontrollgen i RT-qPCR-analysen. En nyligen publicerad australiensisk studie stödjer konceptet att reduktion av sjukdomsbördan från diagnos till 3 månader, i deras fall mätt som halveringstid för *BCR-ABL1*, är en bättre prognosmarkör än analys enbart av 3-månadersvärdet (24).

Sammanfattningsvis rekommenderar vi att för patienter som vid 3-månaderskontrollen har $BCR-ABL^{IS}$ över 10% och inte uppvisar någon eller endast en mycket blygsam minskning av *BCR-ABL1* jämfört med vid diagnos, bör man starkt överväga att ändra behandlingen. Detta kan innebära byte till andra generationens TKI alternativt, åtminstone tillfällig, ökning av imatinibdosen till 600 mg. Samtidigt utförd cytogenetisk analys kan ge stöd för behandlingsbeslutet, se tabell 6:3. Oavsett om man byter behandling eller inte bör den fortsatta monitoreringen av behandlingen intensifieras, exempelvis genom en ny RT-qPCR-analys inom 4–6 veckor. Är man tveksam bör man konsultera expert på KML.

6.5.4 Följsamhet till behandlingen

Vid bristfälligt behandlingssvar enligt ovanstående rekommendationer i tabell 6:3 ska man efterforska patientens följsamhet till behandlingen. Ett antal studier har visat att nedsatt följsamhet till den ordinerade TKI-behandlingen medför både sämre behandlingssvar och prognos för patienten, se även kapitel 9 (59-61).

6.6 Behandling med andra läkemedel än TKI

Behandling med hydroxyurea, i stället för TKI, efter fastställd diagnos kan utgöra ett palliativt alternativ hos enstaka patienter med till exempel mycket svår komorbiditet eller i övrigt mycket kort förväntad livslängd. I denna situation kan ibland, om hydroxyurea-behandling ger upphov till biverkningar eller är otillräcklig, Busulfan (Myleran®) ges ensamt eller som komplement till hydroxyurea. Konsultera i dessa fall expert på KML.

Singelbehandling med IFN är endast aktuell i vissa fall vid KML under graviditet (se kapitel 11). Kombinationsbehandling med TKI och IFN har i vissa studier visat lovande resultat, men bör endast ges inom ramen för kontrollerade kliniska studier.

6.7 Hälsoekonomiska överväganden

Tyrosinkinashämmaren imatinib för KML var ett av de första ”målstyrda” läkemedel som lanserades för cancer och är fortsatt ett av de i särklass mest framgångsrika, både vad gäller förbättrad patientöverlevnad och livskvalitet.

Läkemedelskostnaden för den kontinuerliga primärbehandlingen är dock hög: cirka 284 000 kronor per patient och år (tablett Glivec® 400 mg, 1 tablett dagligen). Motsvarande årskostnad för nilotinib är cirka 9 % högre (tablett Tasigna® 150 mg, 2 tabletter 2 gånger dagligen). Bägge prisuppgifterna enligt FASS 2015.

Trots dessa höga läkemedelskostnader i sig finns kostnads-effekt-analyser som talar för att användningen av TKI vid KML är försvarbar även ur ett hälsoekonomiskt perspektiv. I en svensk sammanställning noterades nyligen att imatinib, jämfört med tidigare använd primärbehandling vid KML, uppvisade en kvot mellan effekt och kostnad (så kallad incremental cost effectiveness ratio, ICER, per kvalitetsjusterat levnadsår, QALY) som låg väl inom de gränser som vanligen godkänns av TLV och andra motsvarande europeiska myndigheter (6).

När patenttiden för imatinib/Glivec® löper ut i Sverige (preliminärt under slutet av 2016) förväntas också läkemedelskostnaden för imatinib minska påtagligt, vilket även torde påverka den hälsoekonomiska basen för våra nationella rekommendationer.

7. KRONISK FAS – ANDRA LINJENS BEHANDLING OCH SENARE INKLUSIVE UPPFÖLJNING

Liksom vid första linjens behandling beskriven i kapitel 6 ansluter sig nedanstående rekommendationer till stor del till de som är publicerade av European LeukemiaNet (ELN) (2). Dock har vi gjort vissa ändringar och tillägg som utgår från svenska förhållanden.

Sammanfattande rekommendationer

- Vid behandlingssvikt på första linjens TKI-behandling enligt tabell 6:3 och före byte till andra linjens behandling, ska man analysera eventuella mutationer i *BCR-ABL1* (++++).
- Valet av andra linjens behandling bör styras av eventuella mutationer i *BCR-ABL1*, de olika preparatens biverkningsprofil och patientens övriga sjukdomar (++++).
- Behandlingssvaret på andra linjens behandling bör följas var 3:e månad till uppnådd MMR enligt rekommendationerna i tabell 7:1.
- Vid behandlingssvikt på andra linjens behandling bör en ny *BCR-ABL1*-mutationsanalys utföras och behandlingen bytas i samråd med expert på KML.
- Behandling med allo-SCT bör övervägas om patienten är i transplanterbar ålder.
- Vid påvisad T315I-mutation är Iclusig® (ponatinib) det enda TKI-preparat som kan användas, och allo-SCT bör starkt övervägas för patienter i transplanterbar ålder (++++).

7.1 Bakgrund

Byte till andra linjens TKI-behandling kan behöva göras antingen på grund av svikt på eller intolerans mot första linjens behandling. Dessa två olika situationer leder till olika överväganden och handläggning; för detaljer se nedan.

7.2 Behandlingssvikt och förekomst av mutationer i *BCR-ABL1*

Vid svikt på första linjens behandling kan man i cirka en tredjedel av fallen detektera mutationer i *BCR-ABL1* (62). Ett knappt hundratal olika mutationer som leder till resistens mot imatinib har påvisats (62). Ett mindre antal av dessa medför också resistens mot andra generationens TKI-preparat (för detaljer se 7.4). En specifik mutation, den så kallade ”gate keeper”-mutationen T315I medför resistens mot alla registrerade TKI-preparat utom ponatinib, och detta motiverar särskild handläggning (se 7.9).

Mutationsanalys av *BCR-ABL1*. Analysera eventuella mutationer i *BCR-ABL1* vid svikt på tidigare behandling, då detta kan styra valet av fortsatt

behandling. I bilaga 1 listas svenska laboratorier som utför mutationsanalys av *BCR-ABL1* och även vilken metodik de använder. Analysen utförs på perifert blod.

7.3 Tyrosinkinashämmare vid andra linjens behandling

7.3.1 Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb)

Dasatinib registrerades 2006 på indikationen KML (CP, AP eller BC) med resistens eller intolerans mot imatinib samt Ph-positiv ALL vid resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Dasatinib hämmar *BCR-ABL1* samt ett flertal andra tyrosinkinaser bland annat SRC, KIT och PDGFRB. *In vitro* är dasatinib 325 gånger mer potent än imatinib. Till skillnad från imatinib kan dasatinib också binda till *BCR-ABL1* i dess aktiva konformation. Dasatinib hämmar effektivt de flesta testade *BCR-ABL1*-mutationer utom T315I *in vitro* (32, 33).

Dosering: Kronisk fas, 100 mg x 1. Överväg lägre dos för patienter i kronisk fas som svarar bra men har biverkningar på den rekommenderade dosen. Även reducerad och/eller intermittent dosering 4–5 dagar per vecka har använts framgångsrikt vid besvärliga biverkningar (63). Notera att vid accelererad fas eller blastfas är den rekommenderade startdosen 140 mg x 1.

Biverkningar: Vid dasatinibbehandling har noterats pleural utgjutning hos cirka en fjärdedel (framför allt hos patienter med hjärt-lungsjukdom och autoimmuna sjukdomar), trötthet och diarré hos en tredjedel, samt grad 3–4, oftast övergående, neutropeni/trombocytopeni hos drygt hälften av patienterna. Pulmonell hypertension har också rapporterats hos en knapp procent av patienterna, och vid misstanke på denna biverkan bör UKG utföras.

7.3.2 Nilotinib (Tasigna®, Novartis)

Nilotinib registrerades i Europa 2007 på indikationen KML i CP och AP. Nilotinib hämmar liksom dasatinib *BCR-ABL1*, KIT, ABL2, PDGFRA, PDGFRB men inte SRC. *In vitro* är nilotinib 30–50 gånger mer potent än imatinib, men binder bara till den inaktiva konformationen av *BCR-ABL1*. *In vitro* hämmar nilotinib liksom dasatinib de flesta testade *BCR-ABL1*-mutationer utom T315I (32, 33). Nilotinib registrerades 2007 på indikationen KML med resistens eller intolerans mot imatinib vid behandling av KML i kronisk fas.

Dosering: Andra linjens behandling 200 mg 2 x 2 med fasta 2 timmar före och 1 timme efter tablettintag. Vid ett gott svar på behandlingen (MMR eller bättre) och framför allt hos patient med riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom kan man enligt vår uppfattning överväga att sänka dosen till 150 mg 2x2, dock med något tätare PCR monitorering initialt.

Biverkningar: Leverpåverkan, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, lipasförhöjning, kardiovaskulära händelser samt QTc-förlängning kan ses vid nilotinibbehandling.

7.4 Val av andra linjens TKI-behandling efter svikt på imatinib

Det finns i dag inga data som generellt ur effektsynpunkt indikerar vilken TKI som i första hand ska rekommenderas vid svikt på imatinib. Både dasatinib och nilotinib har testats i fas 2-studier på patienter med KML i kronisk fas med svikt på imatinibbehandling. Resultaten som uppnåddes efter 24 månaders behandling är likvärdiga för dessa preparat; av nilotinibbehandlade patienter hade 44 % uppnått CCyR, av dasatinibbehandlade patienter 41 %. (64, 65).

Valet av andra linjens behandling styrs av eventuella mutationer i *BCR-ABL1*, de olika preparatens biverkningsprofil samt patientens övriga sjukdomar, se nedan. Ett antal översikter har publicerats i vilka valet av andra linjens behandling diskuteras (58, 66-68).

7.4.1 Mutationer

Vid de flesta *BCR-ABL1*-mutationer är dasatinib och nilotinib sannolikt lika effektiva, men det finns ett litet antal mutationer med intermediär känslighet och vid fynd av en sådan bör detta styra behandlingsvalet.

Dasatinib är mer effektivt än nilotinib vid förekomst av vissa *BCR-ABL1*-mutationer såsom Y253H, E255K/V och F359V/C/I (+++).

Nilotinib är att föredra framför dasatinib vid förekomst av V299L, T315A och F317L/V/I/C (62).

Observera att varken dasatinib eller nilotinib är aktiv mot T315I och att fynd av denna mutation kräver särskild handläggning, se nedan.

7.4.2 Biverkningar och komorbiditet

Dasatinib och nilotinib har olika biverkningsprofil vilket kan påverka valet dem emellan. Behandling med dasatinib kan ge upphov till pleural utgjutning (20 % efter 3 års behandling) (69), vilket förefaller vanligare hos patienter med bland annat tidigare hjärt-lungsjukdom och autoimmun sjukdom (70). Nilotinib kan å andra sidan orsaka pankreatit (cirka 1 %), leverpåverkan (5–10 %), lipasförhöjning (cirka 10 %) samt ge upphov till hyperglykemi. Båda preparaten kan ge upphov till QTc-förlängning (varför EKG och elektrolyter bör kontrolleras före behandlingsstart samt under behandling) samt neutropeni eller trombocytopeni (grad 3–4 hos 23–35 % av patienterna).

