

# **NATIONELLA RIKTLINJER FÖR DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV KRONISK MYELOISK LEUKEMI**

***Svenska KML-gruppen***

Gäller fr.o.m. 2010-05-01

Uppdateras senast 2012-01-31

Finns på <http://www.sfhem.se/kml>

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>FÖRORD</b> .....	<b>3</b>
<b>MEDLEMMAR I SVENSKA KML-GRUPPEN</b> .....	<b>4</b>
<b>FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER</b> .....	<b>5</b>
<b>DIAGNOSTIK OCH UTREDNING AV KML</b> .....	<b>6</b>
HUR STÄLLS DIAGNOSEN KML? .....	6
MORFOLOGISK BILD .....	6
HUR PÅVISAS <i>BCR/ABL1</i> -FUSIONEN? .....	6
AVGRÄNSNING AV KRONISK FAS GENTEMOT ACCELERERAD FAS RESPEKTIVE BLASTKRIS .....	7
MINIMIUTREDNING .....	7
KOMPLETTERANDE UTREDNING I VISSA FALL .....	8
ÖVRIGA ÅTGÄRDER VID NYUPPTÄCKT KML .....	8
<b>PROGNOSTISKA INDIKATORER</b> .....	<b>9</b>
SOKAL SCORE .....	9
HASFORD SCORE .....	9
GRATWOHL/EBMT SCORE .....	9
<b>BEHANDLING AV KML I KRONISK FAS</b> .....	<b>10</b>
BAKGRUND .....	10
BEHANDLING VID SYMPTOMGIVANDE LEUKOSTAS .....	10
FÖRSTA LINJENS BEHANDLING .....	11
BEHANDLING MED IMATINIB (GLIVEC®) .....	11
UPPFÖLJNING AV PATIENTER SOM BEHANDLAS MED IMATINIB .....	12
SUBOPTIMALT SVAR ELLER SVIKT PÅ IMATINIB .....	14
IMATINIBRESISTENS .....	14
DETEKTION AV <i>BCR/ABL1</i> -MUTATIONER .....	15
BEHANDLINGSMÖJLIGHETER VID SVIKT PÅ IMATINIB .....	15
HANDLÄGGNING VID FYND AV T315I-MUTATIONEN .....	15
ANDRA GENERATIONENS TKI .....	15
VAL AV ANDRA GENERATIONENS TKI .....	16
UTVÄRDERING AV BEHANDLING MED ANDRA GENERATIONENS TKI .....	17
IMATINIBINTOLERANS .....	17
ANDRA GENERATIONENS TKI SOM PRIMÄRBEHANDLING .....	18
<b>SYMPTOMLINDRANDE MYELOSUPPRESSIV BEHANDLING</b> .....	<b>18</b>
HYDROXYUREA .....	18
BUSULFAN .....	18
INTERFERON ALFA (IFN) .....	19
<b>SJUKDOMSPROGRESSION VID KML</b> .....	<b>19</b>
DIAGNOSTISKA KRITERIER FÖR ACCELERERAD FAS OCH BLASTKRIS .....	19
RESULTAT AV BEHANDLING MED TYROSINKINASHÄMMARE .....	20
RESULTAT AV BEHANDLING MED ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION .....	21
RESULTAT AV CYTOSTATIKATERAPI .....	21
BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER .....	21
<b>BEHANDLING MED ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION</b> .....	<b>22</b>
INDIKATIONER FÖR ALLO-SCT .....	22
ALLO-SCT. PROCEDURFRÅGOR .....	23
<b>REFERENSER</b> .....	<b>24</b>
<b>BILAGA 1: REGISTRERING AV NYUPPTÄCKT KML</b> .....	<b>29</b>

## Förord

Under 2000-talet har behandlingsresultaten för flertalet patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) förbättras på ett mycket glädjande och närmast dramatiskt sätt. Bakom denna förbättring ligger viktiga experimentella forskningsgenombrott, ffa utvecklingen av tyrosinkinashämmarna (TKI) och deras snabba introduktion i kliniken, målmedvetna multicenterstudier och uppdaterade internationella och nationella behandlingsrekommendationer.

Den Svenska KML-gruppen har som en huvuduppgift att utarbeta nationella riktlinjer för utredning och behandling av patienter med KML. Gruppen ansvarar även, i samarbete med Onkologiska Centra, för Svenska KML-registret. Under senare år har den Svenska KML-gruppen haft ett nära samarbete med motsvarande grupperingar i de nordiska grannländerna inom ramen för Nordic CML Study Group (NCMLSG).

KML-gruppen publicerade föregående version av ”Nationella riktlinjer för diagnostik och behandling av KML” sommaren 2008. Sedan dess har utvecklingen gått snabbt framåt och vi har nu snart 10 års erfarenhet med imatinib och de positiva resultaten verkar bestå även om vi också ser en grupp patienter som behöver annan behandling. Vi har även fått mer erfarenhet av andra generationens TKI, främst dasatinib och nilotinib, och ser hur dessa i olika kliniska studier nu också prövats som primärbehandling vid KML. Forskningsmässigt fokus inom KML-området håller dock nu delvis på att förskjutas från den initiala terapin till hur vi skall kunna avsluta behandling hos åtminstone en del av patienterna. Det hägrande målet är att kunna nå bot utan att patienten skall behöva genomgå stamcellstransplantation. Detta skulle naturligtvis innebära ett viktigt framsteg för den enskilde patienten som skulle slippa livslång behandling, men även ha viktiga konsekvenser på det hälsoekonomiska planet. Modern KML-behandling med TKI har gett mycket goda resultat men medför även stora kostnader, eftersom den ges kontinuerligt till en patientgrupp med allt bättre långtidsöverlevnad. Därför är det viktigt att dessa preparat används på ett för både den enskilde patienten och sjukvården så korrekt och evidensbaserat sätt som möjligt.

I den nu aktuella uppdateringen av riktlinjerna kommenteras vikten av standardisering av kvantitativ PCR för BCR-ABL1 för att följa behandling, resistensutveckling mot TKI, samt i mer detalj än tidigare behandling med andra generationens TKI. Referensdelen har kraftigt utökats och uppdaterats. Som ett resultat av det nära internationella samarbetet kring KML, ansluter dessa riktlinjer till olika aktuella konsensusdokument utanför Norden, och då främst till European LeukemiaNets under 2009 uppdaterade rekommendationer. Liksom tidigare genomsyras nuvarande riktlinjer av uppfattningen att en stor del av svenska KML-patienter bör kunna erbjudas deltagande i någon av ett flertal pågående nationella eller internationella kliniska studier, i NCMLSGs eller annans regi (vg se <http://www.sfhem.se/kml>).

Hela Svenska KML-gruppen står bakom dessa riktlinjer. Liksom tidigare finns de även i en nätversion på KML-gruppens hemsida (<http://www.sfhem.se/kml>) där tätare uppdateringar utförs. Svenska KML-gruppens arbete med de nationella riktlinjerna har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare. Nuvarande (inkl två år tillbaka) forskningsbidrag, ersättningar för konsultuppdrag eller liknande, från läkemedelsföretag till de i riktlinjearbetet deltagande personerna redovisas på sidan 2.

För Svenska KML-gruppen, April 2010

Johan Richter

## Medlemmar i svenska KML-gruppen

<b>Södra sjukvårdsregionen</b>				
Johan Richter, Ordf	johan.richter@med.lu.se	Skånes Universitetssjukhus (SUS)	RR	RL*
Marja Ekblom	marja.ekblom@med.lu.se		RR	RL*
Tomas Ahlgren	tomas.ahlgren@skane.se			
Hans Ehrencrona	hans.ehrencrona@med.lu.se			RL
Thoas Fioretos	thoas.fioretos@med.lu.se			
Ulrik Overgaard	ulrik.overgaard@skane.se			
<b>Sydöstra sjukvårdsregionen</b>				
Claes Malm	claes.malm@lio.se	Universitetssjukhuset i Linköping (US)	RR	
Petar Antunovic	petar.antunovic@lio.se			
<b>Västra sjukvårdsregionen</b>				
Hans Wadenvik	hans.wadenvik@medic.gu.se	Sahlgrenska Universitets-sjukhuset (SU), Göteborg	RR	RL
Mats Brune	brune@medfak.gu.se			RL*
Christina Rhedin	christina.rhedin@vgregion.se	Södra Älvsborgs sjukhus, Borås	RR	
<b>Stockholm-Gotlandregionen</b>				
Gisela Barbany-Bustinza	gisela.barbany-bustinza@karolinska.se	Karolinska Universitetssjukhuset (KS), Stockholm, Solna		RL
Leif Stenke	leif.stenke@ki.se		RR	RL
Lotta Ohm	lotta.ohm@karolinska.se			
Magnus Björkholm	magnus.bjorkholm@karolinska.se			RL
Elin Helgadottir	elin.helgadottir@karolinska.se			
Per Ljungman	per.ljungman@karolinska.se	Karolinska Universitetssjukhuset (KS), Stockholm, Huddinge		RL*
Sören Lehmann	soren.lehmann@ki.se		RR	
Christer Paul	christer.paul@ki.se			
<b>Uppsala-Örebroregionen</b>				
Bengt Simonsson	bengt.simonsson@medsci.uu.se	Akademiska sjukhuset i Uppsala		RL*
Martin Höglund	martin.hoglund@medsci.uu.se			RL
Stina Soderlund	stina.soderlund@akademiska.se			
Ulla Olsson-Strömberg	ulla.olsson.stromberg@akademiska.se		RR	
Angelica Loskog	angelica.loskog@klinimm.uu.se			
Karin Olsson	karin.olsson@akademiska.se			
Mats Björemán	mats.bjoreman@orebroll.se	Universitetssjukhuset i Örebro	RR	
Olle Linder	olle.linder@orebroll.se			
<b>Norra sjukvårdsregionen</b>				
Anders Wahlin	anders.wahlin@vll.se	Norrlands universitetssjukhus (NUS), Umeå		
Berit Markevarn	berit.markevarn@vll.se		RR	
Maria Liljeholm	maria.liljeholm@vll.se			
Anders Sjalander	anders.sjalander@lvn.se	Sundsvalls sjukhus		
Kristina Myhr-Eriksson	kristina.myhr-eriksson@nll.se	Sunderbyns sjukhus	RR	

RR=vald regional representant. RL=deltagit i utarbetandet av aktuella riktlinjer. \* Deltagare i riktlinjearbetet som under senaste 2 åren erhållit arvode eller bidrag från Novartis och/eller BMS.

