

Maligne blodsykdommer - handlingsprogram

Nasjonal faglig retningslinje

Først publisert: 27. september 2018
Sist faglig oppdatert: 28. august 2023

KAPITTEL 10

Kronisk myelogen leukemi (KML)

Anbefalinger:

- Ved behandlingsoppstart er det viktig å bestemme et mål for behandlingen, blant annet basert på pasientens alder, komorbiditet og evt fertilitetsønske. TKlene imatinib, nilotinib, dasatinib og bosutinib er førstevalgsbehandling for pasienter med KML (evidensgrad A).
- 2TKlene dasatinib, nilotinib og bosutinib er førstevalg ved imatinib-resistens eller –intoleranse (evidensgrad B). 2TKI induserer varige responser hos noe mindre enn halvparten av pasienter med resistens. Ponatinib, et potent middel som virker på mange punktmutasjoner er et alternativ ved svikt på 2TKI. Mulighet for allo-SCT bør utredes og overveies om andrelinjebehandlingen ikke er optimal (evidensgrad C).
- Diskuter alle nydiagnostiserte pasienter med KML med kolleger ved universitets-sykehus, slik at et oppdatert kontroll- og behandlingsopplegg kan iverk-settes og at pasientene kan få tilbud om deltakelse i studier (evidensgrad C).
- Effekten av TKI med RT-qPCR ved gitte milepæler er prognostisk viktig (se [Gjennomføring av behandling](#), avsnitt "Ruxolitinib (Jakavi®)").
- Langvarig dyp molekylær respons er en forutsetning for seponeringsforsøk for å oppnå behandlingsfri remisjon.
- Ved diagnose/debut i blastfase vil man oftest oppfatte tilstanden som akutt myelogen eller lymfatisk leukemi og behandle etter handlingsprogram for hhv. AML/ALL. Påvises BCR-ABL eller Ph+, bør man i tillegg samtidig gi høydosert TKI (evidensgrad B). Enkelte pasienter med debut i akselerert fase har optimal respons på TKI, resten bør vurderes for stamcelletransplantasjon opp til 70–75 års alder.

Hovedsakelige endringer fra tidligere handlingsprogram:

- Risikoscår: Kun ELTS skal brukes
- Karyotype bestemmes kun ved debut. Respons vurderes med RT-qPCR
- Behandlingssvikt etter 12 måneder og senere defineres som transkriptnivå >1 %, siden dette nivået har best korrelasjon med overlevelse
- Behandlingsfri remisjon (TFR) er et realistisk behandlingsmål for mange pasienter
- Ponatinibs rolle nyanseres

Sist faglig oppdatert: 23. desember 2021

10.1

Bakgrunn

Retningslinjene følger i stor grad anbefalinger fra European LeukemiaNet (ELN) 2020 som bygger på tidligere ELN-anbefalinger (Baccarani et al., 2013; Hochhaus et al., 2020). Det diagnostiseres omtrent 50 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er knapt 1:100 000 og er høyest omkring 60 års alder. Flere enn 90 % av pasientene har et abnormt lite kromosom 22, det såkalte Philadelphia-kromosomet (Ph), som oppstår ved en balansert translokasjon mellom kromosom 9 og 22. Resultatet av trans-lokasjonen er et hybridgen, BCR-ABL, som koder for fusjonsproteinet bcr-abl, med høy tyrosinkinaseaktivitet. Dannelsen av onkogenet BCR-ABL er nødvendig og tilstrekkelig for å utvikle KML.

10.2

Diagnose

Symptomer og kliniske funn

KML er en aktuell diagnose ved leukocytose, trombocytose, splenomegali eller allmennsymp-tomer. Omtrent halvparten diagnostiseres tilfeldig i forbindelse med blodprøvetaking av andre grunner. Symptomer kan mangle eller være uttalte, med slapphet, feber, nattesvette, blød-nings-tendens, vekttap og eventuelt skjelettsmerter og tyngdefornemmelse under venstre kostalbue. Mange pasienter har palpabel milt og lever. Lymfeknutesvulst er sjelden (Wisløff et al., 2014).

Ubehandlet KML gjennomgår vanligvis tre faser, kronisk fase (gjennomsnitt 3–4 år), akselerert fase (1/2–1 år) og blastfase (kort levetid). Progresjon er forbundet med økende behandlings-resistens og symptomer. Laboratiemessig øker antall blaster og basofile granulocytter i peri-fert blod og ofte oppstår behandlingsrelaterte cytopenier. Blastfase er morfologisk og klinisk en akutt leukemi der immunfenotypen kan være lymfoblastisk eller myeloblastisk (lymfoid eller myeloid blastkrise). Median overlevelse er da kort. Enkelte pasienter debuterer i avansert fase.

Diagnostiske prosedyrer

Miltens størrelse vurderes klinisk i antall cm vinkelrett på ribbensbuen til miltpolen. Nesten alle pasientene har leukocytose, oftest 100–300 x10⁹/L. I tidlig fase kan det bare være lett venstre-for-skyv-ning i blodutstryket, med vanligvis sees metamyelocytter, myelocytter og enkelte promyelo-cytter og myeloblaster. Kjerneholdige

erytrocytter er vanlig. Basofile granulo-cytter er nesten alltid økt. Eosinofile granulocytter og monocytter er som regel også økt i an-tall, mens lymfo-cyttallet er normalt. Lett dysplasi er ikke uvanlig. Prosent blaster, eosinofile og basofile granulo-cytter i perifert blod skal registreres fordi det har prognostisk betydning. Ca. 50 % av pasientene har trombocytose, som kan være isolert, og derfor gjør det nødvendig å utelukke KML i utredning av trombocytoser suspekt på MPN. Anemi er vanlig og kan være uttalt. Forandring-ene i blodutstryket er vanligvis diagnostiske. Beinmargen er hyper-cellulær og dominert av venstreforskjøvet myelopoese, men blasttall over 5 % er sjeldent i kronisk fase. I biopsi-materiale sees det ofte megakaryocythyperplasi og av og til fibrose. Dry tap er ikke uvanlig.

Beinmarg sendes til cytogenetisk analyse («G-banding», karyotypering) og perifert blod til molekylærgenetisk undersøkelse på hybridgenet BCR-ABL med polymerasekjedereaksjon (PCR).