Nilotinib har rapporterats ge ökad risk för vaskulära händelser (36, 37, 71). Sexårsuppföljningen inom ENESTnd-studien visar kardiovaskulära händelser hos 2,5 % i imatinib-kohorten, 10 % i den grupp som behandlades med nilotinib 300 mg x 2 samt 15 % vid nilotinib 400 mg x 2 (35). Nilotinib bör

därför om möjligt inte ges till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller riskfaktor för sådan. Om varken nilotinib eller dasatinib är lämpliga alternativ kan man överväga bosutinibbehandling (se 7:8).

Ur ett patientperspektiv är det sannolikt en fördel att dasatinib ges en gång dagligen (100 mg x 1) medan nilotinib tas två gånger dagligen (400 mg x 2) med två timmars fasta före och en timmes fasta efter tablettintag.

Användbara praktiska råd om hur man bäst behandlar med dasatinib och nilotinib samt handlägger eventuella biverkningar finns att läsa i tidigare publicerade översikter (72, 73).

7.5 Val av andra linjens TKI-behandling efter svikt på nilotinib

Vid svikt på första linjens behandling med nilotinib bör man överväga andra linjens behandling med dasatinib (eller bosutinib om dasatinibbehandling bedöms olämplig), förutom vid T315I-mutation där ponatinib är det enda verksamma TKI-preparatet. Ovanstående resonemang om mutationer, biverkningar och komorbiditet ska beaktas även i denna situation. Dessutom bör patienter i transplanterbar ålder aktualiseras för allo-SCT och därför diskuteras med en KML-specialist på en regionklinik.

7.6 Byte till andra linjens TKI-behandling på grund av intolerans mot första linjens behandling

För patienter som uppvisar signifikant intolerans vid behandling med första linjens TKI bör man överväga att byta till en annan TKI. Vid icke-hematologisk toxicitet är risken låg för korsintolerans, det vill säga att samma typ av biverkan uppstår igen av en ny TKI-behandling. Risken för korsintolerans är sannolikt något högre vid hematologiska biverkningar (74, 75).

Vid intolerans mot första linjens imatinib kan man byta till dasatinib eller nilotinib. Vid byte till nilotinib i denna situation rekommenderar vi dosen 300 mg x 2, även om den registrerade dosen (i FASS) är 400 mg x 2. Vid nilotinibintolerans kan man i första hand pröva behandling med imatinib eller dasatinib. Även i denna situation ska man ta hänsyn till patientens komorbiditet enligt ovanstående resonemang. Om varken nilotinib eller dasatinib är lämpliga alternativ vid imatinibintolerans bör man överväga bosutinibbehandling, se nedan.

Inför byte av tyrosinkinashämmare kontrolleras EKG (QTc-tid), blodstatus, leverprover, lipas, amylas, blodsocker/HbA1c, elektrolytstatus (Na, K, Mg, Ca) samt blodfetter. Röntgen av lungor bör övervägas vid planerad behandling med dasatinib.

Vissa läkemedel bör inte kombineras med tyrosinkinashämmare (se avsnitt 6.4 om TKI och läkemedelsinteraktioner).

7.7 Uppföljning av andra linjens TKI-behandling

7.7.1 Monitorering av kliniska och laboratoriemässiga parametrar

På klinisk indikation rekommenderas EKG för att monitorera effekter på QTc-intervallet. Elektrolyter bör kontrolleras regelbundet. Auskultation och röntgen av lungor ska göras vid misstanke om pleuravätska hos dasatinibbehandlade patienter. Regelbunden kontroll av blodtryck, lipidstatus, B-glukos bör företas vid nilotinibbehandling, och man bör samtidigt vara uppmärksam på uppkomst av symtom på kardiovaskulär sjukdom.

7.7.2 Cytogenetisk och molekylärgenetisk monitorering

ELN har i sina uppdaterade riktlinjer 2013 formulerat kriterier för utvärdering av andra linjens TKI-behandling (tabell 7:1) och dessa bör följas.

Tabell 7:1. Behandlingsmål vid andra linjens behandling efter svikt på första linjens TKI-behandling. Modifierad från ELN 2013.

Tidpunkt	Optimalt svar	Varning	Behandlingssvikt
Terapi-start	Ej applicerbart	Ingen CHR Förlust av CHR under första linjens TKI Ingen CyR på första linjens TKI Sokal HR	Ej applicerbart
3 mån	BCR-ABL ^{IS} ≤ 10 % och/eller Ph+ < 65 %	BCR-ABL ^{IS} > 10 % och/eller Ph+ 65–95 %	Ej CHR eller Ph+ > 95 % eller Nya mutationer
6 mån	BCR-ABL ^{IS} ≤ 10 % och/eller Ph+ < 35 %	Ph+ 35–65 %	BCR-ABL ^{IS} > 10 % och/eller Ph+ > 65 % Nya mutationer
12 mån	BCR-ABL ^{IS} < 1 % och/eller Ph+ 0 (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1–10 % och/eller Ph+ 1–35	BCR-ABL ^{IS} > 10 % och/eller Ph+ > 35 % Nya mutationer
Senare vid vilken tidpunkt som helst	BCR-ABL ^{IS} < 0,1 %	CCA/Ph- (-7 eller 7q-) eller BCR-ABL ^{IS} > 0,1 %	Förlust av CHR, CCyR eller PCyR Nya mutationer Bekräftad förlust av MMR* CCA/Ph+

* Vid 2 på varandra följande analyser, där minst ett värde uppvisar en nivå BCR-ABL^{IS} ≥ 1 %. Notera dock att benmärgsundersökning med cytogenetisk analys samt BCR-ABL1-mutationsanalys förordas redan vid konfirmerad ökning av BCR-ABL^{IS} med en logaritm från lägre nivå som leder till förlust av MMR.

Optimalt svar: Bästa resultatet på lång sikt. Ingen indikation för behandlingsbyte.

Varning: Svar på behandling kräver tätare kontroller för att tillåta prompt förändring i händelse av behandlingssvikt.

Behandlingssvikt: Patienten bör få en annan behandling för att begränsa risken för progression och död pga. KML-sjukdomen.

Svar på behandling efter svikt eller intolerans på imatinib kan till viss del förutsägas redan innan behandlingsstart med andra generationens TKI. En algoritm baserad på (i) Sokal score, (ii) bästa behandlingsvar på imatinib, och (iii) förekomst av upprepade neutropeniperioder under imatinibbehandling har publicerats och ger möjlighet att förutsäga patientens chanser att uppnå CCyR på behandling med nilotinib eller dasatinib (76).

Vid svikt på nilotinib eller dasatinib efter imatinibresistens är sannolikheten liten att uppnå CCyR om inget cytogenetiskt svar föreligger inom 3 månader, se tabell ovan (76). Man ska därför tidigt värdera svaret på andra linjens behandling och överväga allo-SCT för de patienter som inte svarar väl och även i övrigt är lämpliga för denna behandling.

7.8 Tredje linjens TKI-behandling eller senare

Vid svikt eller intolerans på andra linjens TKI blir den fortsatta handläggningen mer komplex. Ytterligare två TKI-preparat, bosutinib eller ponatinib, kan bli aktuella som behandlingsalternativ, se nedan. För patienter i transplanterbar ålder måste också alternativet allo-SCT noggrant övervägas, se kapitel 13. Vi rekommenderar därför starkt att alla patienter i denna situation diskuteras med KML-ansvarig på regionklinik. Om svikt föreligger på andra linjens behandling bör *BCR-ABL1*-mutationsanalys upprepas snarast och utgöra en del av underlaget för det fortsatta behandlingsvalet.

7.8.1 Bosutinib (Bosulif®, Pfizer)

Bosutinib är en SRC/ABL-hämmare med minimal PDGFR- och KIT-hämning. Preparatet registrerades 2013 för behandling av vuxna patienter med Philadelphia-kromosom-positiv KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas som tidigare behandlats med en eller flera TKI, och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. Bosutinib är studerat som andra linjens behandling hos patienter som sviktat eller varit intoleranta mot imatinib och bedöms vara ett lika effektivt behandlingsalternativ som dasatinib och nilotinib i denna situation (77). Bosutinib är verksamt mot de flesta mutationer i *BCR-ABL1* utom T315I och V299L (78). Bosutinib är inkluderat i läkemedelsförmånen enligt TLV.

Dosering: 500 mg x 1 i samband med måltid. Dosökning kan göras till 600 mg x 1 vid otillräcklig effekt. Doser under 300 mg x 1 har inte utvärderats. Vid njursvikt ska dosreduktion göras enligt FASS.

Behandlingsresultat: Efter 24 månaders behandling av patienter med KML i kronisk fas och tidigare resistens eller intolerans mot imatinib uppnådde

48 % CCyR och 39 % MMR (79). Dessa siffror är dock lägre när preparatet ges som tredje linjens behandling (80).

Biverkningar: Diarré är den vanligaste biverkningen men är i de flesta fall lågradig och självbegränsande inom de första behandlingsveckorna. Loperamidbehandling rekommenderas vid mer påtagliga symtom. Illamående, kräkningar, buksmärtor och hudutslag är också vanligt (cirka 1/3 av patienterna). Förhöjda leverprover är inte ovanligt (cirka 20 %). Det är viktigt att kontrollera leverprover innan man sätter in läkemedlet då det är kontraindicerat att behandla patienter med nedsatt leverfunktion. Pleurautgjutning har setts hos en liten andel av patienterna (6 %).

Uppföljning: Blodstatus och leverprover följs efter insättning. På klinisk indikation rekommenderas EKG för att monitorera effekter på QTc-intervallet. S-Kalium och S-Magnesium bör kontrolleras regelbundet då hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppstå.

7.8.2 Ponatinib (Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals)

Ponatinib är godkänt för behandling av KML i kronisk fas vid resistens eller intolerans mot dasatinib eller nilotinib samt vid T315I-mutation. Läkemedlet registrerades i juli 2013 och är sedan april 2015 även inkluderat i läkemedelsförmånen,

Innan behandlingsstart bör man göra en kardiovaskulär bedömning, inkluderande hjärt-kärlanamnes och bedömning av kardiovaskulära riskfaktorer. Patienter som tidigare haft stroke eller hjärtinfarkt bör inte behandlas med ponatinib, se avsnitt om biverkningar nedan.

Dosering: Den rekommenderade startdosen är 30-45 mg. Ponatinib kan intas med eller utan måltid. Vid uppnådd BCR-ABL^{IS} ≤ 0,1 % kan man överväga att sänka dosen för patienter i kronisk fas. Dock bör molekylär respons monitoreras noga efter eventuell dosreduktion.

Behandlingsresultat: Efter cirka ett års behandling av patienter med KML i kronisk fas och i de flesta fall resistens eller intolerans mot 2 eller fler tidigare TKI-behandlingar uppnådde 46 % CCyR och 34 % MMR (51). Resultaten var något bättre för patienter med T315I-mutationen än de utan.