## Förkortningar och definitioner

<b><i>AP</i></b>	Accelerated phase (accelererad fas)
<b><i>BC</i></b>	Blast crisis (blastkris)
<b><i>CCgR</i></b>	Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetiskt svar)
<b><i>CgR</i></b>	Cytogenetic Response (cytogenetiskt svar)
<b><i>CHR</i></b>	Complete Hematologic Response (komplett hematologiskt svar)
<b><i>CMR</i></b>	Complete Molecular Response (komplett molekylärt svar)
<b><i>CP</i></b>	Chronic Phase (kronisk fas)
<b><i>FISH</i></b>	Fluorescens In Situ Hybridisering
<b><i>HR</i></b>	Högrisk
<b><i>HU</i></b>	Hydroxyurea
<b><i>IFN</i></b>	Interferon-alpha
<b><i>IR</i></b>	Intermediär-risk
<b><i>KML</i></b>	Kronisk Myeloisk Leukemi
<b><i>LFS</i></b>	Leukemia Free Survival (leukemifri överlevnad)
<b><i>LR</i></b>	Lågrisk
<b><i>MCgR</i></b>	Major Cytogenetic Response
<b><i>MMR</i></b>	Major Molecular Response
<b><i>MRD</i></b>	Minimal Residual Disease (minimal kvarvarande sjukdom)
<b><i>OC</i></b>	Onkologiskt Centrum
<b><i>Ph</i></b>	Philadelphia
<b><i>RICT</i></b>	Reduced Intensity Conditioning Transplantation (transplantation med konditionering av reducerad intensitet)
<b><i>RT-PCR</i></b>	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
<b><i>q</i></b>	quantitative (kvantitativ)
<b><i>RD</i></b>	Related Donor (besläktad givare)
<b><i>SCT</i></b>	Stamcellstransplantation
<b><i>SFH</i></b>	Svensk Förening för Hematologi
<b><i>URD</i></b>	Unrelated Donor (obesläktad givare)
<b><i>TKI</i></b>	Tyrosinkinashämmare
<b><i>TRM</i></b>	Transplant Related Mortality (transplantationsrelaterad dödlighet)

## Diagnostik och utredning av KML

### Hur ställs diagnosen KML?

KML *misstänks* utifrån avvikande blodvärden (leukocytos, trombocytos), förekomst av/symtom från förstörad mjälte eller allmänsymtom såsom trötthet, avmagring och svettningar. Cirka 1/3 av patienterna är asymtomatiska vid diagnos (Savage et al., 1997). Diagnosen KML *ställs* genom morfologisk bedömning av blod- och benmärgsutstryk, samt påvisande av *BCR/ABL1*-fusionen i celler från benmärg eller blod.

### Morfologisk bild

Typisk blodbild vid kronisk fas är kraftig leukocytos med inslag av myelopoetiska mellanformer (myelocyter, metamyelocyter, stavkärniga granulocyter), basofili och viss eosinofili. Den karaktäristiska benmärgsbilden är den av hypercellulär märmg med dominerande myelopoies, som är vänsterförskjuten men med utmognad, samt med förekomst av små, hypoloberade megakaryocyter (Jaffe et al., 1999).

### Hur påvisas *BCR/ABL1*-fusionen?

För att ställa diagnosen KML krävs påvisandet av Ph-kromosom, dvs. t(9;22)(q34;q11) eller *BCR/ABL1*-fusionen på annat sätt. En varianttranslokation föreligger hos ca 5 % av KML-patienterna. För att helt säkert utesluta förekomst av en *BCR/ABL1*-fusion krävs därför ett negativt resultat från två av nedanstående oberoende tekniker, t ex karyotypering plus FISH.

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

**1. Karyotypering** ("G-bandning", "konventionell cytogenetik", "kromosomodling") är en screeningmetod som även kan påvisa andra, samtidigt förekommande, cytogenetiska avvikelser. Hela genomet (alla kromosomer) bedöms i metafasceller. Laboratoriet ska eftersträva att utföra analysen på minst 20 metafaser. Eftersom relativt få metafaser studeras blir metodens känslighet relativt låg (t ex 3% vid positiv detektion i 1 av 30 metafaser). Den prognostiska betydelsen av cytogenetiskt svar är dock kopplad till sedvanlig karyotypering, varför denna metod bör användas till dess ett komplett cytogenetiskt svar (CCgR) har uppnåtts (se även tabell 3 och 4). Observera att det kan finnas kryptiska fusioner mellan *BCR*- och *ABL1*-generna som inte ses med karyotypering, och i dessa fall rekommenderas kompletterande FISH-analys.

**2. FISH** är en riktad analys som påvisar fusionen mellan *BCR*- och *ABL1*-generna, inte bara den klassiska varianten, utan även variantfusioner och är därför att föredra vid KML-misstanke, där sedvanlig karyotypering inte kan påvisa t(9;22). FISH kan utföras på utstryk från benmärg eller blod (interfasceller; interfase-FISH), alternativt på odlade celler som blir över efter karyotypering (metafasceller; metafase-FISH). FISH kan formellt inte användas för att ge svar på om CCgR, MCgR, PCgR etc föreligger; ty för detta krävs definitionsmässigt konventionell karyotypering (se även tabell 4). Om FISH används vid uppföljning av en patient så bör man också ha FISH-resultat från diagnos, så att man vet vilket mönster man letar efter. Känsligheten är högre (<1%) än vid karyotypering, förutsatt att patienten uppvisar ett typiskt fusionsmönster vid dual color dual fusion FISH. Vid interfase-FISH rekommenderas att minst 200 celler skall analyseras.

**3. RT-PCR** är en riktad analys som kan utföras på celler från blod eller benmärg. Vanligen föredras blod. Beställer man *kvalitativ* RT-PCR så undersöker metoden om p210/major *BCR/ABL1* fusionen (varianter av b2a2 och b3a2) förekommer. p190/minorvarianten (e1a2) och p230-varianten som främst ses vid Neutrofil-KML är också möjliga att undersöka, men måste då särskilt efterfrågas. *BCR/ABL1* mRNA går att *kvantifiera* med realtids-RT-PCR (qRT-PCR), och metodens höga känslighet (ca  $10^{-4}$  –  $10^{-5}$ ) utnyttjas vid fortsatt monitorering av MRD efter att patient uppnått normalfynd vid karyotypering (*CCgR*) eller vid FISH-analys (Cross, 1998; Hughes et al., 2003). Resultaten av qRT-PCR uttrycks som kvoten *BCR/ABL1*/referensgen (*ABL1* och/eller *GUS*) i procent, och samtliga laboratorier skall genomgå standardiseringsarbete för att kunna uttrycka resultaten på den Internationella Skalan (IS) för *BCR/ABL1* monitorering (Hughes et al., 2006). Samtliga svenska laboratorier (se tabell nedan) förväntas delta i det kontinuerliga kvalitetsarbetet inom den nordiska MRD-gruppen.

**Tabell 1. Svenska laboratorier som utför qRT-PCR för *BCR/ABL1***

Laboratorium	Adress	Kontaktperson	Konversionsfaktor för IS
Umeå	<b>Klinisk genetik</b> www.vll.se/laboratoriemedicin/genetik	Irina Golovleva	Etablerad
Uppsala	<b>Klinisk Genetik</b> www.akademiska.se > Verksamheter > Klinisk genetik > Remisser	Monica Hermansson/ Mattias Jansson	Etablerad (nationellt referenslab)
Stockholm Solna	<b>Klinisk Genetik</b> www.karolinska.se > karolinska universitetslaboratoriet > genetik > remisser & materiel	Gisela Barbany	Etablerad
Stockholm Huddinge	<b>Avd. för Klinisk immunologi</b> www.karolinska.se > karolinska universitetslaboratoriet > Immunologi/transfusionsmedicin > remiss & materiel	Mehmet Uzunel	Etablerad
Linköping	<b>Klinisk Genetik</b> www.lio.se/kliniskgenetik	Jon Jonasson	Pågående
Göteborg	<b>Sektionen för Genanalys</b> www.klinisk kemi.se > remisser > Klinisk kemi 4	Fredrik Enlund	Pågående
Lund	<b>Genetiska kliniken</b> www.skane.se/labmedicin/genetik > remisser	Petra Johnels	Etablerad

### **Avgränsning av kronisk fas gentemot accelererad fas respektive blastkris**

Se avsnittet om ”Sjukdomsprogression vid KML” nedan. Observera att avgränsningen kräver kännedom om andel blaster och basofiler i blod samt andel blaster i benmärg.

### **Minimiutredning**

#### **Anamnes**

B-symtom (trötthet, svettningar, subfebrilitet, viktnedgång) och skelettsmärta?

Blödningssymtom?

Hyperviskositetssymtom?

Lokalsymtom från mjälten?

### **Klinisk undersökning**

Mjältförstoring (cm under vänster arcus vid palpation)?

Extramedullär sjukdom?

Ev. ögonbottenspegling (blödningar?)

### **Blodprov**

Hb, LPK, TPK; blodutstryk med B-celler (morfologi, minst 200 celler bör räknas manuellt)  
RT-PCR för påvisande av *BCR/ABL1* mRNA

### **Benmärgsaspiration**

Morfologi

Cytogenetik (karyotypering)

**Övriga (rutin) prover** av värde vid diagnos:

S-urat, leverstatus, S-LD, S-kreatinin, elektrolyt-status, S-albumin, CRP, urinsticka

Blodgruppering, HIV-serologi, hepatitblock,

EKG, rtg pulm

### **Kompletterande utredning i vissa fall**

**FISH** (benmärgsaspirat; kan även göras på blodutstryk) riktad mot *BCR/ABL1*-fusionen. FISH kan göras i de fall KML misstänks, men ingen Ph-kromosom påvisas vid karyotypering.

**Benmärgsbiopsi** görs alltid om otillräckligt utbyte vid benmärgsaspiration. I övriga fall ej nödvändigt för att ställa diagnosen KML, men kan ibland ge värdefulla tilläggsupplysningar, t ex förekomst och grad av fibros samt eventuell härdformig förekomst av blaster.

**Immunfenotypning** av celler från benmärg och/eller blodutföres vid misstanke på BC och vid säkerställd BC.

**LAP-score** (på blodutstryk) är av visst värde vid differentialdiagnostik mot benigna tillstånd med neutrofil (*"leukemoid reaktion"*).

**HLA-typning och CMV-serologi** (hos patient där snar allo-SCT kan bli aktuell)

**Ultraljud eller datortomografi buk** Kan göras för att närmare värdera mjältstorlek.

### **Övriga åtgärder vid nyupptäckt KML**

**Prognosbedömning** med hjälp av Sokal och Hasford score, se nedan.

**Anmäl patienten till KML-registret** via INCA (se Bilaga 1)

Kontrollera om patienten är aktuell för någon **klinisk studie** - se hemsidan ([www.sfhem.se/kml](http://www.sfhem.se/kml)).

