Region Stockholm

13
Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för Kronisk myeloisk leukemi från RCC i samverkan VKN 2022-0167

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-11-03

VKN 2022-0167

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för Kronisk myeloisk leukemi från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Nationellt vårdprogram för Kronisk myeloisk leukemi. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss Nationellt vårdprogram för Kronisk myeloisk leukemi.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda

av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

Varje år insjuknar cirka 100 vuxna i kronisk myeloisk leukemi i Sverige varav 20 i Region Stockholm. Incidensen ökar med stigande ålder, medianåldern är 59 år. Sjukdomen kan indelas i tre faser: kronisk fas, accelererad fas och blastfas, den senare ett svårbehandlat och livshotande tillstånd. Nittio procent befinner sig emellertid i kronisk fas vid diagnos, merparten med gott allmäntillstånd och inte sällan utan symtom. I princip är alla aktuella för primär läkemedelsbehandling. Femårsöverlevnaden för patienter i kronisk fas motsvarar nästan den för normalbefolkningen vilket dock innebär att prevalensen ökar och ett stort antal patienter behöver regelbunden medicinering.

Överväganden

Generella
De aktuella rekommendationerna är inget som påverkar idag gällande praxis eller organisation i Region Stockholm. Bland de viktigaste förändringarna är att de generiska läkemedlen imatinib eller dasatinib

utgör förstahandsval baserat på effekt, tolerabilitet och hälsoekonomiska överväganden. Ponatinib som ingår i högkostnadsskyddet rekommenderas vid behandlingssvikt. Asciminib som är godkänt i USA används inom ramen för studier samt i ett av läkemedelsverket godkänt så kallat ”compassionate use programme”.

Ekonomiska konsekvenser
Utifrån konsekvensbeskrivningen är det svårt att värdera regionens kostnadsförändringar. Vårdprogrammet kan innebära minskade kostnader till följd av ökad användning av generiska läkemedel samt att fler patienter kommer att försöka avsluta behandlingen med tyrosinkinashämmare. Samtidigt kan tätare PCR analyser initialt innebära en övergående ökad kostnad för dessa patienter. Den sammantagna effekten på totala kostnader är oklar men då dessa följer klinisk praxis i Region Stockholm torde dessa bli små.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan via RCC Mellansverige

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-11-03

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för KML

Den nationella vårdprogramgruppen för KML har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 14 november 2022**

Skicka svaret till nvp@rccmellan.se

.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Ulla Olsson Strömberg

Ordförande, vårdprogramgruppen för KML

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram KML

Datum: 26 /8 2022

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens Incidens: ca 100 / år Prevalens av KML för närvarande ca 15/100 000. Beräknad prevalens för 2030 är ca 18/100 000.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Ca 100 patienter är årligen aktuella för primärbehandling, dvs med läkemedel. De flesta patienter diagnostiseras i kronisk fas, ett fåtal i accelererad och blastkris. 5-års överlevnaden för patienter i kronisk fas är ca 90 % , så ett stort antal patienter behöver regelbunden medicinering
Huvudsakliga förändringar 1.Baserat på befintliga data kring preparatens kort- och långtidseffekter, tolerabilitet och hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib förstahandsval för majoriteten av dessa patienter. Båda dessa läkemedel är generika. 2.Utvidgade rekommendationer kring försök till stopp av behandling med tyrosinkinashämmare hos patienter med långvarigt s.k. djupt molekylärt behandlingssvar. 3.Utvidgad del kring riskskattning kopplad till kardiovaskulära (hjärta-blodkärl) händelser i anslutning till användning av tyrosinkinashämmare. 4.Vid påvisad T315I-mutation är idag ponatinib (Iclusig®) det enda av LMV formellt godkända TKI-preparatet med dokumenterad effekt som även rekommenderas vid behandlingssvikt på flertal andra generationens TKI. Dock används Asciminib inom ramen för studier samt i compassionate use program för denna patientgrupp. Sedan oktober 2021 godkänt av FDA men oklart när ett godkännande kommer av EMA. Troligtvis kommer ett godkännande under hösten 2022.
Förändringar av verksamhet och organisation 1.Verksamhet och organisation kommer att förändras om aktuella läkemedelsrekommendationer i vårdprogrammet genomförs. Dock är förändringarna minimala mot hur nuvarande rekommendationer ser ut. 2.Fler patienter kommer att få genomföra stopp försök inom klinisk rutin, då detta nu är beprövat och riktlinjer är uppdaterade inom ramen för vårdprogrammet. Dessa patienter behöver följas med tätare PCR provtagning, särskilt initialt.
Centralisering och decentralisering Nej
Ökade kostnader Kan inte direkt värderas. Dock kommer med tiden fler läkemedel att bli generiska samt fler patienter kommer att försöka stoppa behandlingen. Initial tätare PCR analyser kan innebära en övergående kostnadsökning för dessa patienter.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Om Asciminib godkänns kommer detta också att innebära ökade läkemedelskostnader, dock är det en mycket liten patientgrupp.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Fler läkemedel att bli generiska samt fler patienter kommer att försöka stoppa behandlingen.
Etiska aspekter Inga

Kronisk myeloisk leukemi

Nationellt vårdprogram

2022-09-01 Version: 3.0

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

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
2019-10-04	Version 2.1 Korrigering
2022-	Version 3.0

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan

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

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **7**
1 Sammanfattning **7**

Kapitel 2 ..... **9**
2 Inledning **9**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 9
2.1 Förändringar jämfört med tidigare version 10
2.2 Standardiserat vårdförlopp 10
2.3 Lagstöd 10
2.4 Evidensgradering 11
2.5 Förkortningsordlista 12

Kapitel 3 ..... **14**
3 Mål med vårdprogrammet **14**

Kapitel 4 ..... **15**
4 Bakgrund och orsaker **15**

4.1 Incidens 15
4.2 Prognos 15
4.3 Prevalens 15
4.4 Etiologi 16

Kapitel 5 ..... **17**
5 Primär prevention **17**

5.1 Levnadsvanor 17

Kapitel 6 ..... **18**
6 Ärftlighet **18**

Kapitel 7 ..... **19**
7 Symtom och kliniska fynd **19**

8 Diagnostik **20**

8.1 Diagnostik och fortsatt utredning 20
8.1.1 Morfologisk bild 20
8.1.2 Hur påvisas *BCR-ABL1*? 20
8.1.3 Övriga utredningar 22
8.1.4 Övriga åtgärder vid nyupptäckt KML 23

Kapitel 9 ..... **26**
9 Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskgruppering **26**

9.1 Kategorisering i sjukdomsfaser 26
9.2 Riskgruppering i kronisk fas 27
9.2.1 EUTOS long-term survival (ELTS) score 28
9.2.2 Sokal score 28
9.3 Riskgruppering efter behandlingssvar 28

Kapitel 10 ..... **29**
10 Multidisciplinär konferens **29**

Kapitel 11 ..... **30**
11 Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning **30**

11.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål 30
11.2 Inledande behandling 31
11.3 Val av första linjens TKI-behandling 31
11.4 Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under behandling med TKI. 32
11.4.1 Cytogenetisk och molekylärgenetisk monitorering 33
11.4.2 Uppföljning av svar efter 3 månaders behandling 34
11.4.3 Följsamhet till behandlingen 35
11.4.4 Interaktion mellan TKI och andra läkemedel 35
11.5 Behandling med andra läkemedel än TKI 35
12 Tyrosinkinashämmare vid behandling av KML **37**

12.1 Tyrosinkinashämmare 37
12.1.1 Imatinib (Glivec®, Novartis och generiska preparat) 37
12.1.2 Nilotinib (Tasigna®, Novartis) 37
12.1.3 Bosutinib (Bosulif®, Pfizer) 37
12.1.4 Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb och generiska preparat) 38
12.1.6 Asciminib (Scemblix®, Novartis) 38
13 Biverkningar **39**

13.1 Följsamhet (compliance) 39
13.1.1 Biverkningar vid TKI-behandling – generella synpunkter 39

Kapitel 14 ..... **43**
14 Försök att avsluta TKI terapi **43**

14.1 Bakgrund 43
14.2 Rekommenderad handläggning 43
15 Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning **46**

15.1 Kardiovaskulär riskvärdering inför TKI-behandling 46
15.2 Kardiovaskulär uppföljning under TKI-behandling 49

Kapitel 16 ..... **51**
16 Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning **51**

16.1 Bakgrund 51
16.2 Behandlingssvikt och förekomst av mutationer i BCR-ABL1 52
16.3 Val av behandling när behandlingsmål inte uppnåtts på första linjens TKI 53
16.4 Val av andra linjens TKI-behandling vid intolerans mot tidigare TKI 53
16.5 Uppföljning av behandlingssvar under andra linjens TKI-behandling 54
16.5.1 Molekylärgenetisk och cytogenetisk monitorering 54

Kapitel 17 ..... **55**
17 Behandling i accelererad fas och blastkris **55**

17.1 Bakgrund och utredning 55
17.2 Behandlingsrekommendation för AP 55
17.3 Behandlingsrekommendation för BC 56

Kapitel 18 ..... **58**
18 Konception, graviditet och amning **58**

Kapitel19 60
19 Allogen stamcellstransplantation vid KML 60
19.1 Bakgrund 60
19.2 Indikationer för allo-SCT 60
19.2.1 Blastkris 60
19.2.2 Accelererad fas 61
19.2.3 Svikt/intolerans på andra generationens TKI i kronisk fas 61
19.2.4 Förekomst av T315I-mutationen 61
19.2.5 Sjukdomsbörda/utvärdering före allo-SCT 61
19.3 Allo-SCT – procedurfrågor 62
19.3.1 Prediktiva score 62
19.3.2 Val av donator 62
19.3.3 Konditionering inför allo-SCT 62
19.3.4 Stamcellskälla 63
19.4 Uppföljning och behandling efter SCT 63
19.4.1 TKI- underhållsbehandling efter allo-SCT 63
19.4.2 Monitorering efter allo-SCT 63
19.5 Behandling vid kvarvarande sjukdom och återfall 63
19.5.1 TKI-behandling vid återfall efter allo-SCT 64
19.5.2 Behandling med donatorlymfocyter - (DLI) 64

Kapitel 20 65
20 Understödjande vård 65
20.1 Tumörlyssyndrom (TLS) – profylax 65
20.2 Infektionsprofylax 65
20.3 Behandling med tillväxtfaktorer 65

Kapitel 21 67
21 Palliativ vård och behandling 67
21.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML 67
21.2 Palliativ behandling i accelererad fas och blastkris KML 67
21.3 Generell palliativ behandling 67

Kapitel 22 68
22 Omvårdnad och rehabilitering 68
22.1 Omvårdnad och rehabilitering 68
22.2 Kontaktsjuksköterska 68
22.3 Min vårdplan 68
22.4 Personalresurser för psykosocialt stöd 68
22.5 Aktiva överlämningar 69
22.6 Löpande cancerrehabilitering 69
22.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående 69
22.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 69
22.6.3 Fatigue och fysisk svaghet 70
22.7 Sexualitet och fertilitet 70

Kapitel 23 71
23 Egenvård 71
23.1 Levnadsvanor 71
23.1.1 Tobak 71
23.1.2 Alkohol 71
23.1.3 Fysisk aktivitet 72

23.1.4 Matvanor 72

Kapitel 24 73
24 Palliativ vård och behandling 73

24.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML 73
24.2 Palliativ behandling i accelererad fas och blastfas KML 73
24.3 Generell palliativ behandling 73

Kapitel 25 74
25 Underlag för nivåstrukturering 74

Kapitel 26 75
26 Svenska KML-registret 75

Kapitel 27 77
27 Kvalitetsindikatorer och målnivåer 77

27.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi 77
27.2 Andra kvalitetsparametrar 77

Kapitel 28 78
28 Referenser 78

Kapitel 29 93
29 Förslag på fördjupningslitteratur 93

Kapitel 30 94
30 Vårdprogramgruppen 94

30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 94
30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 94
31.3 Adjungerade författare 95
31.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 95
31.5 Jäv och andra bindningar 96
31.6 Vårdprogrammets förankring 96

Kapitel 32 98
32 Relevanta länkar 98

BILAGA 1 100
Svenska laboratorier 100

BILAGA 2 102
Definitioner av respons 102

Definition av molekylär respons vid RT-qPCR för *BCR-ABL1* * 102
Internationella skalan, IS 102
Graden av molekylär respons 102
Definition av cytogenetisk respons 103

KAPITEL 1

1 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 2019-10-04 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 förstorad 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. De specifika tabletterna 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). Dock kan nu ett stort antal patienter avsluta behandlingen. Detta görs under noggrann uppföljning .

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 behandling av 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.
- riktlinjer vid konception, graviditet och amning.
- 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 2

2 Inledning

2.1 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.

Tidigare versioner

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
2019-10-04	Version 2.1 Korrigering
2022-	Version 3.0

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.

2.1 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 september 2019.

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

- Baserat på befintliga data kring preparatens kort- och långtidseffekter, tolerabilitet och hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib förstahandsval för majoriteten av dessa patienter.
- Inför val av TKI-preparat bör en värdering göras av den individuella risken för sjukdomsprogression (baserad på ELTS score), samt en värdering av patientens komorbiditet, speciellt förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.
- Rekommendationer för cytogenetisk och molekylär monitorering.
- Utvidgade rekommendationer kring försök till stopp av behandling med tyrosinkinashämmare hos patienter med långvarigt s.k. djupt molekylärt 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.
- Vid påvisad T315I-mutation är idag ponatinib (Iclusig®) det enda av LMV formellt godkända TKI-preparatet med dokumenterad effekt. Förekomst av T315I-mutation utgör dock skäl att starkt överväga allo-SCT för patienter i transplanterbar ålder.

2.2 Standardiserat vårdförlopp

Standardiserat vårdförlopp (SVF) för akut leukemi kan resultera i att KML-diagnos fastställs. Något specifikt SVF för KML finns inte.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

2.3 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården

ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.4 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas 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 förekomst av 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 studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i SBU:s metodbok: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

2.5 Förkortningsordlista

ABI	Ankel Brachial Index
ACA	Additional chromosomal abnormalities
AP	Accelerated phase (accelererad fas)
Allo-SCT	Allogen Stamcellstransplantation
ATG	Antithymocytglobulin
BC	Blast crisis (blastkris)
CCyR	Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetiskt svar)
CgR	Cytogenetic Response (cytogenetiskt svar)
CHR	Complete Hematologic Response (komplett hematologiskt svar)
CKD	Chronic Kidney Disease
CMV	Cytomegalvirus
CMR	Complete Molecular Response (komplett molekylärt svar)
CP	Chronic phase (kronisk fas)
DMR	Deep molecular respons
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ELN	European Leukemia Net
ELTS	Eutos Long Term Survival
EUTOS	EUropean Treatment Outcome Study
FISH	Fluorescens in situ-hybridisering
G-CSF	Granulocytstimulerande faktor
GFR	Glomerulär filtrationshastighet
GvL	Graft versus leukemia (transplantat kontra leukemi)
GvHD	Graft versus host disease (transplantat kontra värdreaktion)
HR	Högrisk
IFN	Interferon-alfa
IR	Intermediär-risk
KML	Kronisk myeloisk leukemi
LDL	Low-density lipoproteins
LFS	Leukemia Free Survival (leukemifri överlevnad)
LPK	Leukocytpartikelkoncentration
LR	Lågrisk
MCyR	Major Cytogenetic Response
MMR	Major Molecular Response
NMDP	National Marrow Donor Program (USA)
MRD	Minimal or Mesurable Residual Disease (minimal eller mätbar kvarvarande sjukdom)

NGS	Next generation sequencing
NRM	Non-relapse mortality (efter allo-SCT)
OS	Overall survival (totalöverlevnad)
PBSC	Perifera blodstamceller
PCyR	Partiell cytogenetisk respons
PAOD	Perifer arteriell ocklusiv sjukdom
Ph	Philadelphiakromosom
RIC	Reduced Intensity Conditioning Transplantation (transplantation med konditionering av reducerad intensitet)
RT-PCR	Polymeraskedjereaktion med omvänd transkription
RT-qPCR	Kvantitativ realtids-RT-PCR
RCC	Regionala cancercentrum
RD	Related Donor (besläktad givare)
SFH	Svensk Förening för Hematologi
URD	Unrelated Donor (obesläktad givare)
TFR	Treatment Free Remission (Frånvaro av sjukdom under behandlingsuppehåll)
TIA	Transitorisk Ischemisk Attack
TPO	Trombopoetin
TKI	Tyrosinkinasinhibitor (hämmare)
TRM	Transplant Related Mortality (transplantationsrelaterad dödlighet)

KAPITEL 3

3 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. Syftet är också att bidra till en nationellt likvärdig behandling av KML-patienter.