Biverkningar: De vanligaste biverkningarna är hudförändringar och buksmärtor. Kardiovaskulära händelser som hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke och arteriella embolier förekom hos 23 % (18 % allvarliga) av patienterna i fas 2-studien (81). Pankreatit har noterats hos cirka 5 % av patienterna. Venösa trombosor uppträder hos 5 % av patienterna. Trombocytopeni, leukopeni och anemi är vanliga hematologiska biverkningar.

Uppföljning: Blodstatus bör kontrolleras var 14:e dag de första 3 månaderna, och därefter 1 gång/månad eller oftare vid behov. Lipas bör kontrolleras var 14:e dag de första 2 månaderna, och fortsatta monitoreringsintervall därefter får bedömas efter kliniskt behov. Leverprover samt amylas, B-glukos och lipidstatus bör kontrolleras regelbundet.

Blodtryck bör monitoreras regelbundet och hypertoni behandlas enligt sedvanliga riktlinjer. På klinisk indikation rekommenderas EKG för att monitorera effekter på QTc-intervallet.

7.9 Handläggning vid fynd av mutation T315I i *BCR-ABL1*

Vid påvisad T315I-mutation i *BCR-ABL1* ska behandling med imatinib, nilotinib, dasatinib eller bosutinib avslutas, då det finns risk för selektiv expansion av den klon som härbärgerar T315I-mutationen. Den enda TKI som har effekt vid denna mutation är ponatinib (+++). Om patienten är i ålder och skick för att kunna genomgå allo-SCT bör detta behandlingsalternativ starkt övervägas (se kapitel 13).

8. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE OCH REHABILITERING

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående. Detta gäller också för KML även om prognosen för de flesta patienter med denna sjukdom är väldigt god. Vilken typ av psykosocialt stöd som behöver ges ska värderas och bedömas individuellt av det behandlande teamet. Läkare och sjuksköterskor ska kunna ge basalt psykosocialt stöd. Insatser utöver detta kan behöva ges av en kurator. Varje avdelning eller mottagning som vårdar patienter med cancer bör i teamet ha en kurator eller sjuksköterska inriktad mot psykosocialt arbete. Alla patienter bör få information om hur de kan kontakta kuratorn. Att stödja närstående innebär att indirekt stödja patienten.

8.1 Information om diagnos

Det är viktigt att patienterna så snart som möjligt efter diagnos får god information om sjukdomen, prognos, behandling, läkemedelsbiverkningar och behandlingsmål. Studier visar att patienter känner sig mer trygga och hanterar KML-sjukdomen bättre om de är väl informerade och kunniga om sjukdomen och dess behandling (82).

Några viktiga punkter för informationssamtalet(en) är:

- Informera patienten och de närstående samtidigt, gärna tillsammans med kontaktsjuksköterska om sådan finns för KML vid enheten.
- Komplettera med skriftlig information. Blodcancerförbundet ger ut en broschyr med basfakta om KML (finns att ladda ner på www.blodcancerforbundet.se) och denna bör lämnas ut till varje patient med nydiagnostiserad KML. På samma webbplats finns också informationsfilmer om KML för patienter och närstående.
- Ge patienten namn och kontaktuppgifter för såväl patientansvarig läkare (PAL) som kontaktsjuksköterska.
- Informationens mängd och laddning kan vara övermäktig för patienten. Informationen om sjukdom och behandling bör därför upprepas och fördjupas i samband med den regelbundna uppföljningen på mottagningen.
- Informera även om psykologiska bieffekter, emotionella reaktioner och stresshantering.
- Informera gärna om Blodcancerförbundet, dess lokalförening och att det finns en internationell sammanslutning av patientorganisationer för KML och att denna sammanslutning har regelbundna aktiviteter och en webbplats: www.cmladvocates.net/.

Kontinuitet i den fortsatta kontakten med sjukvården är viktig. Det är väsentligt att identifiera patienter med hög risk att drabbas av social isolering och psykosociala problem (begränsat socialt kontaktnät, ensam

vårdnadshavare för minderåriga barn, tidigare drabbad av till exempel förlust, allvarlig sjukdom i familjen eller arbetslöshet).

Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Hjälp patienten att stärka sina egna sätt att klara den nya livssituationen, det vill säga att leva med och klara sjukdomen och behandlingen. Kontakta kurator vid behov.

8.2 Existensiella frågor

Att få en cancerdiagnos väcker för de allra flesta många existentiella frågor. Det är viktigt att det finns utrymme att prata om dessa frågor. Tidigt i vårdförloppet bör delar av denna dialog dokumenteras i journalen, så att det i ett senare skede är enkelt att se eventuella önskemål från patienten.

8.3 Sexualitet och fertilitet

Det är viktigt att patienter i fertil ålder informeras om att KML-diagnosen inte utesluter den framtida möjligheten att bli förälder, även om detta kräver speciella åtgärder då TKI-preparat kan vara teratogena. För detaljer kring detta se kapitel 11.

Att få diagnosen kan medföra att sexuell lust och förmåga påverkas negativt, åtminstone övergående. Var lyhörd för detta och diskutera det med patienten. Män kan i en del fall vara hjälpta av att få läkemedel mot erektil dysfunktion (Viagra®, Cialis®, Levitra®). Notera dock att dessa preparat bör dosreduceras, då interaktion på CYP3A4-nivå med TKI-preparat annars kan leda till ökad plasmakoncentration och toxicitet.

Imatinibbehandling har i ett par studier visats medföra sänkning av testosteronnivån och även gynekomasti hos män (83, 84). Substitutionsbehandling kan bli aktuell i enstaka fall.

8.4 Rehabilitering

8.4.1 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt.

Målet är att alla patienter med cancer och deras närstående ska få möjlighet till rehabiliteringsinsatser utifrån sina unika situationer, behov och egna resurser, vilka kan skifta under processen. Cancerrehabilitering innebär att se hela människan i sitt livssammanhang.

Exempel på rehabiliteringsinsatser kan vara

- krisstöd i samband med utredning, diagnos, behandling och efter behandling
- insatser kan vara av social karaktär så som information om samhällets resurser
- psykologiskt stöd och råd för att vara fysiskt aktiv i syfte att orka sina behandlingar och förebygga ”fatigue”.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#). Där belyses även närståendes situation och behov av stöd, samt barn som anhörigas lagstadgade rätt till information, råd och stöd då en vuxen i familjen är svårt sjuk.

8.4.2 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behov av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patient och närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. Vissa rehabiliteringsbehov kan vara behandlingskrävande livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att ge information, råd och stöd (SFS 2009:979).

8.4.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvård ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering.

9. EGENVÅRD

För en majoritet av patienterna med KML innebär sjukdomen livslång behandling med läkemedel i tablettform 1–2 gånger dagligen. Eftersom behandlingen därmed sker utanför sjukhuset i patientens hem och fortgår tills vidare, är inslaget av egenvård påtagligt vid handläggning av KML-sjukdomen och även avgörande för hur framgångsrik behandlingen blir.

Ett par oberoende studier visar att patienter med dålig följsamhet till TKI-behandlingen i högre grad sviktar på denna eller inte uppnår önskvärda nivåer av cytogenetiskt eller molekylärt svar. Noens och medarbetare fann att 1/3 av patienterna på imatinib uppvisade dålig följsamhet till ordinationerna och att bara 14 % tog sin medicin exakt som ordinerat (59). Marin och kollegor på Hammersmith i London visade att den grupp imatinibbehandlade KML-patienter som tog ≤ 90 % av de ordinerade doserna (25 % av alla patienter i studien) hade signifikant lägre sannolikhet att uppnå djupa molekylära svar (61). En mindre observationsstudie utförd i Göteborg påvisade dock relativt god följsamhet till imatinibbehandling hos KML-patienter under svenska förhållanden (85). Ovanstående understryker att det är viktigt att vid mottagningsbesök diskutera med patienten hur väl han eller hon skött medicineringen sedan den föregående kontakten.

Det är också viktigt att vårdgivaren tar upp olika åtgärder och hjälpmedel som kan hjälpa patienten att komma ihåg sin medicin. Det kan exempelvis vara dosett, alarmsignal på mobiltelefon eller en strikt daglig rutin. I samråd med varje patient bör man hitta en daglig rutin eller tidpunkt för TKI-intaget som medför maximal effekt, minimalt med biverkningar och så begränsad negativ inverkan på livskvaliteten som möjligt.

I studier där patienter intervjuats har man funnit att en av de främsta orsakerna till dålig följsamhet till givna ordinationer är biverkningar av behandlingen (86). Det är därför viktigt att i samband med mottagningsbesök också följa upp eventuella oönskade effekter av TKI-behandlingen. Även relativt begränsade biverkningar av låg intensitet kan i ett längre tidsperspektiv bli besvärande för patienten, inverka negativt på livskvaliteten och även leda till försämrad följsamhet till behandlingen. Det är också väsentligt att patienten är informerad om symtom på mer sällsynta men allvarliga biverkningar som bör föranleda snar kontakt med den behandlande läkaren eller mottagningen (se tabell 9:1).

Då TKI-preparaten kan interagera med många andra läkemedel är det viktigt att patienten informerar behandlande hematolog om han/hon får ny medicineringsföreskriften från annan vårdgivare (se även 6.4.3). Vidare bör patienten undvika intag av grapefrukt och stjärnfrukt (inkl. juice) då även dessa kan påverka metabolismen av TKI-preparat och eventuellt leda till alltför höga koncentrationer av dessa i blodbanan (87).

Tabell 9:1. Symtom som kan signalera allvarliga TKI-biverkningar och bör föranleda snar kontakt med sjukvården (modifierad från (88))

Symtom/tillstånd	TKI	Biverkan av TKI
Andnöd, bröstsmärtor	Dasatinib	Pleural effusion (pleural utgjutning), pulmonell hypertension (förhöjt tryck i lungkretsloppet)
Kärlkramp, hjärtinfarkt, stroke, försämrad cirkulation i ben/arm	Nilotinib, ponatinib	Arteriell ocklusion (blodpropp i artär)
Intensiva buksmärtor, illamående, kräkningar	Nilotinib, ponatinib	Pankreatit (bukspottkörtelinflammation)
Ikterus (gulset), illamående, kräkningar	Framför allt imatinib, nilotinib och ponatinib	Hepatotoxicitet (leverpåverkan)

10. UNDERSTÖDJANDE VÅRD

10.1 Tumörlyssyndrom (TLS) – profylax

Tumörlyssyndrom (TLS) som beror på snabbt sönderfall av ett stort antal tumörceller är mycket ovanligt vid KML, men har beskrivits i enstaka fall vid AP eller BC (89). Man bör dock efter KML-diagnos och när hydroxyurea/TKI-behandling inleds hos patienter med tydlig leukocytos påbörja behandling med allopurinol och låta denna fortgå till antalet vita blodkroppar reducerats till under cirka $20 \times 10^9/l$.

10.2 Infektionsprofylax

Infektionsprofylax är inte motiverad vid behandling av KML med enbart TKI-preparat. Vid KML i AP eller BC där kombinationsbehandling med cytostatika och TKI ges eller vid allo-SCT bör infektionsprofylax ges enligt vårdprogrammen för akuta leukemier.