Kontrollera om patienten är aktuell för någon **laborativ studie**. En sådan kan innebära transport alternativt infrysning lokalt av celler från blod och/eller benmärgsaspirat samt i vissa fall även serum/plasma enligt speciella instruktioner före terapistart.

**Infrysning av spermier** kan vara aktuellt inför allo-SCT. Kontakta i sådant fall lokalt eller regionalt fertilitetslaboratorium! Kontrollera HIV- och hepatitserologi inför sådan remiss.

För kvinnliga patienter i motsvarande situation är situationen svårare. Nya metoder, såsom frysförvaring av ovariebiopsi eller fertiliserade ägg, finns för att försöka bevara möjligheten till graviditet efter allo-SCT (Song et al., 2009). Kvinnliga patienter i fertil ålder skall därför inför allo-SCT erbjudas möjlighet att diskutera detta med specialist inom området.

## Prognostiska indikatorer

### Sokal score

Sokal score delar upp patienterna i tre prognosgrupper (LR, IR och HR) med avseende på överlevnad vid behandling av nyupptäckt KML med kemoterapi eller interferon alfa (IFN) (Sokal et al., 1984). Data finns nu som talar för att Sokal score även förutsäger chans till CCgR respektive risk för progress till AP/BC hos patienter som behandlas med imatinib (Hochhaus et al., 2009; Hughes et al., 2003). Notera dock att patienter med HR-KML som uppnår CCgR inom 1 år med imatinib ej tycks ha högre risk för AP/BC (jämfört med LR/IR-KML) (Hochhaus et al., 2009).

Sokal score beräknas vid diagnos utifrån ålder, mjältstorlek, TPK samt andel (%) blaster i blodet (manuell räkning av minst 200 celler). Sokal score  $<0,8$  = LR,  $0,8-1,2$  = IR respektive  $>1,2$  = HR. Andelen patienter med Sokal HR är enligt svenska KML-registret, cirka 30%.

En kalkylator för beräkning av Sokal score finns på [www.roc.se/sokal.asp](http://www.roc.se/sokal.asp).

### Hasford score

Hasford score, som är en vidareutveckling av Sokal score, förutsäger överlevnad för grupper av KML-patienter som behandlas med IFN (Hasford et al., 1998). Det grundar sig på data från 1303 patienter som behandlats inom ramen för tolv olika studier. Det är möjligt, men ännu inte klart visat, att Hasford score kan tillämpas även på patientgrupper som behandlas med imatinib.

Hasford score beräknas utifrån ålder, mjältstorlek (maximalt avstånd i cm under arcus vid palpation), TPK samt andel (%) blaster, eosinofiler respektive basofiler i perifert blod vid diagnos. Differentialräkningen ska omfatta minst 200 (helst 500) celler.

En kalkylator för beräkning av Hasford score och Sokal score finns på baksidan av registreringsblanketten samt på European Leukemia Nets hemsida: [www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score/](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/).

Vid diagnos är andelen patienter med LR ( $\leq 780$ ), IR ( $>780$  men  $\leq 1480$ ) respektive HR ( $>1480$ ) enligt Hasford score 41, 45 respektive 14%.

### Gratwohl/EBMT score

Gratwohl score togs ursprungligen fram för att förutsäga utfallet efter allo-SCT för KML (Gratwohl et al., 1998). Nyligen har validiteten av detta prognosinstrument verifierats vid KML, men även vistas vara tillämpligt vid SCT för andra hematologiska tillstånd såsom

AML, ALL, MDS, MM, NHL och AA (Gratwohl et al, 2009). Gratwohl score bygger på 5 variabler (se tabell nedan) som ger olika poäng och antal poäng korrelerar med transplantationsrelaterad mortalitet och inverst med överlevnad efter SCT. För detaljer se refererade publikationer (Gratwohl et al, 2009).

**Tabell 2. Gratwohl score**

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

## Behandling av KML i kronisk fas

### Bakgrund

Patienter med KML är ofta symptomfria under lång tid. Utan behandling utvecklas så småningom trötthet, avmaging, svettningar, skelettsmärter, och/eller bukbesvär pga splenomegali. Dessa symtom kan vanligen hanteras väl med symptomatisk terapi, vilken dock innebär en stor risk för sjukdomsprogress till accelererad fas (AP) eller blastkris (BC). Baserat på resultat från studier utförda innan imatinib introducerades var den årliga risken för att sjukdomen skulle övergå i AP/BC c:a 25% (Hasford et al., 2005).

### Behandling vid symptomgivande leukostas

Flertalet patienter med nyupptäckt, obehandlad KML har en uttalad leukocytos. I Svenska KML-registret är median LPK vid diagnos  $112 \times 10^9/L$  (3-896), och cirka en fjärdedel har  $LPK \geq 200 \times 10^9/L$ . Trots detta ses svåra leukostassymptom (lungbesvär, neurologiska bortfallssymptom, ögonbottenblödningar med synnedgång, perifer cirkulationsstörning, priapism) hos endast en mindre andel av de patienter där sjukdomen upptäcks i kronisk fas. Det går inte att ange någon klar "LPK-gräns" över vilken risken för svåra leukostassymptom ökar, men risken för sådana är större vid hög andel promyleocyter/blaster (AP/BC) (Novotny et al., 2005).

Hos patient med misstänkt KML och extrem leukocytos med leukostassymtom bör man snarast inleda behandling. Hydroxyurea (50-60 mg/kg/d) ger en snabbare reduktion av leukocyter än imatinib. Värdet av leukaferes i denna situation är inte klart visat. Leukaferes ger dock en omedelbar reduktion av LPK (om än med reboundfenomen) (Blum and Porcu, 2007), är en väl beprövad behandling och bör därför övervägas, som tillägg till hydroxyurea, hos patienter med allvarliga leukostassymtom (Novotny et al., 2005).

## Första linjens behandling

Det råder idag enighet om att imatinib utgör första linjens behandling hos alla patienter om inte särskilda skäl föreligger. För patient där terapin är remissionssyftande rekommenderar vi som standardbehandling tablett imatinib (Glivec®) i dosen 400 mg dagligen.

Imatinib hämmar det tyrosinkinas som utgör genprodukten av *BCR/ABL1*-fusionen. Syftet med imatinibbehandling är att genom kraftig tumörreduktion förhindra sjukdomsprogress. Detta mål uppnås med större sannolikhet för patienter som under behandlingen uppvisar ett CCgR och major molecular response (MMoIR). Data från den s.k. IRIS-studien visade att 69 % av patienterna uppnådde CCgR inom 12 månader med imatinib, vilket i sin tur innebar ett mycket gott ”skydd” mot sjukdomsprogression (AP/BC) (Druker et al., 2006). Av de patienter som startade med imatinib var 8 år senare 85 % fortfarande i livet; 2 av 3 var i fortsatt CCgR och 55 % var under fortsatt imatinibbehandling i studien. Totalt hade 45 % avslutat imatinibbehandling i studien varav 6 % pga. biverkningar och 16 % pga. otillfredsställande behandlingseffekt. Totalt hade 8 % (av de som stod på imatinib) progredierat till AP eller BC. Endast 3 % av de patienter som uppnått ett CCgR utvecklade AP eller BC och i de flesta av dessa fall skedde det inom 2 år efter uppnådd CCgR (Druker et al., 2006). Dessa mycket goda resultat utgör grunden för att idag rekommendera imatinib som standardbehandling för alla patienter med nypptäckt KML i kronisk fas.

## Behandling med imatinib (Glivec®)

När behandlingen av KML inleds, och redan innan diagnosen är bekräftad med cytogenetik, FISH eller PCR, kan man starta med hydroxurea (HU; Hydrea®; Hydroxyurea Medac®), särskilt i fall med höga leukocyt- eller trombocytantal. Initialdosen är vanligen upp till 30 mg HU/kg/dag. Doser över 1000 mg bör uppdelas på två administrationstillfällen per dygn. Samtidigt med start av antileukemisk behandling ges tumörlysfylax med tablett allopurinol (300 mg dagligen vid normal njurfunktion) och rikligt vätskeintag. När KML-diagnosen bekräftats, inleds imatinib i dosen i dosen 400 mg en gång dagligen. För att minska problem med illamående skall imatinib intas efter en större måltid och tillsammans med rikligt vätskeintag. I synnerhet vid höga leukocyt- eller trombocytantal kan HU initialt ges samtidigt med imatinib med gradvis nedtrappning och utsättning inom någon vecka.

**Biverkningar.** Imatinib kan förorsaka myelosuppression, ödem, muskelkramper, hudutslag, illamående, diarré samt hepatotoxicitet. I kliniska studier har 2-10 % av patienterna avbrutit behandlingen pga. bieffekter. För ytterligare information om biverkningar och interaktioner med andra läkemedel var god se FASStext samt följande översiktsartiklar (Marin et al., 2002; Deininger et al., 2003; Mauro and Deininger, 2009).

**Graviditet och amning.** Imatinib är embryotoxiskt och teratogent, och därför kontraindicerat under graviditet (Pye et al., 2008). Imatinib passerar även över i bröstmjölken och rekommendationen är att inte administrera preparatet till kvinnor som ammar. Vid konstaterad eller starkt önskad graviditet är interferon ett möjligt behandlingsalternativ (se nedan)

Det finns ingen säkerställd ökad risk för missbildningar om fadern vid konceptionstillfället behandlas med imatinib. Således behöver man inte göra uppehåll med imatinibbehandling hos de män som önskar bli fäder (Apperley, 2009). I vissa lägen kan det finnas skäl att samla in och kryopreservera spermier, särskilt inför behandling med allo-SCT.

## Uppföljning av patienter som behandlas med imatinib

Nedanstående rekommendationer baseras i huvudsak på aktuella internationella konsensusdokument från European LeukemiaNet (Baccarani et al., 2009).

**Hematologi.** Under de första månaderna följs blodstatus var eller varannan vecka till dess stabil CHR uppnåtts, därefter månadsvis tills CCgR uppnåtts. När CCgR uppnåtts räcker det med prover var 3:e månad, samt vid behov. Enstaka patienter utvecklar övergående myelosuppression, oftast under andra behandlingsmånaden. Patienten kan då tillfälligt behöva göra korta avbrott i imatinibbehandlingen eller ges understödande behandling med G-CSF, erythropoetin eller trombocytttransfusioner.