Det svenska KML-registret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram. För mer information se kapitel 26 Svenska KML-registret samt även kapitel 27 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger KML patienter.

KAPITEL 4

4 Bakgrund och orsaker

4.1 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 [3]. 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 [4].

Det finns inga säkra belägg 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.

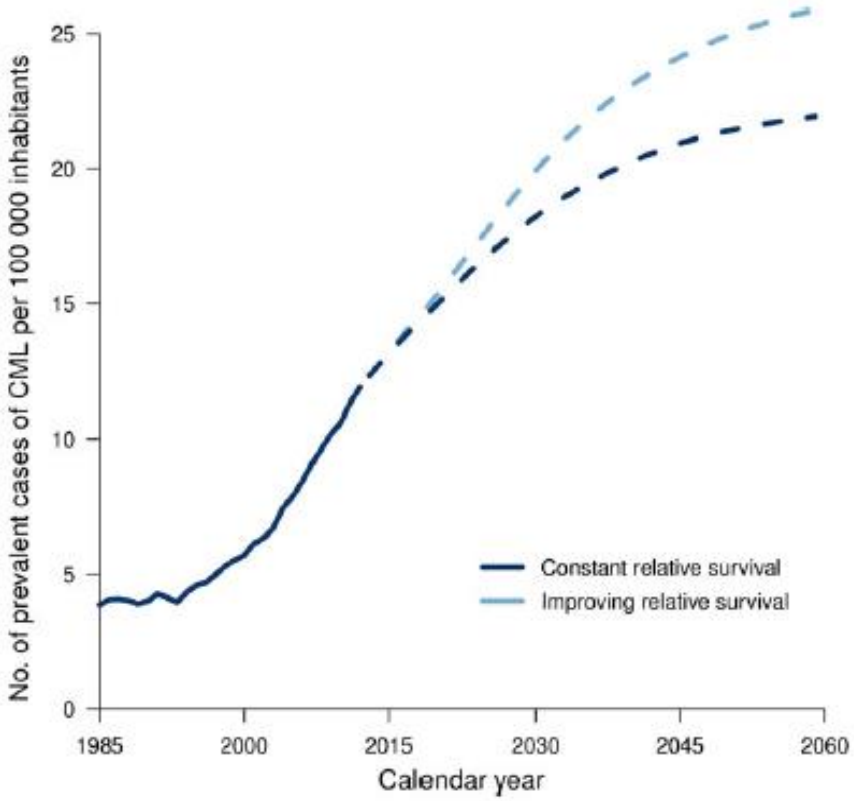
4.2 Prognos

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, 5, 6]. Patienter över 70 år har dock fortfarande en något sämre överlevnad [3]. Prognosen för den begränsade grupp KML-patienter som diagnostiseras i, eller övergår till blastkris/blastfas är fortfarande mycket allvarlig [7].

4.3 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 [8]. I Sverige var år 2012 prevalensen KML 11,9/100 000, vilket motsvarar 1137 prevalenta fall [6]. Den beräknade prevalensen år 2030 blir, enligt samma registerbaserade publikation, cirka 18/100 000, se figur 1.

Figur 1. Prevalens



Aktuell och förväntad prevalens av KML per 100 000 invånare i Sverige mellan 1985 och 2060, förmodad konstant eller förbättrad relativ överlevnad [6].

4.4 Etiologi

KML-sjukdomens etiologi är ännu väsentligen okänd. En ökad KML-incidens har noterats hos överlevande efter atombomberna i Japan 1945 [9], 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 [10, 11].

KAPITEL 5

5 Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor.

Rekommendation om primärpreventiva åtgärder kan inte ges då orsaken till sjukdomen väsentligen är okänd. Det finns ingen indikation för vare sig allmän eller riktad screening för KML-sjukdomen.

KAPITEL 6

6 Ärftlighet

Orsaken till KML-sjukdomen är okänd. Sjukdomen är inte ärftlig. I två svenska studier baserade på Cancerregistret och Flergenerationsregistret fanns ingen familjär anhopning av KML-fall [10, 11].

KAPITEL 7

7 Symtom och kliniska fynd

KML misstänks utifrån avvikande blodvärden (leukocytos, trombocytos, ibland även anemi), förekomst av eller symtom från förstorad mjälte, eller allmänsymtom såsom trötthet, avmagring och svettningar [12]. 58% av patienterna är asymtomatiska vid diagnos (Årsrapport svenska KML registret 2018).

Flertalet patienter med nyupptäckt, obehandlad KML har en uttalad leukocytos. I svenska KML-registret är medianvärdet för LPK vid diagnos 99 x 10^9/l (4-582), och cirka en fjärdedel har LPK ≥ 200 x 10^9/l. Trots detta ses svåra leukostassymtom (såsom lungbesvär, neurologiska bortfallssymtom, ögonbottenblödningar med synnedsättning, perifer cirkulationsstörning, priapism) endast hos en mycket liten andel av de patienter där sjukdomen upptäcks i kronisk fas. Det går inte att ange någon klar LPK-nivå över vilken risken för svåra leukostassymtom ökar, men risken är större vid hög andel promyleocyter/blaster (AP/BC) [13]. 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].

8 Diagnostik

8.1 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.

8.1.1 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 [14]. Vid KML påminner således differentialräkningen av perifert blod om den för benmärg.

8.1.2 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.

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

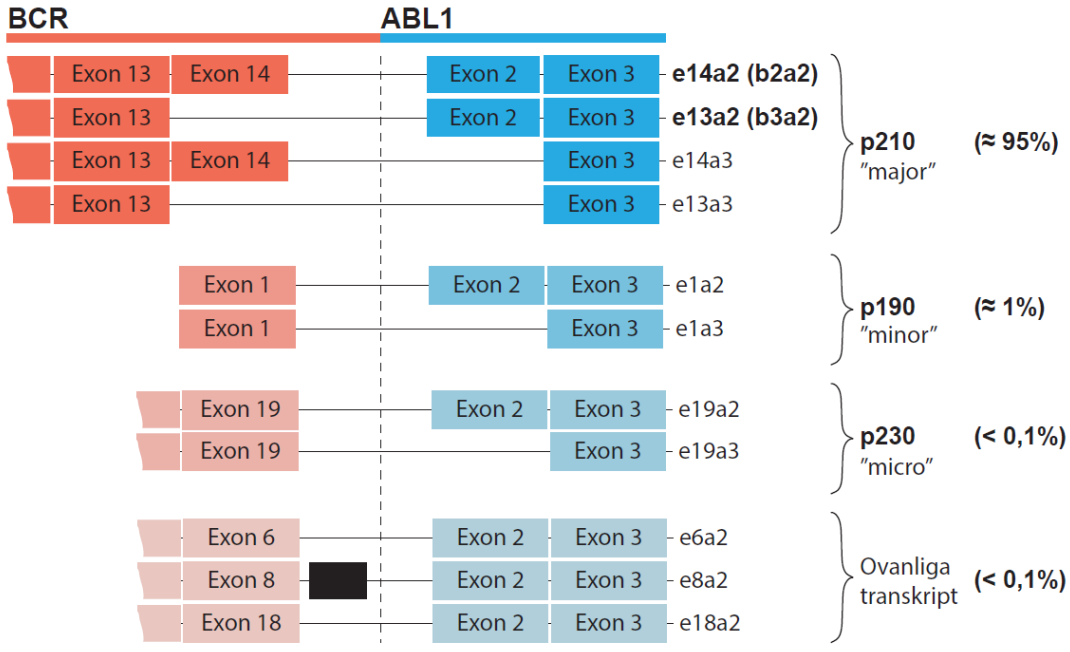
1. Cytogenetisk analys (kromosomanalys) är en screeningmetod där samtliga kromosomer bedöms i metafasceller. Det är den enda rutinmetod som utöver t(9;22) även kan påvisa andra, samtidigt förekommande, cytogenetiska avvikelser som kan vara prognostiskt relevanta [15]. Laboratoriet bör eftersträva att utföra analysen på minst 20 metafaser. Eftersom relativt få metafaser studeras blir metodens känslighet för uppföljning av behandlingssvar låg (5 % vid positiv detektion i 1 av 20 metafaser).

Observera att det i cirka 5 % av fallen kan finnas kryptiska fusioner mellan *BCR*- och *ABL1*-generna som inte ses med cytogenetisk kromosomanalys, 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-kromosomanalys [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 betraktas förekomst av ytterligare kromosomavvikelser i den Philadelphia-positiva klonen (extra Philadelphiakromosom, +8,+19, isokromosom 17q, -7/del7q, 11q23, 3q26) som tecken för högrisk sjukdom med risk för progression och terapisvikt [2].

2. FISH (fluorescent in situ-hybridisering) är en riktad analys som påvisar fusionen mellan *BCR*- och *ABL1*-generna, inte bara den klassiska translokationen t(9;22), utan även variattranslokationer och kryptiska rearangemang. FISH kan utföras på utstryk från benmärg eller blod (interfas-FISH på interfasceller), alternativt på odlade celler som blir över efter kromosomanalys (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-kromosomanalys 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, för att fastställa det patientspecifika mönstret, då ca 5 % av patienterna kan ha en varianttranslokation och laboratoriet behöver känna till detta mönstret för att korrekt bedöma FISH-resutaten i. Känsligheten är högre (ca 1 % vid analys av 200 celler) än vid kromosom analys, förutsatt att patienten uppvisar ett typiskt translokationsmönster vid dual color dual fusion-FISH för *BCR::ABL1* . Vid bedömning av terapisvar med interfas-FISH bör minst 200 celler analyseras.

3. RT-PCR (reverstranskriptas polymeraskedjereaktionen) är en riktad analys som påvisar BCR-ABL fusionstranskript och kan utföras på celler från blod eller benmärg. Vid beställning av kvalitativ RT-PCR undersöks om p210/major *BCR::ABL1* -fusionen (b2a2 och b3a2) föreligger. Drygt 95 % av patienterna med KML uttrycker b3a2 och/eller b2a2, medan resten uttrycker andra varianter (ibland en kombination av flera transkript), se fig 3. Observera att RT-PCR endast kan utesluta den specifika varianten som analysen är designad att påvisa, men inte andra fusionsvarianter. Beroende på laboratoriets rutiner så kan p190/minor- (e1a2) och p230/mikro-varianter också undersökas, men måste eventuellt särskilt efterfrågas. En liten andel KML patienter uppvisar andra fusionsvarianter än de beskrivna ovan och kan således vara negativa för *BCR::ABL1*transkriptet men positiva för *BCR::ABL1* fusionen med cytogenetik och FISH.



Figur 2 BCR::ABL1 fusionstranskript.

Bilden illustrerar hur exonerna av BCR- och ABL1-genen är kopplade till varandra i de olika BCR::ABL1 fusionstranskripten. Majoriteten (ca 95%) av KML patienter uppvisar p210-varianter (även kallad ”major”). De vanligaste p210-varianterna är de som innehåller exon 14 eller 13 av BCR kopplade till exon 2 av ABL1-genen (e14a2 (även kallad b2a2) respektive e13a2 (även kallad b3a2)). Resterande patienter uttrycker andra varianter såsom p190 (e1a2/e1a3), p230 (e19a2/e19a3) och ibland en kombination av flera transkript. Det finns även ovanligare varianter med variabla insertioner (svart box).

Tabell 8:1. Rekommenderad genetisk förstahandsutredning vid klinisk misstanke om KML.

Metod	Provmaterial	Provtagningsanvisning
Cytogenetisk analys	Benmärg	Heparinrör (alt. särskild odlingsflaska)
RT-qPCR (kvantitativ realtids-RT-PCR) *BCR::ABL1* p210	Perifert blod	EDTA-rör (alt. särskilt provrör med RNA- stabiliserande lösning)
Av skäl som framgår nedan så rekommenderas att bägge dessa analyser utförs samtidigt vid diagnostillfället. Vid behov av snabbt analyssvar föreslås kontakt med respektive laboratorium för diskussion om FISH eller kvalitativ RT-PCR av *BCR::ABL1* bör utföras. Observera att för att helt säkert utesluta förekomst av *BCR::ABL1*-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.		

8.1.3 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 härdformig 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 [18], 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 , HbA1c 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).

Hepatit B-serologi görs hos alla patienter som planeras för TKI behandling.

HLA-typning, HIV, hepatit 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).

8.1.4 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.

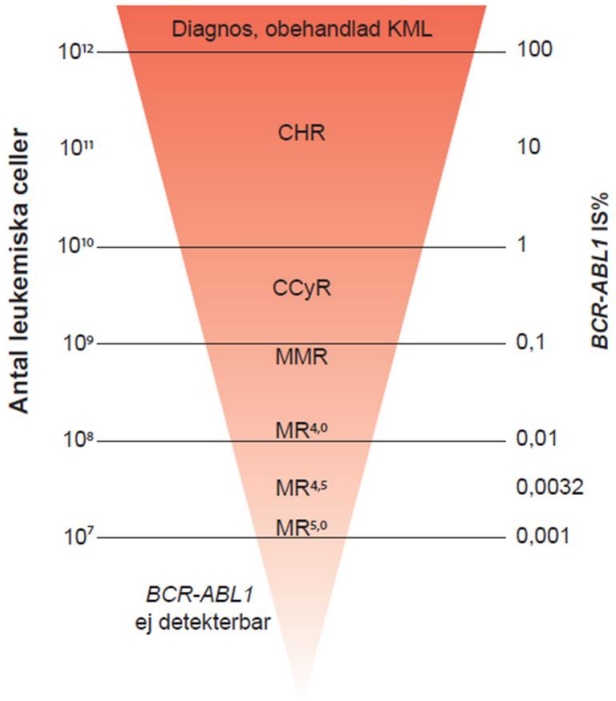
8.1.4.1 Molekylär uppföljning av terapisvar

BCR::ABL1 mRNA för de vanliga transkripten b3a2 och b2a2, det vill säga p210-fusionen, går att kvantifiera med **RT-qPCR** (kvantitativ realtids-PCR). Vid uppföljning bör blod utnyttjas, och det är viktigt att utgå från samma typ av vävnad om man önskar jämföra resultat över tid. 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 och som MR-nivå. 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* ^{IS} [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 och fig 2.

Samtliga svenska laboratorier (se bilaga 1) bör också delta i det kontinuerliga kvalitetsarbetet (t.ex. UK NEQAS) samt följa gällande europeiska rekommendationer [24]. Även ovanliga transkript kan kvantifieras med RT-qPCR eller Digital Droplet PCR (ddPCR) 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].

Figur 3. Definitioner av molekylär respons



8.2 Diagnosbesked

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 [27].

Några viktiga punkter för informationssamtalet(en) är:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Komplettera med skriftlig information. Blodcancerförbundet ger ut en broschyr med basfakta om KML, 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 beakta och uppmärksamma barn som närstående; att de får information, råd och stöd efter behov. http://naracancer.se
- 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/, www.cmllife.com/se/ Även i forum som facebook finns grupper för KML, ”stödgrupp KML”.

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) [28].

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.

KAPITEL 9

9 Kategorisering i sjukdomsfaser samt riskgruppering

9.1 Kategorisering i sjukdomsfaser

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

Tabell 9:1 Indelning i sjukdomsfaser enligt ELN- och WHO-systemen

European Leukemia Net (ELN)	WHO
Kronisk fas (CP, chronic phase)	
Blaster i benmärg < 15 %. Inga av nedanstående kriterier för AP/BC.	Blaster i benmärg < 10 %. Inga av nedanstående kriterier för AP/BC.
Accelererad fas (AP, accelerated phase)	
Blaster i blod eller benmärg 15–29 %. Basofila i blod ≥ 20 %. Persisterande trombocytopeni (< 100) ej relaterad till behandling. Nytillkomna cytogenetiska avvikelser i Ph+ celler, major route (dubbla Ph+, trisomi 8, isokromosom 17q, trisomi 19), 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, trisomi 19), komplex karyotyp eller 3q26.2. Nytillkomna 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. *Provisoriska (provisional) tilläggskriterier:* Hematologisk resistens mot förstalinje TKI (ej uppnått CHR) eller Hållpunkter för hematologisk, cytogenetisk eller molekylär resistens mot två sekventiella TKI eller Uppkomst av minst två *BCR::ABL1*-mutationer under TKI-behandling.
Blastkris (BC, blast crisis)	
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.

Sjukdomsfaserna kan ändras under sjukdomsförloppet beroende på behandlingssvar. Överlevnad hos patienter med KML i kronisk fas närmar sig allmänna befolkningens [29]. Medianöverlevnad hos patienter med KML i blastkris är knappt ett år, om transplantation inte är möjlig [30].

Accelererad fas markerar en betydande risk för övergång i blastkris. Observera att kriterier för AP även inkluderar definition av refraktär sjukdom, vg se - WHOs ”provisoriska” (provisional) tilläggskriterier för accelererad fas (se tabell 5:1)som infördes 2016. [31].