10.3 Behandling med tillväxtfaktorer

Behandling med TKI ger ofta upphov till anemi, neutropeni och/eller trombocytopeni. Under de första månaderna av behandlingen beror sannolikt dessa cytopenier på att de sjuka Ph-positiva blodcellerna elimineras men att slumrande normal blodbildning ännu inte kommit i gång. Detta innebär att påbörjad TKI-behandling kan behöva stoppas tillfälligt och/eller dosreduceras. Följ anvisningar i FASS för respektive preparat.

Vid mer långdragen anemi eller neutropeni kan understödande behandling med erytropoetin respektive G-CSF vara motiverad för att kunna driva TKI-behandlingen på ett adekvat sätt trots cytopeni (90-92). Vid grad 3 eller 4 neutropeni ($< 1,0 \times 10^9/l$) kan G-CSF (såsom filgrastim 5 mikrogram/kg s.c.) ges för att öka neutrofilnivån till $> 1,0 \times 10^9/l$. I de flesta fall räcker det med 2–3 doser per vecka (91, 92). Erytropoetinbehandling (såsom epoetin beta eller zeta) kan vara indicerad vid symptomgivande eller transfusionskrävande anemi där annan orsak till anemin än TKI-behandlingen har uteslutits (90, 92). Man bör då eftersträva att nå Hb-nivåer strax under normalvärdesgränsen, så att anemisyntomen avklingar men risken minimeras för tromboemboliska komplikationer, som ökar vid högre Hb-nivåer (93).

Erfarenheten av att använda TPO-receptoragonister för att höja trombocytvärdet vid KML är ännu mycket begränsad. Behandling med eltrombopag har dock hos ett litet antal patienter gett lovande resultat (94). En fas 2-studie där eltrombopag ges till patienter med KML som uppvisar trombocytopeni ($< 50 \times 10^9/l$) efter mer än tre månaders behandling med TKI pågår för närvarande i USA (se [clinicaltrials.gov NCT01428635](https://clinicaltrials.gov/NCT01428635)).

10.4 Tandvård

TKI-behandling kan i vissa fall ge upphov till muntorrhet och påföljande tandproblem. Patienter bör uppmärksammas på detta och om så är påkallat remitteras till tandläkare. Det kan då också vara motiverat att utfärda läkarintyg för särskilt tandvårdsbidrag enligt lagen om statligt tandvårdsstöd (Socialstyrelsens föreskrifter 2012:16).

11. HANDLÄGGNING AV NÅGRA SPECIELLA KLINISKA SITUATIONER (GRAVIDITET OCH STOPP FÖR TKI-BEHANDLING)

Sammanfattande rekommendationer

- TKI-preparat skall inte ges under graviditet. Behandling med interferon kan bli aktuell. KML-specialist bör konsulteras vid planerad eller konstaterad graviditet hos KML-patient.
- TKI-behandling bör för övriga patienter tills vidare bara avslutas inom ramen för klinisk studie.

11.1 Konception, graviditet och amning

Imatinib är embryotoxiskt och teratogent och ska därför inte användas under graviditet (95). Även övriga TKI-preparat är kontraindicerade under graviditet. Om en kvinna med KML blir gravid bör eventuell TKI-behandling därför omedelbart avbrytas och andra behandlingsalternativ övervägas, se nedan.

Det finns ingen påvisad ökad risk för missbildningar om fadern vid konceptionstillfället behandlas med imatinib. Således behöver man inte göra uppehåll med imatinibbehandlingen hos de män som önskar bli fäder (96). Motsvarande data finns ännu inte för män som behandlas med något av de nyare TKI-preparaten, och därför måste man göra uppehåll med dessa vid försök till konception. En wash-out-period på minst 8 veckor bör då föregå konceptionsförsöken. Man kan också överväga att byta till imatinib, förutsatt att mannen i fråga inte tidigare uppvisat intolerans mot eller behandlingssvikt på detta preparat.

Vid planerad graviditet hos en kvinna med KML bör hon ha uppnått djupt, stabilt molekyllärt svar (åtminstone $BCR-ABL^{IS} \leq 0,1\%$ med varaktighet 18–24 månader) innan försök till konception görs (96, 97). Efter utsättning av TKI (en wash-out-period på cirka 2 veckor är tillräckligt) bör RT-qPCR *BCR-ABL1* och blodstatus följas under graviditeten (varannan månad så länge patienten har $BCR-ABL^{IS} \leq 0,01\%$, annars månatligen).

En konstaterad graviditet bör skötas som en riskgraviditet av ett team med specialister. Om $BCR-ABL^{IS}$ -värdet stiger över intervallet 0,1–1 % bör man sätta in behandling med interferon-alfa i dos $3-5 \times 10^6$ IE x 1 s.c. ibland kan högre dos behövas. Notera att pegylerat interferon skall inte användas i denna situation (96). Interferon kan ge biverkningar i form av feber och sjukdomskänsla som dock tenderar att försvinna efter en tids behandling. Myalgi, trötthet och depression är inte heller ovanligt. För övrigt se FASS. Vid otillräcklig respons (fortsatt stigande *BCR-ABL1*-nivå) eller påtaglig intolerans mot interferon får man efter första trimestern överväga behandling med hydroxyurea, alternativt under sista trimestern i sista hand återinsätta TKI-preparat (97). Vissa förespråkar i denna situation alternativet att acceptera även hematologiskt återfall och då utföra leukaferes (96).

Att KML-sjukdomen upptäcks under graviditet är ovanligt men kan förekomma. Handläggningen är beroende av när under graviditeten diagnosen ställs, sjukdomens svårighetsgrad men också kvinnans (och hennes partners) situation och önskemål. Man måste noga väga riskerna för graviditeten/barnet kontra riskerna för kvinnan. Vid leukocytvärden under $100 \times 10^9/l$ och trombocytantal under $500 \times 10^9/l$ kan man, speciellt under senare delen av graviditeten, avvakta under noggrann monitorering. De behandlingsalternativ som står till buds är i första hand interferon (se ovan) och/eller leukaferes. Hydroxyurea har i en handfull fall använts under graviditet utan att det resulterat i missbildningar, men bör inte tillgripas förrän andra åtgärder fallerat.

TKI-preparat, interferon och hydroxyurea passerar även över i bröstmjolk och rekommendationen är att inte administrera dessa preparat till kvinnor som ammar (96).

11.2 Permanent eller tillfälligt uppehåll i TKI-behandling

När imatinib först introducerades betraktades behandlingen med detta läkemedel som livslång, och man förutsåg att KML-sjukdomen snabbt skulle komma tillbaka hos alla patienter där TKI-behandlingen avslutades. Ett antal studier har dock senare visat att 40–60 % av patienter med långvariga (minst ett, helst flera år), djupa molekyllära svar ($BCR-ABL^{IS} \leq 0,01$ % eller lägre) på TKI-behandling som pågått minst 3 år, helst längre, kan avsluta behandlingen utan tidiga återfall (98-100). Den studie som främst citeras och där patienterna följts längst är den franska STIM (Stop Imatinib)-studien, där knappt 40 % av patienterna fortfarande med nästan 5 års uppföljning efter avslutad imatinibbehandling har icke detekterbart *BCR-ABL1* (98, 101). En detaljerad översikt har nyligen publicerats med en sammanställning av olika stoppstudier, kriterier för stopp, resultat, med mera (102). Det bör också noteras att vid utsättning av TKI-preparat kan paradoxalt nog en del patienter drabbas av låggradig värk i leder, muskulatur och/eller skelett (103).

Att avsluta en TKI-behandling är dock fortfarande att betrakta som experimentellt och det bör därför bara göras inom ramen för en klinisk studie. Kontakta regionalt KML-ansvarig för att höra vilka studier som pågår. Ett undantag för ovanstående kan vara patienter med utmärkt svar på TKI men med besvärande biverkningar av behandlingen där möjligheterna att byta till en annan TKI saknas eller uttömts (104). Om man då väljer att avsluta behandlingen är det rimligt att följa patienten med RT-qPCR *BCR-ABL1* på samma sätt som i den pågående EURO-SKI-studien, det vill säga månatligen i 6 månader, därefter var 6:e vecka månad 6–12 och sedan var 3:e månad. Vid $BCR-ABL^{IS} > 0,1$ % bör behandlingen sättas in igen (100, 104).

12. BEHANDLING I ACCELERERAD FAS OCH BLASTKRIS

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter i accelererad fas bör övervägas för allogen stamcellstransplantation om de inte svarar optimalt på TKI.
- Patienter i blastkris med tillgång till stamcellsdonator och som svarat bra på TKI eller annan tumörreducerande behandling bör transplanteras snarast möjligt.
- Mutationsanalys av *BCR-ABL1* bör utföras hos alla patienter i AP eller BC för att välja optimal TKI-behandling.
- Hos patienter i AP eller BC där man önskar uppnå en snabb stabilisering av sjukdomen inför allogen stamcellstransplantation föreslås att andra generationens TKI (eller ponatinib vid T315I-mutation) kombineras med konventionell cytostatikabehandling enligt AML- eller ALL-protokoll.

12.1 Bakgrund och utredning

Definitionerna för de mer avancerade formerna av KML-sjukdomen accelererad fas (AP) och blastkris (BC) finns beskrivna i kapitel 5. En minoritet av KML-patienterna befinner sig redan vid diagnos i AP eller BC, 5 % respektive 2 % enligt svenska populationsbaserade data (1). Således är mer än 90 % av patienterna med KML vid diagnostillfället i kronisk fas. Däremot kan det förväntas att cirka 5 % av dessa transformerar till AP eller BC under de första 3–5 årens behandling. I 50–60 % av fallen är blasttransformationen myeloisk och i 20–30 % lymfatisk. Hos resterande är immunofenotypen blandad eller odifferentierad.

För utredning av patienter med misstänkt eller säkerställd AP eller BC hänvisas till avsnitt 4, framför allt 4.2.3.

12.2 Behandlingsrekommendation för accelererad fas

I små retrospektiva studier har man funnit att 80–90 % av patienterna som har bilden av AP vid diagnos uppnår komplett cytogenetisk respons på behandling med TKI (105). Möjligheterna för en allogen stamcellstransplantation ska dock övervägas hos alla patienter i AP, som inte snabbt svarar på behandling med TKI. Behandlingssvaret bör evalueras morfologiskt, cytogenetiskt och molekylärt redan efter 1 och 3 månader.

Patienter med otillfredsställande behandlingssvar på TKI eller som övergår till AP under pågående TKI-behandling har en mycket dålig prognos. Hos dessa bör man sträva efter att uppnå sjukdomskontroll genom att byta TKI och eventuellt kombinera behandlingen med cytostatika enligt akut leukemi-protokoll (106), för att möjliggöra en allogen stamcellstransplantation.

Ytterligare drag som talar för mera avancerad accelererad fas med sämre prognos är blastökning i blod eller benmärg, anemi och sjukdomsduration över 12 månader (105, 107).

Valet av TKI vid accelererad fas är beroende på patientspecifika faktorer (t.ex. lung-, hjärt-, kärl- och leversjukdom), fynden i mutationsanalysen och eventuellt föregående behandling med TKI. Vi rekommenderar andra generationens TKI (dasatinib 140 mg/dag, nilotinib 400 mg x 2, bosutinib 500–600 mg/dag) på denna indikation, eftersom de har en högre potens med snabbare och djupare cytogenetiska och molekylära svar. Vid V299L-, T315A- eller F317L/V/I/C-mutationerna är nilotinib sannolikt mer effektivt än dasatinib. Vid Y253H-, E255K/V- eller F359V/C/I-mutationerna är dasatinib sannolikt mer effektivt än nilotinib (2). Förekomsten av mutationen T315I innebär resistens mot samtliga TKI förutom ponatinib (45 mg/dag), vilket blir det naturliga valet i den situationen.