**Tabell 3. Definitioner av behandlingsvar**

<b>Hematologiskt</b>	Komplett (CHR)	B-LPK < 10 x 10 <sup>9</sup> /L Basofiler < 5% Inga myelocyter, promyelocyter, myeloblaster i blodet B-TPK < 450 x 10 <sup>9</sup> /L Mjälten ej palpabel
<b>Cytogenetiskt</b>	Komplett (CCgR)	Inga Ph+ metafaser
	Partiellt (PCgR)	1-35% Ph+ metafaser
	Mindre (mCgR)	36-65% Ph+ metafaser
	Minimalt (minCgR)	66-95% Ph+ metafaser
	Inget (noCgR)	> 95% Ph+ metafaser
<b>Molekylärt</b>	Complete molecular response (CMoR)	Inga <i>BCR-ABL</i> mRNA kopior funna med kvantitativ eller ”nested” PCR i två efterföljande prover av god kvalitet (sensitivitet < 0.01%)
	Major molecular response (MMoR)	Kvoten <i>BCR-ABL/ABL</i> (eller annan referensgen) < 0.1%, justerat till den internationella skalan

**Cytogenetik och qRT-PCR.** Under första årets behandling rekommenderar vi benmärgsprov för cytogenetisk och morfologisk bedömning efter 3 och 6 månader, och därefter var 6:e månad tills CCgR är bekräftad. FISH analys på benmärg eller blod rekommenderas endast om konventionell kromosomanalys inte går att genomföra. Efter uppnådd CCgR skall cytogenetisk analys genomföras var 12:e månad i de fall qRT-PCR inte kan analyseras, och alltid vid misstanke om sjukdomsprogress. qRT-PCR för antalet *BCR/ABL1* transkript i blodet rekommenderas var 3:e månad tills MMoR är uppnådd, och därefter var 6:e månad. Analysen har dock inte särskilt stort värde innan CCgR uppnåtts. De patienter som uppnår MMoR tycks ha en särskilt gynnsam prognos (Deininger 2009). Sammanfattningsvis innebär detta att på patienter i CHR och stabil MMR behöver inte rutinmässig benmärgsundersökning utföras. Analys för eventuella mutationer i *BCR/ABL1* kinasdomän bör genomföras vid primär terapivikt och förvärvad imatinibresistens (se nedan).

Baserat på dessa analyser görs enligt tabell 5 månad 3, 6, 12 resp 18 efter behandlingsstart en utvärdering av terapivar.

För patienter som har ett fortsatt bra svar på imatinib är behandlingen för närvarande livslång. Enstaka studier visar att den sannolikt kan avslutas hos en liten grupp patienter med mycket bra behandlings svar (CMoLR > 2 år) (Rousselot et al., 2007; Mahon and Rea, 2009), men utsättning av behandling bör endast ske inom ramen för klinisk studie. En sådan kommer förhoppningsvis att starta under hösten 2010/våren 2011.

**Tabell 4. Förslag till monitorering under behandling med imatinib**

Analys	Frekvens
Blodstatus inklusive differentialräkning	Vid diagnos och var till varannan vecka till dess stabil CHR uppnåts. Därefter månadsvis tills CCgR uppnåts. Därefter minst var tredje månad samt vid behov.
Cytogenetiskt svar	Vid diagnos, samt efter tre månaders respektive sex månaders behandling. Sedan var sjätte månad till dess CCgR har uppnåts. Därefter årligen om molekylär monitorering med qRT-PCR inte kan utföras samt vid terapivikt och vid uppkomst av oförklarad anemi, leukopeni eller trombocytopeni.
Molekylärt svar (qRT-PCR)	Vid diagnos och var tredje månad till dess MMoLR har uppnåts och konfirmerats, därefter minst var sjätte månad.
Mutationsanalys av <i>BCR/ABL1</i> genens kinasdomain	Vid tillfällena av suboptimal respons eller terapivikt, innan byte till andra tyrosinkinashämmare eller alternativa behandlingar.
Cytogenetisk respons bör alltid utvärderas med kromosombandningsteknik ("konventionell cytogenetik") till dess CCgR har uppnåts och konfirmerats. Interfas-FISH kan användas hos patienter som har en varianttranslokation som inte kan detekteras med konventionell karyotypering. Den kan också utnyttjas för att monitorera ett CCgR under förutsättning att <i>BCR/ABL1</i> extra signal eller dual color dual fusion probes används och minst 200 interfaskärnor räknas.	

**Tabell 5. Utvärdering av behandlingssvaret på första linjens behandling med imatinib vid KML i kronisk fas.**

	Optimalt	Suboptimalt	Behandlingssvikt	Varning
<b>Vid diagnos</b>				Sokal HR CCA/Ph+
<b>3 månader</b>	CHR och Ph+ <65%	Inget CgR (Ph+ >95%)	Mindre än CHR	
<b>6 månader</b>	Minst PCgR (Ph+ ≤35%)	< PCgR (Ph+ >35%)	Inget CgR (Ph+ >95%)	
<b>12 månader</b>	CCgR	PCgR (Ph+ 1-35%)	< PCgR (Ph+ >35%)	< MMoLR
<b>18 månader</b>	MMoLR	< MMoLR,	< CCgR	
<b>Vid alla tidpunkter</b>	Stabil MMoLR eller sjunkande <i>BCR/ABL1</i>	Förlust av MMoLR, mutationer	Förlust av CHR eller CgR. Mutationer eller CCA/Ph+	Ökande <i>BCR/ABL1</i> . CCA/Ph-

CCA; klonala kromosomavvikelser i Ph+ (CCA/Ph+) eller Ph- (CCA/Ph-) celler

## Suboptimalt svar eller svikt på imatinib

För de patienter som vid någon tidpunkt uppvisar suboptimalt svar eller behandlingssvikt skall orsakerna efterforskas och terapin kritiskt granskas och/eller omprövas. I första hand bör man försöka utröna om patienten tagit imatinib enligt given ordination. En nyligen publicerad studie visar att följsamheten till given ordinerad dos vid imatinibbehandling var bristfällig hos upp till en tredjedel av KML-patienterna, vilka också hade sämre behandlingssvar (Noens et al., 2009).

Vid dosering 400 mg imatinib dagligen uppnås inte hos alla patienter en optimal plasmakoncentration av imatinib. I två studier har man påvisat en korrelation mellan låg imatinibkoncentration mätt som dalvärde och sämre cytogenetiskt och/eller molekylärt behandlingssvar (Larson et al., 2008; Picard et al., 2007). Dock finns idag ingen tydlig konsensus kring värdet av att mäta plasmakoncentrationen imatinib, även om det i enstaka fall sannolikt kan vara av värde (se avsnittet om imatinibintolerans). Ytterligare studier behövs för att definiera exakt vilken roll denna analys skall spela vid monitorering av behandling (Cortes et al., 2009c). Möjlighet till bestämning av imatinibkoncentrationen finns inom ramen för det sk EUTOS-projektet (se [www.eutos.org/content/pharmacological\\_monitoring/](http://www.eutos.org/content/pharmacological_monitoring/)) samt vid Institutionen för analytisk kemi i Uppsala ([jonas.bergquist@kemi.uu.se](mailto:jonas.bergquist@kemi.uu.se)).

Suboptimalt behandlingssvar innebär att förutsättningarna för bra behandlingsrespons framöver är mindre, och att man därför kan överväga att höja imatinibdosen eller byta till andra generationens tyrosinkinashämmare, se nedan. Varningstecken kan innebära risk för ogynnsamt behandlingssvar och kräver därför mera noggrann monitorering av behandlingssvar.

Annan terapi än imatinib skall väljas hos patienter som uppvisar endera uppenbar behandlingssvikt mot imatinib eller utvecklar allvarlig intolerans (se nedan).

## Imatinibresistens

Det finns många orsaker till uppkomst av resistens mot imatinib (Litzow, 2006). Kända sådana är: (i) mutation(er) i *BCR/ABL*-genens kinasdomän, (ii) ökat *BCR/ABL*-uttryck på grund av genamplifiering, (iii) farmakokinetiska faktorer, (iv) minskad intracellulär imatinibkoncentration på grund av lågt uttryck av OCT1 som aktivt transporterar imatinib in i cellen, eller högt uttryck av s.k. "multi-drug resistance" (MDR) mekanismer, såsom MDR1, P-glycoprotein, samt (v) klonal evolution (Quintas-Cardama et al., 2009).

I cirka 40% av fallen orsakas imatinibresistens av mutationer i *BCR/ABL1* (Hochhaus et al., 2002; Lahaye et al., 2005). Sådana är ovanliga tidigt i sjukdomsförloppet men blir frekventa vid sen kronisk fas och vid transformation. Kliniskt relevanta mutationer förhindrar bindning av imatinib till Bcr/Abl-fusionsproteinet och blockerar därigenom dess tyrosinkinashämmande effekt. Cirka 100 *BCR/ABL1* mutationer finns beskrivna. En av dessa är T315I, som är associerad med total resistens både mot imatinib och mot andra generationens TKI (Branford et al., 2003). Vissa mutationer ger upphov till komplett imatinibresistens medan andra orsakar en mindre uttalad resistens vilken ibland kan övervinnas genom ökning av imatinib-dosen. I många fall kan imatinibresistens bättre övervinnas genom byte till annat preparat, se nedan. Sammanställningar av olika mutationer i *BCR/ABL1*-genens kinasdomän och deras känslighet för imatinib och nya TKI *in vitro* finns publicerade (O'Hare et al., 2005; Sherbenou and Druker, 2007). Det bör dock påpekas att det inte finns en 100%-ig överensstämmelse mellan rapporterad resistens *in vitro* respektive *in vivo*.

## Detektion av *BCR/ABL1*-mutationer

Analys av eventuella punktmutation(er) inom *BCR/ABL1*-genens kinasdomän kan alltså i vissa fall ge vägledning i valet av fortsatt terapi (Hochhaus and La Rosee, 2004). Hos de patienter som primärt svarar på imatinib, men senare recidiverar hematologiskt, cytogenetiskt eller molekylärt (>5-faldig stigande nivåer av *BCR/ABL1*-transkript vilket bör konfirmeras med nytt prov), bör man undersöka om det föreligger punktmutation(er) inom *BCR/ABL1*-genens kinasdomän. I tabell nedan anges de laboratorier i Sverige som kan utföra analys av *BCR/ABL1* mutationer:

**Tabell 6. Svenska laboratorier som utför mutationsanalys av *BCR/ABL1***

Sjukhus	Webadress för instruktioner och remiss
Akademiska Sjukhuset i Uppsala	<a href="http://www.akademiska.se">www.akademiska.se</a> > Verksamheter > Klinisk genetik > Remisser
Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm (Solna)	<a href="http://www.karolinska.se">www.karolinska.se</a> > karolinska universitets laboratoriet > klinisk genetik > remiss (genetisk test förvärvade avvikelser)
Sahlgrenska Sjukhuset Göteborg	remiss och anvisningar på: <a href="http://www.kliniskkemi.se">www.kliniskkemi.se</a> . <i>BCR/ABL1</i> mutationsanalysen finns i analyslistan

## Behandlingsalternativ vid svikt på imatinib

Vid primär eller sekundär behandlingssvikt på imatinib (definierat enligt tabell 5) hos patient med KML CP finns följande behandlingsalternativ:

- Allo-SCT (se separat avsnitt)
- Andra generationens TKI (vg se nedan).
- Experimentell behandling inom ramen för klinisk studie. Konsultera KML-gruppens hemsida för information om aktuella studier.
- Icke remissionssyftande behandling (i speciella fall, se nedan).