BCR::ABL1 positiva celler är genetiskt instabila. Utan behandling, utvecklar de med tiden andra mutationer såsom extra kromosomavvikelser (additional chromosome abnormalities ACA), mutationer i *BCR::ABL1* kinasdomän eller andra somatiska mutationer. Det kan leda till försämrat svar på tyrosinkinasinhibitorer (TKI) och sjukdomsprogression. Klonal evolution föregår en blastkris och gäller att upptäcka i tid.

I en studie av Hehlmann et al, Leukemia 2020 [32], noterade man att förekomst av högrisk cytogenetiska avvikelser i sig har en negativ prognostisk betydelse, i jämförelse med avsaknad av ACA. Förekomst av dessa avvikelser är förenad med sämre överlevnad, redan innan stigande blastantal kan detekteras.

Mutationer i *BCR::ABL1* genen försämrar möjlighet för TKI att binda till onkoproteinet och sålunda förhindrar ett adekvat behandlingssvar.

9.2 Riskgruppering i kronisk fas

Det finns flera stratifieringssystem för att dela in patienterna i olika riskgrupper, skapade för att användas vid diagnosen av KML i kronisk fas. Kalkylatorer för att beräkna nedanstående score finns bl.a. på webbplatsen för European LeukemiaNet: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/index_eng.html

Riskgrupperingen kan ha viss betydelse vid val av primärbehandling. Används mycket i studiesammanhang.

Två historiska scores, Hasford och EUTOS är inte längre aktuella. European Leukemia Net 2020 uppmanar använda den senaste, förfinade, EUTOS long-term survival (ELTS), score. Sokal score används fortfarande internationellt, särskild inom kliniska studier.

Tabell 9:2 Variabler som används i de olika riskstratifieringssystemen

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

9.2.1 EUTOS long-term survival (ELTS) score

En vidareutveckling av EUTOS (the European Treatment Outcome Study) score med betoning på långtidsresultat och sannolikheten för KML-patienter att dö i sin hematologiska grundsjukdom [33]. ELTS score inkluderar samma variabler som Sokal score (se tabell 5:2) men med andra inlagda konstanter. Grunddata innefattar 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.

Vårdprogramsgruppen, liksom ELN 2020, förespråkar användning av ELTS i första hand.

9.2.2 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 cytostatika [34]. 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, 35]. 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 [35].

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, d.v.s. långt före introduktionen av TKI, torde det fortfarande vara det internationellt mest använda risk-score-systemet för KML

9.3 Riskgruppering efter behandlingssvar

Svaret på TKI är ytterligare en viktig prognostisk markör för långtidsöverlevnad [36, 37]. Behandlingsmål som behöver uppnås i tid för optimalt svar, finns beskrivna i kapitel 11.

KAPITEL 10

10 Multidisciplinär konferens

Utredning och behandling av KML sker vanligen inom en och samma enhet. Diagnosen är som regel lätt att ställa men vid tveksamheter är konferens med hematopatolog och klinisk genetiker av värde.

Patienter med avancerat sjukdomsstadium och eller behandlings svikt bör diskuteras med regional diagnosansvarig.

KAPITEL 11

11 Kronisk fas – första linjens behandling inklusive uppföljning

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter med KML i kronisk fas bör erbjudas primärbehandling med en tyrosinkinasinhibitor (TKI), om möjligt inom ramen för en klinisk studie.
- Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK > cirka 70–100 x 10^9/l) rekommenderas en inledande behandling med hydroxyurea och allopurinol. När KML-diagnosen är bekräftad påbörjas behandling med TKI, hydroxyurea sätts ut.
- Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism etc.) bör akut tilläggsbehandling med leukaferes övervägas.
- Baserat på befintliga data kring preparatens kort- och långtidseffekter, tolerabilitet och hälsoekonomiska överväganden utgör imatinib eller dasatinib förstahandsval för majoriteten av dessa patienter (++++).
- Inför val av TKI-preparat bör en värdering göras av den individuella risken för sjukdomsprogression (baserad på ELTS score), samt en värdering av patientens komorbiditet, speciellt förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (+++).
- Behandlingssvaret på TKI skall löpande följas med blodstatus samt RT-qPCR av *BCR::ABL1* -transkriptet i blod och cytogenetik i benmärg månad 3. Vid icke tillfredsställande behandlingssvar modifieras behandlingen enligt tabell 6:2 och 6:3.
- Patienter som efter 3 månaders behandling 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. Snabb omkontroll av *BCR::ABL1* med kontroll av mutationsstatus rekommenderas inför terapibyte.

11.1 Bakgrund och övergripande behandlingsmål

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 till exempel lipidstatus, blodsocker och blodtryck.

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 17). För patienter som når ett gott primärt behandlingssvar med TKI, definierat som ”optimalt” respons enligt ELN, har risken för sjukdomsprogress redan efter 3 månader 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 14).

11.2 Inledande behandling

Till patienter med misstänkt, men ännu inte bekräftad, KML-diagnos och högt antal leukocyter (LPK högre än cirka 70–100 x 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 hydroxyurea sätts ut vid LPK cirka 30-40 x 10^9/l. Vid högt leukocytantal rekommenderas även samtidig behandling med allopurinol för att minska risken för tumörlyssyndrom .

Vid hyperleukocytos med tydliga leukostassymtom (huvudvärk, dimsyn, lunginfiltrat, priapism etc.) bör akut behandling med leukaferes övervägas. Dessutom bör hydroxyurea ges för att ytterligare reducera LPK och undvika att leukocytos tilltar igen efter aferesen.

11.3 Val av första linjens TKI-behandling

I valet av förstalinjepreparat vid KML i kronisk fas kan noteras att samtliga av Läkemedelsverket fyra godkända TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib och bosutinib) uppvisar god effekt med en hög, likartad långtidsöverlevnad, samt god tolerabilitet [38, 39]. Nilotinib och dasatinib ger jämfört med imatinib, en genomsnittligt snabbare och djupare reduktion av *BCR-ABL1* under de första behandlingsåren, vilket också visats medföra en något minskad risk för allvarlig sjukdomsprogression[38-41]. Även bosutinib har rapporterats ge ett djupare behandlingssvar (CCyR och MMR) än imatinib efter ett års behandling [42]. 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 nilotinib medför en ökad risk för diabetes, hyperkolesterolemi samt kardiovaskulär kärlsjukdom, såsom perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD), hjärtinfarkt och stroke (se nedan under biverkningar) [39, 43-47]. Dasatinib har en ökad risk för pleuraexsudat, särskilt hos patienter med tidigare känd lungsjukdom och hos äldre patienter, ca 70 år[48]. Detta bör vägas in i risk–nytta-bedömningen (se även nedan). Inför valet av TKI bör man därför noggrant värdera komorbiditet, speciellt förekomst av lungsjukdom eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom samt risken för progression av KML-sjukdomen (ELTS score)Mot bakgrund av ovanstående ger vi följande behandlingsrekommendationer i första linjen (se tabell):

ELTS-score	**Lungfrisk < ca 70 år**	**≥ ca 70 år**	**Lungsjukdom**
Högrisk	Dasatinib	Imatinib	Imatinib
Intermediärrisk	Dasatinib	Imatinib	Imatinib
Lågrisk	Imatinib	Imatinib	Imatinib

Imatinib, i dosen 400 mg x 1, rekommenderas som förstahandspreparat till merparten av patienterna. Imatinib kan ges oberoende av kardiovaskulär riskgrupp. Till unga i övrigt friska patienter där ett snabbt djupt molekylärt svar är önskvärt ges dasatinib. Unga kvinnor med graviditetsönskan kan nilotinib väljas i första hand. Dasatinib är det mest embryotoxiska TKI-preparatet, medan imatinib och nilotinib har en säkrare profil ur denna synpunkt var god se kapitel 18.

Dasatinib, i dosen 100 mg x 1, rekommenderas som förstahandspreparat till patienter under cirka 70 år utan känd lungsjukdom med intermediär eller hög risk för sjukdomsprogression (enligt ELTS-score). En sänkning av dosen till 70 mg x 1 eller lägre kan övervägas vid gott molekylärgenetiskt svar eller biverkningar.

Behandling med nilotinib medför högre risk för kardiovaskulära biverkningar, bosutinib för gastrointestinala biverkningar. Båda dessa TKI ger betydligt högre behandlingskostnader än imatinib eller dasatinib, varför gruppen i första hand rekommenderar imatinib eller dasatinib som initial TKI-behandling.

Vid suboptimalt svar på imatinib eller dasatinib, eller ej tolerabla biverkningar bör byte till andra linjens TKI-behandling övervägas (Se 7.1).

Systematisk kardiovaskulär riskvärdering rekommenderas alltid före behandlingsstart med TKI, var god se kapitel 15.

11.4 Monitorering av kliniska, hematologiska och biokemiska parametrar under behandling med TKI.

Blodstatus: Efter insättning av TKI-behandling rekommenderas kontroll av fullständigt blodstatus (inklusive neutrofila granulocyter om normala eller låga LPK-värden) cirka: 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, innan den normala blodbildningen tagit över.

Vid mer påtaglig neutropeni (grad 3-4 CTCAE, dvs neutrofila < 1,0 resp 0,5 x 10^9/l) eller trombocytopeni (dvs < 50 resp. 25 x 10^9/l) ska TKI-behandlingen monitoreras noga, behandlingen kan behöva pausas tillfälligt, beredskap ska finnas för filgrastim/G-CSF och ev trombocyttransfusion (se kapitel 10). Tag gärna tidig kontakt med KML-ansvarig läkare i regionen. De patienter som uppvisar tidig och djup hematologisk toxicitet är också ofta de som är i högst ELTS riskgrupp (se ovan). För detaljer kring återinsättning och eventuell dosreduktion, se FASS

Leverprover, lipas och amylas: Flera TKI:er kan ge upphov till hepatotoxicitet och pancreatit och därför bör leverprover och amylas, alternativt lipas, följas cirka varannan vecka de första två månaderna och sedan månatligen till månad 3. Fortsatta monitoreringsintervall därefter får bedömas efter kliniskt behov.

Vid förhöjda bilirubinvärden (grad 3-4, dvs > 3 gånger övre normalvärdesgränsen) eller levertransaminaser (grad 3-4, dvs > 5 gånger övre normalvärdesgränsen) ska behandlingen avbrytas tillfälligt. För detaljer kring återinsättning och eventuell dosreduktion, se FASS.

Lipider och glukos: Vi rekommenderar att man vid all TKI-behandling analyserar lipidstatus och blodglukos fastande, samt HbA1c före behandlingsstart och därefter cirka årligen (tabell 7:1 + [49]). Vid eventuell hyperlipidemi bör man initiera behandling enligt patientens riskklass (fig X.1, kap15.1). 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.

Kardiovaskulärt 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. Blodtryck bör monitoreras regelbundet (tabell 7:1 + [49]) 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 kardioonkologisk profil.

11.4.1 Cytogenetisk och molekylärgenetisk monitorering

Behandlingssvaret på TKI bör utvärderas löpande i enlighet med internationellt överenskomna rekommendationer enligt tabell 11:1:3 och 11:2 nedan.

Optimalt svar enligt tabell 11:1 nedan innebär att behandlingen kan fortgå med samma TKI och att en ny värdering bör göras vid nästa tidpunkt enligt tabell 11:1 och 11:2.

Varning innebär att förutsättningarna för bra behandlingsrespons framöver är sämre och kräver därför en tätare monitorering av behandlingssvaret. Byte till annan TKI kan övervägas. Mutationsstatus avseende BCR-ABL rekommenderas.

Svikt innebär att man bör byta behandling för att undvika risken att sjukdomen övergår till AP eller BC, se kapitel 16, andra linjens behandling och senare vid KML i kronisk fas. Mutationsstatus avseende BCR-ABL rekommenderas.

Tabell 11:1. Rekommendationer för cytogenetisk och molekylär monitorering

Under behandling	Cytogenetik på benmärg 3 månader efter behandlingsstart, RT-qPCR för att bestämma nivån av *BCR::ABL1* på den internationella skalan i perifert blod. B RT-qPCR utförs var tredje månad till dess att *BCR-ABL1*^{IS} ≤ 0,1 % (MMR, major molecular response, MR3) har uppnåtts, därefter var tredje till sjätte månad.
Svikt, progression	RT-qPCR och mutationsanalys av *BCR::ABL1* i perifert blod samt cytogenetik på benmärg. Immunfenotypning vid blastkris.
Varning	Molekylär monitorering och eventuell cytogenetik utförs med tätare intervall. Cytogenetik rekommenderas vid myelodysplasi eller kromosomavvikelser som involverar kromosom 7 i Ph-negativa celler.
Mutationsanalys av ***BCR::ABL1*** rekommenderas vid progression, svikt eller varning. Vid svikt, varning eller misstänkt utveckling av myelodysplasi (oväntad leukopeni, trombocytopeni eller anemi) rekommenderas benmärgsanalys inklusive cytogenetik.	

Tabell 11:2. Behandlingsmål vid första linjens TKI-behandling av KML i kronisk fas. Modifierade från ELN 2020.

Tidpunkt	Optimalt svar	Varning	Behandlingssvikt
Vid diagnos	Ej applicerbart	Hög risk ELTS score eller ACA/Ph+, major route	Ej applicerbart
3 mån	*BCR::ABL1* ^{IS} ≤ 10 % och/eller Ph+ ≤ 35 %	*BCR::ABL1*^{S} > 10 % och/eller Ph+ 36–95 %	Ej komplett hematologisk respons (nonCHR) och/eller Ph+ > 95 %
6 mån	*BCR::ABL1* ^{IS} ≤ 1 %	*BCR::ABL1* ^{IS} >1–10 %	*BCR::ABL1* ^{IS} > 10 %
12 mån	*BCR::ABL1* ^{IS} ≤ 0,1 %	*BCR::ABL1* ^{IS} > 0,1–1 %	*BCR::ABL1* ^{IS} > 1 %
Senare vid vilken tidpunkt som helst	*BCR::ABL1* ^{IS} ≤ 0,1 %	Konfirmerad förlust av MMR*) ACA/Ph- (-7 eller 7q-)	Förlust av CHR Förlust av CCyR Mutationer i *BCR::ABL1* ACA/Ph+ (innebär AP)

ACA/Ph+ = klonala kromosomavvikelser (additional chromosomal abnormalities) i Ph-positiva celler (utöver Ph), innebär övergång i accelererad fas, se kapitel 5 och 12.

ACA/Ph- = klonala kromosomavvikelser i Ph-negativa celler.

Major route = vanliga sekundära kromosomavvikelser vid KML, specifikt: +8, +der(22)t(9;22)(q34;q11), i(17)(q10) och +19

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

11.4.2 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.

Cytogenetik vid uppföljning

Kromosomanalys bör användas vid uppföljning av patienter med ovanliga BCR-ABL fusionsvarianter som inte kan påvisas med sedvanliga RT-qPCR metoder. Även vid terapisvikt/resistens samt misstanke om accelererad fas/blastkris kan kromosomanalys vara värdefull för att undersöka förekomst av klonal evolution med ytterligare kromosomala avvikelser.

FISH-analys kan vara ett känsligare alternativ till kromosomanalys vid ovanliga fusionsvarianter under förutsättning att flera celler analyseras.

Tidig molekylär respons. Utvärdering av tidig molekylär respons med RT-qPCR för att bestämma nivån av *BCR-ABL1* är mycket viktig då *BCR-ABL1*^{IS} > 10 % efter 3 månader har rapporterats vara förenat med sämre prognos i ett stort antal studier [46, 47, 49-56]. Cirka 1/3 av imatinibbehandlade patienter har *BCR-ABL1*^{IS} > 10 % vid 3 månader [47, 57]. 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. (I appendix finns information om vilken kontrollgen som används vid olika svenska lab.) En australiensisk studie stödjer konceptet att reduktion av sjukdomsbördan från diagnos till 3 månader, i deras fall mätt som halveringstid för *BCR-ABL1*, är en bättre prognosmarkör än analys enbart av 3-månadersvärdet [24].

Sammanfattningsvis rekommenderar vi att för patienter som vid 3-månaderskontrollen har *BCR-ABL1*^{IS} över 10 % bör prov upprepas och mutationsanalys genomföras. Hos patienter som 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.

11.4.3 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 [58-60].

11.4.4 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. Upptag av ffa dasatinib och bosutinib påverkas av pH i magsäcken, varför försiktighet med samtidig PPI-behandling bör observeras. Potentiella interaktioner kan sökas på Drugs.com | Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects ; Interaktioner | Janusmed

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

11.5 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 och som ej förväntas tolerera TKI. I denna situation kan ibland, om

hydroxyureabehandling ger upphov till biverkningar eller är otillräcklig, Busulfan (Myleran®) ges ensamt eller som komplement till hydroxyurea.

Singelbehandling med interferon α (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 mer konklusiva additiva effekter saknas ännu från kontrollerade kliniska studier.

