

# Kronisk myeloisk leukemi

Nationellt vårdprogram

2019-06-25 Version: 2.0

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2015-11-06	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-06-25	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2019-06-25.

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

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland  
Nationellt vårdprogram Kronisk myeloisk leukemi (KML)  
Juni 2019

# Innehållsförteckning

Sammanfattning .....	7
<b>Kapitel 1 .....</b>	<b>8</b>
<b>Inledning .....</b>	<b>8</b>
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde .....	8
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version .....	8
1.3 Vårdprogrammets förankring.....	9
1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning .....	9
1.4.1 Vårdprogramgruppen .....	9
1.4.2 Jäv och andra bindningar .....	11
1.5 Evidensgradering .....	11
<b>Kapitel 2 .....</b>	<b>12</b>
<b>Mål med vårdprogrammet.....</b>	<b>12</b>
<b>Kapitel 3 .....</b>	<b>13</b>
<b>Bakgrund och orsaker .....</b>	<b>13</b>
3.1 Incidens .....	13
3.2 Prognos .....	13
3.3 Prevalens.....	13
3.4 Etiologi.....	14
<b>Kapitel 4 .....</b>	<b>15</b>
<b>Symtom, kliniska fynd och diagnostik.....</b>	<b>15</b>
4.1 Symtom och kliniska fynd.....	15
4.2 Diagnostik och fortsatt utredning .....	15
4.2.1 Morfologisk bild.....	15
4.2.2 Hur påvisas <i>BCR-ABL1</i> ? .....	15
4.2.3 Övriga utredningar.....	17
4.2.4 Övriga åtgärder vid nyupptäckt KML .....	18
<b>Kapitel 5 .....</b>	<b>19</b>
<b>Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskgruppering .....</b>	<b>19</b>
5.1 Kategorisering i sjukdomsfaser .....	19
5.2 Riskgruppering i kronisk fas .....	20
5.2.1 Sokal score.....	20
5.2.2 Hasford (EURO) score .....	20
5.2.3 EUTOS score .....	21
5.2.4 EUTOS long-term survival (ELTS) score.....	21
<b>Kapitel 7 .....</b>	<b>22</b>
<b>Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning.....</b>	<b>22</b>
6.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål .....	23
6.2 Inledande behandling.....	23
6.3 Tyrosinkinashämmare för första linjens behandling av KML i kronisk fas .....	23
6.3.1 Imatinib (Glivec® Novartis, m.fl. generiska preparat) .....	23

6.3.2	Nilotinib (Tasigna <sup>®</sup> , Novartis).....	23
6.3.3	Bosutinib (Bosulif <sup>®</sup> , Pfizer).....	24
6.4	Val av första linjens TKI-behandling .....	24
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 .....	28
6.5.1	Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under TKI-behandling.....	28
6.5.2	Cytogenetisk och molekylärgenetisk monitorering av första linjens TKI-behandling.....	29
6.5.3	Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling.....	31
6.5.4	Följsamhet till behandlingen .....	31
6.6	Behandling med andra läkemedel än TKI.....	31
6.7	Hälsoekonomiska överväganden .....	32
<b>Kapitel 7 .....</b>		<b>33</b>
<b>Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning .....</b>		<b>33</b>
7.1	Bakgrund .....	33
7.2	Behandlingssvikt och förekomst av mutationer i BCR-ABL1.....	33
7.3	Tyrosinkinashämmare vid andra linjens behandling .....	34
7.3.1	Dasatinib (Sprycel <sup>®</sup> , Bristol-Myers Squibb).....	34
7.3.2	Nilotinib (Tasigna <sup>®</sup> , Novartis).....	34
7.3.3	Bosutinib (Bosulif <sup>®</sup> , Pfizer).....	35
7.4	Val av andra linjens TKI-behandling efter svikt på imatinib.....	36
7.4.1	Biverkningar och komorbiditet .....	36
7.5	Val av andra linjens TKI-behandling efter svikt på nilotinib .....	37
7.6	Val av 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 molekylärgenetisk monitorering.....	38
7.8	Tredje linjens TKI-behandling eller senare .....	40
7.8.1	Ponatinib (Iclusig <sup>®</sup> , Incyte Biosciences).....	40
7.9	Handläggning vid fynd av mutation T315I i BCR-ABL1 .....	41
<b>Kapitel 8 .....</b>		<b>42</b>
<b>Behandling i accelererad fas och blastkris .....</b>		<b>42</b>
8.1	Bakgrund och utredning .....	42
8.2	Behandlingsrekommendation för AP .....	42
8.3	Behandlingsrekommendation för blastkris.....	43
<b>Kapitel 9 .....</b>		<b>44</b>
<b>Permanent eller tillfälligt uppehåll i TKI-behandling.....</b>		<b>44</b>
9.1	Bakgrund .....	44
9.2	Rekommenderad handläggning .....	44
<b>Kapitel 10 .....</b>		<b>46</b>
<b>Behandling med allogen stamcellstransplantation .....</b>		<b>46</b>
10.1	Bakgrund .....	46
10.2	Indikationer för allo-SCT .....	46
10.2.1	Blastkris.....	46
10.2.2	Accelererad fas.....	47
10.2.3	Svikt/intolerans på andra generationens TKI i kronisk fas .....	47

10.2.4	Förekomst av T315I-mutationen.....	47
10.2.5	Sjukdomsbörda/utvärdering före allo-SCT.....	47
<b>10.3</b>	<b>Allo-SCT – procedurfrågor .....</b>	<b>48</b>
10.3.1	Prediktiva score.....	48
10.3.2	Val av donator .....	48
10.3.3	Konditionering inför allo-SCT.....	48
10.3.4	Stamcellskälla.....	48
<b>10.4</b>	<b>Uppföljning och behandling efter SCT .....</b>	<b>49</b>
10.4.1	TKI-behandling efter allo-SCT .....	49
10.4.2	Monitorering efter allo-SCT.....	49
<b>10.5</b>	<b>Behandling vid kvarvarande sjukdom och återfall.....</b>	<b>49</b>
10.5.1	Utsättning av immunosuppression och DLI-behandling.....	49
10.5.2	TKI-behandling .....	50
<b>Kapitel 11 .....</b>	<b>51</b>	
<b>Psykosocialt omhändertagande.....</b>	<b>51</b>	
11.1	Personalresurser för psykosocialt stöd.....	51
11.2	Information om diagnos.....	51
11.3	Existensiella frågor.....	52
<b>Kapitel 12 .....</b>	<b>53</b>	
<b>Omvårdnad och rehabilitering.....</b>	<b>53</b>	
12.1	Översikt.....	53
12.2	Följsamhet (compliance)/Biverkning.....	53
12.3	Kontaktsjuksköterska .....	54
12.4	Min vårdplan .....	55
12.5	Aktiva överlämningar.....	55
12.6	Löpande cancerrehabilitering .....	55
12.6.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....	55
12.6.2	Grundläggande specialiserad rehabilitering .....	55
12.7	Sexualitet och fertilitet.....	56
<b>Kapitel 13 .....</b>	<b>57</b>	
<b>Understödjande vård.....</b>	<b>57</b>	
13.1	Tumörlyssyndrom (TLS) – profylax .....	57
13.2	Infektionsprofylax .....	57
13.3	Behandling med tillväxtfaktorer .....	57
<b>Kapitel 14 .....</b>	<b>58</b>	
<b>Speciella kliniska situationer: konception, graviditet och amning .....</b>	<b>58</b>	
<b>Kapitel 15 .....</b>	<b>60</b>	
<b>Palliativ vård och behandling .....</b>	<b>60</b>	
15.1	Palliativ behandling i kronisk fas KML .....	60
15.2	Palliativ behandling i accelererad fas och blastfas KML .....	60
15.3	Generell palliativ behandling .....	60
<b>Kapitel 16 .....</b>	<b>61</b>	
<b>Underlag för nivåstrukturering.....</b>	<b>61</b>	
<b>Kapitel 17 .....</b>	<b>62</b>	
<b>Svenska KML-registret.....</b>	<b>62</b>	

<b>Kapitel 18</b> .....	<b>63</b>
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer</b> .....	<b>63</b>
18.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi .....	63
18.2 Andra kvalitetsparametrar .....	63
<b>Kapitel 19</b> .....	<b>64</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>64</b>
<b>Kapitel 20</b> .....	<b>75</b>
<b>Förslag på fördjupningslitteratur</b> .....	<b>75</b>
<b>Kapitel 21</b> .....	<b>76</b>
<b>Relevanta länkar</b> .....	<b>76</b>
<b>Kapitel 22</b> .....	<b>78</b>
<b>Förkortningar och definitioner</b> .....	<b>78</b>
<b>BILAGA 1</b> .....	<b>80</b>
<b>Svenska laboratorier</b> .....	<b>80</b>
<b>BILAGA 2</b> .....	<b>82</b>
<b>Definitioner av respons</b> .....	<b>82</b>
Definition av molekylär respons vid RT-qPCR för <i>BCR-ABL1</i> * .....	82
Internationella skalan, IS .....	82
Graden av molekylär respons .....	82
Definition av cytogenetisk respons .....	83

# Sammanfattning

Detta nationella vårdprogram (VP) för kronisk myeloisk leukemi (KML) är framtaget på uppdrag av Regionala Cancercentrum (RCC) i samverkan, tillsammans med Svensk Förening för Hematologi och Svenska KML-gruppen. Det utgör en uppdatering av tidigare VP från november 2015. Syftet är att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna personer (18 år och äldre) med KML.

I Sverige insjuknar varje år cirka 100 vuxna i KML, med en medianålder vid diagnos på 59 år. Sjukdomen kan indelas i tre faser: kronisk fas, accelererad fas och blastfas (blastkris). Vid diagnos befinner sig fler än 9 av 10 patienter i den kroniska fasen och merparten har då ett gott funktionsstatus, inte sällan helt utan symtom. Misstanke om KML väcks vanligen utifrån ett kraftigt förhöjt antal vita blodkroppar i blodet, vissa patienter har också en förstörd mjälte.

Sjukdomsmekanismen bakom KML är en specifik, förvärvad genetisk förändring i de blodbildande stamcellerna i benmärgen, en så kallad Philadelphia-kromosom. Vi vet som regel inte varför förändringen uppstår, men den leder till bildning av ett unikt fusionsprotein, Bcr-Abl, som i sin tur driver sjukdomen. Denna kunskap ledde kring millenniumskiftet till introduktion av specifika tyrosinkinashämmare vid KML, målstyrda läkemedel som kan blockera effekten av Bcr-Abl. Utan behandling riskerar alla patienter i kronisk fas att inom några år gå över i blastfas, ett alltjämt svårbehandlat och livshotande tillstånd. Med de nya, specifika tyrosinkinashämmarna kan övergång till blastfas oftast förhindras, vilket inneburit en markant förbättrad prognos, med nära nog normaliserad överlevnad för flertalet KML-patienter. Problem kvarstår dock. De specifika tablettorna måste tas dagligen under många år för att hålla sjukdomen i schack, de kan ge ett flertal biverkningar och hos vissa patienter upphör svaret på given tyrosinkinashämmare (resistensutveckling).

I det uppdaterade vårdprogrammet ges kommentarer och rekommendationer kring bl. a.:

- nytillkomna diagnostiska möjligheter (t ex mutationsanalyser)
- val av förstahands och senare linjers behandling bland de idag fem tyrosinkinashämmare som Läkemedelsverket godkänt för KML
- kardiovaskulär riskskattning och hantering av komplikationer från hjärta-kärl i anslutning till TKI-behandling
- i vilka lägen försök att stoppa terapin kan vara indicerat
- indikationer för allogen stamcellstransplantation, en möjlighet som kvarstår främst vid avancerad KML-sjukdom.
- hälsoekonomiska förhållanden, främst mot bakgrund av nytillkomna stora prisskillnader och att rätt till högkostnadsskydd under läkemedelsförmånen varierar mellan olika läkemedelspreparat och under olika sjukdomsstadier, efter beslut från TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket).

Vårdprogramgruppen konkluderar även att oavsett sjukdomsfas och behandlingsform bör alla KML-patienter följas upp noga på en sjukvårdsenhet med tillräcklig kompetens och erfarenhet av sjukdomen och dess kliniska handläggning.

## KAPITEL 1

# Inledning

### 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.

I Sverige insjuknar varje år cirka 100 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 Svensk 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 riktlinjer som utarbetats av European Leukemia Net (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 minskas påtagligt, men utgör fortfarande ett reellt hot. För patienter med mycket gott behandlingssvar 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.

### 1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Den första versionen av svenska nationella riktlinjer/vårdprogram för KML publicerades redan 1984, och har därefter uppdaterats ett flertal gånger, med en mer genomgripande revision och utvidgning senast i november 2015.



Efter revision av hela VP har ändringar/kompletteringar införts i merparten av kapitlen. Bland de viktigaste förändringarna kan nämnas:

- Modifierade behandlingsrekommendationer, främst föranledda av nya patientdata, uppdatering av patientindividuell riskskattning, nytt godkännande från Läkemedelsverket samt utgången patent för imatinib.
- Utvidgade rekommendationer kring försök till stopp av behandling med tyrosinkinashämmare hos patienter med långvarigt s k djupt molekyllärt behandlingssvar.
- Utvidgad del kring riskskattning kopplad till kardiovaskulära (hjärta-blodkärl) händelser i anslutning till användning av tyrosinkinashämmare. I denna del har specialister inom angiologi och kardiologi, med kardio-onkologisk inriktning, involverats i VP-arbetet.
- Komplettering av diagnoskriterier efter uppdatering av WHO-klassifikationen
- Uppdateringar inom diagnos- och behandlingssviktsdelarna föranledda av snabb utveckling av molekyllära analystekniker.