Patienter vars sjukdom sviktar på imatinib bör diskuteras med KML-ansvarig läkare på regionklinik, och då speciellt patienter som kan bli aktuella för allo-SCT.

## Handläggning vid fynd av T315I-mutationen

Vid påvisad T315I-mutation skall behandling med imatinib eller annan TKI sättas ut och hydroxyurea ges åtminstone tillfälligt, medan man tar ställning till om pat är kandidat för allo-SCT. Det finns idag inget registrerat läkemedel med god effekt på T315I, men till viss del lovande resultat med Omacetaxine (homoharringtonin) och AP24534, en multipel kinashämmare, har nyligen rapporterats, (Cortes et al., 2009a; Cortes et al., 2009b).

## Andra generationens TKI

**Dasatinib.** (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) registrerades 2006 på indikationen KML (CP, AP eller BC) med resistens eller intolerans mot imatinib samt Ph+ ALL vid resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Dasatinib hämmar bland annat *BCR/ABL1*, *SRC*, *c-KIT* och *PDGFR-beta*, och *in vitro* är dasatinib 325 gånger mer potent än imatinib. Till skillnad från imatinib kan dasatinib binda till *BCR/ABL1* i dess aktiva konformation. Dasatinib inhiberar effektivt de flesta testade *BCR/ABL1* mutationer utom T315I *in vitro* (O'Hare et al., 2005; Tokarski et al., 2006).

Den tidigare rekommenderade dasatinib-dosen (KML CP) 70 mg x 2 har ändrats till 100 mg x 1, som har samma terapeutiska effekt, men färre biverkningar (Shah et al., 2008; Porkka et al., 2009). Notera dock att vid AP/BC är den initiala dosen 140 mg x 1.

**Nilotinib.** (Tasigna®, Novartis) registrerades i Europa 2007 på indikationen KML i CP/AP. Nilotinib hämmar liksom dasatinib BCR/ABL1, c-KIT, PDGFR-beta 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 (O'Hare et al., 2005; Tokarski et al., 2006).

Både dasatinib och nilotinib har testats i fas 2-studier på patienter med KML i kronisk fas med intolerans eller svikt på imatinib. De resultat som uppnåddes efter 24 månaders behandling sammanfattas i tabellen nedan.

**Tabell 7. Resultat vid behandling med andra generationens TKI i fas 2-studier.**

	Dasatinib® 100 mg x 1	Nilotinib 400 mg x 2
<b>CHR</b>	92 %	85 %
<b>MCgR</b>	63 %	59 %
<b>CCgR</b>	50 %	44 %
<b>MMolR</b>	39 %	38% *
<b>Progressionsfri överlevnad (2 år)</b>	81 %	75 % *
<b>Överlevnad (2 år)</b>	91%	87 %

Data från (Kantarjian et al., 2009b; Stone et al., 2009). \* anger % för patienter med baseline CHR.

### Val av andra generationens TKI

Det finns idag inga data som generellt ur effektsynpunkt indikerar vilken TKI som i första hand skall rekommenderas vid svikt eller intolerans på imatinib-behandling av KML CP. Valet kan istället till viss del styras av fynd av eventuella mutationer i *BCR/ABL1*, de olika preparatens biverkningsprofil samt patientens övriga sjukdomar. Ett antal reviewartiklar har nyligen publicerats i vilka valet av andra linjens behandling diskuteras (Branford et al., 2009; Jabbour et al., 2010; Kantarjian et al., 2010; Mauro, 2009a, b).

**Mutationer.** Vid fynd av T315I skall TKI ej ges, se ovan. Vid de flesta andra mutationer är dasatinib och nilotinib sannolikt lika effektiva, men det finns ett litet antal mutationer med intermediär känslighet och vid fynd av en sådan kan det finnas skäl att låta detta påverka terapivalet. Dasatinib tycks således vara mer effektivt än nilotinib vid förekomst av vissa BCR/ABL mutationer såsom Y253F/H, E255K/V och F359C/V (Branford et al., 2009; Hughes et al., 2009; Mauro, 2009a, b). Vid förekomst av Q252H, V299L och F317L, verkar det omvända gälla, dvs att nilotinib är att föredra framför dasatinib (Branford et al., 2009; Mauro, 2009a, b; Muller et al., 2009). Det bör dock noteras att antalet behandlade patienter med varje enskild mutation är begränsat.

**Biverkningar och komorbiditet.** Dasatinib och nilotinib har olika biverkningsprofil vilket kan påverka valet dem emellan. Behandling med dasatinib kan ge upphov till pleurala utgjutningar (20 % av pat efter 3 års behandling) (Stone et al., 2009), vilka förefaller vanligare hos patienter med bland annat tidigare hjärt/lungsjukdom och autoimmun sjukdom (de Lavallade et al., 2008). Nilotinib kan å andra sidan orsaka pankreatit (cirka 1 %), leverpåverkan (5-10%), lipasförhöjning (cirka 10%) samt ge upphov till hyperglykemi (Niccolini et al., 2009). Båda preparaten kan ge upphov till QTc förlängning (varför EKG

och elektrolyter bör kontrolleras före terapistart) samt neutro- och/eller trombocytopeni (grad 3-4 i 23-35% av behandlade patienter) (Niccolini et al., 2009; Stone et al., 2009).

Ur ett patientperspektiv är det sannolikt en fördel att dasatinib ges en gång dagligen (100 mg x 1) medan nilotinib tas två ggr dagl (400 mg x 2) med två timmars fasta före och en timmes fasta efter tablettintag. Användbara praktiska råd om hur att man bäst behandlar med dasatinib och nilotinib samt tar hand om deras eventuella biverkningar finns att läsa i nyligen publicerade reviewartiklar (Khoury et al., 2009; Mauro and Deininger, 2009).

### Utvärdering av behandling med andra generationens TKI

Svar på behandling efter svikt/intolerans på imatinib kan till viss del förutsägas redan innan behandlingsstart med andra generations TKI. En algoritm baserad på (i) Sokal score, (ii) bästa behandlingssvar på imatinib, och (iii) förekomst av upprepade neutropeniperioder under imatinibbehandling har publicerats och ger möjlighet att förutsäga patientens chanser att uppnå CCgR på behandling med på nilotinib eller dasatinib (Milojkovic et al., 2009).

European LeukemiaNet även har i sina nyligen uppdaterade riktlinjer formulerat preliminära kriterier för utvärdering av behandling med andra generationens TKI (Baccarani et al., 2009). Precis som efter insättande av behandling med imatinib bör cytogenetik samt qRT-PCR *BCR/ABL1* följas regelbundet och utvärdering ske enligt tabellen nedan.

**Tabell 8. Utvärdering av andra linjens TKI behandling av KML i kronisk fas**

Tidpunkt	Suboptimalt svar	Behandlingssvikt	Varningssignaler
<b>Terapistart</b>	-	-	Hematologisk imatinibresistens, klonal evolution, mutationer*
<b>3 månader</b>	Minor CgR (36-65% Ph+)	Inget CgR (>95% Ph+)	66-95% Ph+
<b>6 månader</b>	PCgR (1-35% Ph+)	66-95% Ph+, Nya mutationer*	Minor CgR (36-65% Ph+)
<b>12 månader</b>	Ej MMolR	>35% Ph+, Nya mutationer*	

\*Mutationer med låg känslighet för TKI

Utvärdering med qRT-PCR efter 3 månaders behandling har också visats ge viktig prognostisk information (Branford and Lawrence, 2008). Chansen att uppnå senare MMolR är 86% om *BCR/ABL1* ≤ 1%, 55% om *BCR/ABL1* är 1-10% men bara 4% om nivån 3 månader efter terapistart ligger på >10%.

Sammanfattningsvis finns det således goda möjligheter att tidigt värdera svaret på andra linjens behandling och därmed överväga allo-SCT för de patienter som inte svarar väl och även i övrigt är lämpliga för denna behandling.

### Imatinibintolerans

Vid uttalad imatinibintolerans bör i de flesta fall byte till annan TKI genomföras. I enstaka fall med bra behandlingssvar kan koncentrationsbestämning av imatinib vara till nytta. Fynd av en hög koncentration kan då eventuellt ge utrymme av för en dosreduktion med bibehållen terapieffekt.

Både dasatinib och nilotinib uppvisar mycket begränsad korsintolerans gentemot imatinib vad gäller icke-hematologiska biverkningar varför nästan alla patienter som inte tolererar

imatinib av dessa skäl kan behandlas med dessa preparat (Jabbour and Kantarjian, 2008; Khoury and Goldberg, 2008). Så är inte fallet vad gäller de hematologiska biverkningarna där korsintolerans är vanligare.

### **Andra generationens TKI som primärbehandling.**

Både dasatinib och nilotinib har i ett antal studier givits som första linjens behandling vid nydiagnosticerad KML i kronisk fas och då lett till att cirka 95% av behandlade patienter inom ett år varit i CCgR (Rosti et al., 2009, Cortes et al., 2010a; Cortes et al., 2010b;). Vid ASH 2009 presenterades preliminära resultat från en randomiserad fas 3 studie där nilotinib jämförs med imatinib som primärbehandling vid nydiagnosticerad KML i kronisk fas. Vid 12 månadersuppföljningen var det cytogenetiska och molekylära svaret bättre i den nilotinib-behandlade gruppen. Vidare såg man hos dessa patienter färre transformationer till accelererad fas och blastkris jämfört de imatinibbehandlade (Saglio et al., 2009). Man bör dock notera att analysen av denna studie än så länge får anses vara preliminär då patienter som lämnat den ännu inte följts upp fullständigt. En motsvarande jämförelse mellan dasatinib och imatinib kommer troligen att presenteras under sommaren 2010.

