

Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi

Henrik Hjorth-Hansen¹, Franz Gruber² og Tobias Gedde-Dahl³

1) Avdeling for blodsykdommer St. Olavs hospital, 7006 Trondheim

2) Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø,

3) Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo

Interessekonflikter: Alle forfattere har mottatt reisestøtte fra Novartis og Bristol-Myers Squibb (BMS) som produserer imatinib, nilotinib og dasatinib. Alle er eller har vært nasjonale eller regionale koordinatore for Novartis' studier av imatinib og/eller nilotinib. TGD er formann i Norsk hematologisk selskaps KML-gruppe. HHH er norsk koordinator for nordisk KML-studiegruppe (NCMLSG) som har gjennomført to randomiserte kliniske studier støttet fra Novartis og Schering-Plough. Han er norsk koordinator for Bristol-Myers Squibbs dasatinib-studier og Wyeths studier av bosutinib. Franz Gruber har mottatt forskningsstøtte fra Novartis.

Sammendrag

Handlingsprogrammet for kronisk myelogen leukemi (KML) revideres etter to år. Tyrosinkinasehemmeren imatinib er førstevalg for pasienter med KML. Det er registrert to nye hemmere (dasatinib og nilotinib) med god effekt hos mange pasienter med imatinibsvikt. Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) kan tilbys pasienter med utilfredstillende behandlingseffekt av tyrosinkinasehemmere. Det stilles krav til molekylær monitorering ved behandling av KML. Vi anbefaler at alle pasienter med KML henvises eller nøye diskuteres med kolleger ved universitetssykehus, slik at et hensiktsmessig kontroll- og behandlingsopplegg kan iverksettes og at pasientene kan få delta i prospektive studier. Våre anbefalinger er i all hovedsak i tråd med European LeukaemiaNets (ELN) retningslinjer for KML.¹

Bakgrunn

Det diagnostiseres omtrent 40 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er høyest i aldersgruppen 40-60 år. Median overlevelse var tidligere 3-4 år, men har med behandling, før imatinib, økt til 5-6 år.² Over 90 % av pasientene har et abnormt lite kromosom 22, det såkalte Philadelphia-kromosomet (Ph), som oppstår ved en balansert translokasjon mellom kromosom 9 og 22. Resultatet av translokasjonen er et nytt hybridgen, BCR-ABL, som koder for et fusjonsprotein, bcr-abl, med høy tyrosinkinaseaktivitet. Dette fører til en oppregulering av celleproliferasjonen i den maligne celleklon. Det finnes enkelte pasienter med klinisk og morfologisk typisk KML som mangler Ph, men hvor hybridgenet BCR-ABL likevel kan påvises i leukemicellene.^{2;3} Disse har oftest en varianttranslokasjon som involverer flere kromosomer.

Diagnose

Symptomer og kliniske funn

KML er aktuell diagnose ved leukocytose, trombocytose, splenomegali eller allmennsymptomer. Symptomene kan være uttalte, med slapphet, feber, nattesvette, blødningstendens, vekttap og eventuelt skjelettsmerter og tyngdefornemmelse under venstre kostalbue. Ofte mangler symptomer helt og i mange tilfeller oppdages KML tilfeldig i forbindelse med rutinemessig blodprøvetaking. De fleste pasientene har palpabel milt og hepatomegali er også vanlig. Lymfeknutesvulst er sjelden.

Ubehandlet KML gjennomgår vanligvis tre faser, og sykdomsutviklingen er forbundet med økende behandlingsresistens. De fleste er i *kronisk fase* på diagnosetidspunktet; den varer gjennomsnittlig i 4-5 år. Om sykdommen forblir ubehandlet, inntreer som regel en *akselerert fase*, symptomene tiltar, det blir økning av antall blaster og basofile granulocytter i perifert blod og dårligere behandlingsrespons. Denne fasen kan vare i inntil ett år og går ofte over i *blastfase* (transformasjon). Når blastfase oppstår, likner sykdomsbildet akutt leukemi der immunfenotypen kan være lymfoblastisk eller myeloblastisk. Median overlevelse er da 3-6 måneder. På tross av at disse tre fasene er velkjente, varierer definisjonskriteriene i litteraturen. Dette har implikasjoner for hva man kan forvente seg av behandlingseffekt (se avsnittet Definisjoner).