### 1.3 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansnämnd, som utsett regionala representanter till och en ordförande för en nationell VP-KML arbetsgrupp. Till arbetsgruppen har även knutits ytterligare flera experter samt en representant för patientföreningen Blodcancerförbundet – var god se namn enligt 1.4.1 nedan. 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” ([www.sfhem.se/filarkiv](http://www.sfhem.se/filarkiv)).

### 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 har även ingått specialister i klinisk genetik, angiologi och kardiologi. Därutöver har också en erfaren hematologisjuksköterska samt en representant för patientföreningen Blodcancerförbundet deltagit i vårdprogramgruppens arbete.

#### 1.4.1 Vårdprogramgruppen

Leif Stenke\*, överläkare, professor, ordförande i vårdprogramgruppen.  
PO Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Gisela Barbany, överläkare, docent. VO Klinisk genetik, Labmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Carina Bergvall, hematologisjuksköterska  
Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Per Anders Broliden, överläkare, PO Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Magnus Bäck, bitr överläkare, professor, Tema Hjärta och Kärl, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Lucia Cavalier, docent, Klinisk Genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Torsten Dahlén, leg läkare, PO Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Arta Dreimane\*, överläkare, regional representant Sydöst. Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Hans Ehrencrona, överläkare, docent. VO Klinisk genetik och patologi, Labmedicin, Region Skåne, Lund

Anders Gottsäter – överläkare, professor. VO Thorax och Kärl, Kärlsektionen, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Emil Hagström, överläkare, docent, Kardiologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

Peter Johansson\*, överläkare, docent, regional representant Väst. Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Per Ljungman, överläkare, professor. Cellterapi och Allogen Stamcellstransplantation, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Kourosh Lotfi, överläkare, docent. Hematologen, Linköpings universitetssjukhus.

Anna Lübking, specialistläkare, med.dr., VO Hematologi, onkologi och strålfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Berit Markevärn\*, överläkare, regional representant Nord, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Agneta Månsson Broberg, överläkare, med.dr. Tema Hjärta och Kärl, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Lotta Ohm\*, överläkare, med. dr., regional representant Stockholm. PO Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Karin Olsson, koordinator, sjuksköterska, RCC Uppsala

Ulla Olsson-Strömberg\*, överläkare, docent, regional representant Uppsala-Örebro. Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Annica Onsjö, Stockholm, patientrepresentant  
Blodcancerförbundet

Johan Richter\*, överläkare, professor, regional representant Syd. VO Hematologi, onkologi och strålfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Anders Sjalander, överläkare, professor, regional representant Norr. Medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus och Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Stina Söderlund, specialistläkare, med.dr., Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

\* = av RCC utsedd regional representant från respektive sjukvårdsregion i arbetsgruppen nationellt vårdprogram KML.

Leif Stenke har lett och koordinerat arbetet med vårdprogrammet. Sekreterare Ann-Sofi Oddestad, RCC Stockholm Gotland, 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.

### 1.4.2 Jäv och andra bindningar

Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen har lämnat in jävsdeklarationer. Dessa har granskats och godkänts av RCC

## 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 insatser 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](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUshandbok_Kapitel10.pdf) (SBU 2011) eller i förkortad version <http://www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka>.

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

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

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.



## KAPITEL 2

# Mål med vårdprogrammet

Vårt mål är att vårdprogrammet ska bidra till en patientcentrerad, internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig samt kostnadseffektiv 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 17 Svenska KML-registret samt även kapitel 18 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

## KAPITEL 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 100 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. Medianåldern vid diagnos är i Sverige 59 år, en av sex är yngre än 40 år [5].

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

### 3.2 Prognos

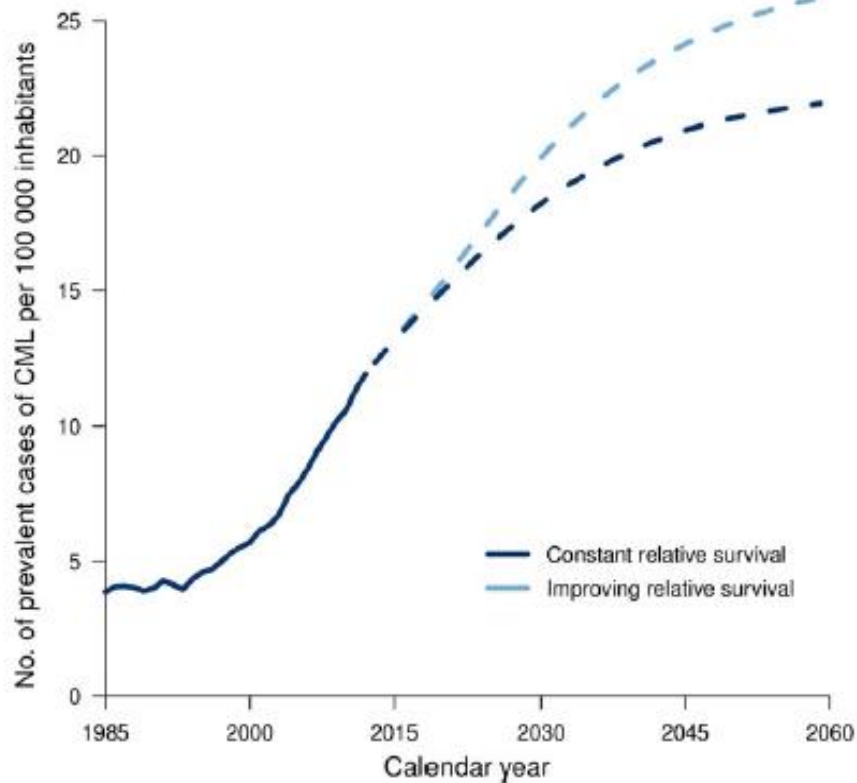
Sedan introduktionen av TKI i början av 2000-talet har prognosen förbättrats radikalt. Patienter som vid diagnos är under 70 år och i kronisk fas (CP) har i dag en överlevnad som, enligt extrapolerade data, nästan motsvarar den för normalbefolkningen [1, 6, 7]. Patienter över 70 år har dock fortfarande en något sämre överlevnad [4]. Prognosen för den begränsade grupp KML-patienter som diagnostiseras i, eller övergår till blastkris/blastfas är fortfarande mycket allvarlig [8].

### 3.3 Prevalens

Prevalensen KML ökar stadigt främst tack vare den kraftigt förbättrade överlevnaden vid KML efter introduktionen av TKI (se ovan!), men även på grund av ökande medellivslängd i normalpopulationen [9]. I Sverige var år 2012 prevalensen KML 11,9/100 000, vilket motsvarar 1137 prevalenta fall [7]. Den beräknade prevalensen år 2020 blir, enligt samma registerbaserade publikation, cirka 15/100 000 (motsvarar 1550 individer), se figur 3.1.



Figur 3.1. Prevalens



Aktuell och förväntad prevalens av KML per 100.000 invånare i Sverige mellan 1985 och 2060, förmodad konstant och förbättrad relativ överlevnad [7].

### 3.4 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. Vad gäller ärftlighet fann man i två svenska studier baserade på Cancerregistret och Flergenerationsregistret ingen familjär anhopning av KML-fall [11, 12].

## KAPITEL 4

# Symtom, kliniska fynd och diagnostik

### 4.1 Symtom och kliniska fynd

KML misstänks utifrån avvikande blodvärden (leukocytos, trombocytos, ibland även anemi), förekomst av eller symtom från förstörd mjälte, eller allmänsymtom såsom trötthet, avmagring och svettningar [13]. Cirka hälften av patienterna är asymtomatiska 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 synned sättning, 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 promyleocyter/blaster (AP/BC) [14]. Cirka 95 % 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 myelopoes, som är vänsterförskjuten men med utmognad, samt med förekomst av små, hypoloberade megakaryocyter [15]. 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. *BCR-ABL1*-fusionen kan påvisas med tre olika metoder, kromosomanalys, FISH och RT-PCR (för detaljerad information se bilaga 2). För att helt säkert utesluta förekomst av en *BCR-ABL1*-fusion bör minst två oberoende tekniker utnyttjas.



### ***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 [16]. 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 [17]. Däremot innebär fynd av vissa andra kromosomförändringar i den Ph-positiva klonen såsom extra Philadelphia-kromosom, trisomi 8, trisomi 19 eller isokromosom 17q sämre behandlingssvar med ökad risk för transformation och försämrad överlevnad [18].

**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 och att den kan påvisa samtliga varianter av *BCR-ABL1* fusionen. Således bör FISH användas för att säkert kunna utesluta *BCR-ABL1* fusionen vid diagnos. 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, då upp till 15% av patienterna ha en varianttranslokation och laboratoriet behöver känna till vilket mönster man letar efter. Känsligheten är högre (< 1 %) än vid cytogenetisk analys, förutsatt att patienten uppvisar ett typiskt translokationsmönster vid dual color dual fusion-FISH för *BCR-ABL1*. Vid interfas-FISH bör minst 200 celler analyseras.

**3. RT-PCR** (reverstranskriptas 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). Observera att RT-PCR endast kan utesluta den specifika varianten som analysen är designad att påvisa, men inte andra fusionsvarianter. En liten andel KML patienter uppvisar ovanliga fusionstranskript som för samman andra exoner än de beskrivna ovan och kan således vara negativa för *BCR-ABL1* fusionstranskriptet men positiva för *BCR-ABL1* fusionen med cytogenetik och FISH.



Tabell 4:1. Rekommenderad genetik 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)
<p>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 <i>BCR-ABL1</i> bör utföras. Observera att för att helt säkert utesluta förekomst av <i>BCR-ABL1</i>-fusionen när morfologisk undersökning talar för KML, bör alltid FISH utnyttjas. Även i vissa andra situationer kan det vara befogat att använda dessa tekniker, se nedan.</p>		

### Molekylär uppföljning av terapisvar

*BCR-ABL1* mRNA för de vanliga transkripten b3a2 och b2a2, det vill säga p210-fusionen, går att kvantifiera med **RT-qPCR** (kvantitativ realtids-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 [19, 20]. 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-ABL1*<sup>IS</sup> [21-23]. Standardisering för att tillhandahålla resultaten på den internationella skalan (IS) kan utföras inom EUTOS [24], eller med hjälp av kommersiella IS kit (t.ex. Qiagen) För definitioner av molekylär respons, se bilaga 2. Samtliga svenska laboratorier (se bilaga 1) bör också delta i det kontinuerliga kvalitetsarbetet (t.ex. UK NEQAS) samt följa gällande europeiska rekommendationer (23). Även ovanliga transkript kan kvantifieras med RT-qPCR men då krävs en specifik assay-design. RT-qPCR för dessa ovanliga transkript kan inte uttryckas på den internationella skalan. 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 [25, 26].

### 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 samt eventuell hårdformig förekomst av blaster.

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

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 [27], och därför bör eventuellt CNS-engagemang påvisas med analys av cerebrospinalvätska (cellhalt, cytologi och flödescytometri).

**Mutationsanalys av *BCR-ABL1*** ska göras redan vid diagnos i accelererad fas eller blastkris, se även bilaga 2.

**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** tas inklusive bestämning av QTc-intervall.

**Lungröntgen** bör göras på 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 nyupptäckt KML

Anmäl patienten till **KML-registret** (<https://www.cancercentrum.se/uppsala-orebro/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeloisk-leukemi-kml/kvalitetsregister/>) Se kapitel 17.

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.

Biobank: Blod och benmärg från diagnostillfället bör sparas i biobank för ev. framtida användning. Mot bakgrund av bl. a den snabba utvecklingen inom molekylär diagnostik och terapi kan tillgång till sådant material bli av avgörande betydelse för den enskilde patienten. Initiativ pågår för att skapa en nationell biobank.

## KAPITEL 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]. Med uppdateringen av WHO:s klassifikation av myeloida neoplasier 2016 infördes s k ”provisoriska” (provisional) tilläggs-kriterier för accelererad fas (se tabell 5:1) [28].

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

European Leukemia Net (ELN)	WHO
<b>Kronisk fas (CP, chronic phase)</b>	
Blaster i benmärg < 15 %. Inga av nedanstående kriterier för AP/BC.	Blaster i benmärg < 10 %. Inga av nedanstående kriterier för AP/BC.
<b>Accelererad fas (AP, accelerated phase)</b>	
Blaster i blod eller benmärg 15–29 %. Basofila i blod ≥ 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100) ej relaterad till behandling. Nyttillkomna cytogenetiska avvikelser i Ph+ celler, major route, under behandling. Blaster plus promyelocyter i blod eller benmärg > 30 %, med blaster < 30 %.	Blaster i blod eller benmärg 10–19 %. Basofila i blod ≥ 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100) ej relaterad till behandling. Vid diagnos förekomst av major route cytogenetiska avvikelser i Ph+ celler (dubbla Ph+, trisomi 8, isokromosom 17q, trisomy 19), komplex karyotype eller 3q26.2 Nyttillkomna cytogenetiska avvikelser i Ph+ celler under behandling. Trombocytos (> 1 000) som inte svarar på behandling. Ökad mjältstorlek och stigande vita blodkroppar som inte svarar på behandling. <i>Provisoriska (provisional) tilläggs-kriterier:</i> Hematologisk resistens mot förstalinje TKI (ej uppnått CHR) eller Hållpunkter för hematologisk, cytogenetisk eller molekyllär resistens mot två sekventiella TKI eller Uppkomst av minst två <i>BCR-ABL 1</i> -mutationer under TKI-behandling
<b>Blastkris (BC, blast crisis)</b>	
Blaster i blod eller benmärg ≥ 30 %. Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte).	Blaster i blod eller benmärg ≥ 20 %. Extramedullär blastproliferation (förutom i mjälte). Stora foci eller kluster av blaster i märgen.