Vi kan förvänta oss att ansökningar om registrering av båda dessa preparat för primär behandling av KML i kronisk fas kommer att lämnas till EMA och FDA under år 2010 eller 2011. Användning av andra generationens TKI som primärbehandling bör tills eventuellt godkännande föreligger bara ske inom ramen för klinisk studie.

### **Symptomlindrande myelosuppressiv behandling**

I undantagsfall kan det vara mest ändamålsenligt att enbart använda en symptomlindrande myelosuppressiv behandling, som inte påtagligt ändrar sjukdomen naturalförlopp. Symtomfrihet uppnås vanligen om LPK hålls under  $20-50 \times 10^9/L$ .

Tänkbara läkemedel är här främst HU och busulfan, varvid HU är förstahandsmedel pga färre bieffekter. Därtill har metaanalyser visat att patienter behandlade med HU, jämfört med busulfan, har ca 10 månaders längre överlevnad (Hasford, 2000). Skälet till detta är att sjukdomsprogression sker senare i HU-gruppen.

#### **Hydroxyurea**

(Hydrea®) Behandlingsdosen uttitreras individuellt. Initialdosen är vanligen 30 mg/kg/dag, eventuellt uppdelat på två doser per dygn.

*Biverkningar:* HU kan förutom benmärgspåverkan ge gastrointestinala besvär. Hudbiverkningar såsom rodnad, s.k. silkeshud och bensår, är relativt vanliga efter lång tids användning. För övrigt se FASS-text.

#### **Busulfan**

(Myleran®) Kan ges vid svikt på eller intolerans mot HU. Vanlig startdos är 0,1 mg/kg/dag (maxdos 8 mg). Blodvärden följs initialt minst 1 gång/vecka. Busulfandosen kan behöva ökas. När B-LPK halverats minskas dosen och trappas successivt ner. Busulfan sätts ut när LPK sjunkit till  $15-20 \times 10^9/l$ .

*Biverkningar:* Busulfan kan ge benmärgspåverkan, som ibland är långvarig. Därtill kan bl.a ses amenorré, hudpigmentering och lungsymtom. För övrigt se FASS-text.

## Interferon alfa (IFN)

(Introna®, PegIntron®, Roferon®) Har idag ingen plats som monoterapi vid primärbehandling av KML, utom i specialfallet med gravid KML-patient. Det finns inga övertygande data som talar för att IFN är effektivt hos patienter som svarat dåligt respektive utvecklat resistens mot imatinib. Vid palliativ terapi föredras i regel monoterapi med hydroxyurea (se ovan).

IFN i dosen  $3-5 \times 10^6$  IE/m<sup>2</sup> x 1 s.c., resulterar i CHR hos 50-80 % och CgR hos upp till 60 % vid primärbehandling av patienter med KML i kronisk fas. Cirka 10 % uppnår CCgR efter 12 månaders behandling.

*Biverkningar:* Feber och sjukdomskänsla förekommer hos nästan alla patienter, men tenderar att försvinna under fortsatt behandling. Myalgi, trötthet och depression (enstaka suicidförsök finns rapporterade) är inte ovanligt. Håravfall är relativt frekvent förekommande. Kardiovaskulära symtom, benmärgshämning, gastrointestinala symtom, viktörlust, hepatotoxicitet och hypothyreoidism förekommer. För övrigt se FASS-text.

## Sjukdomsprogression vid KML

### Diagnostiska kriterier för accelererad fas och blastkris

KML-patienter under behandling i kronisk fas har vanligen få eller inga kliniska symptom. Sjukdomen kan dock progrediera, antingen inom den kroniska fasen såsom vid förlust av tidigare uppnått hematologiskt eller cytogenetiskt svar (vg se ovan), eller genom övergång ("metamorfos") till det tydligt mer avancerade sjukdomsstadiet **blastkris** (BC), ofta via en s k **accelererad fas** (AP). Medan progress inom den kroniska fasen sällan leder till direkta patientsymptom, innebär övergång till AP, och i synnerhet BC, i regel en allvarlig sjukdomsförsämring med tydligt förkortad överlevnad.

Medan internationell konsensus kan sägas föreligga kring klassifikationen av BC, finns flera alternativa definitioner av det mer vaga tillståndet AP (Sokal et al., 1988; Kantarjian et al., 1993; Savage et al., 1997). I aktuella publikationer tillämpas fortfarande flera av dessa definitioner (med bl a olika gränser för blastandel) parallellt. Nedan anges BC- och AP-kriterierna för den i Sverige mest använda klassifikationen, den från WHO 2008 (Swerdlow, 2008).

**AP** föreligger om något av följande kriterier uppfylls:

- andel blaster i blod eller benmärg 10% - 19%
- andelen basofiler i blod  $\geq 20\%$
- varaktig trombocytopeni (TPK  $<100 \times 10^9/L$ ) ej utlöst av behandling, eller varaktig trombocytos (TPK  $>1000 \times 10^9/L$ ) utan svar på behandling
- ökande mjältstorlek och ökande LPK utan svar på behandling
- cytogenetiska hållpunkter för nytillkommen "klonal evolution" (dvs tillkomst av genetisk aberration, som ej detekterades vid initial KML-diagnostik i kronisk fas)

Ökad megakaryocytoproliferation i benmärgen, associerad med tydlig retikulininlagring eller kollagenfibros, och/eller tydlig granulocytär dysplasi, kan också anses antyda AP.

**BC** föreligger om något av följande kriterier uppfylls:

- andel blaster i blod eller benmärg  $\geq 20\%$
- stora härdar av blastceller i benmärgen
- extramedullär blastinfiltration

Kriterierna för BC är således desamma som för akut leukemi, enligt WHO. Hos cirka 1/3 av patienterna är blasterna av lymfocytär fenotyp och uttrycker då markörer såsom terminalt transferas, CD19, CD20 eller CD10 ("common ALL antigen"). Hos resterande 2/3 av patienter i BC identifieras blaster med myeloisk eller odifferentierad fenotyp.

### **Resultat av behandling med tyrosinkinashämmare**

Introduktionen av imatinib som förstahandsbehandling vid KML kronisk fas har påtagligt minskat risken för övergång till AP/BC. Vid uppföljning av data från IRIS-studien (se ovan) december 2009 noterades att den progressionsfria överlevnaden (inkl avsaknad av AP/BC) var 92% 8 år efter studiestart och att risken för progression var betydligt lägre hos de som uppnått CCgR (Deininger and O'Brien, 2009).

Prognosen för patienter med avancerad KML-sjukdom i form av blastkris har länge varit dyster, med genomsnittlig överlevnad mätt i månader hellre än i år. Medan behandlingsresultaten för patienter i kronisk fas i och med introduktionen av tyrosinkinashämmare (TKI) förbättrats på ett närmast spektakulärt sätt, har terapiframgångarna vid mer avancerade sjukdomsstadier varit mindre imponerande. Dessa patienter får visserligen ofta goda hematologiska svar på TKI, men risken för snabb resistensutveckling med avklingande behandlingseffekt är påtagligt förhöjd, i synnerhet vid BC. Fortfarande gäller därför devisen att "den bästa behandlingen för AP/BC är att med aktiv behandling under kronisk fas förhindra att AP/BC inträffar".

Efter introduktionen av imatinib publicerades initialt lovande resultat med detta medel även för patienter i AP (Talpaz et al., 2002) respektive BC (Sawyers et al., 2002). Hematologiskt svar sågs hos 82% (AP) resp 52% (BC) av patienterna, medan 17% resp 7% uppnådde CCgR. Högre doser imatinib (600 mg x 1) tycktes ge bättre initialt behandlingssvar jämfört med lägre (400 mg x 1), utan påtaglig ökning av den relativt måttliga toxiciteten. Ett stort kliniskt problem vid metamorfos, främst vid BC, visade sig dock vara snabb resistensutveckling mot imatinib. Medianduration av hematologiskt svar i BC har rapporterats vara endast ca 9 månader. Eftersom imatinib används till en allt större andel av KML-patienter redan från diagnos av kronisk fas, är fortsatt singelbehandling med denna drog (om än i högre dos) vid BC i allmänhet av begränsat och kortvarigt värde.

Vid AP synes dock singelbehandling med imatinib vara mer framgångsrik, även om jämförande studier i stort sett helt saknas. I en kohort av 176, huvudsakligen tidigare behandlade AP-patienter rapporterades 43% ha uppnått CCgR, 16% CMR och total överlevnad vid 4 år var 53% (Kantarjian et al., 2005). Endast 14 pat (8%) genomgick allo-SCT efter imatinib. I en subgruppsanalys noterades patienter utan grav anemi vid diagnos och med CCgR på imatinibbehandling inom 3 mån ha en 4-års överlevnad på 88%. Den italienska KML-gruppen beskrev nyligen 111 patienter som diagnostiserats i AP och behandlats med imatinib. Totalt återgick 96% till kronisk fas, 21% uppnådde CCgR, 36% uppvisade progressionsfri överlevnad vid 7 år medan median OS var 37 mån (Palandri et al., 2008). Jämförbara data finns även redovisade för dasatinib och nilotinib, även om dessa studier oftast är baserade på tidigare imatinibbehandlade patienter med kortare uppföljningstider. Bland AP-patienter som givits dasatinib noterades t ex 33% CCgR och 72% 2-årsöverlevnad (n=159)(Kantarjian et al., 2009a), medan le Coutre rapporterade om 16% CCgR och 79% 1-årsöverlevnad (n=119) (le Coutre et al., 2008).

Vid BC är behandlingsresultaten klart sämre än vid AP. Cortes rapporterade nyligen resultat från 157 patienter som behandlats med dasatinib efter progress till BC (Cortes et al., 2008). Visserligen sågs då CCgR hos 26% av de med myeloisk och 46% av de med med

lymfatisk BC, men responsdurationerna var korta med median progressionsfri överlevnad ≤6 månader. Nilotinib-behandling vid BC är mindre väldokumenterad.

### Resultat av behandling med allogen stamcellstransplantation

För transplantation utförd i AP har EBMT rapporterat en 2-årsöverlevnad av 47%, medan resultaten är klart sämre (16%) vid transplantation i BC (Gratwohl et al., 2006). Om patienten i BC uppnår en andra kronisk fas före ingreppet tycks resultaten av myeloablative allo-SCT vara bättre, med rapporterad överlevnad på ca 40% (Visani et al., 2000). Den stora betydelsen av sjukdomsstadium belystes också av en uppföljning av 1400 KML-patienter i National Marrow Donor Program, där man noterade en 3-års-relapsincidens på 56% för patienter i BP, 25% i AP, 27% i 2:a CP medan den endast var 6% för patienter i 1:a CP (Visani et al., 2000). I en studie av 420 patienter som uppvisade behandlingssvikt på imatinib, hävdades att terapibyten till nilotinib eller dasatinib gav överlevnads fördelar jämfört med terapibyten till allo-SCT vid CP, men ej under AP eller BC (Kantarjian et al., 2007).