Kvalitativ BCR-ABL-PCR påviser p 210/major BCR-ABL1 fusjoner (varianter av e13a2 og e14a2) som forekommer i 95 % av KML tilfellene. I sjeldne tilfeller kan det foreligge «kryptiske» BCR-ABL gener (dvs usynlige ved cytogenetisk undersøkelse) som ikke fanges opp av rutine PCR testen. Passer det kliniske bildet godt med KML, men cytogenetisk us og PCR er negative, bør man i tillegg rekvirere BCR-ABL fluorescerende in situ-hybridiserings (FISH) analyse for å finne uvanlige fusjoner. Dersom positiv FISH test, kan man eventuelt identifisere BCR-ABL translokasjons-genets variant (e1a2, e6a2, e8a2, e13a3 eller e14a3) ved mer målrettet PCR undersøkelse. e1a2 er vanligst ved Ph+ ALL og er sjeldent ved KML.

Kvantitativ BCR-ABL PCR (RT-qPCR) benyttes til «measurable residual disease» (MRD) oppfølging av pasienter ved behandling med tyrosinkinasehemmere (TKI) og etter allo-SCT (Cross et al., 2012; Hochhaus et al., 2009). Mutasjoner i BCR-ABL kan forårsake behandlingsresistens og kan detekteres med sekvensering.

Supplerende utredning i spesielle tilfeller

Beinmargsbiopsi: Kun ved dry tap

Immunfenotyping (beinmarg/blod): Kun ved blastfase (lymfoid vs myeloid).

Minimumsutredning

- Anamnese: B-symptomer? Blødning? Plager fra milt? Skjelettsmerter?
- Klinisk undersøkelse: Splenomegali (målt i cm vinkelrett på arcus)? Ekstramedullær sykdom?
- Blodprøver: Hemoglobin, hvite, trombocytter, manuell diff, RT-qPCR for BCR-ABL analyse
- Beinmargaspirat: Morfologisk vurdering + cytogenetisk undersøkelse (G-båndsanalyse)
- Risikostratifisere: Beregne ELTS skår https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/
- Melding til Kreftregisteret via KREMT
- Studie? Kontakt universitetssykehus

10.3

Prognose og risikofaktorer for sykdomsprogresjon

Alder, miltstørrelse platetall, prosentandel basofile, eosinofile og myeloblaster i perifert blod har prognostisk betydning og danner grunnlag for forskjellige skåringssystemer for pasientens risiko for sykdomsprogresjon. Sokal og ELTS skår anses å være best egnet ved TKI-behandling og brukes mest. ELTS angir risiko for død av KML og skal i første rekke benyttes. Sokal er lagt til side fordi mange pasienter med høy risiko allikevel har god behandlingsrespons. Behandlings-responsen er allikevel den mest prediktive prognostiske faktor; Også

pasienter med høy risiko-skår og optimal respons har gode langtidsresultater (Hughes et al., 2010). Noen cytogenetiske tilleggs-abnorm-i-teter til Ph er forbundet med dårligere prognose (Fabarius et al., 2011). Også i KML er det funnet tilleggsmutasjoner kjent fra MDS og klonal hematopoese (CHIP) (Branford et al., 2019) og slike mutasjoner er til en viss grad assosiert med behandlingsresistens og forekommer ofte ved blastkrise. Myeloid mutasjons-panel undersøkelse er allikevel ikke anbefalt i klinisk praksis.

Definisjoner

Definisjoner

WHO	European LeukemiaNet (ELN)
Kronisk fase (CP, chronic phase)	
Blaster i benmarg <10 %. Ingen av kriteriene for AP/BC angitt under.	Blaster i benmarg <15 %. Ingen av kriteriene for AP/BC angitt under.
Akselerert fase (AP, accelerated phase)	
Blaster i blod eller benmarg 10–19 %. Basofile i blod ≥ 20 %. Persisterende trombocytopeni (<100) ikke relatert til behandling. Nyttillkomne cytogenetiske avvik under behandling. Trombocytose (>1 000) som ikke responderer på behandling. Økede miltstørrelse og stigende leukocytter som ikke responderer på behandling.	Blaster i blod eller benmarg 15–29 %. Basofile i blod ≥ 20 %. Persisterende trombocytopeni (<100) ikke relatert til behandling. Nyttillkomne cytogenetiske avvik under behandling. Blaster pluss promyelocytter i blod eller benmarg >30 %, med blaster <30 %.
Blastkrise (BP, blast phase)	
Blaster i blod eller benmarg ≥ 20 %. Extramedullær blastproliferasjon (ikke i milten). Store foci eller aggregater av blaster i marginen.	Blaster i blod eller benmarg ≥ 30 %. Extramedullær blastproliferasjon (ikke i milten).

Vi velger å benytte ELN-kriteriene fordi disse er anvendt framfor WHO-kriteriene i de fleste publiserte studiene som vurderer behandlingseffekter av TKI.

Hematologisk respons (HR) forutsetter Hb >11 g/dl, leukocytter innenfor referanseområdet med <5 % metamyelocytter og stavkjernede nøytrofile granulocytter, ingen blaster i blod, normalt blodplattell, ikke palpabel milt.

Cytogenetisk respons (CgR) kan være komplett (0 % Ph positive metafaser, CCgR), partiell (1–35 % Ph positive metafaser, PCgR) eller minor (36–65 % Ph positive metafaser, mCgR). Begrepet «major» cytogenetisk respons (MCgR) omfatter både komplett og partiell respons. Ved RT-qPCR motsvarer CCgR ca. 1 % og 35 % Ph+ metafaser ca. 10 %. I ELN 2020 retningslinjer erstattes nå karyotypering som responsparameter med RT-qPCR, men veldig stor del av KML-litteraturen er basert på cytogenetisk respons. Tilleggsavvik i karyotype er en del av risiko-vurderingen ved diagnose og ved behandlingssvikt. Karyotypering skal gjøres ved diagnose og ved behandlingssvikt.

Molekylær respons (MR): Måling av RT-qPCR for BCR-ABL-transkriptet må brukes for høy-sensitiv kvantifisering av målbar restsykdom (MRD). Svaret angis som antall BCR-ABL transkripter dividert med antall transkripter av et kontrollgen (ved OUS lab. er det GUS) uttrykt som prosent. Det understrekes at utgangspunktet (100 %) ikke er den enkelte pasients diagnose-verdi, men gjennomsnittet av en standardpopulasjon og uttrykkes på en internasjonal skala (IS), slik at resultater verden over skal bli

sammenlignbare (Cross et al., 2012). Det er en forutsetning for klinisk bruk av analysesvar at laboratoriet deltar i internasjonale kvalitetskontroller med akseptable resultater. Begrepet «major molekylær remisjon» (MMR) benyttes dersom mengden transkript er redusert med 3 log (tilsvarende >1000 ganger reduksjon) tilsvarer <0,10 % og *omtales heretter som MR3*. Ved MR3 på TKI behandling, er sjansen for progresjon svært lav.