## 5.2 Riskgruppering i kronisk fas

Det finns fyra 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). Kalkylatorer för att beräkna nedanstående olika score finns bl a på webbplatsen för European LeukemiaNet: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project\\_info/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/index_eng.html)

**Tabell 5:2 Variabler som används i de olika riskstratifieringssystemen**

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

### 5.2.1 Sokal score

Sokal score delar upp patienterna i tre prognosgrupper låg (LR, < 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) [29]. 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 [20, 30]. 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 [30].

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]. Trots att Sokal score är det äldsta systemet, baserat på data från KML-patienter diagnostiserade fram till början av 1980-talet, dvs långt före introduktionen av TKI, torde det fortfarande vara det internationellt mest använda risk-score-systemet för KML.

### 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 IFN [31]. 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 [32].

Vid diagnos är andelen patienter med LR ( $\leq 780$ ), 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 ett riskstratifieringssystem som framtagits utifrån terapieresultat med tyrosinkinashämmare. 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 [33]. 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].

### 5.2.4 EUTOS long-term survival (ELTS) score

En vidareutveckling av EUTOS score med betoning på långtidsresultat och sannolikheten för KML-patienter att dö i sin hematologiska grundsjukdom [34]. ELTS score inkluderar samma variabler som Sokal score (se Tabell 5:2) men med andra inlagda konstanter. Grunddata innefattar också i denna score KML-patienter som behandlats med imatinib från diagnos. Tre riskgrupper föreligger: lågrisk (<1,568), intermediärrisk (1,568-2,2185) och högrisk (>2,2185). I ELTS klassades 60% av patienterna som lågrisk (LR), en subgrupp med utomordentligt god långtidsöverlevnad och låg risk för KML-relaterad död. Denna score har föreslagit kunna ge kliniker en god vägledning när det gäller att utföra behandlingsval baserade på långtidsrisker.

Då ELTS score och Sokal score baseras på samma variabler, med för ELTS en starkare koppling till risk för KML-relaterad död och för Sokal en mer väldokumenterad koppling till behandlingssvar, rekommenderar vårdprogramsguppen att båda dessa scoror kan användas i första hand vid diagnostisering av KML i kronisk fas.

## KAPITEL 7

# Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning

## Sammanfattande rekommendationer

- Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än cirka 70–100 x 10<sup>9</sup>/l) rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea och allopurinol. När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI och därefter kan hydroxyurea sättas ut.
- Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism etc.) är akut tilläggsbehandling med leukaferes indicerad.
- Som första linjens behandling vid KML i kronisk fas rekommenderas något av de av LMV och TLV godkända TKI-preparaten, dvs imatinib, nilotinib eller bosutinib (++++). Utifrån befintliga data kring preparatens kort- och långtidseffekter och tolerabilitet, finner gruppen att imatinib utgör ett gott förstahandsval för majoriteten av dessa patienter, men att individuell riskbedömning kan motivera andra val (se nedan).
- Vid valet av TKI-preparat bör en värdering utföras av den individuella risken för sjukdomsprogression (baserad på bland annat Sokal eller ELTS score), samt patientens komorbiditet, speciellt förekomst av 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 för enstaka patienter med till exempel svår komorbiditet eller i övrigt kort förväntad livslängd.
- Behandlingssvaret på TKI bör löpande utvärderas, och 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, cytogenetik på benmärg och RT-qPCR av *BCR-ABL1* i perifert blod.
- En viktig kontrolltidpunkt är efter 3 månaders behandling. Patienter som då uppvisar mindre än 10 % *BCR-ABL1* (enligt PCR), eller mindre än 35 % Ph-positiva celler (enligt cytogenetik) anses ha ett gott behandlingssvar ("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 och blodtryck).

Ovanstående rekommendationer ansluter sig till stor del till de rekommendationer som är publicerade av European Leukemia Net (ELN) [2], men med vissa ändringar och tillägg. Vår grundinställning är att patienter med KML i kronisk fas bör erbjudas primärbehandling med

en tyrosinkinashämmare (TKI), om möjligt inom ramen för en klinisk studie. Med denna indikation har LäkeMedelsverket godkänt substanserna imatinib, bosutinib, nilotinib och dasatinib, medan Tandvårds- och läkeMedelsförmånsverket (TLV) endast godkänt de tre första. Det innebär sålunda att dasatinib för närvarande inte ingår i den svenska läkeMedelsförmånen för primärbehandling av KML i kronisk fas. När patentet löper ut för Sprycel®/dasatinib torde detta komma att förändras.

## 6.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål

Det primära behandlingsmålet vid KML i kronisk fas är att förhindra att sjukdomen övergår i accelererad fas eller blastkris. Vid det senare sjukdomsstadiet är prognosen fortsatt mycket allvarlig (se kapitel 12). För patienter som når ett gott primärt behandlings svar med TKI, definierat som ”optimalt” respons enligt ELN, har risken för sjukdomsprogress reducerats till enstaka procent. Hos patienter med långvarig optimal respons kan även utsättning av TKI-behandlingen övervägas om vissa kriterier är uppfyllda (för detaljer se kapitel 9).

## 6.2 Inledande behandling

Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än cirka  $70\text{--}100 \times 10^9/l$ ) rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea (cirka 30 mg/kg kroppsvikt), i syfte att snabbt reducera LPK. När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI och därefter kan hydroxyurea sättas ut. Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism etc.) är akut behandling med leukaferes indicerad. Dessutom bör hydroxyurea ges för att ytterligare reducera LPK och undvika att leukocytos tilltar igen efter aferesen. Vid högt leukocytantal rekommenderas även samtidig behandling med allopurinol för att minska risken för tumörlyssyndrom (se även kapitel 13).

## 6.3 Tyrosinkinashämmare för första linjens behandling av KML i kronisk fas

### 6.3.1 Imatinib (Glivec® Novartis, m.fl. generiska preparat)

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* bland annat också *c-KIT* och *PDGFR*.

**Dosering:** Som första linjens behandling ges 400 mg 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.

### 6.3.2 Nilotinib (Tasigna®, Novartis)

Nilotinib hämmar *BCR-ABL1*, *c-KIT*, *ARG*, *PDGFR-α*, *PDGFR-β* 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 [35, 36]. 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 i kronisk fas.

**Dosering:** Vid första linjens behandling 150 mg 2 x 2. Mat ska inte intas två timmar närmast före och minst en timme efter tablettintag. Vid biverkningar kan dosen reduceras till 150 mg x 2 med acceptabel behandlingseffekt i de flesta fall.

### 6.3.3 Bosutinib (Bosulif<sup>®</sup>, Pfizer)

Bosutinib hämmar *BCR-ABL1*, samt även SRC-kinasfamiljen, med SRC, LYN och HCK. Bosutinib har också en minimal hämmande verkan på *PDGFR* och *c-KIT*. Bosutinib registrerades 2013 på indikationen KML med resistens eller intolerans mot en eller flera tidigare TKI, och är sedan 2018 även registrerat för första linjens behandling i kronisk fas.

**Dosering:** Vid första linjens behandling 400 mg x 1, vid svikt 500 mg x 1.

## 6.4 Val av första linjens TKI-behandling

I valet mellan imatinib, bosutinib och nilotinib som förstalinjepreparat vid KML i kronisk fas kan noteras att samtliga medel uppvisar god effekt med en hög, väsentligen likartad långtidsöverlevnad, samt god tolerabilitet [37, 38]. Nilotinib ger jämfört med imatinib, i doseringar enligt ovan, en genomsnittligt snabbare och djupare reduktion av *BCR-ABL1* under de första behandlingsåren, vilket också visats medföra en något minskad risk för allvarlig sjukdomsprogression [37, 38]. Även bosutinib har nyligen rapporterats ge ett djupare behandlingssvar (CCyR och MMR) än imatinib efter ett års behandling [39]. Ett djupare molekylärt svar innebär också att möjligheten att helt avsluta, alternativt göra uppehåll i behandlingen ökar (se kapitel 9). Mot detta bör vägas att erfarenheterna av långtidseffekter och långtidssäkerhet ännu är i särklass störst för imatinib. Ett observandum är att nilotinibbehandling medför en ökad risk för diabetes, hyperkolesterolemi samt kardiovaskulär kärlsjukdom, såsom perifer arteriell ocklusiv sjukdom, PAOD, hjärtinfarkt och stroke (se nedan under biverkningar) [38, 40-43]. Någon sådan ökad kardiovaskulär risk har ännu inte rapporterats för bosutinib, som dock har kortare uppföljningstid än nilotinib. Detta bör vägas in i risk–nytta-bedömningen (se även nedan). Inför valet av TKI bör man därför noggrant värdera komorbiditet, speciellt förekomst av eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom samt risken för progression av KML-sjukdomen (Sokal och ELTS score).

Mot bakgrund av ovanstående ger vi följande behandlingsrekommendationer, vilka även sammanfattas i tabell 6:1:

Imatinib, i dosen 400 mg x 1, rekommenderas som förstahandspreparat till merparten av patienterna. För dem med hög KML risk-score (Sokal och/eller ELTS) kan en högre imatinibdos (600–800 mg/dag) övervägas, åtminstone initialt [44, 45]. Imatinib kan ges oberoende av kardiovaskulär riskgrupp (se tabell 6:2).

Alternativt kan patienter med hög KML risk-score, och endast låg/intermediär kardiell riskfaktor, påbörja behandling med nilotinib (300 mg x2). Vid uppnått tidigt, gott behandlingssvar (motsvarande CCyR eller MMR, vilket innebär en tydlig reduktion av antalet leukemiceller och därmed av risken för sjukdomsprogression), kan en ny bedömning göras av fortsatt, långsiktig TKI-val, utifrån individuell risk–nytta-analys. Patienter med hög/mycket hög kardiell riskfaktor, oavsett KML-risk, bör ej ges nilotinib som förstalinjebehandling.



Indikationen för bosutinib som första linjens behandling bedömer gruppen vara svagare, främst på grund av sämre dokumenterade långtidsdata, men även mot bakgrund av ett betydligt högre pris (var god se även 6.7 Hälsoekonomiska överväganden nedan). Bosutinib har ännu inte jämförts direkt mot nilotinib i kliniska studier med nydiagnostiserade patienter i kronisk fas.

Systematisk kardiovaskulär riskvärdering rekommenderas alltid före behandlingsstart med TKI. Riskvärdering sker i enlighet med Läkemedelsverkets och europeiska kardiologföreningens rekommendationer [46] med hjälp av SCORE-diagram (figur 6:1) hos patienter 40–65 år gamla tillsammans med värdering av eventuell etablerad kardiovaskulär sjukdom. De kardiovaskulära riskfaktorer som framkommer kan inte bara påverka valet av TKI, men kan också i sig motivera ställningstagande till eventuell kardiovaskulärpreventiv behandling,