### Resultat av cytostatikaterapi

Med konventionell intensiv cytostatikaterapi (motsvarande induktionsbehandling vid ALL respektive AML) uppnådde tidigare ca 60% av patienter med lymfoid BC, respektive ca 20-30% av de med myeloisk BC, ett gott behandlingssvar, oftast med en bild förenlig med ny CP. Hos flertalet responderande patienter sågs dock snabba återfall. Idag används mer sällan ren kemoterapi vid primär behandlingssvikt vid KML, utan istället i första hand 2:a generationens TKI, med eller utan kompletterande cytostatika.

Cytostatika med dokumenterad effekt vid metamorfos är cytarabin (framför allt i högdos), ofta i kombination med en antracyclin, samt decitabin och clofarabin. Bland mer experimentella droger finns bl. a. homoharringtonin (med viss effekt även vid T315I-mutation), fludarabin, nukleosidanalogen troxacitabin och olika histondeacetylshämmare. Även s.k. farnesyltransferas-hämmare samt ett flertal ”multikinas-inhibitorer” är under utveckling och har testats i fas I-II studier, med vissa kliniska svar. För översikt – v.g. se text (Giles et al., 2004; Martin et al., 2009; Quintas-Cardama et al., 2009)

### Behandlingsrekommendationer

Detektion av mer avancerad KML-sjukdom, AP/BC, kan ske vid två principiellt olika kliniska situationer; i) hos helt nydiagnostiserade, tidigare obehandlade patienter samt ii) hos patienter som har känd KML och som redan erhållit primär terapi (idag oftast imatinib) men där sjukdomen progredierat (vg se även avsnittet ovan). Behandlingsmålen bör definieras individuellt. Handläggningen av dessa ovanliga sjukdomar hos patienter kan med fördel diskuteras med erfarna nationella och/eller internationella KML-expertter och deltagande i studiemässig uppföljning uppmuntras.

**AP:** Nyupptäckta KML-patienter som som redan vid diagnos uppfyller kriterierna för AP bör i första hand omgående påbörja behandling med imatinib (600-800 mg/dag). Patienter som övergår från kronisk fas till AP under pågående imatinib-behandling bör byta TKI till dasatinib eller nilotinib. Påvisande av specifika punktmutationer av BCR-ABL1 kan i vissa fall ge vägledning i valet av TKI (vg se ovan). Det initiala behandlingsmålet är i bägge situationerna ett snabbt hematologiskt och cytogenetiskt svar, varefter allo-SCT bör övervägas, när så är möjligt.

**BC:** Nydiagnostiserade KML-patienter i BC behandlas initialt med imatinib 600-800mgx1 eller alternativt dasatinib 140mgx1, som också ges vid progress under imatinib. Målet är att snabbt uppnå CP, varefter allo-SCT bör utföras hos patienter där kontraindikation för sådan behandling inte föreligger. Eftersom myeloisk respektive lymfatisk BC uppvisar flera likheter med AML respektive ALL kan TKI-behandling också kombineras med ”reguljära” AML- respektive ALL-cytostatikakurer. Tillgänglig erfarenhet talar för att TKI kan ges utan påtaglig dosreduktion parallellt med kemoterapi till dessa patienter. För att förkorta förväntat lång cytopenifas efter högdosterapi kan patienter som har autologa stamceller nedfrysta från diagnostillfället i kronisk fas erbjudas återinfundering av dessa celler (”autolog SCT”).

**Allo-SCT** innebär risk för allvarliga behandlingskomplikationer, men utgör det enda dokumenterat potentiellt botande terapialternativet vid avancerad KML. Patienter i BC med tillgång till RD eller URD och som svarat bra på TKI eller annan tumörreducerande terapi bör transplanteras snarast möjligt eftersom resistens mot TKI utvecklas snabbt. Transplantation i okontrollerad BC rekommenderas ej (Ljungman et al, 2009). Patienter i AP har något större chans till lång tids respons under behandling med TKI och indikationen för allo-SCT är därför inte lika tvingande - förutsatt att ett gott svar erhålles efter nyinsatt eller doshöjd TKI. En omgående reduktion av sjukdomsaktiviteten, helst via förnyad kronisk fas, ger nödvändig stabilitet och tid för att snabbt kunna genomföra en allo-SCT. Myeloablativ konditionering rekommenderas i första hand, men vid gott svar på någon behandling kan reducerad konditionering övervägas.

## Behandling med allogen stamcellstransplantation

Allo-SCT är sannolikt den enda botande behandlingen för KML. Resultaten vid transplantation av patienter med svikt på imatinib och i fortsatt kronisk fas med låg Gratwohl score är goda med en relativt låg TRM och hög möjlighet till molekyllär remission (Saussele et al., 2010). Det bör dock påpekas att sena återfall och sena transplantationsrelaterad död efter SCT inte är helt ovanligt. I en australisk långtidsuppföljning (medianuppföljningstid på 15 år) av 182 patienter som transplanterats i kronisk fas fann man att 10% av patienter som var i CR tre år post Tx hade avlidit pga återfall eller cGvHD. Risken var ännu större hos patienter som transplanterats i AP eller BP (Copelan et al., 2009). Liknande resultat har redovisats från Kanada (Kiss et al., 2002).

## Indikationer för allo-SCT

**BC** innebär en utomordentligt dålig prognos med i allmänhet kort respons efter TKI och cytostatika. Donatorsökning bör starta omedelbart om patienten kan tänkas bli aktuell för transplantation. Allo-SCT har en kurativ potential om transplantation kan genomföras med patienten i gott skick och sjukdomen under kontroll (Palandri et al., 2008). Därför bör försök göras med AML/ALL behandling innan SCT. TKI bör ges även efter allo-SCT.

**AP.** Även vid detta tillstånd finns starka skäl att söka även obesläktad donator och planera för allo-SCT. Indikationen är dock mindre tvärsäker och nytta måste noga vägas mot riskerna eftersom god och varaktig effekt ibland kan erhållas med enbart TKI.

**Detektion av vissa mutationer,** särskilt T315I, innebär resistens i Ph+ klonen mot alla TKI och allo-SCT bör då planeras och utgör en möjlighet till bot.

**Imatinibresistens och svikt på andra linjens behandling.** Ungefär varannan patient uppnår ingen cytogenetisk respons efter tre månaders behandling med nilotinib eller dasatinib. Dessa patienter synes ha liten chans att uppnå CCgR under fortsatt 2G-TKI behandling och risken för sjukdomsprogress är ökad jämfört med patienter som svarar på andra linjens behandling (Milojkovic et al., 2009).

### **Allo-SCT. Procedurfrågor.**

Risken för TRM efter allogen SCT kan predikteras väl av det s.k. Gratwohl score inkluderande donortyp, sjukdomsstadium, ålder, kön hos donator och recipient samt tid från diagnos. Därutöver har CMV status av donator och recipient betydelse. Patienter med lågt Gratwohl score har en påtagligt bättre prognos.

**Syskondonator eller URD?** En vanlig uppfattning är att allo-SCT från URD ger lika bra resultat som om syskondonator används. I en stor registerstudie från NMDP (Arora et al., 2009) jämfördes stora grupper av CML i CP som allotransplanterats från en MSD (3514) eller URD (1052). Man fann att både LFS och OS var signifikant lägre i URD-gruppen, även då väl matchade (8/8) URD använts. Liknande resultat inom fler sjukdomsgrupper finns nyligen rapporterade från EBMTs register (Gratwohl et al., 2009).

**Reducerad eller full konditionering?** Den vid KML påtagligt kraftfulla GvL-effekten efter allo-SCT (och efter DLI) tillsammans med den i kronisk fas låga proliferationstakten gör att man skulle vänta sig att RICT skulle fungera väl. Så tycks också vara fallet. I en större genomgång från EBMT redovisas att 48% av pts i CP1 är i molekylär remission 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%. Vid hög risk för komplikationer (EBMT score 3-5) kan RICT vara att föredra (Crawley et al., 2005).

**Stamcellskälla:** Ett flertal studier har publicerats rörande resultat efter SCT med benmärg respektive perifera stamceller (PBSC). PBSC är associerat med mer kronisk GVHD och därmed sämre livskvalitet. Patienter med hög risk för recidiv har föreslagits i vissa men inte alla studier ha fördel av PBSC genom en ökad antileukemisk effekt (Eapen et al., 2007; Pidala et al., 2009; Schmitz et al., 2006). Den potentiella vinsten är sannolikt lägre hos patienter med låg risk för recidiv såsom i första kronisk fas. Mycket begränsade data föreligger vad gäller transplantation med navelsträngsblod.

**MRD och donator lymfocytinfusioner:** Patienter skall monitoreras med kvantitativ PCR för *BCR/ABL1* efter allogen SCT (Kaeda et al., 2006). Patienter med kvarvarande/stigande nivåer av *BCR/ABL1* kan behandlas med antingen TKI och/eller donatorlymfocytinfusioner (DLI) beroende på förekomst av eventuella mutationer.