Begrepet komplett molekylær remisjon (CMR) kreves at man ikke kan påvise transkript over-hodet. Begrepet er forlatt, fordi sensitiviteten i prøven angir hvor negativ en negativ prøve er, og derigjennom reflekteres responsdypet. Begrepene MR4 <=0,01 %, MR 4.5<=0,0032 % og MR 5<=0,001 % er mer presise og alle disse responsnivåene aksepteres som dyp molekylær respons (DMR), som er godt korrelert med muligheten for varig TFR.

BCR-ABL mutasjonsanalyse: Resistens mot TKI kan skyldes amplifisering eller punktmutasjoner i BCR-ABL genen. Relevante punkt-mutasjoner fører til utbytte av enkelt-aminosyrer, og slike molekylendringer resulterer i opphevet eller lavere affinitet av bindingen mellom TKI og bcr-abl.

- Det anbefales at klinikeren bestiller mutasjonsanalyse ved stigning av BCR-ABL-transkript med mere enn 5 ganger tidligere nivå (forutsatt at pasienten har transkriptnivå >0,1 % (evidensgrad D)).

Denne analysen kan etterbestilles på telefon og utføres i samme prøvemateriale som ble tatt til RT-qPCR for BCR-ABL. Ved funn av punktmutasjoner som gir TKI-resistens, se [Førstelinjehandling i kronisk fase](#), avsnitt "2TKI (dasatinib, nilotinib og bosutinib) i 1. linje".

10.4

Førstelinjehandling i kronisk fase

Strategi ved debut

- Alle pasienter med nydiagnostisert KML bør diskuteres med universitets-sykehus, for å lage en individuell behandlingsplan og gi tilbud om studie-inkludering (evidensgrad D).
- Hvilket mål skal oppnås: Overlevelse med god livskvalitet? behandlingfri remisjon?
- Behandling med TKI bør startes når diagnosen er sikker, selv om pasienten ikke har symptomer (evidensgrad A). Det er i hovedsak to strategier for TKI-behandling.
 - 1) Imatinib fra start og raskt bytte ved dårlig respons (gjelder flertallet av pasienter).
 - 2) Dasatinib, Nilotinib eller Bosutinib for å oppnå dyp respons raskt. Pasientpreferanse, bivirkningsprofil og komorbiditet er viktig for valg av strategi.

Selv pasienter med kort forventet overlevelse uavhengig av leukemien, behandles med TKI, oftest er imatinib mest aktuelt, evt Hydroxyurea (HU)). Dersom det er indikasjon for å starte behandling før diagnosen er bekreftet (leukostase, kraftig trombocytose), kan man velge å starte med HU. HU kan også gis parallelt med TKI initialt om det er behov for å redusere celletallet raskt (dosering se under). Ved start av leukemibehandling oppfordres pasienten til rikelig væskeinntak som tumorlyse-profylakse.

Målet med behandlingen er først og fremst å hindre progresjon av sykdommen og å opprett-holde god livskvalitet med langtids overlevelse. Seponering av TKI med nøye oppfølging hos pasienter med spesifisert god respons er nå del av standardoppfølgingen av KML (Mahon et al., 2010). Gir man 2TKI ved diagnose, vil flere oppnå dypere responser raskt og det er rimelig å regne med at denne strategien vil øke andelen pasienter

som på sikt kan avslutte behandlingen uten tilbake-fall. Denne strategien er mest interessant for yngre pasienter, særlig unge kvinner med evt barneønske. Uavhengig av TKI-valg ved diagnose, vil allikevel de fleste pasienter måtte behandles livslangt med TKI.

Imatinib

Fusjonsproteinet bcr-abl er en konstitutivt aktiv tyrosinkinase som fosforylerer en rekke substrater involvert i KML-cellers vekst, differensiering og apoptose. Hemming av bcr-abl griper i motsetning til cytostatika og interferon (IFN), direkte inn i sykdommens årsak. Den best utprøvde hemmeren er imatinib. Den har revolusjonert behandlingen av KML, tolereres godt og er godt dokumentert førstelinje-behandling (evidensgrad A) (Hochhaus et al., 2009). Ikke alle pasienter har optimal behandlingsrespons, en tredjedel vil trenge annen behandling i et 5-års perspektiv, grunnet resistens eller intoleranse/ bivirkninger (de Lavallade et al., 2008; Hochhaus et al., 2009). Imatinib er registrert i Norge til behandling av voksne pasienter med Ph+ og / eller BCR-ABL-positiv KML i alle sykdomsfaser og er generisk legemiddel. Anbefalt dose er 400 mg/dag i kronisk fase. Høyere initialdose enn 400 mg gir raskere tidlige responser i kronisk fase, men andelen gode respondere blir like i gruppene med tiden.

2TKI (dasatinib, nilotinib og bosutinib) i 1. linje

Effekt og bivirkninger av både dasatinib nilotinib og bosutinib er sammenlignet med imatinib ved nydiagnostisert KML i kronisk fase (Cortes et al., 2018a; Kantarjian et al., 2012a). Alle midler gir raskere og dypere responser enn imatinib, molekylært og cytogenetisk. 2TKI øker andel pasienter med udetekterbar sykdom. Dette kan være et poeng hos pasienter med høyrisiko sykdom, eller yngre pasienter der behandlingsfri remisjon (TFR) er et viktig mål. Spesielt unge kvinner med fertilitetsønske er gode kandidater for å få 2TKI fremfor imatinib for å ha størst mulig sjans til å gjennomføre graviditet i TFR. Det er ingen sikker overlevelsesforskjell sammenliknet med imatinib, men litt færre progresjoner til avansert fase (ca. 1–2 % mot ca. 4 % første år). Alle midler er godkjent av Statens legemiddelverk til bruk i første linje. Alle medikamentene har noen mulig alvorligere bivirkninger (se avsnitt under). Man står altså relativt fritt (evidensgrad A) i valg av behandling i 1. linje med dasatinib, imatinib, nilotinib og bosutinib, men imatinib er fortsatt meget effektivt, sikkert og velkjent for hematologene

Om pris for legemidler: TKI forskrives på H-resept. Imatinib er generisk og er det kostnads-effektive alternativet. I siste anbudsrunde var «Imatinib Accord» rimeligst og foretrukket. Forskrivere skal være oppmerksom på at det ved H-resept ikke finnes noen ordning for utlevering av billigste alternativ, slik at man må skrive resepten på det eksakte preparatet man mener at pasienten skal ha. Prisene på imatinib-generika varierer betydelig. Apotekene tjener bedre på å utlevere dyrere varianter. Bare spesielle grunner må foreligge for å velge annet enn rimeligste alternativ. Sannsynligvis endres vilkårene ved neste anbud og foreløpig må den enkelte lege følge med på prislister og endre til billigste variant. Som eksempel kan nevnes at en produsent har vunnet anbudet det ene året for ved neste å øke prisen 10–20 ganger og håper nok på at legene skal glemme å bytte. Foreløpig er nilotinib, bosutinib og dasatinib betydelig dyrere med priser over 400.000/år. Dasatinib er også generisk men har foreløpig med samme pris som originalpreparatet.