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

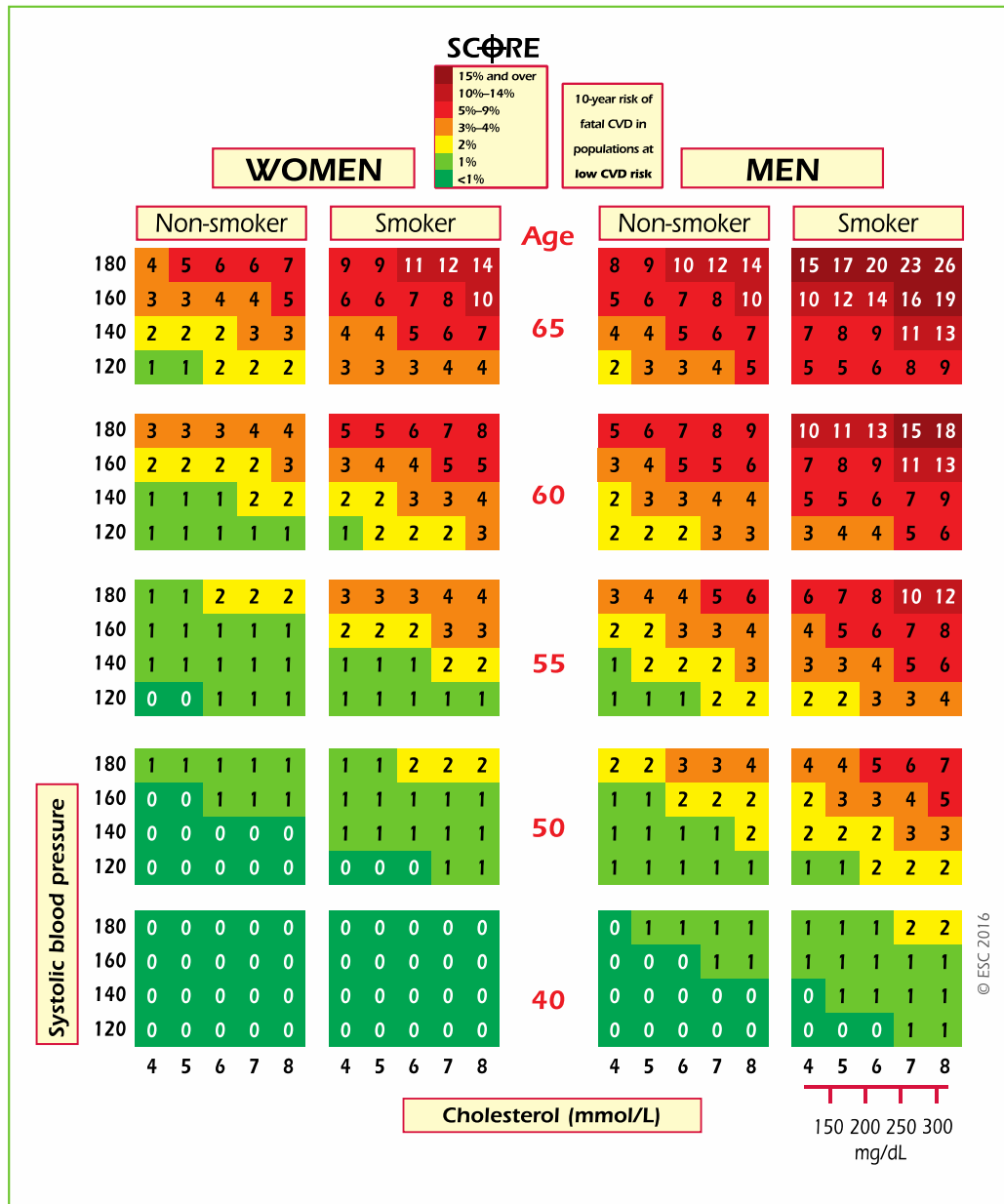
KML risk-score (Sokal el ELTS)	Låg/medelhög kardiovaskulär riskfaktor [47]*	Hög/mycket hög kardiovaskulär riskfaktor [47]**
<b>Hög</b>	Imatinib 400mgx1, högre dos kan övervägas eller Nilotinib 300 mg x 2	Imatinib 400mgx1, högre dos kan övervägas
<b>Intermediär</b>	Imatinib 400 mg x 1	Imatinib 400 mg x 1
<b>Låg</b>	Imatinib 400 mg x 1	Imatinib 400 mg x 1

\*Låg och medelhög risk enl. tabell 6:2

\*\* Hög och mycket hög risk enl. tabell 6:2



Figur 6:1. SCORE-diagram för kardiovaskulär riskvärdering.



Beräknad risk att avlida i kardiovaskulär sjukdom (stroke, hjärtinfarkt eller perifer kärlsjukdom) inom 10 år (baserat på kön, ålder, rökning, kolesterol, systoliskt blodtryck. SCORE: systematic coronary risk estimation) [46].

SCORE diagrammet används för riskbedömning i primärprevention. Om patienten har etablerad kardiovaskulär sjukdom klassas denne som havande mycket hög risk.

Tabell 6:2 Skattning av kardiovaskulär risk

Riskklass	Riskvariabler och tillstånd
<b>Mycket hög risk</b>	Etablerad kardiovaskulär sjukdom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genomgången hjärtinfarkt/instabil angina, stroke eller TIA</li> <li>• Förekomst av aortaaneurysm eller perifer kärlsjukdom/claudicatio</li> <li>• Dokumenterad kärlsjukdom, ex genomgången kranskärlsrevaskularisering (PCI, bypass), stabil angina</li> </ul> Diabetes med organpåverkan: t ex proteinuri CKD grad 4 och 5 (eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) SCORE ≥10% (se figur 6:1)
<b>Hög risk</b>	Kraftig enskild riskfaktor, ex: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperkolesterolemi (totalkolesterol &gt;8 mmol/L)</li> <li>• blodtryck ≥180/110 mmHg</li> </ul> De flesta med diabetes CKD-klass 3 (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) SCORE ≥5% and <10% (se figur 6:1)
<b>Medelhög risk</b>	SCORE ≥1% till <5% (se figur 6:1)
<b>Låg risk</b>	SCORE <1% (se figur 6:1)

Förkortningar i Tabell 6:2: PCI, perkutan koronar intervention. CKD, kronisk njursjukdom. TIA, transitorisk ischemisk attack. Modifierad efter Piepoli [46].

### 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) [48], 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 inledningsskedet 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 inom de första månaderna till året av behandlingen [49].

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 läkemedels-interaktioner kan förlänga QTc, med risk att därmed utlösa torsades de pointes, ska undvikas (se nedan).



## 6.4.2 Biverkningar – imatinib och nilotinib

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

**Imatinib-biverkningar:** Perifera eller periorbitala ödem, illamående, diarré, buksmärtor, led- och muskelvärk, muskelkramper, generell trötthet (fatigue) samt hudutslag uppträder hos 10–40% av de behandlade patienterna [50]. även om frekvensen av ovanstående oftast milda biverkningar är relativt hög så har förekomsten av allvarliga biverkningar varit ovanliga, trots mer än 15 års klinisk användning av preparatet [50].

**Nilotinib-biverkningar:** Hudutslag, huvudvärk, hypertoni, förhöjda bilirubin- och transaminasvärden, hyperkolesterolemi, hyperglykemi och lipasförhöjning. Bland mer allvarliga biverkningar noteras pankreatit (2–3 %). Kardiovaskulära händelser, såsom stroke, ischemisk hjärtsjukdom och perifer arteriell obstruktiv disease (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 (15,9% med nilotinib 400 mg x 2), att jämföras med 2,5 % för imatinib [38].

## 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 [51]. Potentiella interaktioner kan också sökas på [www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html).

Mot bakgrund av risken för interaktioner bör man därför noga gå igenom övrig medicinering när man sätter in TKI-preparat.

## 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 fullständig blodstatus (inklusive neutrofila granulocyter 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  $\leq 50 \times 10^9/l$  ska 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 aktuell (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.

**Blodlipider och blodglukos:** Nilotinib kan ge upphov till hyperkolesterolemi och hos diabetespatienter en försämrad metabol kontroll med ökat blodglukos samt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom enligt ovan. Vi rekommenderar därför att man vid all TKI-behandling analyserar fastande lipidstatus, fastebloodglukos samt HbA1c före behandlingsstart och därefter cirka årligen (tabell 7:1 + [47]). Vid eventuell hyperlipidemi bör man, framför allt hos nilotinibbehandlade patienter, initiera behandling enligt patientens riskklass. Blodfettssänkande behandling sker i första hand med statin, bland vilka rosuvastatin (eller pravastatin vid ev intolerans) har lägre grad av interaktion med TKI-preparat än atorvastatin och simvastatin. Utveckling av diabetes handläggs enligt sedvanliga rutiner.

**Kardiovaskulär status inklusive blodtryck:** Då vissa TKI har associerats med kardiovaskulär risk bör samtliga KML-patienter som behandlas med TKI övervakas noga vad gäller utveckling av kardiovaskulär sjukdom. Detta gäller speciellt nilotinib, där behandlingen kan komma att justeras vid tecken till kardiovaskulär påverkan. Blodtryck bör monitoreras regelbundet (tabell 7:1 + [47]) och hypertoni behandlas enligt sedvanliga riktlinjer. Symtom från hjärtat (ex angina eller andfåddhet/nedsatt funktion) och kärlsystemet (ex claudicatio) bör efterfrågas. Vid ökad kardiovaskulär risk eller uppkomna symtom rekommenderas avstämning med och bedömning av kardiolog, gärna med kardiologisk profil.

## 6.5.2 Cytogenetisk och molekylärgenetisk monitorering av första linjens TKI-behandling

Behandlingssvaret på TKI bör utvärderas löpande i enlighet med internationellt överenskomna rekommendationer enligt tabell 6:3 och 6:4 nedan.

**Optimalt svar** enligt tabell 6:3 nedan 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 TKI 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 6:3. Rekommendationer för cytogenetisk och molekyllär monitorering

<b>Under behandling</b>	Cytogenetik på benmärg vid 3, 6 och 12 månader eller tills CCyR uppnåtts eller tills PCR klart visat sjunkande transkriptnivåer av <i>BCR-ABL1</i> till under ca 1%. 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 <i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> ≤ 0,1 % (MMR, major molecular response, MR3.0) har uppnåtts, därefter var tredje till sjätte månad.
<b>Svikt, progression</b>	RT-qPCR och mutationsanalys av <i>BCR-ABL1</i> i perifert blod samt cytogenetik på benmärg. Immunfenotypning vid blastkris.
<b>Varning</b>	Molekyllär monitorering och eventuell cytogenetik utförs med tätare intervall. Cytogenetik rekommenderas vid myelodysplasi eller kromosomavvikelse som involverar kromosom 7 i Ph-negativa celler.
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 benmärgsanalys inklusive cytogenetik.	

Tabell 6:4. Behandlingsmål vid första linjens TKI-behandling av KML i kronisk fas. Modifierade från ELN 2013.

Tidpunkt	Optimalt svar	Varning	Behandlingssvikt
<b>Vid diagnos</b>	Ej applicerbart	Hög risk eller CCA/Ph+, major route	Ej applicerbart
<b>3 mån</b>	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> ≤ 10 % och/eller Ph+ ≤ 35 %	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> > 10 % och/eller Ph+ 36–95 %	Ej komplett hematologisk respons (nonCHR) och/eller Ph+ > 95 %
<b>6 mån</b>	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> < 1 % och/eller Ph+ 0 % (CCyR)	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> 1–10 % och/eller Ph+ 1–35 %	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> > 10 % och/eller Ph+ > 35 %
<b>12 mån</b>	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> ≤ 0,1 %	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> > 0,1–1 %	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> > 1 % och/eller Ph+ > 0 %
<b>Senare vid vilken tidpunkt som helst</b>	<i>BCR-ABL1</i> <sup>IS</sup> ≤ 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 kromosomavvikelse (clonal chromosomal abnormalities) i Ph-positiva celler (utöver Ph), innebär övergång i accelererad fas, se kapitel 5 och 12.</p> <p>CCA/Ph- = klonala kromosomavvikelse i Ph-negativa celler.</p> <p>Major route = vanliga sekundära kromosomavvikelse 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 <i>BCR-ABL1</i><sup>IS</sup> ≥ 1 %. (Notera dock att benmärgsundersökning med cytogenetik samt <i>BCR-ABL1</i>-mutationsanalys förordas redan vid konfirmerad ökning av <i>BCR-ABL1</i><sup>IS</sup> 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 (normal mjältstorlek och normaliserat blodstatus) föreligga annars bedöms detta som behandlingssvikt, se tabell 6:4.

**Tidig molekylär respons.** Utvärdering av tidig molekylär respons (early molecular response, EMR) med RT-qPCR för att bestämma nivån av *BCR-ABL1* är mycket viktig då *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> > 10 % efter 3 månader har rapporterats vara förenat med sämre prognos i ett stort antal studier (42-51). Cirka 1/3 av imatinibbehandlade patienter ligger > 10 % vid 3 månader (32, 43). Man bör 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). 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).

Den tyska KML-gruppen har också visat 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 australiensisk studie stödjer konceptet att reduktion av sjukdomsburden 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-ABL1*<sup>IS</sup> 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. Samtidigt utförd cytogenetik 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 en KML-kunnig specialist.

### 6.5.4 Följsamhet till behandlingen

Vid bristfälligt behandlingssvar enligt ovanstående rekommendationer i tabell 6:4 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 12 [52-54].

## 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 svår komorbiditet eller i övrigt kort förväntad livslängd. I denna situation kan ibland, om hydroxyurebehandling ger upphov till biverkningar eller är otillräcklig, Busulfan (Myleran<sup>®</sup>) ges ensamt eller som komplement till hydroxyurea.

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.

Efter utgången av patentet för imatinib/Glivec<sup>®</sup> har kostnaden för imatinib via ett flertal nya tillverkare, s k generiskt imatinib, sjunkit dramatiskt i Sverige. Tabl imatinib 400 mg x 1 medför idag en årskostnad understigande 5.000 kr, att jämföra med nilotinib (tabl Tasigna<sup>®</sup> 150 mg, 2x2) ca 300.000 kr, bosutinib (tabl Bosulif<sup>®</sup> 400 mg x1) ca 450.000 kr och dasatinib (tabl Sprycel<sup>®</sup> 100mg x1) ca 500.000 kr per år (FASS april 2019).

TLV har ännu ej genomfört någon uppdaterad kostnadseffektivitetsanalys efter utgången av patentet för imatinib/Glivec<sup>®</sup>, en sådan inväntas under 2019. Därutöver förväntas patentet för dasatinib/Sprycel<sup>®</sup> löpa ut inom en snar framtid, vilket sannolikt också kommer att påverka fortsatta behandlingsrekommendationer kopplade till läkemedelsförmånen, vad gäller första linjens TKI-preparat för KML i kronisk fas.

En klar fördel med imatinib är, förutom den goda effekten och det nu låga priset, en lång uppföljningstid, utan att ökad risk för sena biverkningar har kunnat påvisas. Generikapreparaten innehåller alla samma aktiva substans (imatinib) men har olika färg, form och bindemedel. Eftersom priset på dessa preparat även varierar över tid, är det vanligt att apoteket tillhandahåller olika preparat vid olika tillfällen. Ibland kan patienten i samband med generikabyte uppleva ett något förändrat biverkningspanorama, vilket kan motivera en separat biverkningsrapport till Läkemedelsverket.