12 Tyrosinkinashämmare vid behandling av KML

12.1 Tyrosinkinashämmare

Tyrosinkinashämmare blockerar BCR-ABL-enzymet genom att binda till dess ATP-bindande ficka (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) eller dess Myristoyl ficka (STAMP inhibitor, Asciminib). Beroende på när TKI har utvecklats delas preparaten in i första generationens TKI (Imatinib), andra generationens TKI (Dasatinib, Bosutinib, Nilotinib) och tredje generationens TKI (Ponatinib)

12.1.1 Imatinib (Glivec®, Novartis och generiska preparat)

Liksom de övriga tyrosinkinashämmarna blockerar imatinib fusionsproteinet *BCR-ABL1* som uppstår som en konsekvens av translokation t(9:22), Phildelphiakromosomen. Imatinib hämmar förutom *BCR-ABL1* bland annat också *c-KIT* och *PDGFR*.

Dosering: Kronisk fas 400 mg x 1 som bör tas i samband med måltid för att minimera risken för gastrointestinala biverkningar. I en del studier har högre doser såsom 600 mg eller 800 mg dagligen givits, se nedan. Vid biverkningar kan dosen behöva reduceras.

12.1.2 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 [61, 62].

Dosering: Kronisk fas samt vid preparatbyte pga intolerans 150 mg 2 x 2, vid behandlingssvikt 200 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 alternativt 300 mg x 1 med acceptabel behandlingseffekt i de flesta fall.

12.1.3 Bosutinib (Bosulif®, 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 är verksamt mot de flesta mutationer i *BCR-ABL1* förutom T315I och V299L [63]. [64, 65].

Dosering: Kronisk fas 400 mg x 1, vid behandlingssvikt 500 mg x 1. Bosutinib tas i samband med måltid. Dosökning kan göras till 600 mg x 1 vid otillräcklig effekt. Vid njursvikt ska dosreduktion göras enligt FASS. Vid uppstart av Bosutinib rekommenderas en successivt upptrappande dos från 200 mg/dag, för att minska risken för gastrointestinal biverkan.

12.1.4 Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb och generiska preparat)

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 [61, 62], samt är även effektivt vid Ph+ ALL.

Dosering: Kronisk fas, 100 mg x 1. För patienter med gott behandlingssvar bör en dossänkning övervägas, normalt till 70 mg x 1 men möjligt för enstaka patienter ned till 20 mg x 1. Även intermittent dosering 4–5 dagar per vecka har använts framgångsrikt vid besvärliga biverkningar [66]. Notera att vid accelererad fas och blastkris är den rekommenderade startdosen 140 mg x 1.

12.1.5 Ponatinib (Iclusig®, Incyte Biosciences)

Ponatinib är godkänt för KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, vid resistens eller intolerans mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation samt även Ph+ ALL.

Innan behandlingsstart bör man göra en kardiovaskulär bedömning inkluderande hjärt-kärlanamnes och bedömning av kardiovaskulära riskfaktorer (se Tabell 7:1). Patienter med risk för kardiovaskulär sjukdom bör inte behandlas med ponatinib, se avsnitt om biverkningar nedan.

Dosering: Den rekommenderade startdosen är 45 mg x1 men lägre startdoser kan övervägas beroende på patientens riskprofil. Ponatinib kan intas oberoende av måltid. Minskning av dosen till 15 mg rekommenderas för patienter som har uppnått ett betydande cytogenetiskt/molekylärt svar, eftersom risken för svåra biverkningar och framför allt arteriella ocklusiva händelser sannolikt är dosrelaterad. Noggrann monitorering av behandlingssvar rekommenderas efter eventuell dosreduktion. Vid femårs-uppföljning i fas 2-studien PACE hade 60% av patienterna uppnått CCyR, 40 % MMR och 24% MR 4,5 [67]. För KML-patienter i kronisk fas som uppnått MCyR eller MMR kvarstod denna respons hos ≥ 90% av patienterna 40 månader efter elektiv dossänkning.

12.1.6 Asciminib (Scemblix®, Novartis)

Asciminib är en ny TKI som binder till BCR-ABL i ABL myristoyl-fickan, till skillnad från hittills godkända TKI som binder till ATP-fickan. Förhoppningen är att detta skall leda till effekt även vid resistensutveckling mot andra TKI.
Asciminib är sedan oktober 2021 godkänt av FDA för behandling av patienter med KML i kronisk fas som tidigare behandlats med minst två TKI er eller har T315I-mutationen. Det är ännu inte godkänt av EMA (december 2021).
Man stöder sig på två studier – ASCEMBL-studien där 233 patienter med minst två tidigare TKI-behandlingar randomiserades 2:1 till asciminib eller bosutinib. MMR uppnåddes hos 25% jämfört med 13% efter 24 veckors behandling i asciminib resp bosutinibgrupperna (p=0.029) ref:Blood (2021) 138 (21): 2031–2041. Den andra studien – CABL001X2101, behandlades T315I-muterade patienter med asciminib. 42% uppnådde MMR efter 24 veckor. Uppföljning avseende biverkningar rekommenderas som vid Nilotinib.
Dosering: De rekommenderade doserna är 80 mg per dag vid kronisk fas och 200mg x 2 vid T315I-mutation.

13 Biverkningar

13.1 Följsamhet (compliance)

För många av patienterna med KML kan sjukdomen innebära 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 [60]. 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. Viktigt är att i samråd med varje patient 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 [68]. Det är därför viktigt att i samband med mottagningsbesök ge utrymme för att diskutera också följa upp eventuella oönskade effekter av TKI-behandlingen[3, 69]. 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).

13.1.1 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) [53], 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, stöd med filgrastim/G-CSF och transfusioner kan krävas.

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 åratal), som regel dock med viss förbättring inom de första månaderna till året av behandlingen[54].

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).

Tabell 13:1. Vanliga men oftast lindriga biverkningar (modifierad från Pinilla-Ibarz, 2011 [70]).

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 13:2. 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 buksmärtor, illamående, kräkningar	Nilotinib, ponatinib	Pankreatit (bukspottkörtelinflammation)
Ikterus (gulsot), illamående, kräkningar	Framför allt imatinib, nilotinib och ponatinib	Hepatotoxicitet leverpåverkan)

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

Imatinib: Perifera eller periorbitala ödem, illamående, diarré, buksmärtor, led- och muskelvärk, muskelkramper, generell trötthet (fatigue) samt hudutslag uppträder hos 10–40 % av de behandlade patienterna [55]. Även om frekvensen av ovanstående oftast milda biverkningar är relativt hög så har förekomsten av allvarliga biverkningar varit ovanliga, trots cirka 25 års klinisk användning av preparatet [55].

Nilotinib: Hudutslag, huvudvärk, hypertoni, förhöjda bilirubin- och transaminasvärden, hyperkolesterolemi, hyperglykemi och lipasförhöjning. Bland mer allvarliga biverkningar noteras pankreatit (2–3 %) samt kardiovaskulära händelser såsom stroke, ischemisk hjärtsjukdom och perifer arteriell obstruktiv disease (PAOD). I 10-årsuppföljningen av ENESTnd-studien (nilotinib vs imatinib som första linjens behandling av KML i kronisk fas) var frekvensen av kardiovaskulära händelser 16,5 % vid behandling med nilotinib 300 mg x 2 (23,5 % med nilotinib 400 mg x 2), att jämföras med 3,2 % för imatinib 400 mg x1 [40].

Dasatinib: Vid dasatinibbehandling har pleural utgjutning, trötthet och diarré noterats hos cirka en tredjedel av patienter som behandlats med dos 100 mg/dag. Risken för pleural utgjutning ökar med hög ålder samt för patienter med hjärt-lungsjukdom och autoimmuna sjukdomar. Grad 3–4 neutropeni/trombocytopeni ses hos drygt hälften av patienterna. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en känd och ovanlig men potentiellt allvarlig biverkan till dasatinib som kan uppträda flera år efter att behandlingen påbörjats. Femårsdata från Dasision-studien visar att 3 % av patienterna som behandlades med dasatinib utvecklade PAH, jämfört med 0,4 % av patienterna som behandlades med imatinib [41].

För att hantera dasatinib-relaterad pleural utgjutning bör behandlingen tillfälligt sättas ut. Behandling med kortison motsvarande 40 mg prednisolon i 4 dagar samt diuretika kan övervägas [69]. När vätskan har försvunnit eller åtminstone minskat påtagligt kan dasatinib återinsättas i lägre dos än tidigare, om patienten har ett bra behandlingssvar. Vid mindre gott behandlingssvar eller flera återfall med pleuraväska bör byte till annan TKI övervägas.

Förekomst av dyspné eller svimning som inte kan förklaras av pleural utgjutning ska leda till misstanke om PAH, vilket i sig innebär behov av skyndsam utredning och eventuella åtgärder.

Bosutinib: Diarré drabbar majoriteten av patienterna (upp till 84 %), men är i de flesta fall självbegränsande inom de första behandlingsveckorna. Loperamidbehandling rekommenderas därför frikostigt. Lägre startdos (200 mg/dag) med veckovis upptrappning av dos minskar de initiala diarrébesvären. Vanligt förekommande är även illamående, kräkningar, buksmärtor och hudutslag (cirka 1/3 av patienterna). Förhöjda leverprover påvisas hos cirka 20 %. Leverstatus skall kontrolleras före insättning av bosutinib och nedsatt leverfunktion utgör kontraindikation för behandling. Pleurautgjutning har setts hos en liten andel av patienterna (6 %). Ingen säker kardiovaskulär biverkan har rapporterats. Ref
https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134912.html

Ponatinib: Hudförändringar (47%) och buksmärtor (46%), trombocytopeni (46%) och huvudvärk (43%) är de vanligaste biverkningarna. Kardiovaskulära händelser som hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke och arteriella embolier förekom hos 31% (varav 20 % allvarliga) av patienterna i fas 2-studien PACE [67]. Risken för svåra biverkningar och framförallt för arteriella ocklusiva händelser är sannolikt dosrelaterad (se avsnitt 15 för rekommenderad hantering av denna risk) [71].

Pankreatit har noterats hos cirka 5 %, och venösa tromboser hos 5 % av patienterna.

Användbara praktiska råd om hur man bäst handlägger biverkningar av tyrosinkinashämmare finns att läsa i tidigare publicerade översikter [49, 52, 69, 72-76]

Asciminib: De vanligaste biverkningarna är ÖLI, muskuloskelettal smärta, trötthet, illamående, hypertoni, utslag och diarré. Trombocytopeni, triglyceridemi, neutropeni,anemi samt CK, lipas, amylas, ASAT och ALAT-stegring var de vanligaste lab-avvikelserna**.** De vanligaste allvarligare avvikelserna grad 3-4 i fas 1-studien [77] var lipasstegring (10%), hypertoni (9,3%), hematologisk toxicitet (trombocytopeni 9,3%, neutropeni 7,3%, anemi 7,3%) och i ASCEMBL-studien hematologisk toxicitet (trombocytopeni 21,8%, neutropeni 17,9%, anemi 1,3%), hypertoni 5,8% och lipasstegring 3,8%.

KAPITEL 14

14 Försök att avsluta TKI terapi

Sammanfattande rekommendationer

- Försök kan göras att avsluta TKI-behandling hos KML-patienter som svarat bra på sådan behandling och uppnått stabil, varaktig, djup molekylär 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.

14.1 Bakgrund

När imatinib först introducerades betraktades behandlingen 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 djupa varaktiga molekylära svar (*BCR-ABL1*^{IS} ≤ 0,01 % eller lägre) efter mångårig TKI-behandling kan avsluta behandlingen utan återfall [78-81]. Den studie som främst citeras och där patienterna följts längst, är den franska STIM (Stop Imatinib)-studien, där knappt 40 % av patienterna fortfarande med mer än 6 års uppföljning efter avslutad imatinibbehandling har icke detekterbart *BCR-ABL1* [82]. Interimsresultaten från den mest omfattande stoppstudien, EURO-SKI, med mer än 750 patienter har publicerats [83] och dessa ligger i linje med vad som tidigare redovisats, d.v.s. att cirka 50 % av patienterna kan avsluta TKI-behandling utan återfall.

Flera detaljerade översikter har också publicerats med sammanställningar av olika stoppstudier, kriterier för att stoppa TKI-behandling, resultat, med mera [84-87]. Mer än 4000 patienter har avslutat TKI-behandling i kliniska studier och ett stort antal även inom vanlig rutinvård [88]. Enbart enstaka fall av progression till mer avancerat sjukdomsstadium har noterats och associationen till avslutad av TKI-behandling är inte helt klar [80].

14.2 Rekommenderad handläggning

Sedan föregående vårdprogram ser VP-gruppen att ytterligare erfarenhet av att stoppa TKI-behandling genererats och 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 9:1. I tabellen 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 ELN (European Leukemia Net [2] och NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i USA, se NCCNs hemsida. I tabellen anges även de riktlinjer som, efter ansökan från Novartis, godkänts av EMA och LMV för att avsluta

behandling med Tasigna och inkluderats i preparatets FASS-text. Dessa är baserade på två studier, ENESTFreedom och ENESTop, som bägge publicerats [89, 90].

Den viktigaste faktorn för att framgångsrikt kunna avsluta TKI-behandlingen är duration av djupt molekylärt svar (MR4), där man i EURO-SKIs interimsanalys noterade en ca 3% minskad risk för återfall för varje ytterligare år i MR4 med imatinibbehandling före stopp. Även längden av TKI-behandling före stopp påverkar sannolikheten för att förbli i MMR [83]). Riskscore vid diagnos (Sokal, Hasford, EURO eller ELTS) 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 [91]. 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.

Sena återfall (förlust av MMR) flera år efter TKI-stopp förekommer hos en liten andel av patienterna, cirka 5% 3-6 år efter stopp [92, 93], varför fortsatt monitorering av BCR/ABL1 bör genomföras enligt tabell nedan.

Tabell 14:1 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 vårdprogramsgruppen	**Stopp av nilotinib enligt FASS**
TKI	Vilken som helst av godkända TKI:er.	Nilotinib
Behandlingslinje	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*.
Sjukdomsstadium	Bara kronisk fas utan tidigare AP/BC.	
Transkripttyp	Bara standard transkript p210 som kan följas med qRT-PCR.	
Duration av TKI terapi	Minst 5 år.	Minst 3 år av nilotinib.
Molekylär respons	MR4 i minst två år.	MR4.5 i minst ett år.
Molekylär och klinisk monitorering	qRT-PCR *BCR-ABL1* på IS med snabbt svar till klinik (ej längre än 2 veckor) och prompt kontakt med patient. Så länge BCR-ABL1 är icke detekterbart (minst MR 4,5) kan PCR analyseras varannan månad under första året efter stopp. I övriga fall månatligen i 6 månader, var 6:e vecka månad 7-12 och sedan var 3:e månad tills vidare. Hos patienter med icke detekterbart transkript (minst MR 4,5) kan det vara rimligt att glesa ut provtagningen till var 6:e månad efter 3 år (++)[92]	
Definition av relaps	Förlust av MMR vid ett tillfälle.	
Behandling vid relaps	Samma TKI som före stopp såvida inte specifika skäl (exempelvis tidigare biverkningar eller risk för dylika) talar för byte till annan TKI. Byte från andra generationens TKI till imatinib kan vara motiverat om nytt stoppförsök ej planeras.	

*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. terapisvikt [94]. I andra studier har man inte kunnat påvisa någon säker skillnad beroende på om byte gjordes p.g.a. svikt eller intolerans [90].

Kliniska studier har genomförts och är pågående där patienter som fått återfall efter TKI-stopp, efter 2-3 års ytterligare TKI-terapi ånyo får försöka avbryta behandlingen [95, 96]. Resultaten från nu aktuella studier, bland annat från den nordiska Dastop2 studien, väntas inom kort. VP-gruppen anser dock att det ännu är för tidigt att applicera denna behandlingsprincip generellt i rutinsjukvården. I de fall där ett andra TKI-stopp bedöms vara aktuellt rekommenderar vi kontakt med regional KML-specialist för diskussion.