## Referenser

- Apperley, J. (2009). CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 22, 455-474.
- Arora, M., *et al.* (2009). HLA-identical sibling compared with 8/8 matched and mismatched unrelated donor bone marrow transplant for chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 27, 1644-1652.
- Baccarani, M., *et al.* (2009). Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 27, 6041-6051.
- Blum, W., *et al.* (2007). Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Semin Thromb Hemost* 33, 350-354.
- Branford, S., *et al.* (2008). The Initial Molecular Response of Chronic Phase CML Patients Treated with Second Generation ABL Inhibitor Therapy after Imatinib Failure Can Predict Inadequate Response and Provide Indications for Rational Mutation Screening. *Blood* 112, 331.
- Branford, S., *et al.* (2009). 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* 114, 5426-5435.
- Branford, S., *et al.* (2003). Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 102, 276-283.
- Copelan, E.A., *et al.* (2009). Late mortality and relapse following BuCy2 and HLA-identical sibling marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 15, 851-855.
- Cortes, J., *et al.* (2008). Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* 22, 2176-2183.
- Cortes, J., *et al.* (2009a). Safety and Efficacy of Subcutaneous-Administered Omacetaxine Mepesuccinate in Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Harbor the Bcr- Abl T315I Mutation—Results of An Ongoing Multicenter Phase 2/3 Study. *Blood* 114, 644.
- Cortes, J., *et al.* (2009b). A Phase 1 Trial of Oral AP24534 in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Other Hematologic Malignancies: First Results of Safety and Clinical Activity against T315I and Resistant Mutations. *Blood* 114, 643.
- Cortes, J.E., *et al.* (2009c). Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 23, 1537-1544.
- Cortes, J.E., *et al.* (2010a). Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol* 28, 392-397.
- Cortes, J.E., *et al.* (2010b). Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28, 398-404.
- Crawley, C., *et al.* (2005). Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 106, 2969-2976.
- Cross, N.C. (1998). Minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Hematol Cell Ther* 40, 224-228.
- de Lavallade, H., *et al.* (2008). Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br J Haematol* 141, 745-747.
- Deininger, M., *et al.* (2009). International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with

- Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood* *114*, 1126.
- Deininger, M.W., *et al.* (2003). Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* *21*, 1637-1647.
- Druker, B.J., *et al.* (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* *355*, 2408-2417.
- Eapen, M., *et al.* (2007). Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant* *13*, 1461-1468.
- Giles, F.J., *et al.* (2004). Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* *18*, 753-774, xii.
- Gratwohl, A., *et al.* (1998). Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* *352*, 1087-1092.
- Gratwohl, A., *et al.* (2006). 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* *91*, 513-521.
- Gratwohl, A., *et al.* (2009). Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* *115*, 4715-4726.
- Hasford, J. (2000). Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *Br J Haematol* *110*, 573-576.
- Hasford, J., *et al.* (1998). 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. *J Natl Cancer Inst* *90*, 850-858.
- Hochhaus, A., *et al.* (2002). Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* *16*, 2190-2196.
- Hochhaus, A., *et al.* (2004). Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* *18*, 1321-1331.
- Hochhaus, A., *et al.* (2009). Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* *23*, 1054-1061.
- Hughes, T., *et al.* (2006). 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* *108*, 28-37.
- Hughes, T., *et al.* (2009). Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* *27*, 4204-4210.
- Hughes, T.P., *et al.* (2003). Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* *349*, 1423-1432.
- Jabbour, E., *et al.* (2010). Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* *24*, 6-12.
- Jabbour, E., *et al.* (2008). Minimal Cross-Intolerance Between Nilotinib and Imatinib in Patients with Imatinib-Intolerant Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) or Accelerated Phase (CML-AP). *Blood* *112*, 3215.

- Jaffe, E.S., *et al.* (1999). World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* *111*, S8-12.
- Kaeda, J., *et al.* (2006). 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* *107*, 4171-4176.
- Kantarjian, H., *et al.* (2009a). Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* *113*, 6322-6329.
- Kantarjian, H., *et al.* (2009b). Update On Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CML-CP) On Nilotinib Therapy at 24 Months: Clinical Response, Safety, and Long-Term Outcomes. *Blood* *114*.
- Kantarjian, H., *et al.* (2007). Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* *109*, 1556-1560.
- Kantarjian, H., *et al.* (2005). Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience. *Cancer* *103*, 2099-2108.
- Kantarjian, H.M., *et al.* (2010). Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer*.
- Kantarjian, H.M., *et al.* (1993). Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* *82*, 691-703.
- Khoury, H.J., *et al.* (2008). Dasatinib lack of cross intolerance to imatinib in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia chronic phase (CML-CP) intolerant to imatinib: a retrospective analysis of safety. *J Clin Oncol* *26*.
- Khoury, H.J., *et al.* (2009). Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer* *115*, 1381-1394.
- Kiss, T.L., *et al.* (2002). Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* *20*, 2334-2343.
- Lahaye, T., *et al.* (2005). Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer* *103*, 1659-1669.
- Larson, R.A., *et al.* (2008). Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* *111*, 4022-4028.
- le Coutre, P., *et al.* (2008). Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* *111*, 1834-1839.
- Litzow, M.R. (2006). Imatinib resistance: obstacles and opportunities. *Arch Pathol Lab Med* *130*, 669-679.
- Ljungman, P *et al* (2010) Allogeneic and autologous transplanatation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders. *Bone Marrow Transplant.* *45*: 219-34. Epub 2009 Jul 6.
- Lundan, T., *et al.* (2005). Allogeneic stem cell transplantation reverses the poor prognosis of CML patients with deletions in derivative chromosome 9. *Leukemia* *19*, 138-140.
- Mahon, F., *et al.* (2009). Discontinuation of Imatinib Therapy After Achieving a Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Blood* *114*, 859.

- Marin, D., *et al.* (2002). The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. *Haematologica* 87, 979-988.
- Martin, M.G., *et al.* (2009). Management of the advanced phases of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 50, 14-23.
- Mauro, M.J. (2009a). Appropriate sequencing of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia: when to change? A perspective in 2009. *Curr Opin Hematol* 16, 135-139.
- Mauro, M.J. (2009b). Tailoring tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 16, 108-121.
- Mauro, M.J., *et al.* (2009). Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 22, 409-429.
- Milojkovic, D., *et al.* (2009). Early prediction of success or failure using second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Haematologica*.
- Muller, M.C., *et al.* (2009). Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 114, 4944-4953.
- Nicolini, F., *et al.* (2009). Final Safety Analysis of 1793 Patients from ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) Study in Adult Patients with Imatinib-Resistant or Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML). EHA Annual Meeting Abstract 0630.
- Noens, L., *et al.* (2009). Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 113, 5401-5411.
- Novotny, J.R., *et al.* (2005). Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol* 74, 501-510.
- O'Hare, T., *et al.* (2005). In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 65, 4500-4505.
- Palandri, F., *et al.* (2008). Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 93, 1792-1796.
- Picard, S., *et al.* (2007). Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 109, 3496-3499.
- Pidala, J., *et al.* (2009). Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 15, 1415-1421.
- Porkka, K., *et al.* (2009). Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer*.
- Pye, S.M., *et al.* (2008). The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 111, 5505-5508.
- Quintas-Cardama, A., *et al.* (2009). Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 16, 122-131.
- Rosti, G., *et al.* (2009). Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood* 114, 4933-4938.
- Rousselot, P., *et al.* (2007). Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 109, 58-60.
- Saglio, G., *et al.* (2009). Nilotinib Demonstrates Superior Efficacy Compared with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From the International Randomized Phase III ENESTnd Trial. *Blood* 114, LBA-1.

- Saussele, S., *et al.* (2010). 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* *115*:1880-5.
- Savage, D.G., *et al.* (1997). Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *Br J Haematol* *99*, 30-35.
- Sawyers, C.L., *et al.* (2002). Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* *99*, 3530-3539.
- Schmitz, N., *et al.* (2006). 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* *108*, 4288-4290.
- Shah, N.P., *et al.* (2008). Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* *26*, 3204-3212.
- Sherbenou, D.W., *et al.* (2007). Applying the discovery of the Philadelphia chromosome. *J Clin Invest* *117*, 2067-2074.
- Sokal, J.E., *et al.* (1988). Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* *25*, 49-61.
- Sokal, J.E., *et al.* (1984). Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* *63*, 789-799.
- Song, Y. *et al.* (2009). The future potential of cryopreservation for assisted reproduction. *Cryobiology*, in press (Epub ahead of print Oct 8)
- Stone, R., *et al.* (2009). Dasatinib dose-optimization study in chronic phase chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up with dasatinib 100 mg once daily and landmark analysis of cytogenetic response and progression-free survival. ASCO Annual Meeting Abstract 7007
- Swerdlow, A.J. (2008). World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.
- Talpaz, M., *et al.* (2002). Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* *99*, 1928-1937.
- Tokarski, J.S., *et al.* (2006). The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res* *66*, 5790-5797.
- Visani, G., *et al.* (2000). Second chronic phase before transplantation is crucial for improving survival of blastic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* *109*, 722-728.

## Bilaga 1: Registrering av nyupptäckt KML

### Bakgrund

Varje år diagnostiseras i Sverige cirka 80 nya fall med KML. Medianålder vid diagnos är, enligt svenska KML-registret, 58 år med endast ett fåtal patienter yngre än 18 år. Vid tidpunkt för diagnos är huvuddelen av patienterna i kronisk fas, men ett litet antal (cirka 6%) upptäcks i AP eller i BC.

Under åren 1984-1998 anmäldes och registrerades nyupptäckta fall med KML till regionalt OC i Uppsala-Örebro. De flesta av dessa patienter behandlades inom ramen för kliniska studier eller i enlighet med nationellt vårdprogram utarbetat av Svenska KML-gruppen. Under perioden 1998-2001 skedde ingen sådan registrering utöver sedvanlig anmälan till Cancerregistret. Efter förebild från NRALV (akut leukemi-registret) startade KML-gruppen år 2002 ”Svenska KML-registret”. Registret är fr o m 2008 en del av det svenska Blodcancerregistret.

### Syften

Registret utgör en databas av värde från epidemiologisk synpunkt och som referensmaterial för kliniska studier. Det kan även utgöra underlag för kvalitetssäkrings- och vårdprogramarbete.

### Metoder

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, datum för terapistart, initial terapi samt om patienten ingår i terapistudie och i så fall vilken.

Från utredning vid diagnos registreras dessutom mjältstorlek (palpatoriskt; antal cm under arcus), Hb, LPK, TPK, andel/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<sup>+</sup> celler samt förekomst av ev. ytterligare kromosomförändringar. På uppföljningsblanketterna (årligen fram till 6 år efter diagnos, sedan vartannat år) registreras bl a sjukdomsstatus inkl. cytogenetisk respons, aktuell behandling samt ev. genomgången allo-SCT.

### Registrering

Registrering sker fr o m april 2008 i första hand elektroniskt ([www.incanet.se](http://www.incanet.se)). Formuläret ifylls och inskickas till respektive OC så snart diagnosen KML är helt klar. Registrering vid diagnos gäller som canceranmälan. Påminnelse om uppföljning skickas ut elektroniskt från respektive OC årligen. Det förutsätts att patienten informerats muntligen om registreringen. Särskild skriftlig patientinformation krävs inte.

Varje OC ombesörjer avstämning mot regionalt tumörregister (”canceranmälan”) för påminnelser vid bristande inrapportering samt för kontroll av täckningsgrad. Rapportrande klinik äger sina egna data och kan begära uttag av dessa från ”sitt” OC. ROC i Uppsala-Örebro ansvarar, såsom samordnande OC, för registrets nationella databas, samt är behjälplig med regelbundna sammanställningar av registrets. Slutgiltigt registerrapport samt ev. vetenskapliga publikationer ska alltid diskuteras och godkännas av Svenska KML-gruppen. Se även policydokumnet för Blodcancerregistret ([www.incanet.se](http://www.incanet.se))!