## KAPITEL 7

# Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning

## Sammanfattande rekommendationer

- Vid behandlingssvikt på första linjens TKI-behandling enligt tabell 6:4 och före byte till andra linjens behandling, ska eventuella mutationer i *BCR-ABL1* (++++) analyseras samt vid behov även ny cytogenetisk undersökning av benmärg utföras.
- 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 vid 3, 6 och 12 månader enligt rekommendationerna i tabell 7:2.
- Vid behandlingssvikt även på andra linjens behandling bör en ny *BCR-ABL1*-mutationsanalys utföras och behandlingen bytas i samråd med en KML-intresserad specialist.
- Vid upprepad behandlingssvikt kan allo-SCT övervägas om patienten är i transplanterbar ålder.
- Vid påvisad T315I-mutation är ponatinib (Iclusig®) det enda TKI-preparat som är verksamt och allo-SCT bör starkt övervägas för patienter i transplanterbar ålder (++++).

Liksom vid första linjens behandling beskriven i kapitel 6 ansluter sig ovanstående rekommendationer till stor del till de som är publicerade av European Leukemia Net (ELN) [2] och delvis även rekommendationer publicerade av European Society for Medical Oncology (ESMO) [55]. Vissa ändringar och tillägg har gjorts som utgår från svenska förhållanden.

## 7.1 Bakgrund

Byte till andra linjens TKI-behandling kan behöva göras antingen på grund av svikt på alternativt 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* [56]. Cirka ett hundratal olika mutationer som leder till resistens mot imatinib har påvisats [56]. 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 förutom 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, Tabell 2 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<sup>®</sup>, 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 bland annat *BCR-ABL1*, SRC, *c-KIT* och *PDGFR-β*, och 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 förutom T315I in vitro [35, 36].

Vid mutation V299L, T315A och F317L/V/I/C skall nilotinib väljas, [56]. Vid mutation Y253H, E255K/V och F359V/C/I skall dasatinib väljas [56].

**Dosering:** Kronisk fas, 100 mg x 1. Lägre dos kan övervägas för patienter i kronisk fas, som svarar bra på behandlingen, men har biverkningar på den rekommenderade dosen. Även intermitterande dosering 4–5 dagar per vecka har använts framgångsrikt vid besvärliga biverkningar [57]. Notera att vid accelererad fas och blastkris är den rekommenderade startdosen 140 mg x 1.

**Biverkningar:** Vid dasatinibbehandling har pleural utgjutning noterats hos cirka en fjärdedel (framför allt hos patienter med hjärt-lungsjukdom och autoimmuna sjukdomar), trötthet och diarré hos en tredjedel, samt grad 3–4 neutropeni/trombocytopeni hos drygt hälften av patienterna. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en känd biverkan till dasatinib. PAH detekteras vanligen med UKG eller datortomografi thorax med intravenös kontrast med bedömning av pulmonaliskärlets bredd och vidden av bronkialartärer. Högupplöst datortomografi (HRCT) med tunna snitt, utan i.v. kontrast, kan avslöja mosaikperfusion vid in- och utandning. Femårsdata från Dasision-studien visade att 5 % av patienterna som behandlades med dasatinib utvecklade PAH, jämfört med 0,4 % av patienterna som behandlades med imatinib [58].

### 7.3.2 Nilotinib (Tasigna<sup>®</sup>, Novartis)

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.

Nilotinib hämmar liksom dasatinib *BCR-ABL1*, *c-KIT*, *ARG*, *PDGFR-α*, *PDGFR-β* 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 [35, 36]. Vid förekomst av Y253H, E255K/V och F359V/C/I

skall dasatinib väljas [56]. Vid mutation V299L, T315A och F317L/V/I/C skall nilotinib väljas, [56].

**Dosering:** Vid andra linjens behandling p.g.a. svikt på första linjens behandling ges nilotinib i dosen 200 mg 2 x 2, mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Vid intolerans mot första linjens behandling ges nilotinib i dosen 150 mg 2x2, då bytet inte föranleds av bristande behandlingseffekt.

**Biverkningar:** Bland annat: leverpåverkan, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, lipasförhöjning, kardiovaskulära händelser samt QTc-förlängning – se även 6.4.2.

### 7.3.3 Bosutinib (Bosulif<sup>®</sup>, Pfizer)

Bosutinib är en SRC/ABL-hämmare med minimal *PDGFR*- och *c-KIT*-hämmning. Preparatet registrerades 2013 för behandling av vuxna patienter med 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 registrerades 2017 även som första linjens behandling. 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 [59]. Bosutinib är verksamt mot de flesta mutationer i *BCR-ABL1* förutom T315I och V299L [60].

**Dosering:** Som andra linjens behandling vid resistens eller intolerans mot tidigare behandling ges bosutinib i dosen 500 mg x 1, i samband med måltid. Dosökning kan göras till 600 mg x 1 vid otillräcklig effekt. Vid njursvikt ska dosreduktion göras enligt FASS. För närvarande pågår utvärdering av lägre startdos. Observera att vid nydiagnostiserad KML ges bosutinib i en lägre dos, 400 mgx1.

**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 [61]. Dessa siffror är dock lägre när preparatet ges som tredje linjens behandling [62, 63].

**Biverkningar:** Den vanligaste biverkan, diarré drabbar majoriteten av patienterna (upp till 84 %), men är i de flesta fall självbegränsande inom de första behandlingsveckorna.

Loperamidbehandling rekommenderas därför frikostigt. Illamående, kräkningar, buksmärtor och hudutslag är även vanlig biverkan (cirka 1/3 av patienterna). Förhöjda leverprover påvisas hos cirka 20 %. Leverstatus skall därför kontrolleras före insättning av läkemedlet, då det är kontraindicerat att behandla patienter med nedsatt leverfunktion. Pleurautgjutning har setts hos en liten andel av patienterna (6 %). Ingen säker kardiovaskulär biverkan har rapporterats.

**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 och som ökar risk för förlängt QTc intervall.

Såväl dasatinib, nilotinib som bosutinib bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på eller predisposition för QTc-förlängning såsom betydande kardiell sjukdom, nyligen genomgången hjärtinfarkt, hjärtsvikt, instabil angina eller signifikant bradykardi eller som tar läkemedel som man vet förlänger QTc intervallet.



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

Det finns inga data som ur effektsynpunkt tydligt indikerar vilken TKI som i första hand ska rekommenderas vid svikt på imatinib. Både dasatinib och nilotinib och bosutinib 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 % [63-67].

Valet av andra linjens behandling styrs av eventuella mutationer i *BCR-ABL1*, de olika preparatens biverkningsprofil samt patientens övriga sjukdomar. Ett antal översikter har publicerats i vilka valet av andra linjens behandling diskuteras [68-71].

### 7.4.1 Biverkningar och komorbiditet

Dasatinib, nilotinib och bosutinib kan utlösa liknande biverkningar, men varje preparat kan anses uppvisa en relativt distinkt egen biverkningsprofil, vilket kan påverka valet dem emellan. Behandling med dasatinib kan t ex i högre grad än de övriga ge upphov till pleural utgjutning (20 % efter 3 års behandling) [72], främst hos patienter med bland annat tidigare hjärt-lungsjukdom och autoimmun sjukdom [73]. Nilotinib kan å andra sidan orsaka leverpåverkan (5–10 %), lipasförhöjning (cirka 10 %) samt hyperglykemi. Båda preparaten kan ge upphov till QTc-förlängning (varför EKG och elektrolyter bör kontrolleras före behandlingsstart) samt neutropeni eller trombocytopeni (grad 3–4 hos 23–35 % av patienterna).

Nilotinib har rapporterats ge ökad risk för vaskulära händelser [41, 42, 74]. Sexårsuppföljningen av ENESTnd-studien visar kardiovaskulära händelser hos 2,5 % i imatinib-kohorten, 10 % i den kohort som behandlades med nilotinib 150 mg 2x2 samt hos 15 % i den kohort som behandlades med nilotinib 200 mg 2x2 [42]. 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 7.3). Ett förslag till riskfaktormonitorering med kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI ges i tabell 7:1 nedan.

Ur ett patientperspektiv är det sannolikt en fördel att dasatinib ges en gång dagligen. Nilotinib ges två gånger dagligen, mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Även bosutinib ges en gång dagligen.

Användbara praktiska råd om hur man bäst behandlar med dasatinib och nilotinib samt handlägger eventuella biverkningar finns att läsa i tidigare publicerade översikter [46, 47, 72, 73, 75-77].

Tabell 7:1. Riskfaktormonitorering före och efter behandlingsstart.

	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib
<b>Behandlingsstart</b>					
Kardiovaskulär anamnes	x	x	x	x	x
Blodtryck	x	x	x	x	x
Blodglukos, HbA1c	x	x	x	x	x
Lipidstatus	x	x	x	x	x
EKG	x	x	x	x	x
UKG			Vid symtom*		
Ankel-brachialindex				x	x
<b>1-månadskontroll</b>					
Kardiovaskulär anamnes	x	x	x	x	x
Blodtryck	x	x	x	x	x
<b>6-12 månadskontroll</b>					
Kardiovaskulär anamnes	x	x	x	x	x
Blodtryck	x	x	x	x	x
Blodglukos, HbA1c				x	
Lipidstatus				x	x
EKG				x	x
UKG			Vid symtom*		
Ankel-brachialindex**				x	x

Förslag till kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI.

X = rekommenderad åtgärd.

UKG, ultrakardiografi.

\* symtom som inger misstanke om pulmonell arteriell hypertension (PAH) Modifierat från ref nr [47].

\*\* <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ankle-brachial-index/about/pac-20392934>

## 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, 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 Val av andra linjens TKI-behandling på grund av intolerans mot första linjens behandling

För patienter som uppvisar intolerans vid behandling med första linjens TKI bör man överväga att byta till 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 [78, 79].

Vid intolerans mot första linjens imatinib kan man byta till dasatinib, nilotinib eller bosutinib. Vid byte till nilotinib i denna situation rekommenderar vi dosen 150 mg 2 x2, även om den registrerade dosen i FASS är 200 mg 2x2, då anledningen till bytet inte är behandlingssvikt.

Vid nilotinibintolerans kan man i första hand pröva behandling med imatinib, dasatinib, eller bosutinib. Även i denna situation ska man ta hänsyn till patientens komorbiditet enligt ovanstående resonemang.

**Inför byte av TKI 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 TKI (se avsnitt 6.4.3 om TKI och läkemedelsinteraktioner).

## 7.7 Uppföljning av andra linjens TKI-behandling

### 7.7.1 Monitorering av kliniska och laboriemässiga 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 kardiiovaskulära symtom.

### 7.7.2 Cytogenetisk och molekyärgenetisk monitorering

ELN har i sina uppdaterade riktlinjer 2013 formulerat kriterier för utvärdering av andra linjens TKI-behandling (tabell 7:2) och dessa bör följas.

Tabell 7:2. Behandlingsmål vid andra linjens behandling efter svikt på första linjens TKI-behandling. Modifierad från ELN 2013.

Tidpunkt	Optimalt svar	Varning	Behandlingssvikt
Start av behandling	Ej applicerbart	Ingen CHR Förlust av CHR under första linjens TKI Ingen CCyR på första linjens TKI Sokal HR	Ej applicerbart
3 mån	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> ≤10 % och/eller Ph+ <65 %	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> >10 % och/eller Ph+ 65–95 %	Ej CHR eller Ph+ > 95 % eller nya mutationer
6 mån	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> ≤10 % och/eller Ph+ <35 % (PCyR)	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> ≤10 % och/eller Ph+ 35–65 %	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> >10 % och/eller Ph+ >65% Nya mutationer
12 mån	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> <1 % och/eller Ph+ 0% (CCyR)	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> 1–10 % och/eller Ph+ 1–35 %	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> > 10 % och/eller Ph+ > 35 % Nya mutationer
Senare vid vilken tidpunkt som helst	<i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> <0,1 %	CCA/Ph- (-7 eller 7q-) eller <i>BCR-ABL</i> 1 <sup>IS</sup> > 0,1 %	Förlust av CHR eller förlust av 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* 1<sup>IS</sup> ≥ 1 %.  
Notera dock att benmärgsundersökning med cytogenetik samt *BCR-ABL* 1-mutationsanalys förordas redan vid konfirmerad ökning av *BCR-ABL* 1<sup>IS</sup> med en logaritm från lägre nivå som innebär 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 KML-relaterad död.

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 behandlings svar 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 [80].

Vid svikt på nilotinib, dasatinib eller bosutinib efter imatinibresistens är sannolikheten liten att uppnå CCyR om inget cytogenetiskt svar föreligger inom 3 månader, se tabell ovan. 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 [81].



## 7.8 Tredje linjens TKI-behandling eller senare

Vid svikt eller intolerans på andra linjens TKI blir den fortsatta handläggningen mer komplex. Ytterligare ett TKI-preparat ponatinib, kan bli aktuellt som behandlingsalternativ, se nedan. För patienter i transplanterbar ålder måste också alternativet allo-SCT noggrant övervägas, se kapitel 10. 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 Ponatinib (Iclusig<sup>®</sup>, Incyte Biosciences)

Ponatinib är godkänt för KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation samt även Ph+ ALL. Läkemedlet registrerades i juli 2013 och är sedan 2015 även inkluderat i läkemedelsförmånen.

Före behandlingsstart bör man göra en kardiovaskulär bedömning inkluderande hjärt-kärlanamnes och bedömning av kardiovaskulära riskfaktorer (se Tabell 7:1). Patienter som tidigare haft stroke eller hjärtinfarkt bör inte behandlas med ponatinib, se avsnitt om biverkningar nedan.