15Kardiovaskulär riskvärdering och uppföljning

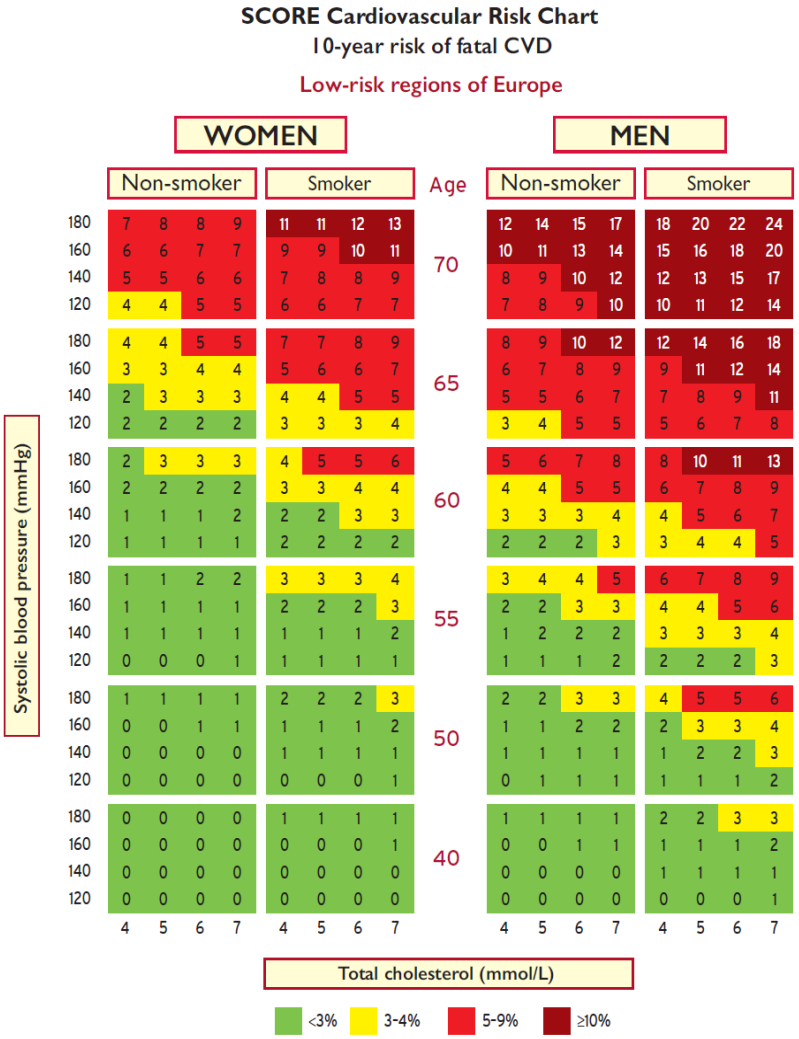
Sammanfattande rekommendationer

- Inför användning av TKI-preparat bör patientens komorbiditet, speciellt förekomst av riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom värderas, och eventuella kardiovaskulära sjukdomstillstånd och riskfaktorer behandlas enligt etablerade riktlinjer.
- Patienter under TKI-behandling bör dessutom regelbundet uppföljas avseende tolerabilitet och biverkningar genom 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, arm- och ankelblodtryck och EKG).

15.1 Kardiovaskulär riskvärdering inför TKI-behandling

Valet av första och andra linjens behandling med TKI vid KML behandlas i kapitel 11 och 16. De olika preparaten har relativt distinkta egna biverkningsprofiler av relevans inför läkemedelsvalet till den enskilda patienten. Då vissa av dessa potentiellt allvarliga biverkningar är av kardiovaskulär natur bör man inför behandlingsstart med TKI förutom risken för progression av KML-sjukdomen även systematiskt värdera komorbiditet, speciellt förekomst av eller riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom [97, 98].

Kardiovaskulära riskvärdering sker i enlighet med Läkemedelsverkets och europeiska kardiologföreningens rekommendationer [52]med hjälp av SCORE-diagram (figur 4) hos patienter 40-70 år gamla, tillsammans med värdering och diagnostik av eventuell etablerad kardiovaskulär sjukdom. De kardiovaskulära diagnoser och riskfaktorer som framkommer kan inte bara påverka valet av TKI, men kan också i sig motivera ställningstagande till eventuell kardiovaskulär preventiv behandling.



Figur 4. 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) [99]

SCORE diagrammet används för riskbedömning i primärprevention. Om patienten har etablerad kardiovaskulär sjukdom klassas denne definitionsmässigt som havande mycket hög risk i enlighet med tabell 15.1.

Tabell 15:1 Skattning av kardiovaskulär risk

Riskklass	Riskvariabler och tillstånd
Mycket hög risk	Etablerad kardiovaskulär sjukdom: • Genomgången hjärtinfarkt/instabil angina, stroke eller TIA • Förekomst av aortaaneurysm eller perifer kärlsjukdom/claudicatio (ABI<0.9) • Dokumenterad kärlsjukdom, ex genomgången kranskärlsrevaskularisering (PCI, bypass), stabil angina Diabetes med organpåverkan: t.ex. proteinuri CKD grad 4 och 5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) SCORE ≥ 10 % (se figur 15:1) Tidigare artärtrombos vid TKI behandling
Hög risk	Kraftig enskild riskfaktor, ex: • hyperkolesterolemi (totalkolesterol > 8 mmol/L) • blodtryck ≥ 180/110 mmHg De flesta med diabetes CKD-klass 3 (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m^2) SCORE ≥ 5 % till <10% (se figur 15:1) Korrigerad QT-tid (QTc) >480 ms
Medelhög risk	SCORE ≥ 1 % till <5% (se figur 15:1)
Låg risk	SCORE < 1 % (se figur 15:1)

Förkortningar i Tabell 15:1: PCI, perkutan koronar intervention. CKD, kronisk njursjukdom. TIA, transitorisk ischemisk attack. Modifierad efter [97, 99]

Efter riskbedömning bör patienterna med mycket hög eller hög risk behandlas enligt europeiska riktlinjer för primär- och sekundärpreventiv behandling av aterosklerotisk kärlsjukdom och dess riskfaktorer [99-102] med syfte att minska kardiovaskulär morbiditet och död. Då TKI-behandling i sig själv innebär riskökning för kardiovaskulär sjukdom bör både primär- och sekundärprevention tillämpas på bred indikation och bedrivas med hög intensitet. I behandlingen ingår följande åtgärder:

Statinbehandling: Patienter med mycket hög eller hög risk enligt kriterierna ovan [99] rekommenderas behandling med statiner. Europeiskt målvärde för LDL-kolesterol vid etablerad kärlsjukdom är 1,4 mmol/l [99]. Då TKI-behandling i sig själv innebär viss riskökning för kardiovaskulär sjukdom [103] kan primärprevention övervägas även vid medelhög risk. Det europeiska målvärdet för LDL vid primärpreventiv behandling är < 2.6 mmol/l [99]. Rosuvastatin (eller pravastatin vid ev intolerans) har lägre grad av interaktion med TKI-preparat än atorvastatin och simvastatin. Observera njurfunktionen vid behandling med rosuvastatin.

Blodtrycksbehandling: Behandlingsindikation föreligger vid systoliskt blodtryck (SBT) >140 mmHg [100] och blodtryckskontroll bör eftersträvas snarast. Flera klasser av antihypertensiva läkemedel kan behöva användas för att uppnå målet SBT 130-140 mmHg [100]. Förstahandspreparat bör väljas bland följande läkemedelsklasser: ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare, kalciumflödeshämmare eller tiaziddiuretika [100].

Trombocytaggregationshämning: Patienter med symptomgivande aterosklerossjukdom bör med beaktande av framför allt hematologiska kontraindikationer erbjudas

trombocytaggregationshämmande behandling med acetylsalicylsyra eller clopidogrel [104, 105]. Som förstahandspreparat föreslås Trombyl 75 mgx1.

Rökstopp: Rökstopp minskar risken för kardiovaskulär morbiditet och död. Aktiv hjälp med rökavvänjning bör erbjudas alla rökande patienter [102].

15.2 Kardiovaskulär uppföljning under TKI-behandling

Förekomsten av kardiovaskulära biverkningar skiljer sig åt mellan de olika TKI-preparaten, vilka alla har relativt distinkta biverkningsprofiler. Medan kardiovaskulära biverkningar är obetydliga med imatinib [98, 106] medför behandling med nilotinib ökad risk för diabetes, hyperkolesterolemi samt kardiovaskulär kärlsjukdom, såsom perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD), hjärtinfarkt och stroke [39, 44-47]. Stroke, ischemisk hjärtsjukdom eller PAOD förekom i 10-årsuppföljningen av ENESTnd-studien av första linjens behandling av KML i kronisk fas hos 16,5 % vid behandling med nilotinib 300 mg x 2 och 23,5 % med dosen 400 mg x 2, att jämföras med hos 3,2 % hos de som behandlades med imatinib 400 mg x1 [40]. Nilotinib bör därför om möjligt inte ges till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller riskfaktor för sådan. Då kardiovaskulära händelser som hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke och arteriella embolier förekom hos 23 % (18 % allvarliga) av patienterna i fas 2-studien PACE med ponatinib [107] bör även detta preparat undvikas i denna grupp. Bosutinib har i en mindre studie jämställts med ponatinib avseende kardiovaskulära biverkningar [43].

Blodlipider och blodglukos: Vi rekommenderar att man vid all TKI-behandling analyserar fastande lipidstatus, fasteblodglukos samt HbA1c före behandlingsstart och därefter cirka årligen (enligt tabell 15:2 + [49, 108]. Vid eventuell hyperlipidemi bör man initiera behandling enligt patientens riskklass, se föregående stycke. Utveckling av diabetes handläggs enligt sedvanliga rutiner. Vid samtidig diabetes bör god metabol kontroll eftersträvas.

Kardiovaskulär status inklusive blodtryck: Samtliga KML-patienter som behandlas med TKI övervakas noga vad gäller utveckling av kliniskt symptomgivande kardiovaskulär sjukdom. Blodtryck bör monitoreras regelbundet (tabell 15:2 + [49, 108] och hypertoni behandlas enligt föregående stycke. Symtom från hjärtat (ex angina eller andfåddhet/nedsatt funktion) och kärlsystemet (ex claudicatio) bör efterfrågas. Vid kardiovaskulära symtom rekommenderas avstämning med och bedömning av kärlmedicinare eller kardiolog, gärna med kardioonkologisk profil.

Hjärtrytm: Såväl dasatinib, nilotinib som bosutinib bör ges med försiktighet till patienter med förekomst av eller predisposition för QTc-förlängning såsom elektrolytrubbning, nyligen genomgången hjärtinfarkt, hjärtsvikt, instabil angina, signifikant bradykardi, eller vid risk för läkemedelsinteraktion som kan förlänga QTc med risk att därmed utlösa torsades de pointes.

Detta motiverar även regelbunden kontroll av elektrolyter för att undvika hypokalemi eller hypomagnesemi. Samtidig användning av andra QTc-förlängande läkemedel ska undvikas. Vid QTc > 460 ms rekommenderas vaksamhet och EKG kontroller vid insättning av TKI behandling, vid QTc > 480 ms ökar risken för allvarliga arytmier.

Pleurautgjutning: Vid dasatinibbehandling har pleural utgjutning noterats hos cirka en fjärdedel, och tillståndet har även rapporterats vid behandling med bosutinib. Auskultation och röntgen av lungor ska göras vid misstanke om pleuravätska, och lungröntgen bör övervägas redan inför planerad behandling med dasatinib. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en annan känd biverkan till dasatinib vilken vanligen detekteras med UKG. Högupplöst datortomografi (HRCT)

med tunna snitt, utan i.v. kontrast, kan avslöja s k 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 [41].

Förslag till riskfaktormonitorering med kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI ges i tabell 15:2 nedan [49, 108].

Tabell 15:2. Riskfaktormonitorering före och efter behandlingsstart.

	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib
Behandlingsstart					
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
1-månadskontroll					
Kardiovaskulär anamnes	x	x	x	x	x
Blodtryck	x	x	x	x	x
6 och 12 månadskontroll, därefter årligen					
Kardiovaskulär anamnes	x	x	x	x	x
Blodtryck	x	x	x	x	x
Blodglukos, HbA1c				x	
Lipidstatus			x	x	x
EKG				x	x
UKG			Vid symtom*		
Ankel-brachialindex**				x	x

Förslag till kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI. Modifierat från ref nr [49, 108].
X = rekommenderad åtgärd.
UKG, ultrakardiografi.
* symtom som inger misstanke om pulmonell arteriell hypertension (PAH)
** https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ankle-brachial-index/about/pac-20392934

KAPITEL 16

16 Kronisk fas – andra linjens behandling och senare inklusive uppföljning

Sammanfattande rekommendationer:

- Behandlingssvikt på första linjens TKI-behandling kan anses föreligga om tidsrelaterade mol molekylära behandlingsmål inte uppnås; vid förlust av tidigare uppnådd molekylär respons; samt vid oacceptabelt låg tolerabilitet för given initial TKI.
- Före byte till andra linjens behandling bör molekylär analys utföras för att påvisa eventuella mutationer i BCR-ABL1 (++++).
- Vid höga transkriptnivåer (> ca 1 %) kan även förnyad cytogenetisk undersökning av benmärg vara motiverad (++++).
- Valet av andra linjens TKI-behandling bör styras av eventuella mutationer i BCR-ABL1, de olika preparatens biverkningsprofil och patientens övriga sjukdomar (++++).
- Behandlingssvaret på andra linjens behandling bör följas minst vid 3, 6 och 12 månader enligt rekommendationerna i tabell 6:3
- Vid behandlingssvikt även på andra linjens behandling bör en ny *BCR-ABL1*-mutationsanalys utföras.
- Vid upprepad behandlingsvikt bör allo-SCT övervägas om patienten är i transplanterbar ålder.
- Vid påvisad T315I-mutation är idag ponatinib (Iclusig®) det enda av LMV formellt godkända TKI-preparatet med dokumenterad effekt. Förekomst av T315I-mutation utgör dock skäl att starkt överväga allo-SCT 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) 2020 [15] och amerikanska *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2022 ref: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427. Merparten av våra ändringar och tillägg har gjorts utifrån anpassningar till svenska förhållanden.

16.1 Bakgrund

Behandlingssvikt på första linjens TKI (enligt definition i tabell 11:2) skall leda till skyndsamma åtgärder, med analys av eventuella mutationer i BCR-ABL1 samt byte av terapi. Valet av andra linjens TKI bör styras av resultat av mutationsanalys samt patientens övriga sjukdomsbild.

Vid ”varning” enligt definierade behandlingsmål kan terapibyte övervägas, beroende på patientrelaterade faktorer som ålder, komorbiditet och tolerans för behandling. Om

målsättningen är att på sikt kunna genomföra stopp av TKI-behandling så bör detta tas med i övervägandet.

Vid intolerans på 1:a linjens TKI, d.v.s. vid biverkningar som inte går att hantera eller acceptera, kan byte till andra linjens behandling vara nödvändig. Val av TKI bör här individualiseras med hänsyn till tidigare biverkningar och eventuell samsjuklighet.

16.2 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* [109]. Cirka ett hundratal olika mutationer som leder till resistens mot imatinib har påvisats [109]. Ett mindre antal av dessa medför också resistens mot andra generationens TKI-preparat (för detaljer se 7:4). En specifik mutation, den så kallade ”gatekeeper”-mutationen T315I medför resistens mot alla registrerade TKI-preparat förutom ponatinib, och detta motiverar särskild handläggning (se 7:9).

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.

Tabell xxx

Rekommenderade tyrosinkinasinhibitorer vid uppkomst av resistensmutationer

Detekterad mutation	TKI med visad biologisk effekt	Rekommenderad TKI[3]
G250E	Nilotinib, Ponatinib, Asciminib[1,2]	Nilotinib
Y253H	Dasatinib, Bosutinib[2], Ponatinib, Asciminib[1]	Dasatinib
E255V/K	Dasatinib, Ponatinib, Asciminib[1,2]	Dasatinib
V299L	Nilotinib, Ponatinib	Nilotinib
T315I	Ponatinib, Asciminib[1]	Ponatinib
T315A	Nilotinib, Ponatinib, Bosutinib[2]	Nilotinib
F317L	Nilotinib, Ponatinib	Nilotinib
F317V/I/C	Nilotinib, Ponatinib, Bosutinib[2]	Nilotinib
F359V/I	Dasatinib, Bosutinib[2], Ponatinib	Dasatinib
F359C	Dasatinib, Bosutinib[2]	Dasatinib

[1] Ej godkänt av LMV vid publicering av vårdprogrammet

[2] Begränsat kunskapsläge in vivo.

[3] Generell rekommendation, patientindividuella data måste dock vägas in

Referenser:	Gäller:
PMID: **27531525**	Bosutinib
PMID: **19779040**	Dasatinib
PMID: **19652056**	Nilotinib
PMID: **26603839**	Ponatinib
PMID: **18818391**	F317L

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 formellt godkännande för behandling av patienter med denna mutation är ponatinib (++++), men som nämns ovan har även den nya inhibitorn asciminib uppvisat lovande klinisk effekt vid detta tillstånd. Om patienten är i ålder och skick för att kunna genomgå allo-SCT bör detta behandlingsalternativ starkt övervägas (se kapitel 19). Fram till allo-SCT kan ponatinibbehandling ges.