12.3 Behandlingsrekommendation för blastkris

Patienter med KML i blastkris har en mycket dålig prognos. Generellt sett är denna fas av sjukdomen mycket svårbehandlad, och med konventionell cytostatikabehandling har medianöverlevnadstider om endast 4–8 månader rapporterats. Långtidsöverlevnad ses enbart hos de patienter där man kunnat genomföra en allogen stamcellstransplantation. En transplantation ska därför övervägas hos alla patienter med KML i blastkris, och de bästa resultaten får man om transplantationen kan genomföras i en andra kronisk fas. Målet med den initiala behandlingen vid KML i blastkris är att snabbt uppnå denna stabilisering av sjukdomen.

Vid blastkris är behandlingseffekten, hematologiskt och cytogenetiskt, med enbart TKI begränsad och kortvarig. Medianöverlevnadstider på 6–12 månader har visats i studier av imatinib, dasatinib, nilotinib och ponatinib på denna indikation (41, 108-111). Några jämförande studier av TKI mot TKI i kombination med konventionell cytostatikabehandling har inte publicerats. Däremot finns några mindre, icke randomiserade studier, där lovande resultat har rapporterats för kombinationen TKI och cytostatikabehandling (112-117).

Hos de patienter där man vill uppnå en snabb stabilisering (andra kronisk fas) inför en allogen stamcellstransplantation rekommenderas att TKI-behandlingen kombineras med konventionell cytostatikabehandling, endera enligt ALL- eller AML-protokoll. Liksom för den accelererade fasen styrs valet av TKI av komorbiditet, tidigare behandling med TKI och resultaten från mutationsanalysen.

Vid lymfatisk blastkris är det angeläget att ge CNS-profylax (118). Förekommer CNS-sjukdom bör den behandlas som vid de novo akut leukemi. Imatinib passerar inte blod-hjärnbarriären (119, 120) men dasatinib har rapporterats kunna passera över till likvor i låg koncentration och kan möjligen ha förebyggande eller terapeutisk effekt vid CNS-leukemi (121, 122). Transplantation bör göras utan fördröjning så snart en andra kronisk fas uppnåtts. Transplantationsförfarandet och behandling med TKI efter transplantation diskuteras i kapitel 13.

Patienter som inte är aktuella för allogen stamcellstransplantation bör behandlas med TKI, eventuellt kombinerad med cytostatika, fram till progress av sjukdomen. I en risk–nytta-bedömning faller TKI ut väl hos denna patientgrupp mot bakgrund av deras effekt och biverkningsprofil. Många gånger kan de erbjuda en tid med god livskvalitet, även om återfall och död i sjukdomen ej kan förhindras.

13. BEHANDLING MED ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter i blastkris med tillgång till stamcellsdonator och som svarat bra på TKI eller annan tumörreducerande behandling bör transplanteras snarast möjligt.
- Patienter i accelererad fas bör övervägas för allogen stamcellstransplantation om de inte svarar optimalt på TKI.
- Patienter vars sjukdom sviktar på andra generationens TKI bör diskuteras med KML-ansvarig läkare på en regionklinik för att avgöra om allogen stamcellstransplantation är aktuell.
- Allo-SCT bör övervägas vid detektion av T315I-mutationen.

13.1 Bakgrund

Allo-SCT är en potentiellt botande behandling vid KML men användningen har minskat kraftigt efter introduktion av TKI. De flesta publicerade resultat på stora material är därför närmare ett decennium gamla. Publicerade resultat på större patientgrupper avspeglar framför allt transplantationer gjorda för ≥ 10 år sedan samtidigt som risken för transplantationsrelaterad mortalitet/dödlighet (TRM) har sjunkit över tid för de flesta diagnoser, framför allt vid användning av obesläktade givare (123). Vid transplantation i kronisk fas med låg Gratwohl score (se 13.3.1) observerade den tyska gruppen en relativt låg TRM, och 88 % av patienterna uppnådde icke detekterbara nivåer av *BCR-ABL1* (124). Singelcenterstudier har rapporterat en 5-årsöverlevnad på drygt 80 % för patienter transplanterade i första kronisk fas (125, 126). Det bör dock påpekas att det förekommer sena återfall och sen TRM efter allo-SCT. Livskvaliteten hos långtidsöverlevande patienter efter allo-SCT för KML har nyligen rapporterats vara jämförbar med den hos patienter med pågående TKI (127).

13.2 Indikationer för allo-SCT

13.2.1 Blastkris

Blastkris innebär en utomordentligt dålig prognos och medför i allmänhet kort behandlingssvar efter TKI eller cytostatika. Donatorsökning bör starta omedelbart om patienten kan tänkas bli aktuell för transplantation. Allo-SCT har en botande potential om transplantation kan genomföras med patienten i gott skick och sjukdomen under kontroll (109). Därför bör man försöka med AML- eller ALL-behandling samt TKI före allo-SCT (se kapitel 12). Patienter i BC med tillgång till donator och som svarat bra på TKI eller annan tumörreducerande behandling bör transplanteras snarast möjligt eftersom resistens mot TKI utvecklas snabbt. En omgående reduktion av sjukdomsaktiviteten, helst via en andra kronisk fas, ger nödvändig stabilitet och tid för att snabbt kunna genomföra en allo-SCT. Transplantation i okontrollerad BC rekommenderas inte (128). Om patienten i BC uppnår en

andra kronisk fas är resultaten vid myeloablativ allo-SCT bättre med en rapporterad överlevnad på cirka 40 % (129).

13.2.2 Accelererad fas

Även vid accelererad fas finns starka skäl att planera för allo-SCT tidigt efter diagnos och initiera sökning efter donator. Patienter i AP är dock en prognostiskt heterogen sjukdomsgrupp som, jämfört med dem i BC, har en större chans till god och varaktig respons på behandling med TKI. Indikationen för allo-SCT är därför inte lika tvingande förutsatt att patienten svarar bra på TKI-behandling. För transplantation utförd i AP har EBMT rapporterat en 2-årsöverlevnad på 47 % (130).

13.2.3 Svikt på andra generationens TKI i kronisk fas

Patienter med KML i kronisk fas som uppvisar svikt på andra linjens TKI-behandling enligt tabell 7:1 bör diskuteras med den KML-ansvariga läkaren på en regionklinik, då allo-SCT kan bli aktuellt som behandlingsalternativ om de är i transplanterbar ålder och i skick för denna procedur.

Notera att detta även gäller svikt redan på första linjens behandling om nilotinib använts (se tabell 6:3).

13.2.4 Förekomst av T315I-mutationen

Detektion av T315I-mutationen gör fortsatt TKI-behandling svår eftersom det enda tillgängliga läkemedlet, ponatinib (Iclusig®), är associerat med hjärt-kärlkomplikationer. Allo-SCT bör då övervägas som en möjlighet till bot.

13.3 Allo-SCT – procedurfrågor

13.3.1 Prediktiva score

Risken för transplantationsrelaterad dödlighet efter allo-SCT kan predikteras av olika index. Ett av dessa är det så kallade Gratwohl score som ursprungligen togs fram för att förutsäga utfallet efter allo-SCT vid KML (131), men nyligen även visats vara tillämpligt vid SCT för andra hematologiska tillstånd såsom AML, ALL, MDS, MM, NHL och AA (132). Gratwohl score bygger på 5 variabler (se tabell 13:1) och antalet poäng korrelerar med TRM och inverst med överlevnad efter SCT. För detaljer se refererade publikationer (132, 133).

Tabell 13:1. Gratwohl score

Risikfaktor		Poäng
Ålder	< 20 år	0
	20–40 år	1
	> 40 år	2
Sjukdomsstadium	Tidig	0
	Intermediär	1
	Avancerad	2
Tid från diagnos	< 12 månader	0
	> 12 månader	1
Typ av donator	HLA-identiskt syskon	0
	Obesläktad donator	1
Donator–recipient	Alla andra kombinationer än nedan	0
	Donator kvinna – recipient man	1

Ett annat index är HCT-comorbidity index där ett högt index speciellt i kombination med sänkt Karnofsky performance status (134, 135) ökar TRM. Därutöver har CMV-status av donator och recipient betydelse framför allt hos patienter som genomgår transplantation med en obesläktad givare (136, 137).

13.3.2 Val av donator

Tidigare studier har visat att transplantation från syskongivare ger bättre resultat än allo-SCT med obesläktade givare (URD). I en stor registerstudie från NMDP (138) jämfördes grupper av KML i CP som allotransplanterats med syskongivare eller obesläktad registergivare. Man fann att både LFS och OS var signifikant lägre i URD-gruppen, även då väl matchade (8/8) URD användes. Liknande resultat inom fler sjukdomsgrupper finns rapporterade från EBMTs register (132). Skillnaderna i resultat mellan SCT med syskon respektive registergivare har dock successivt minskat över tid så att i dag är bägge alternativen jämbördiga och kan rekommenderas vid transplantationsindikation.

Det sker en snabb utveckling av transplantation med haploidentisk givare i första hand med cyklofosamid givet efter stamcellsinfusionen, men transplantation med denna typ av donator bör bara göras inom ramen för kliniska studier.

13.3.3 Konditionering inför allo-SCT

Den vid KML kraftfulla GvL-effekten efter allo-SCT (och efter DLI) tillsammans med den i kronisk fas låga proliferationstakten gör att transplantation med reducerad konditionering (RICT) fungerar väl. En större genomgång från EBMT visade att 48 % av patienterna i CP1 icke uppvisade detekterbart *BCR-ABL1* 100 dagar efter RICT. I gruppen av CP1- och CP2-patienter var TRM vid ett år 12 % och OS vid tre år 69 % respektive 57 %.

Myeloablativ konditionering rekommenderas till yngre patienter, speciellt de som transplanteras i AP eller BC medan RICT verkar vara att föredra till äldre

patienter (139). Vid gott svar på given behandling kan reducerad konditionering övervägas även hos yngre patienter i första kronisk fas.

Olika RICT-alternativ finns men mest erfarenhet finns med fludarabin + busulfan 8 mg/kg (po) eller motsvarande dos för i.v. busulfan. Alternativt kan fludarabin + treosulfan användas. Myeloablativ konditionering kan antingen vara busulfanbaserad (myeloid blastkris) eller med VP-16 alternativt cyklofosamid + FTBI (lymfoid blastkris). ATG rekommenderas vid transplantation med obesläktad givare. För detaljerade konditioneringsprogram hänvisas till svenska allo-gruppen.

13.3.4 Stamcellskälla

Ett flertal studier har publicerats av resultat efter SCT med benmärg respektive perifera stamceller (PBSC). PBSC är associerat med mer kronisk GVHD och därmed sämre livskvalitet, men överlevnaden tycks vara densamma med benmärg eller PBSC (140). Patienter med hög risk för återfall har i vissa men inte alla studier föreslagits ha fördel av PBSC genom en ökad antileukemisk effekt (141-143). Den potentiella vinsten är sannolikt lägre hos patienter med låg risk för återfall såsom de i första kronisk fas. De två alternativen bedöms därför som likvärdiga och vi rekommenderar individuell bedömning med hänsyn taget till riskfaktorer. Det finns begränsade data vad gäller transplantation med navelsträngsblod.