**Dosering:** Den rekommenderade startdosen är 45-30 mg x1. Ponatinib kan intas oberoende av måltid. Minskning av dosen till 15 mg ska övervägas för patienter som har uppnått ett betydande cytogenetiskt/molekylärt svar, då risken för svåra biverkningar och framför allt arteriella ocklusiva händelser sannolikt är dosrelaterad. Noggrann monitorering rekommenderas efter eventuell dosreduktion. Studier pågår för att fastställa optimal dosering.

**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 [82]. Resultaten var något bättre för patienter med T315I-mutationen än de utan.

**Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna är hudförändringar och buksmärter.

Kardiovaskulära händelser som hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke och arteriella embolier förekom hos 23 % (18 % allvarliga) av patienterna i fas 2-studien PACE [82].

Pankreatit har noterats hos cirka 5 %, och venösa trombosor hos likaledes 5 % av patienterna. Trombocytopeni, leukopeni och anemi är vanliga hematologiska biverkningar [82].

**Uppföljning:** Blodstatus bör kontrolleras var 14:e dag de första 3 månaderna, och därefter 1 gång/månad, vid behov oftare. 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 (se Tabell 7:1).

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 10). Fram till allo-SCT kan ponatinibbehandling ges.

## KAPITEL 8

# 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.
- För patienter i AP eller BC där man planerar en allogen stamcellstransplantation och önskar uppnå en snabb stabilisering av sjukdomen inför denna, föreslås andra generationens TKI (eller ponatinib vid T315I-mutation) kombinerad med konventionell cytostatikabehandling enligt AML- eller ALL-protokoll.

## 8.1 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 [8].

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

## 8.2 Behandlingsrekommendation för AP

I små retrospektiva studier har man funnit att 80–90 % av patienterna som har bilden av AP vid diagnos uppnår ett komplett cytogenetiskt behandlingssvar på behandling med TKI [83]. Möjligheterna för en allogen stamcellstransplantation ska dock övervägas hos alla patienter i AP, som inte snabbt svarar på behandling med TKI. Behandlingssvaret ska evalueras cytogenetiskt och molekylärt 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 [84], 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 [83, 85].

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 800 mg/dag, 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.

### 8.3 Behandlingsrekommendation för blastkris

Patienter med KML i blastkris har en mycket dålig prognos [86]. 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 eller remission. 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 [44, 87–90]. 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 cytostatika [91–96].

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 mutationsanalys.

Vid lymfatisk blastkris är det angeläget att ge CNS-profylax [97]. Förekommer CNS-sjukdom bör den behandlas som vid de novo akut leukemi. (var god se vidare bl a svenskt vårdprogram för ALL). Imatinib passerar inte blod-hjärnbarriären [98, 99] men dasatinib har rapporterats kunna passera över till likvor i låg koncentration och kan möjligen ha förebyggande eller terapeutisk effekt vid CNS-leukemi [100, 101]. Transplantation bör göras utan fördröjning så snart en andra kronisk fas uppnåtts. Transplantationsförfarandet och behandling med TKI efter transplantation diskuteras i kapitel 10.

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-bedomning 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.

## KAPITEL 9

# Permanent eller tillfälligt uppehåll i TKI-behandling

## Sammanfattande rekommendationer

- Försök kan göras att avsluta TKI-behandling hos KML-patienter som svarat bra på sådan behandling och uppnått stabil, varaktig, djup molekyllär remission.
- Förutsättning för detta är dock att de kriterier som anges i tabell 9:1 är uppfyllda, samt att patienten är väl informerad och att ansvarig läkare är väl förtrogen med KML och dess behandling.

## 9.1 Bakgrund

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 varaktiga djupa molekyllära svar ( $BCR-ABL1^{IS} \leq 0,01$  % eller lägre) efter mångårig TKI-behandling kan avsluta behandlingen utan återfall [102-104]. Den studie som främst citeras och där patienterna följts längst är den franska STIM (Stop Imatinib)-studien, där knappt 40 % av patienterna fortfarande efter mer än 6 års uppföljning efter avslutad imatinibbehandling har icke detekterbart  $BCR-ABL1$  [105]. Resultaten från den mest omfattande stoppstudien EURO-SKI med mer än 750 studerade patienter har presenterats helt nyligen [106] och resultaten ligger i linje med vad som tidigare redovisats, dvs cirka 50% av patienterna kan avsluta TKI-behandling utan återfall. Det skall dock noteras att uppföljningstiden av EURO-SKI ännu är relativt kort.

Flera detaljerade översikter har nyligen också publicerats med sammanställningar av olika stoppstudier, kriterier för att stoppa TKI-behandling, resultat, med mera [107-110]. Sammantaget har mer än 2500 patienter avslutat TKI-behandling inom ramen för kontrollerade kliniska studier. I dessa har enbart noterats något enstaka fall av progression till mer avancerat sjukdomsstadium och associationen till avslutad av TKI-behandling är inte helt klar [104].

## 9.2 Rekommenderad handläggning

VP-gruppen anser att tillräckligt med erfarenhet av att stoppa TKI-behandling nu finns för att detta skall kunna göras också inom vanlig rutinsjukvård utanför kliniska studier. Förutsättningen är dock att de patienter som erbjuds denna möjlighet väljs ut väl, informeras och följs noga, samt att behandlande läkare är väl förtrogen med behandling av KML. Detaljerade kriterier och riktlinjer för att stoppa TKI-behandling och monitorera dessa patienter ges i tabell på nästa sida. I denna tabell anges VP-gruppens rekommendationer som är tillämpliga på alla godkända TKI-preparat. Dessa rekommendationer är baserade på en samlad bedömning av hittills genomförda och publicerade kliniska stoppstudier. De är även i linje med de rekommendationer som nyligen publiceras av ESMO (European Society for Medical Oncology) och NCCN (National

Comprehensive Cancer Network) i USA [55]. I tabellen anges även de riktlinjer som, efter ansökan från Novartis, godkänts av EMA och LMV för att stoppa behandling med Tasigna och inkluderats i preparatets FASS-text. Dessa är baserade på två studier, ENESTFreedom och ENESTop, som bägge nyligen publicerats [111, 112].

Den enskilt viktigaste faktorn för att framgångsrikt kunna avsluta TKI-behandlingen är duration av djupt molekyllärt svar (MR4). Ju längre tid i MR4 innan TKI-stopp, desto mindre risk för återfall [106]. Riskscore vid diagnos (Sokal, Hasford eller EURO) eller någon av de variabler som ingår i dessa, patientens ålder eller kön kan inte användas för att förutsäga sannolikhet för framgångsrikt TKI-stopp

Det bör noteras att vid utsättning av TKI kan paradoxalt nog en del patienter (20–30 %) drabbas av låggradig värk i leder, muskulatur och/eller skelett [113]. Dessa besvär uppträder vanligen en eller ett par månader efter TKI-stopp. I de flesta fall är besvären självbegränsande och försvinner inom några månader till ett halvår. I en del fall kan det dock vara nödvändigt att ge behandling med NSAID eller steroider.

**Tabell 9:1 Föreslagna kriterier för att avsluta TKI-behandling hos KML-patienter, från svenska VP-gruppens respektive FASS (text gällande nilotinib/Tasigna)**

	Stopp av TKI enligt svenska vårdprogramgruppen	Stopp av nilotinib enligt FASS
<b>TKI</b>	Vilken som helst av godkända TKI:er	Nilotinib
<b>Behandlingslinje</b>	1:a linjen eller 2:a linjen p.g.a. intolerans mot 1:a linjen.	1:a linjen eller 2:a linjen efter byte från imatinib*.
<b>Sjukdomsstadium</b>	Bara kronisk fas utan tidigare AP/BC.	
<b>Transkripttyp</b>	Bara standard transkript p210 som kan följas med qRT-PCR	
<b>Duration av TKI terapi</b>	Minst 5 år.	Minst 3 år av nilotinib.
<b>Molekyllär respons</b>	MR4 i minst två år	MR4.5 i minst ett år
<b>Molekyllär och klinisk monitorering</b>	qRT-PCR <i>BCR-ABL1</i> på IS med snabbt svar till klinik och prompt kontakt med patient. Månatligen i 6 månader, var 6:e vecka månad 7-12 och sedan var 3:e månad tills vidare.	
<b>Definition av relaps</b>	Förlust av MMR vid ett tillfälle	
<b>Behandling vid relaps</b>	Samma TKI som före stopp såvida inte specifika skäl (exempelvis tidigare biverkningar eller risk för dylika) talar för byte till annan TKI.	

\*I FASS görs ingen skillnad på om byte från imatinib till nilotinib gjorts p.g.a. intolerans, svikt på första linjens TKI eller av annat skäl. Vissa studier visar dock att möjligheten att framgångsrikt avsluta andra linjens TKI-behandling är betydligt lägre om byte från första linjen skett p.g.a. terapivikt [114]. I andra studier har man inte kunnat påvisa någon säker skillnad beroende på om byte gjordes p.g.a. svikt eller intolerans [112].

## KAPITEL 10

# 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 (allo-) 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.

## 10.1 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. Risken för transplantationsrelaterad mortalitet/dödlighet (TRM) har samtidigt sjunkit över tid för de flesta diagnoser, framför allt vid användning av obesläktade givare [115]. Vid transplantation i kronisk fas med låg Gratwohl score observerade den tyska gruppen en relativt låg TRM, och 88 % av patienterna uppnådde komplett molekylär remission [116]. Singelcenterstudier har rapporterat en 5-årsöverlevnad på drygt 80 % för patienter transplanterade i första kronisk fas [117, 118]. I en genomgång av svenska transplanterade patienter år 2002-2017 ses en 5-års överlevnad på 96% i första kronisk fas [119]. 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 [120].

## 10.2 Indikationer för allo-SCT

### 10.2.1 Blastkris

Blastkris innebär en utomordentligt dålig prognos och medför i allmänhet kort behandlingssvar på TKI eller cytostatika. Donatorsökning bör starta omedelbart om patienten kan tänkas bli aktuell för transplantation. Allo-SCT har en botande potential om den kan genomföras med patienten i gott skick och sjukdomen under kontroll [88]. Därför bör man ge AML- eller ALL-behandling samt TKI före allo-SCT (se kapitel 8). Patienter i blastkris 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 [121]. Om patienten i BC uppnår en andra kronisk fas är resultaten vid myeloablätiv allo-SCT bättre med en överlevnad på cirka 40 % [122].

### 10.2.2 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 % [123].

### 10.2.3 Svikt/intolerans på andra generationens TKI i kronisk fas

Patienter med KML i kronisk fas som uppvisar svikt/intolerans på andra linjens TKI-behandling enligt tabell 7:2 bör diskuteras med den KML-ansvariga läkaren på en regionklinik, då allo-SCT kan bli aktuell.

Notera att detta även gäller svikt redan på första linjens behandling om nilotinib använts (se tabell 6:4).

Enstaka patienter kan bli aktuella för allo-SCT om de uppvisar intolerans för ett flertal TKI.

### 10.2.4 Förekomst av T315I-mutationen

Detektion av T315I-mutationen gör fortsatt TKI-behandling svår eftersom det enda tillgängliga läkemedlet, ponatinib (Iclusig<sup>®</sup>), i fulldos doseringen 45 mg, är associerat med hjärt-kärlkomplikationer. Dock kan lägre doser vara aktuella (30 resp 15 mg). Allo-SCT bör då övervägas som en möjlighet till bot.

### 10.2.5 Sjukdomsburda/utvärdering före allo-SCT

**Vid lymfoid blastkris** ska flödescytometriskt MRD-negativitet uppnås, men *BCR-ABL1* negativitet är ej nödvändig före allo-SCT.

**Vid myeloid blastkris** finns data som talar för att allo-SCT kan minska återfallsrisken hos patienter med flödescytometriskt påvisad MRD efter konsolideringsbehandling, men detta har ännu inte bekräftats i kontrollerade prospektiva studier. Det är därför problematiskt att ge generella rekommendationer om hur kännedom om MRD ska påverka beslut om transplantation. Patienter som är MRD-positiva före allo-SCT har större återfallsrisk än de som är MRD-negativa.

**Vid kronisk fas** saknas studier gällande vilken nivå *BCR-ABL1* som ska nås innan allo-SCT. Detta är en individuell bedömning. Dock rekommenderas hematologisk remission.

Var god se i övrigt gällande AML /ALL vårdprogram.

## 10.3 Allo-SCT – procedurfrågor

### 10.3.1 Prediktiva score

Risken för transplantationsrelaterad dödlighet efter allo-SCT kan predikteras av olika index. Ett komorbiditetsscore som numera används är; HCT-CI ("Sorrow score"), som kan ge en uppfattning om den risk patienten löper efter en allo-SCT och bör användas i beslutsprocessen [124]. Behandlingsrelaterad död ökar betänkligt vid flera komorbiditeter särskilt i kombination med sänkt funktionsstatus. HCT-CI är enkelt att beräkna (<http://www.hctci.org/>) [125, 126].

Därutöver har CMV-status av donator och recipient betydelse framför allt vid en obesläktad givare [127, 128].

Tidigare användes Gratwohl score, som ursprungligen togs fram för att förutsäga utfallet efter allo-SCT vid KML. Gratwohl score bygger på 5 variabler och antalet poäng korrelerar med TRM och inverst med överlevnad efter SCT. För detaljer se refererade publikationer [129, 130].