16.3 Val av behandling när behandlingsmål inte uppnåtts på första linjens TKI

Det finns begränsade data som ur effektsynpunkt tydligt indikerar vilken TKI som i första hand ska rekommenderas när behandlingsmål inte uppnåtts på första linjens behandling. Mutationsanalys bör utföras och vid påvisade mutationer i BCR-ABL1 bör detta styra valet av behandling. (se tabell 16:1)

Både dasatinib, 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[65, 110-113]. Ponatinib är den enda godkända TKI som har visat effekt mot den resistenta T315I-mutationen.

Imatinib bör inte användas som andra linjens TKI vid behandlingssvikt.

Vid valet av andra linjens behandling bör hänsyn tas till eventuella tidigare biverkningar och patientens övriga sjukdomar.

Nilotinib eller ponatinib bör mot bakgrund av ökad risk för kardiovaskulära händelser om möjligt undvikas vid behandling av till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller riskfaktor för sådan. Ett förslag till riskfaktormonitorering med kardiovaskulär anamnes, utredning och uppföljning vid behandling med olika TKI ges i kapitel 15.

Valet av andra linjens behandling vid behandlingssvikt bör således styras av eventuella mutationer i *BCR-ABL1* (se tabell 16:1), de olika preparatens biverkningsprofil samt patientens övriga sjukdomar. Ett antal översikter har publicerats i vilka valet av andra linjens behandling diskuteras [114-119]

16.4 Val av andra linjens TKI-behandling vid intolerans mot tidigare TKI

För patienter som uppvisar intolerans mot 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 [120, 121]. Samma överväganden som vid behandlingssvikt bör göras vad gäller patientens tidigare biverkningar och eventuella samsjuklighet. Imatinib, dasatinib, nilotinib och bosutinib är alla möjliga alternativ vid behov av att byta behandling på grund av intolerans, men om de för patienten bedöms vara likvärdiga ur

effekt- och tolerabilitetssynpunkt så framstår imatinib och dasatinib (generiskt) för närvarande som de mest kostnadseffektiva (se diskussion i kap 11)

Vid intolerans kan ofta lägre doser av TKI användas, vg se kapitel 12

16.5 Uppföljning av behandlingssvar under andra linjens TKI-behandling

16.5.1 Molekylärgenetisk och cytogenetisk monitorering

ELN gör i sina uppdaterade riktlinjer 2020 ingen skillnad på tidsrelaterade behandlingsmål vid genetisk utvärdering av första eller andra linjens TKI-behandling. De modifierade riktlinjerna är riktlinjerna är sammanfattade i tabell 11:2 .Vi vill dock poängtera att det vid andra eller senare linjers behandling ofta inte är motiverat med obligat cytogenetisk undersökning efter tre månader, men att det kan finnas behov av tätare molekylär monitorering och cytogenetisk undersökning vid andra tidpunkter.

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 [122].

Vid svikt på andra linjens TKI blir den fortsatta handläggningen mer komplex. För patienter i transplanterbar ålder måste alternativet allo-SCT noggrant övervägas, se kapitel 19. Vi rekommenderar därför starkt att alla patienter i denna situation diskuteras med KML-ansvarig på regionklinik. Om svikt föreligger på andra- eller senare linjers behandling bör *BCR-ABL1*-mutationsanalys upprepas och utgöra en del av underlaget för det fortsatta behandlingsvalet.

KAPITEL 17

17 Behandling i accelererad fas och blastkris

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter i accelererad fas bör övervägas för allo-SCT 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 stamscellstransplantation 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.

17.1 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 immunfenotypen blandad eller odifferentierad [7].

Patienter som har bilden av AP vid diagnos har god chans att svara bra på TKI-behandling, särskilt i de fall där AP utgörs enbart av cytogenetiska avvikelser [123, 124]. Tidig responsutvärdering är mycket viktigt då tidigt behandlingssvar är starkt kopplat till utfall på lång sikt [125]. Patienter med otillfredsställande svar på TKI-behandling eller som progredierar till AP under pågående TKI-behandling har en mycket dålig prognos. Andra faktorer som talar för mera avancerad AP med sämre prognos är blastökning i blod eller benmärg, anemi och sjukdomsduration över 12 månader [123, 126].

Patienter med KML i BC har en mycket dålig prognos och sämst är prognosen vid progress från CP eller AP [127]. Överlevnaden är något bättre för patienter med lymfoid BC.

För utredning av patienter med misstänkt eller säkerställd AP eller BC hänvisas till kapitel 8. Mutationsanalys bör utföras hos alla patienter i AP eller BC för att välja optimal TKI-behandling.

17.2 Behandlingsrekommendation för AP

Vi rekommenderar andra generationens TKI vid nydiagnosticerad AP (dasatinib 140 mg/dag, nilotinib 800 mg/dag, bosutinib 500–600 mg/dag), eftersom de har en högre potens med

snabbare och djupare cytogenetiska och molekylära svar [128]. Valet av TKI är beroende av patientspecifika faktorer (t.ex. lung-, hjärt-, kärl- och leversjukdom) och eventuella fynd i mutationsanalysen. Gällande val av TKI vid förekomst av resistensgivande mutationer hänvisas till kapitel 16 tabell 16:1. Förekomst av mutationen T315I innebär resistens mot samtliga TKI förutom ponatinib vilket blir det naturliga valet i den situationen. Möjligheterna för en allogen stamcellstransplantation ska 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.

Hos patienter med otillfredsställande behandlingssvar på TKI eller som övergår till AP under pågående TKI-behandling bör man sträva efter att uppnå sjukdomskontroll genom att byta till nästa generations TKI efter genomförd mutationsanalys och vid proliferativ bild eventuellt kombinera behandlingen med cytostatika enligt akut leukemi-protokoll [129], för att möjliggöra en allogen stamcellstransplantation.

17.3 Behandlingsrekommendation för BC

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, vilket därför ska övervägas hos alla patienter med KML i BC. De bästa resultaten får man om transplantationen kan genomföras i en andra kronisk fas eller remission [130, 131]. Målet med den initiala behandlingen är att snabbt uppnå denna stabilisering av sjukdomen. Transplantation bör göras utan fördröjning så snart en andra kronisk fas uppnåtts. Transplantationsförfarandet och behandling med TKI efter transplantation diskuteras i kapitel 19.

Vid BC är behandlingseffekten med enbart TKI begränsad och kortvarig. Medianöverlevnadstider på 6–12 månader har visats i studier av imatinib, dasatinib, nilotinib och ponatinib på denna indikation [50, 130, 132-134]. 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 [135-140]

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. Vid myeloid BC finns även data från mindre, retrospektiva studier som påvisat lovande effekt av hypometylerande behandling i kombination med TKI [141, 142].

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 [143]. Förekommer CNS-sjukdom bör den behandlas som vid de novo akut leukemi (var god se vidare Nationellt vårdprogram för ALL resp AML). Imatinib passerar inte blod-hjärnbarriären [144] men dasatinib har rapporterats kunna passera över till likvor i låg koncentration och kan möjligen ha förebyggande eller terapeutisk effekt vid CNS-leukemi [145] [146, 147]

Patienter som inte är aktuella för allogen stamcellstransplantation bör behandlas med TKI, eventuellt kombinerad med cytostatika, fram till progress av sjukdomen. I en risk–nytta-

bedömning faller TKI ut väl hos denna patientgrupp mot bakgrund av deras effekt och biverkningsprofil. Många gånger kan de erbjuda en tid med god livskvalitet, även om återfall och död i sjukdomen ej kan förhindras.

KAPITEL 18

18 Konception, graviditet och amning

Sammanfattande rekommendationer

- TKI-preparat skall undvikas under graviditet (för speciella undantag se nedan).
- Behandling med alfa-interferon kan övervägas under del av graviditet.
- KML-specialist och specialistmödravården bör kopplas in vid planerad eller konstaterad graviditet hos KML-patient.

Imatinib är embryotoxiskt och teratogent och ska därför inte användas under graviditet mer än i specifika situationer, se nedan [148]. Även övriga TKI-preparat är kontraindicerade under graviditet.

Icke-planerad graviditet hos TKI-behandlad patient. Om en kvinna med känd KML-sjukdom blir gravid ska TKI-behandling omedelbart avbrytas, tidigt ultraljud utföras för att fastställa graviditetsvecka samt kontakt etableras med specialistmödravården. Beroende på typ av TKI och graviditetsvecka kan en diskussion om avbrytande av graviditet bli nödvändig. Andra behandlingsalternativ än TKI skall övervägas och dessa är till stor del beroende av det behandlingssvar patienten uppnått på sin behandling. Så länge patienten är i MMR (BCR-ABL1≤0.1%) kan man avvakta utan behandling men med provtagning månatligen.

Om BCR-ABL1 stiger upp mot 1% bör man efter första trimestern sätta in behandling med Peginterferon-alfa2a 135 ug/vecka; högre dos kan 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). Tidigare farhågor att PEG-delen i pegylerat interferon skulle vara toxiskt för fostret har inte kunnat verifieras [149, 150].

Vid otillräcklig behandlingsrespons (fortsatt stigande BCR-ABL1-nivå över 1%) eller påtaglig intolerans mot interferon kan insättande av imatinib eller möjligen nilotinib (i sedvanlig dos) övervägas efter graviditetsvecka 15-16, då organutveckling hos fostret och placenta är klara [151, 152]. Andra TKI-preparat skall dock inte ges i denna situation.

Planerad graviditet hos känd TKI-behandlad KML-patient. Vid planerad graviditet hos en kvinna med KML bör hon optimalt ha uppnått djupt, stabilt molekylärt svar (BCR-ABL1 ≤ 0,1 % med varaktighet 18–24 månader) innan TKI preparat sättes ut och försök till konception görs [151, 153]. Efter utsättning av TKI bör BCR-ABL1 och blodstatus följas månatligen.

En konstaterad graviditet bör skötas som en riskgraviditet inom specialistmödravården i samarbete med specialist på KML. Om BCR-ABL1 stiger upp mot 1 % bör man efter första trimestern sätta in behandling med peginterferon; se ovan.

Vid otillräcklig respons (fortsatt stigande BCR-ABL1-nivå över 1%) eller påtaglig intolerans mot interferon kan insättande av imatinib eller nilotinib övervägas efter graviditetsvecka 15-16 [151].

Om en kvinna inte blir gravid inom 3-4 månader efter TKI-utsättning och BCR-ABL1 stiger till > 0.1% bör TKI-preparat återinsättas och DMR återuppnås innan nytt konceptionsförsök. Man kan då överväga att efter TKI-utsättning skörda ägg för IVF och på så sätt minimera tid utan behandling. Ett alternativ till detta, som vissa experter förespråkar, är att låta väl informerad patient med regelbunden menstruationscykel och god kännedom om denna, bli gravid under TKI-behandling för att sedan vid första tecken på graviditet omedelbart avbryta behandlingen (Abruzze et al). Därefter handläggs graviditeten enligt riktlinjer ovan.

KML-diagnos under graviditet. Handläggningen är beroende av när under graviditeten diagnosen ställs, sjukdomens svårighetsgrad men också kvinnans (och hennes partners) situation och önskemål. Ultraljud för datering av graviditet bör göras omgående vid diagnos. Man måste noga väga riskerna för graviditeten/barnet kontra riskerna för kvinnan. Vid leukocytvärden under 100 x 10^9/l och trombocytantal under 600 x 10^9/l kan man avvakta under noggrann monitorering. Det behandlingsalternativ som annars står till buds är i första hand alfa-interferon, se ovan. Vid påtaglig leukocytos, över 100 x 10^9/l, kan under tidig graviditet leukaferes övervägas. Vid trombocyter över 600 x 10^9/l bör ASA alternativt LMWH sättas in. Efter vecka 15-16 kan behandling med imatinib med all sannolikhet inledas utan några men för fostret [152].

Hydroxyurea har i en handfull fall använts under graviditet utan att det resulterat i missbildningar, men bör inte tillgripas förrän andra åtgärder fallerat. Hydroxyurea har visats embryotoxiskt i djurstudier och ska undvikas helt i första trimestern. I valet mellan att ge kvinnan cytostatika under andra eller tredje trimestern eller att påskynda förlossning så bör förtida förlossning undvikas då detta är sämre för barnet – se RCCs vägledning för Cancer under graviditet.

Amning: TKI-preparat passerar över i bröstmjölk och skall därför inte ges till kvinnor som ammar. Likaså finns ingen dokumentation på att alfa-interferon är säkert vid amning så rekommendationen till kvinnan blir att avstå amning eller möjligen tillåta amning kortare tid under fortsatt tät monitorering av BCR-ABL1. För ytterligare information om amning se RCCs vägledning Cancer under graviditet.

Män: Det finns ingen påvisad ökad risk för missbildningar om fadern vid konceptionstillfället behandlas med imatinib, nilotinib, dasatinib eller bosutinib [2]. Således behöver man inte göra uppehåll med behandling med något av dessa läkemedel hos män som önskar bli fäder [153]. Motsvarande data finns ännu inte för män som behandlas med ponatinib, och därför måste uppehåll med detta preparat göras vid försök till konception. En wash-out-period på minst 8 veckor bör då föregå konceptionsförsöken. Man kan också överväga att byta till annan TKI, förutsatt att mannen i fråga inte tidigare uppvisat intolerans mot eller behandlingssvikt på detta preparat. [130, 154-173].

KAPITEL19

19 Allogen stamcellstransplantation vid KML

Sammanfattande rekommendationer

- Patienter i blastkris med tillgång till stamcellsdonator och som svarat bra på TKI eller annan tumörreducerande behandling bör transplanteras snarast möjligt.
- Patienter i accelererad fas bör övervägas för allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) om inget optimalt svar på TKI. uppnås
- Patienter vars sjukdom sviktar på andra linjens TKI behandling 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.
- Vid kvarvarande eller stigande *BCR-ABL* nivåer utan pågående immunsuppression bör behandling med TKI enbart eller i kombination med DLI övervägas.
-

19.1 Bakgrund

Allo-SCT är en potentiellt botande behandling vid KML som idag används vid svikt eller intolerans under TKI behandling samt vid avancerad sjukdomsfas med hög risk för återfall. Risken för transplantationsrelaterad mortalitet dödlighet (TRM) har sjunkit över tid för de flesta diagnoser, framför allt vid användning av obesläktade givare [154]. 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 [155]. Singelcenterstudier har rapporterat en 5-årsöverlevnad på drygt 80 % för patienter transplanterade i första kronisk fas [156, 157]. I en genomgång av svenska transplanterade patienter år 2002-2017 ses en 5-års överlevnad på 96 % i första kronisk fas och en låg NRM på 11,6% vid transplantation i kronisk fas [131]. Det bör dock påpekas att det förekommer sena återfall. Livskvaliteten hos långtidsöverlevande patienter efter allo-SCT för KML har nyligen rapporterats vara jämförbar med den hos patienter med pågående TKI-behandling [158].

19.2 Indikationer för allo-SCT

19.2.1 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 [130]. Därför bör man ge AML- eller ALL-behandling samt TKI före allo-SCT (se kapitel 8) med syfte att uppnå god sjukdomskontroll, helst en andra kronisk fas. Allo-SCT i okontrollerad BC rekommenderas generellt inte [159], även om långtidsöverlevnad kan uppnås[174].Om patienten i BC uppnår en andra kronisk fas är resultaten vid myeloablativ allo-SCT bättre . [160]. Det Japanska registret rapporterade en 3-års överlevnad på 59% för patienter antingen transplanderade i AP eller 2:a kronisk fas[174].

För indikationer till allo-SCT läs gärna [175].

19.2.2 Accelererad fas

Patienter i AP vid diagnos är en prognostiskt heterogen sjukdomsgrupp som, jämfört med dem i BC, har en större chans till god och varaktig respons på behandling med TKI. Allo-SCT bör övervägas vid icke optimalt svar på TKI eller vid progress från CP till AP under TKI behandling. För transplantation utförd i AP har EBMT rapporterat en 2-årsöverlevnad på 47 % [161].

19.2.3 Svikt/intolerans på andra generationens TKI i kronisk fas

Patienter med KML i kronisk fas som uppvisar svikt på andra linjens TKI-behandling enligt tabell 6:3 bör diskuteras med den KML-ansvariga läkaren på en regionklinik, då allo-SCT kan bli aktuell.

Enstaka patienter som uppvisar intolerans för ett flertal TKI kan också bli aktuella för allo-SCT.