Nilotinib (Tasigna[®], Novartis): Nilotinib er registrert på indikasjonen KML i alle faser med imatinib intoleranse eller resistens, og også godkjent som førstelinjebehandling av KML i kronisk fase i dosen 300 mg x 2 (Cortes et al., 2018a).

Dasatinib. (Sprycel[®], Bristol-Myers Squibb): Dasatinib er registrert på indikasjonen KML i alle faser Dasatinib er ca. 300 ganger mer potent enn imatinib og er effektivt in vitro ved langt de fleste mutasjoner assosiert med imatinibresistens unntatt T315I, F317L og V299L. Dasatinib hemmer i tillegg til abl også flere kinaser i

src-familien, samt TEC-kinaser, c-kit og PDGFR. Dasatinib doseres i kronisk fase 100 mg x 1, i akselerert fase og blastfase 140 mg x 1. Erfaringsmessig finnes noen pasienter som har vanskelig for å tåle 100 mg daglig over lang tid, men som kan ha meget god effekt av lavere dose, f.eks 50–70 mg x1.

Bosutinib. (Bosulif, Pfizer): Godkjent i første linje av EMA. Litt raskere respons enn imatinib. Virksom ved mange imatinib-mutasjoner. Mindre tendens til pleuraeffusjon enn dasatinib til tross for at Bosutinib hemmer to av Src-kinasene. Doseres 400 mg daglig i kronisk fase og 500 mgx1 i avansert fase. I likhet med dasatinib finnes mange pasienter med god effekt på lavere dosenivå. Høye transaminaser kan forekomme hos en betydelig andel av pasientene

Respons og monitorering

- Effekten av TKI ved gitte tidspunkter (milepæler) er prognostisk viktig. Følg hematologiske tellinger og biokjemi for overvåkning av organfunksjoner til stabil hematologisk respons. Erfaringsmessig er det vanligst med myelo-sup-pre-sjon i 2. eller 3. behandlings måned. Støtte-behandling med G-CSF, evt TPO og/eller transfusjoner bør foretrekkes fremfor dosereduksjon.
- RT-qPCR måles i perifert blod hver 3. måned til bekreftet (stabil) MR3, deretter hver 6. måned. Dersom pasienten ikke har oppnådd 10 % BCR-ABL på 3 månederskontrollen skal man gjenta prøven raskest mulig. Se tabell 10.1 for skille på «advarsel» eller «svikt».
- Kinetikken i responsen etter 3, 6, 12 måneder og deretter, danner grunnlag for å kategorisere pasientens behandlingsrespons som «optimal», «advarsel» eller «svikt». Kravene til responskinetikken gjelder uavhengig av hvilken TKI som benyttes i første linje.
- MR2 (<1 %) oppfattes best korrelert til overlevelse, og MR3 (<0,1 %) oppfattes som trygg havn med leveutsikter som gjennomsnittsbefolkningen.

Tabell 10.1 Monitorering av førstelinjebehandling

Adaptert fra ELNs retningslinjer 2020. Tabellen gjelder første og andre linjes behandling i kronisk og akselerert fase med alle TKI godkjent for førstelinjebehandling.

Tabell 10.1 Monitorering av førstelinjebehandling

Tid	Optimal	Advarsel	Svikt
Diagnose		Høyrisiko cytogenetiske tilleggsavvik + ELTS HR	
3 mnd	MR ≤10 %	MR >10 % (gjentas raskt)	MR >10 % (bekreftet)
6 mnd	MR: ≤1 %	MR: >1–10 %	MR >10 %
12 mnd	MR <0.1 %	MR >0.1–1 %	MR >1 %
Ved alle senere tidspunkter	MR <0.1 %*	Tap av respons dvs MR >0,1 %	MR >1 %, Cytogenetiske tilleggsavvik i Ph+ klon Resistensmutasjoner

- MR = molekylær respons målt med RT-qPCR
- Høyrisiko kromosomavvik: Trisomi 8; isokromosom 17 dvs. i(17)(q10); trisomi 19; og ulike varianter av øket antall BCR-ABL-kopier som: Ph duplikasjon, +der(22)t(9;22)(q34;q11) og

ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) Se ref (Fabarius et al., 2011). Translokasjoner som involverer tre kromosomer og gir opphav til BCR-ABL eller tap av et Y-kromosom har ikke prognostisk betydning ved TKI behandling.

- Ethvert tap av tidligere respons er et varsel om resistens som må overvåkes nøye inkludert vurdering a mutasjonsanalyse (se under). Som regel bør responskategorien baseres på mere enn ett analyseresultat før det gjøres endringer i behandlingen.
- Som erstatning for karyotypering som responsevaluering (se forrige handlingsprogram) innføres repetert måling av RT-qPCR så snart som mulig dersom man på måned 3 ikke har 10 % eller bedre. Er det >10 % på repetert måling byttes til annen TKI (definert svikt) Karyotypering kan i denne situasjonen gi tilleggsinformasjon med tilleggsavvik av prognostisk betydning selv om slikt forekommer ganske sjeldent.

* Optimal respons for pasienter som vil oppnå TFR er alltid MR4 eller bedre

«Svikt» betyr at valgt TKI bør byttes til annen TKI samtidig som man gjør mutasjonsanalyse, karyotypering og overveier mulighet for allo-SCT med vevstyping av potensielle donores ev søknad til den nasjonale transplantasjonsgruppen.