### 10.3.2 Val av donator

Tidigare studier har visat att allo-SCT med syskongivare ger bättre resultat än med obesläktade givare (URD). I en stor registerstudie från NMDP [131] 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 EBMT:s register [129]. Skillnaderna i resultat mellan SCT med syskon- respektive obesläktade givare har dock successivt minskat över tid så att i dag är bägge alternativen jämbördiga och kan rekommenderas vid transplantationsindikation [119]. Det sker en snabb utveckling av transplantation med haploidentisk givare.

### 10.3.3 Konditionering inför allo-SCT

Den vid KML kraftfulla GvL-effekten efter allo-SCT (och efter DLI) tillsammans med den i CP låga proliferationstakten gör att transplantation med reducerad konditionering (RICT) fungerar väl. En större genomgång från EBMT visade att 48 % av patienterna i CP1 uppvisar icke-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 %.

Myeloablative konditionering (MAC) rekommenderas till yngre patienter, speciellt de som transplanteras i AP eller BC medan RICT verkar vara att föredra till äldre patienter [132]. Vid gott svar på givna behandling kan reducerad konditionering övervägas även hos yngre patienter i första kronisk fas. ATG rekommenderas vid transplantation med URD. Fördelar med RICT är minskad TRM och möjlighet att transplantera äldre och/eller somatiskt sköra patienter. Nackdelen är högre risk för relaps. För detaljerade konditioneringsscheman hänvisas till svenska allo-gruppen.

### 10.3.4 Stamcellskälla

Ett flertal studier har publicerats av resultat efter SCT med benmärg respektive perifera stamceller (PBSC). PBSC är associerade med mer kronisk GvHD och därmed sämre livskvalitet, men överlevnaden tycks vara densamma med benmärg eller PBSC [133]. Patienter med hög risk



för återfall har i vissa studier föreslagits ha fördel av PBSC genom en ökad antileukemisk effekt [134-136]. 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. Navelsträngsstadceller används idag sällan vid transplantation av vuxna.

## 10.4 Uppföljning och behandling efter SCT

### 10.4.1 TKI-behandling efter allo-SCT

Det finns i dag inga tydliga data om effekten av TKI efter genomförd allo-SCT eller hur lång tid sådan behandling ska ges. Det verkar dock rimligt att patienter som transplanterats i andra eller senare CP, i AP eller BC behandlas med TKI efter SCT med start efter regeneration.

Behandlingen ges i minst 1 år, eventuellt längre. Valet av TKI beror av om mutationer i *BCR-ABL1* påvisas. Observera att TKI kan behöva dosreduceras p.g.a. interaktioner eller intolerans. När det gäller patienter transplanterade i CP efter TKI-svikt rekommenderas generellt inte TKI behandling efter transplantationen.

### 10.4.2 Monitorering efter allo-SCT

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

Alla patienter ska monitoreras med RT-qPCR för *BCR-ABL1* på perifert blod var 2:a–3:e månad de första 2 åren och därefter var 6:e månad tills det gått 5 år [137]. Då sena återfall förekommer bör monitorering fortsätta livslångt med intervallet 12–24 månader. Molekylär relaps definieras som förlust av MMR, det vill säga *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> > 0,1 %. Intervention rekommenderas dock redan vid *BCR-ABL1* ≥ 0,02 % detekterat vid 3 tillfällen med minst 4 veckors intervall, eller *BCR-ABL1* ≥ 0,05 % vid 2 tillfällen med minst 4 veckors intervall [137].

Patienter som tidigare varit i blastkris följs normalt med benmärgsprovtagning med MRD-analys med flödescytometri samt cytogenetik vid 3 och 6 månader efter allo-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.

## 10.5 Behandling vid kvarvarande sjukdom och återfall

Risken för återfall av KML-sjukdomen är högst för patienter transplanterade på grund av BC. 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*.

### 10.5.1 Utsättning av immunosuppression och DLI-behandling

Om patienter med detekterbar *BCR-ABL1* fortfarande står på immunosuppressiv behandling bör denna om möjligt sättas ut om inte tecken finns på pågående betydande GvHD.

DLI har visats vara effektiv och relativt säker som återfallsbehandling efter allo-SCT hos en majoritet av patienter med KML i CP [138]. Den största risken för komplikationer är om DLI ges under första året efter allo-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 lokala rutiner.

### 10.5.2 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 allo-SCT, tillgång till DLI etc.). Man kan välja första- eller andralinjens TKI, beroende på biverkningsprofil och möjliga interaktioner. Ponatinib kan användas vid svikt på dessa eller påvisad T315I mutation

Vid cytogenetisk relaps så rekommenderas mutationsanalys före insättning av TKI.

## KAPITEL 11

# Psykosocialt omhändertagande

## 11.1 Personalresurser för psykosocialt stöd

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 skall kunna ge basalt psykosocialt stöd. Insatser utöver detta kan behöva ges av 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.

## 11.2 Information om diagnos

Det är viktigt att patienterna så snart som möjligt efter diagnos får god information om sjukdom, 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 [139].

Några viktiga punkter för informationssamtalet(en) är:

- Informera patienten och de närstående samtidigt.
- Komplettera med skriftlig information. Blodcancerförbundet ger ut en broschyr med basfakta om KML (finns att ladda ner på [www.blodcancerforbundet.se](http://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 (om sådan finns för KML vid enheten).
- 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.
- Vårdpersonalen bör att beakta och uppmärksamma barn som närstående; att de får information, råd och stöd efter behov.
- Informera gärna om Blodcancerförbundet och dess lokalföreningar som bland annat kan erbjuda stödgrupper/självhjälpsgrupper. Det finns också en internationell sammanslutning av patientorganisationer för KML och att denna sammanslutning har regelbundna aktiviteter och en webbplats: [www.cmladvocates.net/](http://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 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 av den nya livssituationen, det vill säga att leva med och klara sjukdomen och behandlingen. Kontakta kurator vid behov.

### 11.3 Existentiella frågor

Att få en cancerdiagnos väcker för de allra flesta många existentiella frågor. Det är viktigt att det finns utrymme att prata om dessa. Det är också viktigt att denna dialog i samråd med patienten dokumenteras i omvårdnadsjournalen, så att det i ett senare skede är enkelt att se eventuella önskemål från henne eller honom.

## KAPITEL 12

# Omvårdnad och rehabilitering

### 12.1 Översikt

Omvårdnad är en angelägenhet för hela vårdteamet och innebär generellt att patientens allmänmänskliga och personliga behov tillgodoses, och att individens egna resurser tillvaratas för att hen ska bevara eller återvinna optimal hälsa. Omvårdnad i cancervården innebär således alltid ett moment av rehabilitering

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/varauppdrag/cancerrehabilitering/>.

En viktig del av vårdens uppdrag är att patienten ska bli delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd, behandlingars biverkningar och rätten till en förnyad medicinsk bedömning (patientlagen 2014:821).

### 12.2 Följsamhet (compliance)/Biverkning

För en majoritet av patienterna med KML innebär sjukdomen sannolikt 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. Det är viktigt att vid mottagningsbesök diskutera med patienten hur väl hen 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 [140]. 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. En del biverkningar kan elimineras eller begränsas av en del enkla åtgärder eller råd som bör förmedlas till patienten (se tabell 12:1). 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 12:2).



Tabell 12:1. Vanliga men oftast lindriga biverkningar (modifierad från Pinilla-Ibarz, 2011 [197]).

Biverkan	TKI och åtgärd
Biverkningar från magtarmkanalen	Imatinib bör tas vid huvudmåltid för att minimera magtarm-biverkningar. Antiemetika (till exempel metoklopramid, Primperan®) kan testas vid illamående. Vid diarré (framför allt vid bosutinibbehandling) kan loperamid användas.
Ödem	Vanligt på imatinib. Ge diuretika vid mer påtagliga besvär.
Muskelkramper	Vanligt vid imatinib men kan ses också vid dasatinib och nilotinib; högt vätskeintag och/eller kalciumtabletter kan ev. lindra besvären.
Utslag/klåda	Vanligast vid nilotinib men kan också ses vid imatinib och andra TKI-preparat. Steroider utvärtes eller i peroral kur kan prövas.

Tabell 12:2. Symtom som kan signalera allvarliga biverkningar och bör föranleda snar kontakt med sjukvården (modifierad från (Coleman 2014)).

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 buksmärter, illamående, kräkningar	Nilotinib, ponatinib	Pankreatit (bukspottkörtelinflammation)
Ikterus (gulst), illamående, kräkningar	Framför allt imatinib, nilotinib och ponatinib	Hepatotoxicitet leverpåverkan)

## 12.3 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

Om patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

## 12.4 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>

## 12.5 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

## 12.6 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska 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. Se det nationella vårdprogrammet för rehabilitering.

### 12.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

### 12.6.2 Grundläggande specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården 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, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.



## 12.7 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 14.

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, efter att ha normaliserat leukocyntalet, vara hjälpta av att få läkemedel mot erektil dysfunktion (sildenafil, tadalafil, vardenafil: Viagra<sup>®</sup>, Cialis<sup>®</sup>, Levitra<sup>®</sup>). Notera dock att dessa preparat kan behöva 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 [[141](#), [142](#)]. Substitutionsbehandling kan bli aktuell i enstaka fall.



## KAPITEL 13

# Understödjande vård

### 13.1 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. Man bör dock 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  $20 \times 10^9/l$ .

### 13.2 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.

### 13.3 Behandling med tillväxtfaktorer

Behandling med TKI ger ofta upphov till anemi, neutropeni 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 understödjande behandling med erytropoetin respektive G-CSF vara motiverad för att kunna driva TKI-behandlingen på ett adekvat sätt trots cytopeni [143-145]. 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 [144, 145]. Erytropoetinbehandling (såsom epoetin beta eller zeta) kan vara indicerad vid symtomgivande eller transfusionskrävande anemi där annan orsak till anemin än TKI-behandlingen har uteslutits [143, 145]. Man bör då eftersträva att nå Hb-nivåer strax under normalvärdesgränsen, så att anemisyttomen avklingar men risken minimeras för tromboemboliska komplikationer, som ökar vid högre Hb-nivåer [146].

Erfarenheten av att använda trombopoetin(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 [147]. En fas 2-studie där eltrombopag ges till KML-patienter 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).

## KAPITEL 14

# Speciella kliniska situationer: konception, graviditet och amning

**Sammanfattande rekommendationer**

- TKI-preparat ska inte ges under graviditet. Behandling med alfa-interferon kan övervägas under del av graviditet. KML-specialist bör konsulteras vid planerad eller konstaterad graviditet hos patient.

Imatinib är embryotoxiskt och teratogent och ska därför inte användas under graviditet [148]. 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 [149]. 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  $BCR-ABL1^{IS} \leq 0,1\%$  med varaktighet 18–24 månader) innan försök till konception görs [149, 150]. 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  $BCR-ABL1^{IS} \leq 0,01\%$ , annars månatligen).

En konstaterad graviditet bör skötas som en riskgraviditet av ett team med specialister. Om  $BCR-ABL1^{IS}$ -värdet stiger över intervallet 0,1–1 % bör man sätta in behandling med interferon-alfa i dos  $3-5 \times 10^6$  IE  $\times 1$  s.c.; ibland kan högre dos behövas. 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 (se vidare i 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 [150]. Vissa förespråkar i denna situation alternativet att acceptera även hematologiskt återfall och då utföra leukaferes [149].

Att KML-sjukdomen upptäcks under graviditet är ovanligt. 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 passerar även över i bröstmjolk och rekommendationen är att inte administrera dessa preparat till kvinnor som ammar.

[[88](#), [115-118](#), [120-123](#), [127-138](#)].

## KAPITEL 15

# Palliativ vård och behandling

### 15.1 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<sup>®</sup>) ges ensamt eller som komplement till hydroxyurea.

Palliativ behandling med i första hand hydroxyurea kan övervägas för patienter som sviktar på ett flertal TKI-preparat, eller har flera mutationer i *BCR-ABL1* som medför resistens mot 2:a eller senare generationer TKI och som inte är aktuella för allo-SCT, intensiv cytostatikabehandling eller experimentell terapi.

### 15.2 Palliativ behandling i accelererad fas och blastfas KML

Även vid palliativ behandling i mer avancerade faser av KML (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.

### 15.3 Generell palliativ behandling

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för KML-patienter. I övrigt hänvisar vi till ”Nationellt vårdprogram för palliativ vård” [151]. Därutöver ger Socialstyrelsens ”Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede” (artikelnummer: 2013-6-4) stöd och riktlinjer för denna vård.

## KAPITEL 16

# Underlag för nivåstrukturering

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

- Varje nydiagnostiserat KML-fall bör vid behov diskuteras med en KML-inriktad hematolog vid en regionklinik eller läns hematologisk 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 och resurser kring handläggning och uppföljning av KML-sjukdomen inte kan uppfylla de högt ställda patientkraven.
- Vid svikt på TKI-behandling bör en KML-inriktad hematolog vid en regionklinik konsulteras angående den fortsatta handläggningen. Detta är speciellt viktigt om patienten senare skulle kunna bli aktuell för allo-SCT.
- Patienter i AP eller BC bör remitteras till en regionklinik för bedömning och för att initiera fortsatt behandling. Det gäller oavsett av om AP eller BC är primär eller har uppstått efter transformation från kronisk fas.

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. Biverkningspanoramata 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).