19.2.4 Förekomst av T315I-mutationen

Detektion av T315I-mutationen innebär ökad risk för sjukdomsprogress [122] och gör fortsatt TKI-behandling svår eftersom det enda tillgängliga läkemedlet, ponatinib (Iclusig®), i fulldos doseringen 45 mg, är associerat med allvarliga hjärt-kärlkomplikationer. Förekomst av T315I mutation hos patienter i kronisk fas innebär därför en transplantationsindikation och bör alltid föranleda kontakt med transplantationscentrum och evaluering för allo – SCT. Nyare studier har dock visat goda resultat för patienter med påvisat T315I mutation under behandling med Ponatinib i lägre dos av 30mg resp 15mg med betydlig lägre risk för allvarliga biverkningar (vg se kapitel 12.1.5), [67]. Nyttan av behandling med Ponatinib kan således överväga risken vid allo-SCT beroende på patient- och donatorsspecifika faktorer. Ökad överlevnad har visats för patienter med T315I positiv KML i kronisk fas som har behandlas med ponatinib inom PACE studien jämförd med data på transplanterade patienter från EBMT registret under samma tid med en total överlevnad efter 4 år på 84% versus 60,5% [176]. Vid optimalt behandlingssvar av KML i kronisk fas under Ponatinib i låg dos kan man därför överväga att avstå från allo-SCT efter noggrann diskussion med patienten och berörd transplantationsenhet. Asciminib kan också vara ett behandlingsalternativ.

19.2.5 Sjukdomsbörda/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. Hematologisk respons är därför det viktigaste, så att patienten är i CP2 eller senare vid transplantationen. 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.

19.3 Allo-SCT – procedurfrågor

19.3.1 Prediktiva score

Risken för transplantationsrelaterad dödlighet efter allo-SCT kan predikteras av olika index. Ett komorbiditetsscore som numera används är; HCT-CI (”Sorror score”), som kan ge en uppfattning om den risk patienten löper efter en allo-SCT och bör användas i beslutsprocessen [177]. Behandlingsrelaterad död ökar betänkligt vid flera komorbiditeter särskilt i kombination med sänkt funktionsstatus. HCT-CI är enkelt att beräkna (http://www.hctci.org/) [178, 179].

Därutöver har CMV-status av donator och recipient betydelse framför allt vid en obesläktad givare [162, 163]. Betydelsen av detta har dock minskat sedan introduktion av effektiv profylax med letermovir [180, 181].

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 [164, 165].

19.3.2 Val av donator

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 [131]. [131]. Det sker en snabb utveckling av transplantation med haploidentisk givare vilket 2022 anses som ett fullgott alternativ till en sämre matchad obesläktad givare eller i situationer där väl-matchade donatorer saknas. EBMT anger möjligheten som en Clinical Option vid såväl allo i CP vid svikt på TKI och vid allo-SCT i AP och BC [175]. En annan fördel är att det ofta kan gå snabbt att få fram en donator vilket kan vara av betydelse vid t.ex. transplantation efter BC. Olika metoder för att utföra haploidentisk transplantation används och det finns inte data som gör att någon av dessa kan specifikt rekommenderas

19.3.3 Konditionering inför allo-SCT

Den vid KML kraftfulla GvL-effekten efter allo-SCT (och efter DLI) tillsammans med den i CP låga gör att transplantation med reducerad konditionering (RIC) fungerar väl. .(se nationella BMT riktlinjer)

Myeloablativ konditionering (MAC) rekommenderas till yngre patienter, speciellt de som transplanteras i AP eller BC medan RICT verkar vara att föredra till äldre patienter [167]. Vid gott svar på given behandling kan reducerad konditionering övervägas även hos yngre patienter i första kronisk fas. ATG rekommenderas vid transplantation med URD. Fördelar med RIC 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.

19.3.4 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 [168]. Patienter med hög risk för återfall har i vissa studier föreslagits ha fördel av PBSC genom en ökad antileukemisk effekt [169-171]. 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.

19.4 Uppföljning och behandling efter SCT

19.4.1 TKI- underhållsbehandling 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.

19.4.2 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 [172]. Då sena återfall förekommer bör monitorering fortsätta livslångt med intervallet 12–24 månader. Molekylär relaps definieras som förlust av MMR, det vill säga $BCR\text{-}ABL1^{IS} > 0{,}1$ %. Intervention rekommenderas dock redan vid *BCR-ABL1* $\geq 0{,}02$ % detekterat vid 3 tillfällen med minst 4 veckors intervall, eller *BCR-ABL1* $\geq 0{,}05$ % vid 2 tillfällen med minst 4 veckors intervall [172].

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.

19.5 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* behandlas i första hand med utsättning av immunosuppression, om ingen betydande GvHD föreligger .

Vid kvarvarande eller stigande nivåer av *BCR-ABL1* utan pågående immunsuppressiv behandling eller om utsättning ej är aktuellt bör behandling med TKI eller donatorslymfocyter (DLI)

övervägas. Inga prospektiv jämförande studier avseende behandling i denna situation finns tillgängliga. En överlevnadsfördel och störst chans att uppnå CMR har visats för behandling med antingen enbart TKI eller med TKI i kombination med DLI. [182, 183]. Behandling med enbart DLI rekommenderas därför inte standardmässigt.

19.5.1 TKI-behandling vid återfall efter allo-SCT

Återinsättning av TKI behandling rekommenderas i första hand. Valet av TKI görs individuellt och baseras på patientens tidigare sjukdoms- och behandlingshistoria (mutationer i *BCR-ABL1*, biverkningar, TKI-behandling given före allo-SCT och sjukdomsfas. 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 otillräcklig effekt av TKI bör kombination med DLI övervägas.

Vid cytogenetisk relaps så rekommenderas mutationsanalys före insättning av TKI.

19.5.2 Behandling med donatorlymfocyter - (DLI)

DLI har visats vara effektiv och relativ säker som återfallsbehandling efter allo-SCT hos en majoritet av patienter med KML i CP [173] men medför också risk för GvHD och ökad dödlighet jämfört med TKI [184]. Behandling med enbart DLI rekommenderas därför inte standardmässigt men kan bli aktuell vid kontraindikationer mot TKI. Vid otillräcklig effekt av TKI behandling kan tillägg av DLI övervägas. Riskfaktorer för som har beskrivits är tid efter allo-SCT <1år, hög DLI dos och tidigare eller pågående GvHD aktivitet [182-184]och skiljer sig inte från DLI behandling i andra situationer. Avseende DLI dosering, procedurfrågor och riskfaktorer hänvisas till dokument om DLI, svenska SCT gruppen.

(DLI dokument, svenska SCT gruppen)

KAPITEL 20

20 Understödjande vård

- Tumörlyssyndrom (TLS) är mycket ovanlig vid KML men kan förekomma, särskild under initial behandling av AP eller BC och förebyggande behandling med Allopurinol kan övervägas vid tydlig leukocytos.
- Infektionsprofylax rekommenderas inte rutinmässig under behandling med enbart TKI.
- Understödjande behandling med tillväxtfaktorer som erytropoetin, G-CSF eller TPO agonister rekommenderas vid mer långdragna cytopenier under TKI behandling.
- Vid nytillkomna cytopenier under pågående TKI behandling eller aggravering av bestående cytopenier bör annan genes eller sjukdomsprogress uteslutas innan understödjande behandling sättes in eller intensifieras.

20.1 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 x 10^9/l.

20.2 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.

20.3 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 en eliminering av de sjuka Ph-positiva blodcellerna innan den normala blodbildningen har kommit i gång. Påbörjad TKI-behandling kan därför behöva stoppas tillfälligt och/eller dosreduceras enligt anvisningar i FASS för respektive preparat. Vid nytillkommen cytopeni eller aggravering av cytopenier under pågående TKI behandling bör annan genes eller sjukdomsprogress uteslutas innan understödjande behandling övervägs.

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 [185-187]. Vid grad 3 eller 4 neutropeni (< 1,0 x 10^9/l) kan G-CSF ges för att öka neutrofilnivån till > 1,0 x 10^9/l. I de flesta fall räcker det med 2–3 doser per vecka [186, 187]. Erytropoetinbehandling kan vara indicerad vid symtomgivande eller transfusionskrävande anemi

där annan orsak till anemin än TKI-behandlingen har uteslutits [185, 187]. Man bör då eftersträva att nå Hb-nivåer strax under normalvärdesgränsen för att minimera risken för tromboemboliska komplikationer, som ökar vid högre Hb-nivåer, särskild vid förekomst av andra tromboemboliska riskfaktorer [188].

Erfarenheten av att använda trombopoetin(TPO)-receptoragonister för att höja trombocytvärdet vid KML är fortsatt begränsade. Behandling med eltrombopag har dock hos ett litet antal patienter med trombocytopeni (< 50 x 10^9/l) efter mer än tre månaders behandling med TKI gett lovande resultat [189]

KAPITEL 21

21 Palliativ vård och behandling

21.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML

Behandlingseffekt av TKI är oberoende av ålder [190]. Efter fastställd KML-diagnos bör därför alltid behandling med TKI övervägas även i en palliativ situation där endast hematologisk remission eller symptomlindring ska uppnås.

Behandling med hydroxyurea, i stället för TKI, kan vara ett alternativ för patienter med till exempel mycket svår komorbiditet eller i övrigt mycket kort förväntad livslängd. I denna situation kan, om hydroxyurebehandling ger biverkningar eller är otillräcklig, pulsbehandling med Busulfan (Myleran®) övervägas, antingen 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.

21.2 Palliativ behandling i accelererad fas och blastkris KML

Även vid palliativ behandling i mer avancerade faser av KML (AP och BC) kan TKI eller 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.

21.3 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” [191]Behöver uppdateras med aktuell version: Nationell vårdprogram 2021 Nationellt vårdprogram palliativ vård - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se).

KAPITEL 22

22 Omvårdnad och rehabilitering

22.1 Omvårdnad och rehabilitering

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. Även anhöriga och andra närstående till patienten bör i möjligast mån vara delaktiga. (se Patientlagen). Utöver teamet av läkare och sjuksköterskor är det nödvändigt att patienten vid behov har tillgång till hälsoprofessioner som fysioterapeut, kurator, dietist och arbetsterapeut.

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/.

22.2 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin understryker att varje patient bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterka 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) [192]. Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30

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/

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

22.3 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 [192]och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

22.4 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 ska i teamet ha en kurator eller sjuksköterska inriktad mot psykosocialt arbete. Alla patienter ska få information om hur de kan kontakta kuratorn. Att stödja närstående innebär att indirekt stödja patienten.

22.5 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.

22.6 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. Alla patienter och deras närstående bör få information om cancerrehabilitering. Behov av cancerrehabilitering bör återkommande bedömas av vårdgivaren, se länk https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/bedomning-av-rehabiliteringsbehov/

22.6.1 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 § [193].

22.6.2 Grundläggande och 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

22.6.3 Fatigue och fysisk svaghet

Patienter med KML behöver få information om att de kan uppleva fatigue och fysisk svaghet, och de bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmanas till fysisk aktivitet och att fortsätta med dagliga aktiviteter. Kontakt med arbetsterapeut och/eller fysioterapeut tas vid behov

Läs mer i Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering.

22.7 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 18.

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 leukocytantalet, vara hjälpta av att få läkemedel mot erektil dysfunktion (sildenafil, tadalafil, vardenafil: Viagra®, Cialis®, Levitra®). 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 [194, 195]. Substitutionsbehandling kan bli aktuell i enstaka fall.

KAPITEL 23

23 Egenvård

Rekommendation

Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt.

23.1 Levnadsvanor

Rekommendation

Patienten bör få information angående tobaksbruk, alkohol, matvanor och fysisk aktivitet.

Kontaktsjuksköterska och läkare bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling. Kontaktsjuksköterskan bör ta upp dessa levnadsvanor i informationsinsamlingen för Min Vårdplan och dokumentera resultatet. Uppföljning bör ske kontinuerligt och patienten bör genom information och samtal uppmuntras till hälsobefrämjande levnadsvanor som dessutom kan minska risken för komplikationer av sjukdomen och behandlingen.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur man erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor (Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor) [196]. De levnadsvanor som tas upp här är tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor.

23.1.1 Tobak

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterska och läkare informera om rökningens negativa effekter vid behandling, och uppmuntra till rökstopp. Vid behov kan patienten hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan ringa den nationella 020-84 00 00 (http://slutarokalinjen.org/).

23.1.2 Alkohol

Alkoholöverkonsumtion kan ge ökad risk för biverkningar, i form av ökad blödnings- och infektionsrisk, underbehandling. Flera cancerläkemedel metaboliseras i levern och interaktioner med alkohol kan
medföra antingen sämre effekt av läkemedlet eller ökad biverkningsrisk. Diskussion bör ske mellan patient, läkare och kontaktsjuksköterska kring individuella rekommendationer om alkohol och kontinuerlig behandling.

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella 020-84 44 48. (www.alkohollinjen.se)

23.1.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med behandling på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet, fatigue och oro samt bättre sömn och livskvalitet. [197, 198]. Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden.

23.1.4 Matvanor

Hälsosamma matvanor gör att patienten bättre klarar av de biverkningar som orsakas av behandlingen. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem. Vissa livsmedel och hälsokostpreparat kan interagera med TKI behandling och bör undvikas.

För mera info om levnadsvanor, se Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering. Se Svensk Sjuksköterskeförenings broschyr Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer.pdf (swenurse.se).

KAPITEL 24

24 Palliativ vård och behandling

24.1 Palliativ behandling i kronisk fas KML

Behandlingseffekt av TKI är obereonde av ålder[190]. Efter fastställd KML-diagnos bör därför alltid behandling med TKI övervägas även om endast hematologisk remission eller symptomlindring ska uppnås.

Behandling med hydroxyurea, i stället för TKI, kan vara ett alternativ för patienter med till exempel mycket svår komorbiditet eller i övrigt mycket kort förväntad livslängd. I denna situation kan, om hydroxyurebehandling ger biverkningar eller är otillräcklig, pulsbehandlig med Busulfan (Myleran®) övervägas, antingen 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.

24.2 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.

24.3 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”[191]

KAPITEL 25

25 Underlag för nivåstrukturering

Varje år diagnostiseras drygt 100 vuxna personer i Sverige med KML. Under perioden 2011–2020 utfördes diagnostik och initial handläggning vid 55 olika vårdenheter. 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 ett nytt fall av KML per år [1]

Vårdprogramsgruppen anser därför att enheter som ser mycket få nyupptäckta fall av KML bör antingen sköta dessa i nära samarbete med KML inriktad kollega i regionen eller remittera nyupptäckta patienter till enheter med större erfarenhet av sjukdomen.

I listan nedan anges det vi ser som viktiga förutsättningar för att diagnostisera och behandla patienter med KML.

Enheten ska ha:

tillgång till minst en specialist i hematologi året om.

möjlighet till diagnostisk konferens med hematopatolog och klinisk genetiker

möjlighet att erbjuda uppföljning av en namngiven patientansvarig läkare och helst en kontaktsjuksköterska

möjlighet till regelbundna behandlingskonferenser med hematologienhet som även har erfarenhet av allogen stamcellstransplantation och kliniska studier inom KML.

etablerad samverkan med kardiolog eller internmedicinare med kompetens avseende kardiovaskulära följdverkningar av cancerbehandling.

tillgång till kurator

resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten

Enheten ska kunna erbjuda eller ha möjlighet att remittera patienter för:

transfusion av erytrocyter eller trombocyter

omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål.

Leukaferes inom 24 timmar

KAPITEL 26

26 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 (kronisk-, accelererad fas och blastkris) ≥18 år samt även 16-18 års ålder om dessa behandlas vid vuxenklinik. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Registreringen till Blodcancerregistret förutsätter att patienten fått information (se Bilaga X Patientinformation om registrering av personuppgifter i Blodcancerregistret och RCC:s hemsida). Skriftligt samtycke krävs inte.

I KML-registret registreras information om sjukdom och behandling vid diagnos och vid olika uppföljningstidpunkter (vid 1, 2 och 5 år efter diagnos, därefter vart 5:e år). Variablerna som ingår bedöms kontinuerligt och justeras efter förändringar i nationella riktlinjer eller efter andra nya kunskaper.

KML-registret är i första hand ett nationellt kvalitetsregister och kan som sådant utgöra underlag för såväl enskilda klinikers förbättringsarbete som för kvalitetssäkrings- och vårdprogramsarbete på nationell nivå. Sedan några år har nu interaktiva registerrapporter, med möjlighet för användaren att ta ut anpassade rapporter uppdelat på region, till viss del ersatt de tidigare registerrapporterna som publicerades vartannat år. Registerrapporter kommer framöver att publiceras för att särskilt belysa särskilt viktiga frågeställningar. Från inloggat läge i kvalitetsregistret, kan utdatamallar gör det 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.

Registerrapporter, kvalitets- och utvecklingsprojekt ska diskuteras i KML-registrets styrgrupp i vilken ingår en representant för varje region, registerhållaren samt adjungerade representanter för stödjande RCC (RCC-Uppsala-Örebro). Se även policydokument på https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kvalitetsregister/.

Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras.

Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

Exempel 1.

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

Exempel 2.

För de tillstånd som beskrivs i detta vårdprogram så ingår inte följande diagnoser nnnnn nnnnnn i kvalitetsregistret. För dessa behöver separat A-anmälan upprättas elektroniskt via CanINCA eller på blankett.