«Advarsel» betyr at pasienten sannsynligvis har nytte av å bruke den valgte TKI, men kan ha dårligere prognose enn en pasient med «optimal respons». Følges nøye med tanke på tegn til «svikt» og responstap. Oppfølgingen bør skje med kortere intervaller

«Optimal» betyr at det ikke er fordeler med endring av behandlingen

Compliance: Det er nå godt dokumentert at heller ikke KML-pasienter alltid tar foreskrevet medisindose. Redusert compliance angis som en av de hyppigste årsakene til at responsene på imatinibbehandling ikke er optimal (Marin et al., 2010). Ofte er det lavgradige bivirkninger som gjør at pasienter tar behandlingspauser. Overvei skifte av TKI for å bedre compliance. Nilotinib må tas på fastende mage, hvilket kan oppleves som besværlig av enkelte pasienter. Imatinib og Bosutinib tas med stort måltid.

Resistens: Manglende hematologisk eller molekylær respons etter oppstart av TKI er meget sjeldent, mens for treg cytogenetisk respons er mer vanlig. Vanligere opptrer resistens ved at tidligere ervervet respons (hematologisk, CgR eller MR) går tapt unntatt ved compliance-problemer.

Årsakene til TKI-resistens er flere (Apperley, 2007). Punktmutasjoner i BCR-ABLs kinasedomene, amplifi-sering av BCR-ABL genet, økt transkripsjonsaktivitet, farmakokinetiske faktorer, redusert influx av imatinib (polymorfismer i organisk kation transporter (OCT-1), økt efflux gjennom multi drug resistenspumpen MDR1 / P-glycoprotein og klonal evolusjon i Ph+ klon er assosiert med resistens. De andre TKIene er mindre avhengige av membranpumper og færre ABL-mutasjoner gir resistens. Andre resistensmekanismer enn punktmutasjoner er ikke godt kartlagt Punkt-muta-sjoner utgjør den viktigste resistensmekanismen vi kan påvirke med behandling

10.5

Håndtering og vurdering av kategoriene «Svikt» og «Advarsel»

- Compliance. Diskuter bivirkninger og medikamentrutiner med pasienten.
- ABL-mutasjonsanalyse/ karyotypering.
- Farmakokinetiske faktorer / interaksjoner.

- Tettere monitorering.
- Skifte TKI (se avsnittet Valg av 2TKI)
- Evt doseøkning

Primær- eller sekundær «svikt»: Indikasjon for å skifte behandling

- Behandling skiftes til hvilken som helst 2TKI dersom første valg var imatinib eller en annen 2TKI dersom førstevalg var dasatinib eller nilotinib. (evidensgrad B). Ta hensyn til evt mutasjoner og evt komorbiditet (Soverini et al., 2011) (se kapittel [Førstelinjebehandling i kronisk fase](#), avsnitt "2TKI (dasatinib, nilotinib og bosutinib) i 1. linje". Når man har prøvd to 2TKler er sjansene for meningsfull respons relativt små, kanskje 15-20 % (Hochhaus et al., 2020). Ponatinib gir noe høyere responser, men denne fordelingen må veies mot risiko for atheroskleroseassosierte hendelser som potensielt kan gi permanent organskade. I kronisk sykdomsfase er det i retrospektive analyser bedre overlevelse med Ponatinib enn allo-SCT og individuelle avveieringer bør vurderes i samråd med transplantasjonsekspert. Ved resistens i 3. til 4. behandlingslinje er BCR-ABL <1 % et akseptabelt responsnivå.
- Allo-SCT (evidensgrad B) er høyaktuelt dersom respons på 2. linjes behandling eller ponatinib er utilfredsstillende
- Utprøvende behandling i studie.
- Palliativ behandling

Håndtering av punktmutasjoner som gir TKI-resistens

Punktmutasjoner i genet som koder for den ATP-bindende lommen i abl kan føre til TKI-resistens. Det er nå over 100 slike ABL-mutasjoner beskrevet (Soverini et al., 2011). De klinisk relevante mutasjonene fører til bytting av aminosyrer som enten sterisk hindrer TKI-binding (f.eks T315I) eller påvirker bcr-abl konformasjon slik at TKI ikke kan binde. Dasatinib, nilotinib og bosutinib har mindre krav til konformasjonen av bcr-abl enn imatinib. Derfor er det færre mutasjoner som gir resistens mot 2TKlene. Ponatinib er utviklet for å hemme T315I, som alle andre midler er ineffektive mot. Ponatinib virker godt på T315I men også en rekke andre mutasjoner eller andre resistensmekanismer. ABL-mutasjoner er ansvarlige for imatinibresistens i ca. 40 % av tilfellene av behandlingssvikt. De er uvanlige i tidlig kronisk fase, men forekomsten øker med utvikling av sykdommen, sannsynligvis som en manifestasjon av genetisk instabilitet. In vitro data for de forskjellige TKlers effekt ved gitte mutasjoner korrelerer brukbart med klinisk effekt og kan veilede i valg av neste TKI (Soverini et al., 2011). Se tabell i ELNs behandlingsanbefaling fra 2013 (Baccarani et al., 2013). Funn av p-loop ABL mutasjon (aminosyre 248–255) under imatinibbehandling er assosiert med utvikling av blastfase om man ikke skifter behandling. Generelt anbefales det å prøve dasatinib om det foreligger andre mutasjoner enn T315I, F317L eller V299L. Nilotinib vil oftest ikke virke om det foreligger bytting av aminosyre i posisjon 248–255, 315 eller 359. Ved mutasjon bør man alltid vurdere og evt utrede mulighetene for allo-SCT. Påvises mutasjon T315I skal man benytte ponatinib med hensyn til god aterotrombo-profylakse (Cortes et al., 2018b). Alternativer ellers er asciminib og pegylert interferon.

Takling av intoleranse for TKI

Hematologisk toksisitet (gjelder alle TKI)

Hematologisk toksisitet er hyppig ved TKI-behandling, antagelig forårsaket av hemming av den bcr-abl-drevne hematopoiesen, og at det følger med tid å gjenreise Ph-negativ, frisk hemato-poese. Toleransegrensene for

granulo- og trombocytopeni må ses i forhold til totalrisiko og varighet av cytopeni. Opprettholdelse av doseintensitet uten doseopphold er viktig for et godt resultat. Under forutsetning av tett oppfølging i denne fasen, mener vi at doseintensiteten bør opprettholdes så lenge granulocytallet er over $0.5 \times 10^9/L$ og trombocytallet ikke faller under $30 \times 10^9/L$. Kinetikken i fallet av blodlegemer er erfaringsmessig viktig, slik at raske fall ofte vil gi dypere nadir enn langsomme fall. G-CSF / transfusjoner/ TPO-agonister aktuelt (evidens-grad D). Dersom støttebehandling er nødvendig over lang tid, er det grunn til å reevaluere behandlingsopplegget ved å vurdere dosereduksjon eller bytte til annen TKI ved alvorlige eller mindre alvorlige men langtrukne bivirkninger. Nilotinib har mindre hematologisk toksisitet enn imatinib, bosutinib og dasatinib noe mer. Anbefalt minimal dose imatinib er 300 mg daglig. Minimal dose er mer usikkert for 2TKIer der doser ned til 200–400 mg x1 (nilotinib) 200 mg x1 (bosutinib) og 20–40 mg x1 (dasatinib) har fått pasienter gjennom cytopenifasen. Så lenge man monitorerer er det et visst spillerom.