13.4 Uppföljning och behandling efter allo-SCT

13.4.1 TKI-behandling efter allo-SCT

Det finns i dag inga tydliga data om effekten av TKI efter genomförd SCT eller hur lång tid sådan behandling ska ges. Det verkar dock rimligt att patienter som transplanterats i AP eller BC behandlas med TKI efter SCT med start efter regeneration. Valet av TKI samt behandlingstiden beror på vilka TKI som givits före SCT och eventuella påvisade mutationer i *BCR-ABL1*. När det gäller patienter transplanterade i CP efter TKI-svikt rekommenderas individuell bedömning.

13.4.2 Monitorering efter allo-SCT

Donatoranslag verifieras med chimerismanalys i benmärg eller perifert blod enligt varje transplantationsenhets rutiner.

Alla patienter ska monitoreras med RT-qPCR för *BCR-ABL1* på perifert blod var annan till tredje månad de första 2 åren och därefter var 6:e månad tills det gått 5 år (144). Då sena återfall förekommer bör monitorering fortsätta livslångt med intervallet 12–24 månader. Molekylär relaps definieras som förlust av MMR, det vill säga $BCR-ABL^{IS} > 0,1 \%$. Intervention rekommenderas dock redan vid $BCR-ABL^{IS} \geq 0,02 \%$ detekterat vid 3 tillfällen med minst 4 veckors intervall, eller $BCR-ABL^{IS} \geq 0,05 \%$ vid 2 tillfällen med minst 4 veckors intervall (144).

Patienter som tidigare varit i blastkris följs normalt med benmärgsprovtagning med MRD-analys med flödescytometri samt cytogenetisk analys vid 3 och 6 månader efter SCT, därefter görs en individuell bedömning beroende på förekomsten av MRD. För patienter i AP görs en individuell bedömning, men för patienter i CP behöver inte benmärg tas efter det att donatoranslag har dokumenterats med chimerismanalys.

13.5 Behandling vid kvarvarande sjukdom och återfall

Risken för återfall av KML-sjukdomen är högst för patienter transplanterade på grund av BC och efter RICT. Patienter med kvarvarande eller stigande nivåer av *BCR-ABL1* kan behandlas med antingen utsättning av immunosuppression, donatorslymfocytinfusioner (DLI) eller TKI, beroende på förekomsten av eventuella mutationer i *BCR-ABL1*.

13.5.1 Utsättning av immunosuppression och DLI-behandling

Om patienter med detekterbar *BCR-ABL1* fortfarande står på immunosuppression bör denna om möjligt sättas ut hos patienter som inte har pågående betydande GVHD.

DLI har visats vara effektivt och relativt säkert som återfallsbehandling efter SCT hos en majoritet av patienterna med KML i CP (145). Den största risken för komplikationer är om DLI ges under första året efter SCT och till patienter med tidigare eller pågående betydande GVHD. Det finns data som visar att eskalerande doser av DLI är effektiva och medför mindre risk för GVHD jämfört med att ge höga doser primärt. DLI sparas och ges i enlighet med varje transplantationsenhets rutiner.

13.5.2 TKI-behandling

TKI kan ges tillsammans med DLI eller separat. Valet av TKI görs individuellt och baseras på patientens tidigare sjukdoms- och behandlingshistoria (mutationer i *BCR-ABL1*, biverkningar, TKI-behandling given före SCT, tillgång till DLI etcetera).

14. PALLIATIV VÅRD OCH BEHANDLING

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för KML-patienter. I övrigt hänvisar vi till ”[Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#)”. Därutöver ger Socialstyrelsens ”Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede” och ”SOSFS 2011:7” stöd och riktlinjer för denna vård.

14.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML

Behandling med hydroxyurea, i stället för TKI, efter fastställd KML-diagnos kan vara ett alternativ för patienter med till exempel mycket svår komorbiditet eller i övrigt mycket kort förväntad livslängd. I denna situation kan, om hydroxyureabehandling ger biverkningar eller är otillräcklig, Busulfan (Myleran®) ges ensamt eller som komplement till hydroxyurea.

Patienter som sviktat på flera TKI-preparat eller har flera mutationer i *BCR-ABL1* som medför resistens mot andra generationens TKI och som inte är aktuella för intensiv cytostatikabehandling eller allo-SCT bör också erbjudas palliativ behandling med i första hand hydroxyurea.

14.2 Palliativ behandling i accelererad fas och blastfas KML

Även vid palliativ behandling i mer avancerade faser av KML-sjukdomen, det vill säga AP och BC, kan hydroxyurea användas. Vid otillräcklig effekt kan man använda samma regimer som vid palliativ vård vid AML eller ALL. För detaljer hänvisas till respektive vårdprogram för dessa diagnoser.

15. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

Varje år diagnostiseras 85–90 vuxna personer i Sverige med KML. Under perioden 2002–2010 utfördes diagnostik och initial handläggning vid 62 olika vårdenheter (1). Från 2011 till och med 2013 skedde detta på ett 40-tal sjukvårdsinrättningar. Detta innebär att vården av KML-patienter i Sverige är påtagligt decentraliserad och att cirka hälften av patienterna sköts, åtminstone initialt, på enheter där man ser färre än tre nya fall av KML per år (1). Den andra hälften av patienterna handläggs på någon av regionklinikerna.

När det gäller behandlingsresultat har en analys av det svenska KML-registret under perioden 2002–2010 inte kunnat påvisa någon signifikant skillnad i överlevnad (mätt som relativ överlevnad) mellan patienter som bor i upptagningsområden med ett universitetssjukhus jämfört med de som bor i andra delar av landet, även om det fanns en svag trend till bättre relativ överlevnad för de som bor i upptagningsområden med ett universitetssjukhus (1). Det fanns dock en tydlig skillnad i andelen nydiagnostiserade patienter som inkluderats i kliniska studier, med mer än dubbelt så stor inklusion i upptagningsområden med universitetssjukhus (24 %) jämfört med övriga upptagningsområden (11 %) (1).

I förhållande till situationen i början av 2000-talet har handläggningen av patienter med KML blivit mer komplex, bland annat då det i dag finns fem olika TKI godkända för behandling av olika stadier av sjukdomen och i olika kliniska situationer. Biverkningsspanoramata kring kontinuerlig långtidsbehandling med TKI blir också alltmer mångfasetterat, med flera nyupptäckta och potentiellt mycket allvarliga organotoxiciteter. Detta kräver en kontinuerlig uppdatering av klinisk expertis och kompetens inom området. I den nya patientlagen betonas även patientens rätt till en kvalificerad ny bedömning (second opinion).

Vårdprogramgruppens uttalade rekommendationer för nivåstrukturering av handläggningen av KML-patienter är mot bakgrund av ovanstående resonemang följande:

- Varje nydiagnostiserat KML-fall bör diskuteras med en KML-expert vid en regionklinik eller länshematologisk enhet. Detta främst med tanke på möjligheten att kunna erbjuda patienten att delta i en klinisk studie och för omhändertagande av patientmaterial (främst perifert blod/benmärg) i biobank, vilket kan vara av direkt nytta för patienter och forskning. Remittering av patienten bör övervägas om den egna enhetens erfarenhet av handläggning och uppföljning av KML-sjukdomen inte kan uppfylla de högt ställda patientkraven.
- Vid svikt på TKI-behandling bör expert på KML vid en regionklinik konsulteras angående den fortsatta handläggningen. Detta är speciellt viktigt om patienten senare skulle kunna bli aktuell för allo-SCT.

- Patienter i accelererad fas eller blastkris bör remitteras till/handläggas i samråd med expert på KML vid regionklinik för initiering av fortsatt behandling. Det gäller oavsett av om AP eller BC är primär eller har uppstått efter transformation från kronisk fas.

16. SVENSKA KML-REGISTRET

Svenska KML-registret startade 2002 på initiativ från Svenska KML-gruppen och i samråd med Regionala Onkologiska Centra samt Svensk Förening för Hematologi. KML-registret är en del av det svenska Blodcancerregistret. Från och med 2008 sker rapporteringen till registret elektroniskt via INCA-plattformen.

KML-registret omfattar alla nyupptäckta fall av KML (CP, AP, BC) ≥ 18 år. De variabler som registreras är ålder, kön, hemort, diagnosdatum, kliniskt stadium (CP, AP, BC), resultat av diagnostisk utredning (se nedan), Sokal och Hasford score, WHO performance score, datum för behandlingsstart, initial behandling samt om patienten ingår i en behandlingsstudie och i så fall vilken.

Från utredningen vid diagnos registreras dessutom mjältstorlek (palpatoriskt; antal cm under arcus), Hb, LPK, TPK, andel eller antal blaster, eosinofiler respektive basofiler i blod samt andel blaster i benmärgsaspirat. Dessa variabler har, undantaget LPK och Hb, känd prognostisk innebörd. Beträffande cyto-/molekylärgenetisk utredning registreras med vilken metod *BCR-ABL1*-fusionen påvisats, andel Ph-positiva celler samt förekomst av eventuella ytterligare kromosomförändringar. På uppföljningsblanketterna (1, 2 och 5 år efter diagnos, därefter vart 5:e år) registreras bland annat sjukdomsstatus inklusive cytogenetisk och molekulär respons, aktuell behandling samt eventuell genomgången allo-SCT.

KML-registret är i första hand ett nationellt kvalitetsregister och kan som sådant utgöra underlag för såväl enskilda klinikers förbättringsarbete som för kvalitetssäkrings- och vårdprogramarbete på nationell nivå. Registreringsrapporter publiceras minst vartannat år. Nya utdatamallar gör det dock möjligt att i realtid ta ut aggregerade data från den egna kliniken respektive regionen och jämföra dessa med nationella data.

KML-registret kan även fungera som en forskningsdatabas för främst epidemiologiska studier (146). I KML-gruppens regi bedrivs flera forskningsprojekt där KML-registerdatabasen länkats till andra nationella registerdatabaser via Socialstyrelsen och Statistiska centralbyrån. En förteckning över aktuella projekt finns på Svenska KML-gruppens webbplats, <http://www.sfhem.se/kml-gruppen>.

Registreringsrapporter, kvalitets- och utvecklingsprojekt ska diskuteras i KML-registrets styrgrupp i vilken ingår en representant för varje region, registerhållaren samt representanter för stödjande RCC (RCC-Uppsala-Örebro). Se även policydokument på www.cancercentrum.se/sv/INCA/kvalitetsregister.

17. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

17.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi (SFH)

- Andel patienter registrerade i KML-registret inom 3 respektive 12 månader efter diagnos. Målvärden: > 70 procent respektive > 95 procent (täckningsgrad via Cancerregistret).
- Andel patienter utvärderade i enlighet med nationella riktlinjer efter 12 månaders TKI-behandling. Målvärde > 95 %.
- Andel patienter i kronisk fas vid diagnos som får TKI-behandling och som inte övergår till accelererad fas eller blastkris inom 24 månader. Målvärde > 96 %.