.

KAPITEL 27

27 Kvalitetsindikatorer och målnivåer

27.1 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 % respektive > 95 %
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.	> 98 %
Andel patienter som har cytogenetisk analys utförd vid diagnos	>90%
Andel patienter som har mutationsanalys utförd inför TKI byte pga behandlingssvikt	>90%

27.2 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.
- Andel med försök till permanent utsättning av TKI vid 5 och 10-år efter diagnos

KAPITEL 28

28 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 Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966-84.

3 Cancercentrum i samverkan. Kronisk Myeloisk Leukemi (KML) - Nationell kvalitetsregisterrapport för 2016: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 2017Cited 2022-06-14]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeloisk-leukemi-kml/kvalitetsregister/rapporter/.

4 Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Annals of hematology. 2015;94 Suppl 2:S241-7.

5 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.

6 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.

7 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.

8 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.

9 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.

10 Bjorkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. Blood. 2013;122(3):460-1.

11 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.

12 Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. British journal of haematology. 1997;96(1):111-6.

13 Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Duhrsen U. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. European journal of haematology. 2005;74(6):501-10.

14 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-51.
15 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.
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 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.
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 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.
28 Lennmyr EB, Karlsson K, Abrahamsson M, Ebrahim F, Lübking A, Höglund M, et al. Introducing patient-reported outcome in the acute leukemia quality registries in Sweden. European journal of haematology. 2020;104(6):571-80.

29 Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(24):2851-7.
30 Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. Hemasphere. 2020;4(5):e468.
31 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.
32 Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, Pfirrmann M, Kalmanti L, Rinaldetti S, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. Leukemia. 2020;34(8):2074-86.
33 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.
34 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.
35 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.
36 Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(3):232-8.
37 Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? Blood. 2018;132(20):2125-33.
38 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.
39 Larson RA, Kim DW, Issaragrilsil 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.
40 Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021;35(2):440-53.
41 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.
42 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.
43 Levy M, Xie L, Wang Y, Neumann F, Srivastava S, Naranjo D, et al. Comparison of incidence/occurrence of cardiovascular events between ponatinib vs bosutinib among

patients with at least one prior line of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia in a community setting in the United States. Cancer Treat Res Commun. 2021;28:100424.

44 Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm 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.

45 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.

46 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.

47 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.

48 Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, Snyder DS, Rea D, Shah NP, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. Haematologica. 2019;104(1):93-101.

49 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.

50 Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(5):415-23.

51 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.

52 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.

53 National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [Cited 220622]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.

54 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.

55 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.
56 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.
57 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.
58 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.
59 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.
60 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.
61 O'Hare T, Walters DK, Deininger MW, Druker BJ. AMN107: tightening the grip of imatinib. Cancer cell. 2005;7(2):117-9.
62 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.
63 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.
64 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.
65 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.
66 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.
67 Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393-404.
68 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.

69 Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016;30(8):1648-71.

70 Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Definitions and clinical implications. Cancer. 2011;117(4):688-97.

71 Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood. 2021;138(21):2042-50.

72 Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. Cancer treatment reviews. 2012;38(3):241-8.

73 Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2011;25(2):201-10.

74 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.

75 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.

76 Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;24(5): Läkemedelsverket; 2014 [Available from: https://lakemedelsverket.se/aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom.

77 Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. The New England journal of medicine. 2019;381(24):2315-26.

78 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.

79 Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarer 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.

80 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.

81 Clark RE. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Discontinuation for Patients with Chronic Myeloid Leukaemia in Clinical Practice. Current hematologic malignancy reports. 2019;14(6):507-14.

82 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.

83 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.

84 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.

85 Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016;128(1):17-23.

86 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.

87 Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(8):1638-47.

88 Flygt H, Sandin F, Dahlén T, Dremaine A, Lübking A, Markevärn B, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation outside clinical trials - data from the population-based Swedish chronic myeloid leukaemia registry. British journal of haematology. 2021;193(5):915-21.

89 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.

90 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.

91 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.

92 Richter J, Lübking A, Söderlund S, Lotfi K, Markevärn B, Själander A, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR-final report from AFTER-SKI. Leukemia. 2021;35(8):2416-8.

93 Rousselot P, Loiseau C, Delord M, Cayuela JM, Spentchian M. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. Blood Adv. 2020;4(13):3034-40.

94 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.

95 Legros L, Nicolini FE, Etienne G, Rousselot P, Rea D, Giraudier S, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer. 2017;123(22):4403-10.

96 Kim DDH, Busque L, Forrest DL, Savoie L, Bence-Bruckler I, Couban S, et al. Second Attempt of TKI Discontinuation with Dasatinib for Treatment-Free Remission after Failing First Attempt with Imatinib: Treatment-Free Remission Accomplished By Dasatinib (TRAD) Trial. Blood. 2018;132(Supplement 1):787-.

97 Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-60.
98 Santoro M, Mancuso S, Accurso V, Di Lisi D, Novo G, Siragusa S. Cardiovascular Issues in Tyrosine Kinase Inhibitors Treatments for Chronic Myeloid Leukemia: A Review. Front Physiol. 2021;12:675811.
99 Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal. 2019;41(1):111-88.
100 Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal. 2018;39(33):3021-104.
101 Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Revista Española de Cardiología (English Edition). 2018;71(2):111.
102 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European heart journal. 2021;42(34):3227-337.
103 Leong D, Aghel N, Hillis C, Siegal D, Karampatos S, Rangarajan S, et al. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia and emergent cardiovascular disease. Heart. 2021;107(8):667-73.
104 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Bmj. 2002;324(7329):71-86.
105 Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-60.
106 Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. The New England journal of medicine. 2016;375(15):1457-67.
107 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.
108 Kondapalli L, Worth S, Hawi R, Vachhani P, Arora G, Bhatia R, et al. Collaborative cardiovascular management of patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors. Vasc Med. 2020;25(3):246-54.
109 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.
110 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.
111 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.
112 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.
113 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.
114 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.
115 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.
116 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.
117 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.
118 Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. J Clin Med. 2020;9(11).
119 Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia. 2020;34(6):1495-502.
120 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.
121 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.
122 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.
123 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.
124 Rea D, Etienne G, Nicolini F, Cony-Makhoul P, Johnson-Ansah H, Legros L, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2012;26(10):2254-9.

125 Ohanian M, Kantarjian HM, Shoukier M, Dellasala S, Musaelyan A, Nogueras Gonzalez GM, et al. The clinical impact of time to response in de novo accelerated-phase chronic myeloid leukemia. American journal of hematology. 2020.
126 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.
127 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.
128 Bonifacio M, Stagno F, Scaffidi L, Krampera M, Di Raimondo F. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase. Front Oncol. 2019;9:1132.
129 Pavlu J, Apperley JF. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Current hematologic malignancy reports. 2013;8(1):43-51.
130 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.
131 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.
132 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.
133 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.
134 Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England journal of medicine. 2014;370(6):577.
135 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.
136 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.
137 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.
138 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.
139 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.

140 Milojkovic D, Ibrahim A, Reid A, Foroni L, Apperley J, Marin D. Efficacy of combining dasatinib and FLAG-IDA for patients with chronic myeloid leukemia in blastic transformation. Haematologica. 2012;97(3):473-4.
141 Ruggiu M, Oberkampf F, Ghez D, Cony-Makhoul P, Beckeriche F, Cano I, et al. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. Leukemia & lymphoma. 2018;59(7):1659-65.
142 Saxena K, Jabbour E, Issa G, Sasaki K, Ravandi F, Maiti A, et al. Impact of frontline treatment approach on outcomes of myeloid blast phase CML. J Hematol Oncol. 2021;14(1):94.
143 Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. Blood. 2012;120(4):737-47.
144 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.
145 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.
146 Gong X, Li L, Wei H, Liu B, Zhou C, Zhang G, et al. A Higher Dose of Dasatinib May Increase the Possibility of Crossing the Blood-brain Barrier in the Treatment of Patients With Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Ther. 2021;43(7):1265-71.e1.
147 Bin Salman AA, Zaidi ARZ, Altaf SY, AlShehry NF, Tailor IK, Motabi IH, et al. Prolonged Survival of a Patient with Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase with Recurrent Isolated Central Nervous System Blast Crisis. Am J Case Rep. 2020;21:e922971.
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 Beauverd Y, Radia D, Cargo C, Knapper S, Drummond M, Pillai A, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica. 2016;101(5):e182-4.
150 Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. British journal of haematology. 2020;189(4):625-34.
151 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.
152 Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. Ther Adv Hematol. 2020;11:2040620720966120.
153 Apperley J. CML in pregnancy and childhood. Best practice & research Clinical haematology. 2009;22(3):455-74.
154 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.
155 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.
156 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.
157 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.
158 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.
159 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.
160 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.
161 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.
162 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.
163 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.
164 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.
165 Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone marrow transplantation. 2012;47(6):749-56.
166 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.
167 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.
168 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.

169 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.
170 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.
171 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.
172 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.
173 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.
174 Ohashi K, Nagamura-Inoue T, Nagamura F, Tojo A, Miyamura K, Mori T, et al. Effect of graft sources on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in adults with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation retrospective analysis. International journal of hematology. 2014;100(3):296-306.
175 Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone marrow transplantation. 2022;57(8):1217-39.
176 Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, Olavarria E, Pinilla-Ibarz J, Apperley JF, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer. 2017;123(15):2875-80.
177 Elsawy M, Sorror ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2016;51(10):1283-300.
178 Sorror 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.
179 Sorror 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.
180 Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. The New England journal of medicine. 2017;377(25):2433-44.
181 Su Y, Stern A, Karantoni E, Nawar T, Han G, Zavras P, et al. Impact of letermovir primary Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis on 1-year mortality after allogeneic

hematopoietic cell transplantation (HCT): a retrospective cohort study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2022.
182 Schmidt S, Liu Y, Hu ZH, Williams KM, Lazarus HM, Vij R, et al. The Role of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) in Post-Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Relapse for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in the Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Era. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2020;26(6):1137-43.
183 Zeidner JF, Zahurak M, Rosner GL, Gocke CD, Jones RJ, Smith BD. The evolution of treatment strategies for patients with chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplant: can tyrosine kinase inhibitors replace donor lymphocyte infusions? Leukemia & lymphoma. 2015;56(1):128-34.
184 Chalandon Y, Passweg JR, Schmid C, Olavarria E, Dazzi F, Simula MP, et al. Outcome of patients developing GVHD after DLI given to treat CML relapse: a study by the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Bone marrow transplantation. 2010;45(3):558-64.
185 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.
186 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.
187 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.
188 Santos FP, Alvarado Y, Kantarjian H, Verma D, O'Brien S, Mattiuzzi G, et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Cancer. 2011;117(5):982-91.
189 Shoukier M, Borthakur G, Jabbour E, Ravandi F, Garcia-Manero G, Kadia T, et al. The effect of eltrombopag in managing thrombocytopenia associated with tyrosine kinase therapy in patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. Haematologica. 2021;106(11):2853-8.
190 Breccia M, Palandri F, Luciano L, Benevolo G, Bonifacio M, Caocci G, et al. Identification and assessment of frailty in older patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis, and indications for tyrosine kinase inhibitor treatment. Annals of hematology. 2018;97(5):745-54.
191 Cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram Palliativ vård i livets slutskede: Regionala cancercentrum i samverkan; [updated 2021. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/vardprogram/.
192 Socialdepartementet. SOU 2009:11, En nationell cancerstrategi för framtiden.2009.
193 Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 2017.
194 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.
195 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.
196 Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor 2018 [Cited 220617]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/.
197 Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):Cd009075.
198 Fysioterapeuterna. Vårdprogram från hematologisektionen. Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi 2017 2017 [Cited: 220617]. Available from: https://www.fysioterapeuterna.se/Om-forbundet/Sektioner/Onkologi-och-palliativ-medicin/Aktuellt/Nyheter/nytt-vardprogram-fran-hematologisektionen/.

KAPITEL 29

29 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 30

30 Vårdprogramgruppen

30.1 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.

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. De regionala representanterna är kliniskt erfarna specialister i hematologi. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Rose-Marie Amini, överläkare, professor, klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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, forsknings sjuksköterska, Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

Torsten Dahlén, specialistläkare, ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Signe Danielsson, specialistläkare, hematologsektionen, VO medicin, Universitetssjukhuset, Örebro

Stefan Deneberg, överläkare, ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

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

Anders Gottsäter, överläkare, professor. VO akut och internmedicin, Skånes universitetssjukhus, Malmö

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

Andreas Hedblom, biträdande sjukhusgenetiker, VO klinisk genetik, sektionen molekylär diagnostik, Skånes universitets sjukhus, Lund

Elena Holm, överläkare, med.dr., VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Lovisa Wennström*, överläkare, med dr, regional representant Väst. Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Anna Lübking, * biträdande överläkare, med.dr., regional representant Syd, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Kristina Myhr-Eriksson, överläkare, VO internmedicin och geriatrik, Hematologsektionen, Sunderby sjukhus

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

Karin Olsson, koordinator, sjuksköterska, RCC Uppsala-Örebro

Ulla Olsson-Strömberg*, överläkare, docent, ordförande i vårdprogramgruppen. Regional representant Uppsala-Örebro. Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Annica Onsjö, Stockholm, patientrepresentant, Blodcancerförbundet

Johan Richter, överläkare, professor, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

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

Stina Söderlund *, specialistläkare, med.dr., Regional representant Uppsala-Örebro Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

Ulla Olsson Strömberg har lett och koordinerat arbetet med vårdprogrammet. vårdprogramkoordinator Karin Olsson, RCC Mellansverige, har organiserat remissrundorna. Vårdprogramgruppens arbete med det nationella vårdprogrammet för KML har bedrivits med stöd av RCC.

31.3 Adjungerade författare

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

31.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

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

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

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

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.

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

31.5 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Samtliga medlemmar i vårdprogramsgruppen har lämnat jävsdeklarationer.

Några medlemmar i vårdprogramgruppen har av läkemedelsföretag arvoderade uppdrag som föreläsare. Flera av medlemmarna har varit huvudprövare för kliniska studier.

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer kan rekvireras från Regionalt cancercentrum i Mellansverige”

31.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Ulla Olsson Strömberg till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

KAPITEL 32

32 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

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

Läkemedelsverket info

https://lakemedelsverket.se/upload/apotek-och-handel/Folder_patienter_A4.pdf

Länkar i första hand avsedda för patienter och närstående:

Blodcancerförbundets webbplats med patientbroschyr och informationsfilmer om KML
http://www.blodcancerforbundet.se

Information till unga närstående till patienter med cancer
http://naracancer.se

CML advocates webbplats (internationell sammanslutning av patientorganisationer)
http://www.cmladvocates.net/

My cml life
http://www.mycmllife.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/stodgruppkml/

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	**Klinisk genetik** www.vll.se > Vård & hälsa> Provtagning och labb> För sjukvården> Remisser	*ABL1*	Irina Golovleva Anna Norberg
Uppsala	**Klinisk Genetik** https://www.akademiska.se/for-vardgivare/verksamhetsomraden/akademiska-laboratoriet/provtagningsanvisningar2/rem	*GUSB*	Monica Hermansson Kristin Ayoola Gustafsson
Stockholm Solna	**Klinisk Genetik** www.karolinska.se/Karolinska-Universitetslaboratoriet/Kliniker/Klinisk-genetik/> Remisser	*GUSB*	Gisela Barbany Aleksandra Krstic
Stockholm Huddinge	**Avd. för Klinisk immunologi** www.karolinska.se/Karolinska-Universitetslaboratoriet/Kliniker/Immunologi-transfusionsmedicin/> Remisser	*ABL1*	Mehmet Uzunel
Linköping	Klinisk kemi https://www.regionostergotland.se/Om-regionen/Verksamheter/halso--och-sjukvard/Diagnostikcentrum/Klinisk-kemi/	*ABL1*	Elisabeth Aardal
Göteborg	**Centrum för medicinsk genomik.** Adress för prover finns angivet på remissen som nås via https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-	*ABL1*	Julia Asp Linda Fogelstrand
Lund	**Klinisk Genetik, Molekylär diagnostik** http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/ > Remisser > Remisser och blanketter	*GUSB*	Andreas Hedblom

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

Laboratorium	Metod	Kontaktpersoner
Uppsala	Allelspecifik PCR för T315I Next generation sequencing (NGS)	Monica Hermansson Kristin Ayoola Gustafsson
Stockholm Solna	Sangersekvensering	Gisela Barbany Aleksandra Krstic
Göteborg	Sangersekvensering	Julia Asp Linda Fogelstrand

BILAGA 2

Definitioner av respons

Definition av molekylär 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} % = (kopieantalet *BCR-ABL1*) /(kopieantalet kontrollgen)*100*CF

Graden av molekylär respons

Graden av molekylär respons (MR) anges som logaritmisk reduktion från ett värde om 100 % *BCR-ABL1*^{IS}.

Detta innebär kortfattat:

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