Ikke-hematologisk toksisitet

Imatinib: Tablettene tas til maten (gjærne største måltid) for å unngå kvalme. Det er relativt få alvorlige bivirkninger. Fatal levernekrose er rapportert og gjør at hepatotoksisk medikasjon inkludert paracetamol, må brukes med forsiktighet. Imidlertid er et stort antall bivirkninger som kvalme, muskelkramper, hodepine, myalgi, artralgi, og utslett beskrevet. Enkelte tilfeller av alvorlig ødemtendens (lungeødem, pleuravæske, ascites, betydelig vektoppgang) har vært observert. Aktiv symptomatisk behandling av smerter (analgetika), perifere ødemer (diuretika, væskerestriksjon), kramper (tøyninger), utslett (lokale eller systemiske steroider), diaré (antidiarrhotika) og kvalme (tas med mat, Afipran) er aktuelt (evidensgrad D). For praktisk håndtering av imatinibbivirkninger og interaksjoner, se Felleskatalogen og (Steegmann et al., 2016).

Nilotinib: Pasientene tåler ofte nilotinib subjektivt bedre enn imatinib. Leveraffeksjon, biokjemisk pankreatitt og stigning av bilirubin hos pasienter med Gilbert genotype er ikke uvanlig (Cortes et al., 2018a). Hudbivirkninger er vanlige. Forverring av diabetes og hyperkolesterolemi er rapportert. Akselerert aterosklerose (underekstremiteter, slag, angina og hjerteinfarkt) er beskrevet hos en mindre andel nilotinibbehandlede pasienter og gir grunn til bekymring i forhold til langtids behandling. Pasienter med diabetes, hypertensjon, røykere og med manifest aterosklerose er sannsynligvis mer predisponert. Alder er sannsynligvis viktig. God behandling av diabetes, hypertensjon, aterosklerosemanifestasjoner og røykestopp er logisk å tilby. Veiing av nytte mot risiko i forhold til pasientens kliniske situasjon må gjøres. Nilotinib-dosen bør være 300 mg x 2, men ved dårlig respons kan dosen økes til 400 mg x2. Denne høyeste dosen gir en tydelig økning av risiko for slike ikke-reversible bivirkninger.

Dasatinib: Pasientene tåler ofte dasatinib subjektivt bedre enn imatinib. Dasatinib kan et pleuropulmonalt syndrom med immunaktivering som kan gi pleuravæske, perikardvæske, lungeinfiltrater og dyspné hos så mange som 20 % av pasientene i et treårs perspektiv (Kantarjian et al., 2012a). Høyere alder, hjerte-lungesykdom og pasienter med autoimmune sykdommer synes å være predisponert. Pleuratapping kan bli nødvendig, men syndromet er ofte følsomt for behandlings-pause og steroider. Tegn på væskeretensjon og lungesyntomer bør tas alvorlig og raskt utredes med røntgen eller CT thorax. Dasatinib-assosiert lymfocytær serositt (oftest pleuritt) er assosiert med god antileukemisk respons. Man kan ofte tåle noen ukers pause i behandlingen uten vesentlig responstap. Det er også beskrevet tilfeller av reversibel økning av lunge-arterietrykket (pulmonal arteriell hypertensjon, PAH). Dersom pasienter har dyspné, bør man utelukke pleuritt og utrede mht PAH med ekkokardiografi eller invasiv trykkmåling. Endelig er kolitt og GI-blødning hyppigere enn ved andre TKIer.

Bosutinib: Bosutinib gir ofte gastrointestinale ubehag med kvalme og diaré, evt brekninger (Cortes et al., 2012). Disse er ofte overgående og kortvarige, men kan være kraftige. Med forsiktig dosering og symptomatisk behandling kan de fleste pasienter fortsette. Leveraffeksjon er vanlig med bosutinib og må følges opp med blodprøver. Dose 400 mg daglig med mat. Mange velger nå å gjøre en gradvis opptrapping fra 200 mg x1 til 400 mg x1 etter toleranse i løpet av noen uker. Mange pasienter har utmerket antileukemisk respons på 300 mg daglig. Gi høyeste tolerable dose

Ponatinib: Ponatinib gir i likhet med nilotinib, men mer uttalt, atherosklerotiske hendelser som angina, hjerteinfarkt, TIA, hjerneslag og perifere arterielle okklusjoner som kan gi sekvele. Stigning av lever- og pancreas-enzymmer er heller ikke uvanlig (Cortes et al., 2018b). Mange pasienter utvikler hypertoni (ofte behov for flere blodtrykksmidler), diabetes og hyperlipidemi. Dette bør helt klart monitoreres og behandles proaktivt (evidensgrad D). Nylig ble foreløpige data av OPTIC-studien forevist på EHA-møtet 2020. Her ble pasientene satt på ulike start-doser. Konklusjonen er at man bør starte med 45 mg daglig og dersom god respons (MR<1 %) reduseres til 15 mg under fortsatt nøye observasjon (Cortes et al., 2020). Ponatinib er det mest potente KML-medikamentet vi har og er det eneste virksomme og godkjente middelet ved mutasjon T315I.

Valg av TKI i annen linje

Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellom 2TKIer ved imatinibresistens eller intoleranse. Basert på 2 års resultater fra fase II studier (Cortes et al., 2018a; Cortes et al., 2012; Cortes et al., 2018b) synes effekten av medikamentene nærmest ekvivalente og det er rimelig å regne med at man ved imatinibresistens eller intoleranse vil kunne reindusere en varig CCyR hos ca. 40–50 % av pasientene i denne situasjonen.

Dersom pasienten har vært resistent mot 2TKI, er det lav sjanse (ca. 20 %) for akseptabel respons ved å bytte til annen 2TKI. Ved intoleranse er sjansen for repons adskillig bedre. Valg basert på forekomst av resistensmutasjoner, bivirkningsprofil, komorbiditet og compliance. Familiedonorsituasjonen bør kartlegges allerede ved behov for annenlinjebehandling hos pasienter med resistens mot 2TKI.