17.2 Andra kvalitetsparametrar

- Tid från remiss till första besöket på specialistklinik.
- Tid från diagnos till behandlingsstart.
- Andel patienter inkluderade i klinisk studie.
- Överlevnad och progressionsfri överlevnad 5 år och 10 år efter diagnos.

18. REFERENSER

1. Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, Bjoreman M, Bjorkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*. 2013;122(7):1284-92.
2. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
4. Höglund, Sandin, Simonsson. Epidemiology in CML – an update. *Annals of Hematology In Press*. 2015.
5. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;118(12):3123-7.
6. Ohm L, Lundqvist A, Dickman P, Hoglund M, Persson U, Stenke L, et al. Real-world cost-effectiveness in chronic myeloid leukemia: the price of success during four decades of development from non-targeted treatment to imatinib. *Leukemia & lymphoma*. 2014:1-7.
7. Hasford J, Baccarani M, Hehlmann R, Anseri H, Tura S, Zuffa E. Interferon-alpha and hydroxyurea in early chronic myeloid leukemia: a comparative analysis of the Italian and German chronic myeloid leukemia trials with interferon-alpha. *Blood*. 1996;87(12):5384-91.
8. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjoberg J, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2514-20.
9. Smith AG, Painter D, Howell DA, Evans P, Smith G, Patmore R, et al. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. *BMJ open*. 2014;4(1):e004266.
10. Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA, Nishimura ET, Ghose T, Hoshino T, et al. Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood*. 1960;15:313-31.
11. Bjorkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(3):460-1.
12. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *British journal of haematology*. 1997;96(1):111-6.
13. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Duhrsen U. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *European journal of haematology*. 2005;74(6):501-10.
14. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO)

- classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
15. Bennour A, Bellaaj H, Ben Youssef Y, Elloumi M, Khelif A, Saad A, et al. Molecular cytogenetic characterization of Philadelphia-negative rearrangements in chronic myeloid leukemia patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137(9):1329-36.
 16. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2011;117(25):6793-800.
 17. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-8.
 18. Cross NC. Minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Hematology and cell therapy*. 1998;40(5):224-8.
 19. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;349(15):1423-32.
 20. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37.
 21. Muller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009;23(11):1957-63.
 22. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172-5.
 23. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(5):999-1003.
 24. Branford S, Yeung DT, Parker WT, Roberts ND, Purins L, Braley JA, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood*. 2014;124(4):511-8.
 25. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
 26. Isobe Y, Sugimoto K, Masuda A, Hamano Y, Oshimi K. Central nervous system is a sanctuary site for chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib mesylate. *Internal medicine journal*. 2009;39(6):408-11.

27. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
28. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054-61.
29. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(11):850-8.
30. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362(24):2260-70.
31. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92.
32. O'Hare T, Walters DK, Deininger MW, Druker BJ. AMN107: tightening the grip of imatinib. *Cancer cell*. 2005;7(2):117-9.
33. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer research*. 2006;66(11):5790-7.
34. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26(10):2197-203.
35. Larson, R. A., D. W. Kim and e. al. (2014). "Efficacy and Safety of Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Long-Term Follow-Up (f/u) of ENESTnd Clinically Relevant Abstract." *Blood ASH abstract* 4541.
36. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortmann CE, McNeill C, Woodman RC, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27(6):1310-5.
37. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27(6):1316-21.
38. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner GH, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*. 2015;125(6):901-6.
39. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis. *Leukemia & lymphoma*. 2015:1-20.
40. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of clinical*

- oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015.
41. Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):415-23.
 42. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, Kamel-Reid S, Stock W, Paietta E, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2014;164(2):223-32.
 43. Irvine E, Williams C. Treatment-, patient-, and disease-related factors and the emergence of adverse events with tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):868-81.
 44. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Muller MC, Dietz CT, Heinrich L, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015.
 45. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87.
 46. <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom/>.
 47. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Feroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-65.
 48. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(3):232-8.
 49. Branford S, Kim DW, Soverini S, Haque A, Shou Y, Woodman RC, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4323-9.
 50. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102.
 51. Brummendorf TH, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, et al. Assessment of early molecular response as a predictor of long-term

- clinical outcomes in the phase 3 BELA study. [abstract]. *Blood* 2012;120(21).
52. Jain P, Kantarjian HM, Nazha A, et al. Early molecular and cytogenetic response predict for significantly longer event-free survival and overall survival in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase – an analysis of 4 tyrosine kinase inhibitor modalities (standard dose imatinib, high dose imatinib, dasatinib and nilotinib). [abstract]. *Blood* 2012;120(21).
 53. Hochhaus A, Hughes TP, Saglio G, et al. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up of data from ENESTnd (evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials newly diagnosed patients). [abstract]. *Blood* 2012;120(21).
 54. Rousselot P, Guilhot J, Preudhomme C, et al. Relationship between molecular responses and disease progression in patients treated first line with imatinib based regimens: impact of treatment arm within the French Spirit trial from the French CML group. [abstract]. *Blood* 2012;120(21).
 55. Saglio G, Kantarjian HM, Shah N, et al. Early response (molecular and cytogenetic), 3-year data and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: exploratory analysis of DASISION 3-year data. *Blood* 2012;120(21).
 56. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, Milojkovic D, May P, Wang L, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739-42.
 57. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, Romo C, Jabbour E, Quintas-Cardama A, et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica*. 2013;98(11):1686-8.
 58. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009;114(27):5426-35.
 59. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113(22):5401-11.
 60. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011;117(14):3733-6.
 61. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2381-8.
 62. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from

- an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208-15.
63. La Rosee P, Martiat P, Leitner A, Klag T, Muller MC, Erben P, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Annals of hematology*. 2013;92(10):1345-50.
 64. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-5.
 65. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010;95(2):232-40.
 66. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood*. 2011;117(6):1822-7.
 67. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1):e2014005.
 68. Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, Jabbour EJ. Practical issues surrounding the explosion of tyrosine kinase inhibitors for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood reviews*. 2014;28(5):179-87.
 69. Latagliata R, Breccia M, Fava C, Stagno F, Tiribelli M, Luciano L, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematological oncology*. 2013;31(2):103-9.
 70. de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, Bua M, Khorashad JS, Gabriel IH, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *British journal of haematology*. 2008;141(5):745-7.
 71. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2012;12(5):337-40.
 72. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(3):241-8.
 73. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(2):201-10.
 74. Khoury, H. J., M. Mauro, Y. Matloub, T.-T. Chen, E. Bahceci and M. Deininger (2009). "Dasatinib is well-tolerated and efficacious in imatinib-intolerant patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML)." *Blood ASH abstract* 1128.
 75. Cortes JE, Hochhaus A, le Coutre PD, Rosti G, Pinilla-Ibarz J, Jabbour E, et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic

- myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood*. 2011;117(21):5600-6.
76. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):224-31.
 77. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567-76.
 78. Golas JM, Arndt K, Etienne C, Lucas J, Nardin D, Gibbons J, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer research*. 2003;63(2):375-81.
 79. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *American journal of hematology*. 2014;89(7):732-42.
 80. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-12.
 81. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1783-96.
 82. Guilhot F, Coombs J, Szczudlo T, Zernovak O, Paolantonio M, Bender C, et al. The patient journey in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapies: qualitative insights using a global ethnographic approach. *The patient*. 2013;6(2):81-92.
 83. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavagnini F, Rossi P, Pecori-Giraldi F, Mariani L, et al. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib. *Lancet*. 2003;361(9373):1954-6.
 84. Ghalaut VS, Prakash G, Bansal P, Dahiya K, Dokwal S, Ghalaut PS, et al. Effect of imatinib on male reproductive hormones in BCR-ABL positive CML patients: A preliminary report. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2013;20(4):243-8.
 85. Jonsson S, Olsson B, Soderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia--a single-center observational study. *Annals of hematology*. 2012;91(5):679-85.
 86. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leukemia research*. 2011;35(5):626-30.
 87. Yin OQ, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *Journal of clinical pharmacology*. 2010;50(2):188-94.

88. Coleman M. Patient empowerment in the management of chronic myeloid leukemia. *Clinical journal of oncology nursing*. 2014;18(2):E12-8.
89. Al-Kali A, Farooq S, Tfayli A. Tumor lysis syndrome after starting treatment with Gleevec in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2009;34(5):607-10.
90. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, Giles F, Shan J, Rios MB, et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2004;100(11):2396-402.
91. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Rios MB, Talpaz M, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2004;100(12):2592-7.
92. Quintas-Cardama A, De Souza Santos FP, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Awais A, et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Cancer*. 2009;115(17):3935-43.
93. Santos FP, Jones D, Qiao W, Cortes JE, Ravandi F, Estey EE, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2011;117(10):2145-55.
94. Borthakur, G., S. Verstovsek, E. Jabbour, M. J., T. Kadia, N. Daver, H. Kantarjian and J. Cortes (2013). "Eltrombopag For The Management Of Thrombocytopenia Associated With Tyrosine Kinase Therapy In Patients With Chronic Myeloid Leukemia and Myelofibrosis." ASH 2013.
95. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008;111(12):5505-8.
96. Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Annals of hematology*. 2015;94 Suppl 2:S167-76.
97. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1):e2014028.
98. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1029-35.
99. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515-22.
100. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):424-30.
101. Mahon, F., D. Rea, J. Guilhot, F. Guilhot, F. Huguet, F. Nicolini, L. Legros, A. Charbonnier, A. Guerci, B. Varet, G. Etienne, J. Reiffers and

- P. Rousselot (2013). "Long Term Follow-Up After Imatinib Cessation For Patients In Deep Molecular Response: The Update Results Of The STIM1 Study." ASH 2013.
102. Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(2):310-22.
 103. Richter J, Soderlund S, Lubking A, Dreimane A, Lotfi K, Markevarn B, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2821-3.
 104. Marin D. Patient with chronic myeloid leukemia in complete cytogenetic response: what does it mean, and what does one do next? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):379-84.
 105. Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, Jabbour E, Abruzzo L, Verstovsek S, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2014;14(2):155-62 e1.
 106. Pavlu J, Apperley JF. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2013;8(1):43-51.
 107. Jiang Q, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Chen SS, Jiang B, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*. 2011;117(11):3032-40.
 108. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008;22(12):2176-83.
 109. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica*. 2008;93(12):1792-6.
 110. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia*. 2012;26(5):959-62.
 111. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine*. 2014;370(6):577.
 112. Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, Fischer T, Ottmann OG, Emmerich B, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer*. 2007;109(8):1543-9.
 113. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, Luthra R, Borthakur G, Verstovsek S, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood*. 2009;114(11):2232-5.