## KAPITEL 17

# 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)  $\geq 18$  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, förekomst av/riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, 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 cytogenetiskt och molekylärt svar, aktuell behandling, eventuell genomgången allo-SCT samt om/när TKI-behandling avslutats huvudsakligen till detta.

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 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. I KML-gruppens regi bedrivs flera forskningsprojekt där KML-registerdatabasen länkats till andra nationella registerdatabaser via Socialstyrelsen och Statistiska centralbyrån. En förteckning över aktuella KML-registerbaserade forskningsprojekt finns i KML-registreringsrapport 8, vilken publicerades september 2017 <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeloisk-leukemi-kml/kvalitetsregister/rapporter/> [4].

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

## KAPITEL 18

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

## 18.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi

Indikator	Målvärde
Andel patienter registrerade i KML-registret inom 3 respektive 12 månader efter diagnos. (Täckningsgrad via Cancerregistret).	>70 procent respektive > 95 procent
Andel patienter utvärderade i enlighet med nationella riktlinjer efter 12 månaders TKI-behandling.	> 95 %
Andel patienter i CP vid diagnos som får TKI-behandling och som inte övergår till AP eller BC inom 24 månader.	> 96 %

## 18.2 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.

## KAPITEL 19

## 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. Kronisk Myeloisk Leukemi (KML) - Nationell kvalitetsregisterrapport för 2016: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 2017]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeloisk-leukemi-kml/kvalitetsregister/rapporter/>.
5. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Annals of hematology*. 2015;94 Suppl 2:S241-7.
6. 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.
7. Gunnarsson N, Sandin F, Hoglund M, Stenke L, Bjorkholm M, Lambe M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *European journal of haematology*. 2016;97(4):387-92.
8. Soderlund S, Dahlen T, Sandin F, Olsson-Stromberg U, Creignou M, Dreimane A, et al. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era - a report from the Swedish CML register. *European journal of haematology*. 2017;98(1):57-66.
9. 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.
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. Gunnarsson N, Hoglund M, Stenke L, Sandin F, Bjorkholm M, Dreimane A, et al. No increased prevalence of malignancies among first-degree relatives of 800 patients with chronic myeloid leukemia: a population-based study in Sweden. *Leukemia*. 2017;31(8):1825-7.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Cross NC. Minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Hematology and cell therapy*. 1998;40(5):224-8.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
  29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48-56.
35. O'Hare T, Walters DK, Deininger MW, Druker BJ. AMN107: tightening the grip of imatinib. *Cancer cell*. 2005;7(2):117-9.
36. 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.
37. 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.
38. Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, Le Coutre P, Llacer PE, Etienne G, et al. 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. *Blood*. 2014;124(21):4541.
39. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(3):231-7.
40. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Högglund M, Björkholm M, Sandin F, et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2016;165(3):161-6.
41. 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.
42. 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.
43. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner 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.
44. Hehlmann R, Müller 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.
45. 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.
  46. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
  47. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017;2017(1):110-4.
  48. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50).
  49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.
  56. 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.
  57. 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.
58. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2333-40.
  59. 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.
  60. 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *American journal of hematology*. 2016;91(12):1206-14.
  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. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *American journal of hematology*. 2016;91(9):869-74.
  67. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107-12.
  68. 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.
  69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2012;12(5):337-40.
75. 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.
76. 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.
77. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;24(5): Läkemedelsverket; 2014. Available from: [https://lakemedelsverket.se/aterosklerotisk\\_hjart-karlsjukdom](https://lakemedelsverket.se/aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom).
78. Khoury HJ, Mauro MJ, Matloub Y, Chen T-T, Bahceci E, Deininger M. Dasatinib Is Well-Tolerated and Efficacious in Imatinib-Intolerant Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). *Blood*. 2009;114(22):1128.
79. 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.
80. 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.
81. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, Talpaz M, Deininger MW, Martinelli G, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia research*. 2014;38(1):10-20.
82. 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.
83. 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.
84. Pavlu J, Apperley JF. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2013;8(1):43-51.

85. 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.
86. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Nogueras Gonzalez G, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer*. 2017;123(22):4391-402.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine*. 2014;370(6):577.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Milojkovic D, Ibrahim A, Reid A, Feroni 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.
97. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120(4):737-47.
98. 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.
99. 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.

100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(3):298-305.
106. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):747-57.
107. Campiotti L, Suter MB, Guasti L, Piazza R, Gambacorti-Passerini C, Grandi AM, et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;77:48-56.
108. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23.
109. 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.
110. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1638-47.
111. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gomez Casares MT, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017;31(7):1525-31.
112. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Annals of internal medicine*. 2018;168(7):461-70.
113. 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.
114. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846-54.
  115. 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.
  116. 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.
  117. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopeit 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.
  118. 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.
  119. Lubking A, Dreimane A, Sandin F, Isaksson C, Markevarn B, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone marrow transplantation*. 2019.
  120. 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.
  121. 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.
  122. 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.
  123. 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.
  124. Elsayy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(10):1283-300.
  125. 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.
  126. 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.



127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(6):749-56.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.

140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Borthakur G, Verstovsek S, Jabbour E, Kadia T, Daver N, Kantarjian H, et al. Eltrombopag For The Management Of Thrombocytopenia Associated With Tyrosine Kinase Therapy In Patients With Chronic Myeloid Leukemia and Myelofibrosis. . *The American Society of Hematology (ASH)*. 2013.
148. 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.
149. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best practice & research Clinical haematology*. 2009;22(3):455-74.
150. 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.
151. Nationellt vårdprogram Palliativ vård i livets slutskede: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 2016]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/vardprogram/>.

## KAPITEL 20

# Förslag på fördjupningslitteratur

Internmedicin. 6:e upplagan. Svensk lärobok. Redaktörer: U Dahlström, S Kechagias, L Stenke. Kapitel 5, Blodsjukdomar; Kronisk myeloisk leukemi. 2018. Liber.

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. 20th Edition, Editors: L Jameson et al. Chapter 101, Chronic Myeloid Leukemia. Editors H Kantarjian and J Cortes. 2018, McGrawHill.

## KAPITEL 21

# Relevanta länkar

**Länkar i första hand avsedda för vårdgivare:**

KML riskgruppering i kronisk fas

[https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro\\_and\\_sokal\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html)

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.nordiccml.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 Leukemia Net

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

SKL:s webbplats för nationella kvalitetsregister

<http://www.kvalitetsregister.se>

TLV information

[https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33440/1529581582100/Kunskapsunderlag\\_forskrivare.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33440/1529581582100/Kunskapsunderlag_forskrivare.pdf)

Läkemedelsverket info

[https://lakemedelsverket.se/upload/apotek-och-handel/Folder\\_patienter\\_A4.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/apotek-och-handel/Folder_patienter_A4.pdf)

**Länkar i första hand avsedda för patienter och närstående:**

Bloodcancerförbundets webbplats med patientbroschyr och informationsfilmer om KML

<http://www.bloodcancerforbundet.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/>

Stödgrupp för KML och KLL på Facebook i Blodcancerförbundets regi.

<https://www.facebook.com/groups/stodgrupp/ml/>

## KAPITEL 22

## Förkortningar och definitioner

<b>AP</b>	Accelerated phase (accelererad fas)
<b>ATG</b>	Antithymocytglobulin
<b>BC</b>	Blast crisis (blastkris)
<b>CCyR</b>	Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetiskt svar)
<b>CgR</b>	Cytogenetic Response (cytogenetiskt svar)
<b>CHR</b>	Complete Hematologic Response (komplett hematologiskt svar)
<b>CMV</b>	Cytomegalvirus
<b>CMR</b>	Complete Molecular Response (komplett molekyllärt svar)
<b>CP</b>	Chronic phase (kronisk fas)
<b>EBMT</b>	European Society for Blood and Marrow Transplantation
<b>FISH</b>	Fluorescens in situ-hybridisering
<b>GvL</b>	Graft versus leukemia (transplantat kontra leukemi)
<b>GvHD</b>	Graft versus host disease (transplantat kontra värdreaktion)
<b>HR</b>	Högrisk
<b>IFN</b>	Interferon-alfa
<b>IR</b>	Intermediär-risk
<b>KML</b>	Kronisk myeloisk leukemi
<b>LFS</b>	Leukemia Free Survival (leukemifri överlevnad)
<b>LPK</b>	Leukocyt plasmakoncentration
<b>LR</b>	Lågrisk
<b>MCyR</b>	Major Cytogenetic Response
<b>MMR</b>	Major Molecular Response
<b>NMDP</b>	National Marrow Donor Program (USA)
<b>MRD</b>	Minimal or Mesurable Residual Disease (minimal eller mätbar kvarvarande sjukdom)
<b>NGS</b>	Next generation sequencing
<b>OS</b>	Overall survival (totalöverlevnad)
<b>PBSC</b>	Perifera blodstamceller
<b>PCyR</b>	Partiell cytogenetisk respons
<b>PAOD</b>	Perifer arteriell ocklusiv sjukdom
<b>Ph</b>	Philadelphiakromosom
<b>RICT</b>	Reduced Intensity Conditioning Transplantation (transplantation med konditionering av reducerad intensitet)

<b>RT-PCR</b>	Polymeraskedjereaktion med omvänd transkription
<b>RT-qPCR</b>	Kvantitativ Realtids-RT-PCR
<b>RCC</b>	Regionala cancercentrum
<b>RD</b>	Related Donor (besläktad givare)
<b>SCT</b>	Stamcellstransplantation
<b>SFH</b>	Svensk Förening för Hematologi
<b>URD</b>	Unrelated Donor (obesläktad givare)
<b>TPO</b>	Trombopoetin
<b>TKI</b>	Tyrosinkinashämmare
<b>TRM</b>	Transplant Related Mortality (transplantationsrelaterad dödlighet)

## BILAGA 1

## Svenska laboratorier

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

Laboratorium	Adress	Kontrollgen för IS	Kontaktpersoner
Umeå	<b>Klinisk genetik</b> www.vll.se > Vård & hälsa> Provtagning och labb> För sjukvården> Remisser	<i>ABL1</i>	Irina Golovleva Anna Norberg
Uppsala	<b>Klinisk Genetik</b> www.lul.se/sv/Extranat/Remittent/ Klinisk-genetik/Remisser/	<i>GUSB</i>	Lucia Cavelier Monica Hermansson
Stockholm Solna	<b>Klinisk Genetik</b> www.karolinska.se/Karolinska-Universitetslaboratoriet/Kliniker/Klinisk-genetik/> Remisser	<i>GUSB</i>	Gisela Barbany Anh Nhi Tran
Stockholm Huddinge	<b>Avd. för Klinisk immunologi</b> www.karolinska.se/Karolinska-Universitetslaboratoriet/Kliniker/Immunologi-transfusionsmedicin/> Remisser	<i>ABL1</i>	Mehmet Uzunel
Linköping	<b>Klinisk Genetik</b> <a href="http://www.lio.se/Om-landstinget/Verksamheter/Diagnostikcentrum/klinisk-genetik/">www.lio.se/Om-landstinget/Verksamheter/Diagnostikcentrum/klinisk-genetik/</a>	<i>ABL1</i>	Katarina Ellnebo-Svedlund Jon Jonasson
Göteborg	<b>Sektionen för Genanalys</b> www.kliniskkemi.se > Remisser> Klinisk kemi 4	<i>ABL1</i>	Julia Asp Linda Fogelstrand
Lund	<b>Klinisk Genetik</b> <a href="http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/">http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/</a> Remisser	<i>GUSB</i>	Andreas Hedblom Hans Ehrencrona



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

Laboratorium	Metod	Kontaktpersoner
Uppsala	Sangersekvensering Allelspecifik PCR för T315I Next generation sequencing (NGS)	Monica Hermansson Lucia Cavelier
Stockholm Solna	Sangersekvensering	Gisela Barbany Anh Nhi Tran
Göteborg	Sangersekvensering	Julia Asp Linda Fogelstrand

## BILAGA 2

# Definitioner av respons

## Definition av molekyllär respons vid RT-qPCR för *BCR-ABL1* \*

\*) För ytterligare detaljer om kvalitetskrav och svarsrutiner, se publicerade europeiska riktlinjer [24].

### 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 följande:

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

### Graden av molekyllär respons

Graden av molekyllär respons (MR) anges som logaritmisk reduktion från ett värde om 100 % *BCR-ABL1*<sup>IS</sup>.

Detta innebär kortfattat:

- MR<sup>3</sup> (MMR, major molecular response) är uppnått vid
  - detekterbar nivå *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> ≤ 0,1 %.
- MR<sup>4</sup> är uppnått vid
  - detekterbar nivå *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> ≤ 0,01 %
  - eller*
  - icke detekterbart *BCR-ABL1*  
*i bägge fallen* i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 10 000 eller *GUSB* > 24 000.
- MR<sup>4.5</sup> är uppnått vid
  - detekterbar nivå *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> ≤ 0,0032 %
  - eller*
  - icke detekterbart *BCR-ABL1*  
*i bägge fallen* i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 32 000 eller *GUSB* > 77 000.
- MR<sup>5</sup> är uppnått vid
  - detekterbar nivå *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> ≤ 0,001 %
  - eller*
  - icke detekterbart *BCR-ABL1*  
*i bägge fallen* i cDNA där summan av kopieantalet *ABL1* > 100 000 eller *GUSB* > 240 000.

## Definition av cytogenetisk respons

Tabell 1. 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 cytogenetik 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 cytogenetik för att ange övriga grader av cytogenetisk respons.



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)