10.6

Fertilitet og amming

- TKIer er teratogene, embryotoksiske og gjenfinnes i brystmelk. Medikamentene er kontraindisert under graviditet og ved amming (evidensgrad D).
- Interferonbehandling er et alternativ ved graviditet (evidensgrad D).

Enkelte pasienter har gjennomført graviditet etter å ha seponert TKI. Velinformerte pasienter med god respons på TKI (helst minst MR4 i 2 år) kan være kandidater. Dette bør nøye diskuteres med erfarne kolleger. Det er ikke rapportert noen sikker overhyppighet av misdannelser der far er imatinibbehandlet (evidensgrad C) (Abruzzese et al., 2020). Organogenesen foregår i 1. trimester og denne perioden antas å være mest kritisk for misdannelser. TKI-behandling i 3. trimester kan diskuteres dersom rask økning av leukemien. Se referansen for en fin gjennomgang av problemstillinger, også om KML-diagnosen stilles i graviditeten.

10.7

Allogen stamcelletransplantasjon

Allo-SCT er det eneste dokumenterte kurative behandlingsalternativ for KML, men er forbundet med prosedyrerelatert morbiditet og mortalitet samt en ikke ubetydelig risiko for sene tilbakefall. Det er så langt ikke sikre holdepunkter for at forutgående imatinibbehandling påvirker resultatene av allo-SCT (evidensgrad C). Forutsatt vedvarende kronisk fase etter svikt på imatinib og lav EBMT-score (Gratwohl et al., 2009) (se kapittel [Akutt myelogen leukemi \(AML\)](#)) er resultatene gode (Saussele et al., 2010). De gode resultatene med imatinib har fortrengt allo-SCT som førstelinjebehandling ved KML i kronisk fase.

- Allo-SCT bør alltid overveies som ved svikt på 2TKI (evidensgrad C).
-

10.8

Behandling av akselerert fase

- Ved diagnose/ debut i akselerert fase gis 2TKI (evidensgrad C).
 - Rekvirer ABL-mutasjonsanalyse primært.
 - Pasienter under 70–75 år med stamcelledonor kan være aktuelle for allo-SCT helst etter induksjon av remisjon / kronisk fase (evidensgrad C).
 - Dersom pasienten iflg [tabell 10.1](#) responderer «optimalt», kan allo-SCT avventes under forutsetning av god monitorering (evidensgrad C).
-

10.9

Behandling av blastfase

- Ved diagnose/debut i blastfase vil man oftest oppfatte tilstanden som akutt mye-logen eller lymfatisk leukemi og behandle etter handlingsprogram for hhv. AML/ALL. Påvises BCR-ABL eller Ph+, bør man i tillegg samtidig gi høydose imatinib, dvs 600–800 mg daglig eller 2TKI (evidensgrad C). Dasatinib penetrerer blod-hjerne-barrieren, noe som kan være et fortrinn i blastfase. Nilotinib er ikke formelt godkjent for behandling i blastfase, men har omtrent like god effekt som dasatinib. Data på ponatinib i kombinasjon med hyper-CVAD er lovende.
- Ved utvikling av blastkrise under imatinib-behandling gis Ponatinib (TKI behandlingen kan justeres avhengig av ABL mutasjonsstatus og risiko for CNS affeksjon) evt kombinert med konvensjonell induksjonsbehandling for akutt leukemi basert på mutasjonsstatus og immunfenotype (evidensgrad C).

Det er viktig å skille mellom myeloid og lymfatisk blastfase, ved vanlig mikroskopi supplert med immunfenotyping. Myeloid blastfase er hyppigere enn lymfoid (ca. 70 % vs 30 %). All annen behandling enn transplantasjon har kort tidshorison, men ved lymfoid blastkrise kan man ved oppnådd remisjon kombinere TKI (lovende data med ponatinib, blinatumumab og hyper-CVAD, men også annen mild vedlikeholdsbehandling som steroider, vinkristin, metotrexat, merkapto-purin eller asparaginase (f.eks POMP eller OPAL som er beskrevet i ALL-programmet i palliativ/ transplantasjonsforberedende hensikt) (Jabbour et al., 2015; Sasaki et al., 2016). Allo-SCT forutsetter at ny kronisk fase kan oppnås, donor finnes og at det ikke foreligger absolutte kontraindikasjoner. Transplantasjon i blastkrise inngår ikke i transplantasjonsprogrammet fordi resultatene er meget dårlige. Også med bruk av TKI er resultatene dårlige med svært høye tilbakefallsrater.

10.10

Andre behandlingsregimer

Hydroksyurea (HU) erstattet busulfan som det viktigste cytostatikum ved kronisk myelogen leukemi, etter at det ble dokumentert lengre overlevelse ved behandling med HU. I tilfeller ved behov for rask reduksjon av antallet leukocytter ved nydiagnostisert KML, kan HU gis sammen med imatinib før senere overgang til imatinib. Øvrig indikasjon for HU vil være behandling hos gamle og svekkede personer samt som palliativ behandling ved svikt på eller intoleranse for TKI dersom pasienten ikke kan transplanteres. Behandlingsmålet er å bringe pasienten i

stabil kronisk fase. Standard startdose er 30–40 mg/kg/døgn justert opp eller ned til nærmeste 500 mg (2–4 g/døgn). Når leukocytene er $<20 \times 10^9/l$, reduseres HU-dosen til forslagsvis 15–20 mg/kg/dag. Videre dosering er individuell. HU har smal terapeutisk bredde, slik at dose-forandringer i klinisk rolig situasjon bør skje i relativt små trinn (for eksempel 10–15 % av totaldosen) Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose ligger ofte på 1,0–1,5 g daglig der leukocytall skal holdes mellom $2–5 \times 10^9/l$. Laboratoriekontroll anbefales 1–2 ganger per ukentlig initialt, senere sjeldnere. Etter doseendring bør blodverdiene kontrolleres etter 1–2 uker. De fleste pasientene har lite bivirkninger av HU. Kvalme, brekninger og diaré er imidlertid vanlig ved doser over 2 g/dag. Allergiske utslett, aftøse munnsår og hudulcerasjoner inkl leggsår forekommer. Makrocytose og megaloblastisk marg er meget vanlig.

Busulfan (Myleran) er fortsatt aktuelt til noen få pasienter der annen terapi er uegnet. I akselerert fase, der pasienten ikke lenger har effekt av HU, kan busulfan forsøkes. Busulfan brukes også i kondisjonering for allo-SCT.