114. Kawano N, Okuda S, Yoshida S, Kugimiya H, Ito M, Horikawa N, et al. Successful treatment of lymphoid blastic crisis in chronic myelogenous leukemia with the additional bcr/abl transcript using imatinib-combined chemotherapy and high-dose chemotherapy with allogeneic bone marrow stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2011;94(6):561-6.
115. Strati P, Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Konoplev S, Jorgensen JL, et al. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2014;120(3):373-80.
116. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, Huguet F, Guerci A, Legros L, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leukemia research*. 2011;35(6):777-82.
117. Milojkovic D, Ibrahim A, Reid A, Foroni L, Apperley J, Marin D. Efficacy of combining dasatinib and FLAG-IDA for patients with chronic myeloid leukemia in blastic transformation. *Haematologica*. 2012;97(3):473-4.
118. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120(4):737-47.
119. Pavlu J, Czepulkowski B, Kaczmarski R, Jan-Mohamed R. Early blastic transformation with CNS infiltration in a patient with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *The Lancet Oncology*. 2005;6(2):128.
120. Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, et al. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):4028-9.
121. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Agis H, Sperr WR, Esterbauer H, Rabitsch W, et al. Liposomal cytarabine for treatment of myeloid central nervous system relapse in chronic myeloid leukaemia occurring during imatinib therapy. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(10):808-13.
122. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008;112(4):1005-12.
123. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllof G, Dlugosz A, et al. Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(11):1688-97.
124. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880-5.
125. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopheit M, et al. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Annals of hematology*. 2013;92(4):487-96.

126. Lee SE, Choi SY, Kim SH, Jang EJ, Bang JH, Byeun JY, et al. Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Hematology*. 2014;19(2):63-72.
127. Mo XD, Jiang Q, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Jiang B, et al. Health-related quality of life of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic SCT versus imatinib. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(4):576-80.
128. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(2):219-34.
129. Visani G, Rosti G, Bandini G, Tosi P, Isidori A, Malagola M, et al. Second chronic phase before transplantation is crucial for improving survival of blastic phase chronic myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2000;109(4):722-8.
130. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006;91(4):513-21.
131. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet*. 1998;352(9134):1087-92.
132. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009;115(20):4715-26.
133. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(6):749-56.
134. Sorrow ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*. 2007;110(13):4606-13.
135. Sorrow M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;112(9):1992-2001.
136. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013;122(19):3359-64.
137. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clinical infectious diseases : an official*

- publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;59(4):473-81.
138. Arora M, Weisdorf DJ, Spellman SR, Haagenson MD, Klein JP, Hurley CK, et al. HLA-identical sibling compared with 8/8 matched and mismatched unrelated donor bone marrow transplant for chronic phase chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1644-52.
 139. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, Artz A, de Lima M, Pulsipher M, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood*. 2012;119(17):4083-90.
 140. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1487-96.
 141. Eapen M, Logan BR, Confer DL, Haagenson M, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(12):1461-8.
 142. Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Cutler C, Sheldon A, Djulbegovic B. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(11):1415-21.
 143. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;108(13):4288-90.
 144. Kaeda J, O'Shea D, Szydlo RM, Olavarria E, Dazzi F, Marin D, et al. Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. *Blood*. 2006;107(10):4171-6.
 145. Basak GW, de Wreede LC, van Biezen A, Wiktor-Jedrzejczak W, Halaburda K, Schmid C, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myeloid leukemia relapse following peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(6):837-42.
 146. Gunnarsson N, Stenke L, Hoglund M, Sandin F, Bjorkholm M, Dreimane A, et al. Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *British journal of haematology*. 2015;169(5):683-8.

19. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR

Blodets sjukdomar. Svensk lärobok i hematologi. Första upplagan. Redaktörer G Gahrton och G Juliusson. Kapitel 20, Myeloiska maligniteter, Kronisk myeloisk leukemi. 2012, Studentlitteratur.

Harrison´s Principles of Internal Medicine. 19th Edition, Editors H Kantarjian and J Cortes. Chapter 133, Chronic Myeloid Leukemia. 2015, McGrawHill.

20. RELEVANTA LÄNKAR

Länkar i första hand avsedda för vårdgivare:

RCC:s nationella webbplats (inkl. information om INCA)

<http://www.cancercentrum.se>

Svenska KML-gruppens webbplats

<http://www.sfhem.se/kml-gruppen>

Nordiska KML-gruppens webbplats

<http://www.ncmlsg.org/>

National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) webbplats

<http://www.nccn.org/>

Via denna kommer man åt NCCN:s KML-riktlinjer som uppdateras flera gånger per år.

European LeukemiaNet

<http://www.leukemia-net.org>

SKL:s webbplats för nationella kvalitetsregister

<http://www.kvalitetsregister.se>

Länkar i första hand avsedda för patienter och närstående:

Blodcancerförbundets webbplats med patientbroschyr och informationsfilmer om KML

<http://www.blodcancerforbundet.se>

Information till unga närstående till patienter med cancer

<http://naracancer.se>

CML advocates webbplats (internationell sammanslutning av patientorganisationer)

<http://www.cmladvocates.net/>

My CML life

<http://www.mycmlife.eu/se/>

Kampen mot leukemi

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

CML survivors

<https://www.facebook.com/groups/2328432818/>

Friends by choice, sisters by blood

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

21. FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER

AP	Accelerated phase (accelererad fas)
ATG	Antithymocytglobulin
BC	Blast crisis (blastkris)
CCyR	Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetiskt svar)
CyR	Cytogenetic Response (cytogenetiskt svar)
CHR	Complete Hematologic Response (komplett hematologiskt svar)
CMV	Cytomegalvirus
CP	Chronic phase (kronisk fas)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FISH	Fluorescent in situ hybridisering
GvL	Graft versus leukemia (transplantat kontra leukemi)
GvHD	Graft versus host disease (transplantat kontra värdreaktion)
HR	Högrisk
IFN	Interferon-alfa
IR	Intermediär-risk
KML	Kronisk myeloisk leukemi
LFS	Leukemia Free Survival (leukemifri överlevnad)
LPK	Leukocytpartikelkoncentration
LR	Lågrisk
MCyR	Major Cytogenetic Response
MMR	Major Molecular Response
MRD	Minimal Residual Disease (minimal kvarvarande sjukdom)
NMDP	National Marrow Donor Program (USA)
OS	Overall survival (totalöverlevnad)
PBSC	Perifera blodstamceller
PCyR	Partiell cytogenetisk respons
PAOD	Perifer arteriell ocklusiv sjukdom
Ph	Philadelphia-kromosom
RICT	Reduced Intensity Conditioning Transplantation (transplantation med konditionering av reducerad intensitet)
RT-PCR	Reverstranskriptas polymeraskedjereaktionen
RT-qPCR	Kvantitativ realtids-RT-PCR
RCC	Regionala cancercentrum
RD	Related Donor (besläktad givare)
SCT	Stamcellstransplantation
SFH	Svensk Förening för Hematologi
TKI	Tyrosinkinasinhibitor (hämmare)
TRM	Transplant Related Mortality (transplantationsrelaterad dödlighet)
URD	Unrelated Donor (obesläktad givare)

BILAGA 1

Tabell 1. Svenska laboratorier som utför RT-qPCR för *BCR-ABL1*p210 och lämnar svar på den internationella skalan, BCR-ABL^{IS}

Laboratorium	Adress	Kontrollgen för IS	Kontaktpersoner
Umeå	Klinisk genetik www.vll.se > Vård & hälsa > Provtagning och labb > För sjukvården > Remisser	<i>ABL1</i>	Irina Golovleva Anna Norberg
Uppsala	Klinisk Genetik www.akademiska.se/sv/Verksamheter/Klinisk-genetik/Fordig-som-remittent/ > Remisser	<i>GUSB</i>	Monica Hermansson
Stockholm Solna	Klinisk Genetik www.karolinska.se/forvardgivare/Karolinska-Universitetslaboratoriet/remisser/	<i>GUSB</i>	Gisela Barbany Anh Nhi Tran
Stockholm Huddinge	Avd. för Klinisk immunologi www.karolinska.se/forvardgivare/Karolinska-Universitetslaboratoriet/remisser/	<i>ABL1</i>	Mehmet Uzunel
Linköping	Klinisk Genetik vardgivarwebb.regionostergotland.se/Startsida/Verksamheter/DC/Laboratoriemedicin/Remisser/	<i>ABL1</i>	Katarina Ellnebo-Svedlund Jon Jonasson
Göteborg	Klinisk Kemi/Sektionen för Genanalys www.kliniskkemi.se > Remisser > Klinisk kemi 4	<i>ABL1</i>	Julia Asp Linda Fogelstrand
Lund	Genetiska kliniken www.skane.se/labmedicin/genetik > remisser	<i>GUSB</i>	Petra Johnels Hans Ehrencrona

Tabell 2. Svenska laboratorier som utför mutationsanalys av *BCR-ABL1*

Laboratorium	Metod	Kontaktpersoner
Uppsala	Sangersekvensering Allelspecifik PCR för T315I	Monica Hermansson
Stockholm Solna	Sangersekvensering	Gisela Barbany Anh Nhi Tran
Göteborg	Sangersekvensering	Julia Asp Linda Fogelstrand

BILAGA 2

1. Definition av molekylär respons vid RT-qPCR för *BCR-ABL1**

A. Internationella skalan, IS

För att man ska kunna jämföra individuella kvantitativa RT-qPCR-resultat för *BCR-ABL1* med publicerade responsnivåer av prognostisk betydelse så tar laboratorierna fram en laboratoriespecifik konversionsfaktor, CF. *BCR-ABL1*-nivån på den internationella skalan anges sedan enligt denna formel:

$$\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \% = (\text{kopieantalet } \textit{BCR-ABL1}) / (\text{kopieantalet kontrollgen}) * 100 * \text{CF}$$

B. Graden av molekylär respons (MR) anges som logaritmisk reduktion från ett värde om 100 % *BCR-ABL*^{IS}. Detta innebär kortfattat:

a. **MR³ (MMR, major molecular response)** är uppnått vid

- detekterbar nivå $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 0,1 \%$.

b. **MR⁴** är uppnått vid

- detekterbar nivå $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 0,01 \%$ eller
- icke detekterbart *BCR-ABL1*
i bägge fallen i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 10 000 eller *GUSB* > 24 000.

c. **MR^{4.5}** är uppnått vid

- detekterbar nivå $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 0,0032 \%$ eller
- icke detekterbart *BCR-ABL1*
i bägge fallen i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 32 000 eller *GUSB* > 77 000.

d. **MR⁵** är uppnått vid

- detekterbar nivå $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 0,001 \%$ eller
- icke detekterbart *BCR-ABL1*
i bägge fallen i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 100 000 eller *GUSB* > 240 000.

* För ytterligare detaljer om kvalitetskrav och svarsrutiner, se publicerade europeiska riktlinjer (23).

2. Definition av cytogenetisk respons vid KML*

Komplett cytogenetisk respons (CCyR)	Ph+ = 0 [▫]
Partiell cytogenetisk respons (PCyR)	Ph+ 1–35 %
”Major” cytogenetisk respons (MCyR)	Ph+ 0–35 % (dvs. partiell + komplett)
”Minor” cytogenetisk respons	Ph+ 36–65 %
Minimal cytogenetisk respons	Ph+ 66–95 %
Ingen cytogenetisk respons	Ph+ > 95 %

* För att kunna utvärdera graden av cytogenetisk respons krävs cytogenetisk analys av 20–30 metafaser från benmärg.

[▫] Om man har fått ett otillräckligt antal analyserbara metafaser så kan FISH ersätta cytogenetisk analys för att ange CCyR. CCyR föreligger om man analyserat minst 200 celler med dual color dual fusion prober vid interfase-FISH, och antalet *BCR-ABL1*-positiva celler understiger laboratoriets gränsvärde (i allmänhet < 1 %). Observera att FISH inte kan ersätta cytogenetisk analys för att ange övriga grader av cytogenetisk respons.



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-11-06.