Interferon: IFN kan prøves ved svikt på TKI, men sjansen for god respons (f.eks. CCgR) er meget lav. Nyere studier gir støtte for at pegylert interferon kan bli et godt tilleggsmedikament til imatinib hos pasienter med KML i kronisk fase men anses fortsatt som eksperimentelt. IFN er et aktuelt medikament om man må behandle KML i graviditet.

Asciminib er en TKI med en svært interessant virkningsmekanisme (Hughes et al., 2019). Vi antar at middelet snart blir godkjent. Asciminib blokkerer ikke det ATP-bindende setet som de andre TKIene, men binder den såkalte myristoyl lommen. Når asciminib binder settes BCR-ABL-molekylet i inaktiv konformasjon. Asciminib virker ved de fleste kjente TKI-resistensmutasjonene inkludert T315I og har god tolerabilitet. På sikt kan man tenke seg at asciminib vil bli brukt på lignende måte som ponatinib i dag. Det vil også komme en studie i første linje der Asciminib prøves mot legens valg av TKI. Middelet kan skaffes på compassionate use.

10.11

Seponering-Behandlingsfri remisjon (TFR)

Det er nå gjennomført ca. 10 studier av seponering av TKI ved dyp respons, og alle viser lang-tids TFR på ca. 40-50 % (Laneuville, 2018; Mahon et al., 2010). STIM-studien etablerte prinsippet, og i ettertid er ulike inklusjons-kriterier brukt. I den største studien EuroSKI, der 27 norske pasienter deltok, inkluderte man pasienter med MR4 med eller uten detekterbar MRD, mens i mange andre studier var det krav om udetekterbar sykdom og minst MR4.5. MR4, med eller uten påvisbar MRD, ser ut til å være tilstrekkelig dypt (Saussele et al., 2018). Fra EuroSKI og «According to STIM» (aSTIM) har man lært at relaps definert som tap av MR3/MMR er trygt og at pasientene gjenvinner sin respons (Rousselot et al., 2014). Man skal huske at disse pasientene er de mest lettbehandlede KML-tilfellene. Man har også sett at noen pasienter har detekterbar restsykdom opp til MR3 over lang tid uten å få tilbakefall, s.k. fluctuators. Dette er i analogi med erfaringer etter SCT og IFN. Tap av MR3 er derfor anbefalt som tidspunkt for rebehandling (Rousselot et al., 2014). Etter erfaringene av spesielt EuroSKI (imatinib-behandlede) der man har lett etter optimale cut-off foreslår man at man gjennomfører seponeringsforsøk har behandlet med TKI i 5 år og tentativt minst 2 år i MR4. Fra 3 års behandlingstid vinner man ca. 3 % flere relapsfrie pasienter per år man venter. Dette betyr at lege og pasient selv må velge hvor lenge man skal vente før seponeringsforsøk skal gjøres. Subjektive bivirkninger kan spille rolle for denne vurderingen. Vi anbefaler at pasienter som har vært resistente for TKI foreløpig ikke stoppes i klinisk praksis. Pasienter som var intolerante for første TKI og deretter fikk dyp repons på TKI nummer to kan stoppe som angitt ovenfor.

Tabell 10.2: Krav til å gjøre seponeringsforsøk (Hochhaus et al., 2020)

Tabell 10.2: Krav til å gjøre seponeringsforsøk (Hochhaus et al., 2020)

Resistens mot noen TKI før?	Nei
Varighet av TKI-behandling	5 år tentativt for imatinib og 4 år for 2TKI
Varighet MR4	2 år
God monitorering	PCR-lab må kunne gi svar innen 4 uker. PCR hver 6. uke i i 6 mnd, så hver annen måned til måned 12, så hver 3. mnd i 3 år, deretter hver 4.–6. mnd. Relaps etter 3 års oppfølging skjer nesten kun hos pasienter som har detekterbart transkript (og har i slike tilfeller meget langsom kinetikk (Richter et al Leukemia in transkript)

Praktiske opplysninger

Transplantasjonsrelaterte problemstillinger: Søknad med problemstilling kan rettes til Norsk gruppe for allogene stamcelletransplantasjoner ved leder Tobias Gedde-Dahl, Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, OUS Rikshospitalet, 0027 Oslo.

Studier

DAStop2	2. gangs seponeringsforsøk av TKI hos pasienter som har gjennomført stoppforsøk som i EuroSKI studien. Pas byttes til dasatinib og kan stoppe dersom med MR4 i mer enn 1 år og de har fått total TKI-behandling i minimum 3 år fra 1. relaps. Info: mawa@sus.no eller regionansvarlig for KML. Inklusjon fra 2018, men pågår ennå
SCAN-ALL	Studie av next generation sequencing (NGS) som sensitiv mutasjons-deteksjon hos pasienter med KML og ikke-optimal respons.
NordCML13/Labstop	Studie av immunologi og stamceller hos pasienter som skal stoppe TKI-behandling for TFR i vanlig klinisk praksis. Meget lovende avansert laboratoriemetodikk benyttes, og prøvetakingen er enkel.

Hovedansvarlige for KML-behandling inklusive studier i helsforetakene

Bergen:	Bjørn Tore Gjertsen	bjorn.gjertsen@med.uib.no
Oslo:	Tobias Gedde-Dahl	tgeddeda@ous-hf.no
Stavanger:	Waleed Majeed	mawa@sus.no
Tromsø:	Anders Vik	anders.vik@unn.no
Trondheim:	Henrik Hjorth-Hansen	henrik.hjorth-hansen@ntnu.no

Adresser for prøvefordeling:

Cytogenetisk undersøkelse (karyotypering) og FISH. 10 mL perifert blod med heparin som anti-koagulant. Fra beinmarg tas 2–5 mL med tilsatt heparin i McCoys medium. Helst ikke på fredager eller dager før helligdager.

Seksjon for Cytogenetikk, Fagområde Kreftgenetikk

OUS-Montebello
N-0310 Oslo
Telefon: 23 93 44 37

Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin

Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
e-post: rhov@haukeland.no eller MGM@helse-bergen.no
Tel 55 97 54 75 Faks 55 97 54 79

Kvantitativ PCR og mutasjonsanalyse. 10 mL EDTA-blod sendes til:

OUS-Gaustad, Avdeling for patologi

Laboratorium for molekylærpatologi
PB 124 Blindern
0314 Oslo
Telefon: 23 07 87 82
e-post: signe.spetalen@ous-hf.no

Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin

Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergene-post: rhov@haukeland.no eller MGM@helse-bergen.no