Diagnostiske prosedyrer

Miltens størrelse vurderes klinisk (maksimal avstand (i cm) vinkelrett fra kostalbuen ved palpasjon i midtrespatorisk stilling). Nesten alle pasientene har leukocytose, oftest $100\text{-}300 \cdot 10^9/\text{L}$. I tidlig fase kan det bare være lett venstreforskyvning i blodutstryket, men vanligvis sees metamyelocytter, myelocytter og enkelte promyelocytter og myeloblaster. Kjerneholdige erythrocytter er vanlig. Konsentrasjonen av basofile granulocytter er nesten alltid økt. Eosinofile granulocytter og monocytter er som regel også økt i antall, mens lymfocytallet er normalt. Prosent blaster, eosinofile og basofile granulocytter i perifert blod skal registreres fordi det har prognostisk betydning. Ca. 50 % av pasientene har trombocytose. Anemi er vanlig og kan være uttalt. Forandringene i blodutstryket er vanligvis diagnostisk. Beinmargen er hypercellulær og dominert av venstreforskjøvet myelopoese. Vanligvis vil det være <5 % blaster i kronisk fase. I biopsimateriale sees det ofte megakaryocytthyperplasi og av og til fibrose. Beinmarg og perifert blod skal sendes til kromosomanalyse og molekylærgenetisk undersøkelse på hybridgenet BCR-ABL med polymerasekjedereaksjon (PCR) eller fluorescerende in situ-hybridisering (FISH). Kvantitativ PCR (qPCR) er nå et etablert tilbud i Norge og benyttes til oppfølging av pasienter ved behandling med tyrosinkinasehemmere (TKI) og etter allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT).⁴ Mutasjoner i BCR-ABL kan forårsake behandlingsresistens og kan detekteres med D-HPLC med sekvensering. I spesielle tilfeller kan det være aktuelt å anvende mere sensitive metoder for kvantitativ monitorering av den muterte klonen.

Minimumsutredning:

Anamnese:	B-symptomer? Blødningssymptomer? Hyperviskositetssymptomer? Lokalsymptomer fra milten?
Klinisk undersøkelse:	Splenomegali? Ekstramedullær sykdom? Ofthalmoskopi-øyebunnsblødninger?
Blodprøver	Hemoglobin, Leukocytter med differensialtelling, Trombocytter, Blodutstryk RT-PCR for BCR-ABL analyse
Benmargaspirat	Morfologisk vurdering Cytogenetisk undersøkelse, karyotypering

Risikofaktorer

Alder, miltstørrelse, antall basofile og eosinofile granulocytter i perifert blod, blodplatekonsentrasjonen og prosent myeloblaster i perifert blod og beinmarg har prognostisk betydning og har dannet grunnlag for forskjellige forslag til beregning av pasientenes risikoprofil. Sokal og medarbeideres beregning er basert på pasienter behandlet med busulfan eller hydroksyurea (HU), mens Hasford og medarbeideres materiale besto av interferonbehandlede pasienter.^{5,6} Det er foreløpig ikke etablert noe eget risikofaktor skår-system for imatinib-behandlede pasienter, men data fra IRIS-studien belegger at Sokal-skår skiller bedre enn Hasford-skår.⁷ Vi anbefaler derfor at Sokal-skår beregnes for alle pasienter med nyoppdaget KML. Beregning av begge skårssystemer kan gjøres på internett (<http://www.roc.se/sokal.asp>). Kromosomforandringer i tillegg til Ph er forbundet med dårligere prognose. Tap av kromosommateriale fra derivert kromosom 9 (der9q) er forbundet med dårlig prognose på interferonbehandling, men ved imatinib-behandling er den prognostiske betydning av delesjon på der9q mer usikker.^{8,9}

Definisjoner

De her angitte sykdomsfasedefinisjonene avviker fra gjeldende WHO klassifikasjon som definerer blasttransformasjon som $\geq 20\%$ blaster. Vi velger likevel å gjengi de

eldre kriteriene fra 1988¹⁰, ofte referert til som "standardkriterier", fordi disse er anvendt i de fleste publiserte studiene som vurderer behandlingseffekter av Imatinib. **Kronisk fase** er betegnelse på stabil sykdom med tilnærmet normal allmenntilstand og normale blodverdier.

- <15% blastceller i blod eller beinmarg
- <30% blastceller + promyelocytter i blod eller beinmarg
- <20% basofile granulocytter i blodet
- trombocytall > 100 x 10⁹/L

Akselerert fase er en oftest kortvarig overgangsfase mellom kronisk fase og blastfase. Noen allment anerkjent definisjon finnes ikke, men oftest er det vanskelig å kontrollere blodverdiene med samme behandlingsdoser som i kronisk fase. Vi foreslår at akselerert fase defineres ved et av følgende kriterier:

- Blastcelleandel $\geq 15\%$ og $< 30\%$ i blod eller beinmarg
- $> 30\%$ blaster + promyelocytter i blod eller beinmarg
- $> 20\%$ basofile granulocytter i blod
- Ev Økende splenomegali
- Utvikling av myelofibrose
- Andre kromosomforandringer i Ph+ klon (klonal evolusjon)

Blastfase: Ved blastfase utgjør blaster $\geq 30\%$ av leukocytter i perifert blod og/eller av kjerneholdige celler i benmargen eller ekstramedullær sykdom, uten blastøkning i BM.

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

Cytogenetisk respons (CyR) kan være komplett (0 % Ph positive metafaser, CCgR), partiell $< 35\%$ Ph positive metafaser, PCgR) eller minor ($> 36\%$ Ph positive metafaser). Begrepet "major" cytogenetisk respons (MCgR) omfatter både komplett og partiell respons.

Molekylær respons (MR): Måling av qPCR for BCR-ABL-transkriptet bør brukes for høysensitiv kvantifisering av molekylær status. Svaret angis som PCR kvantitering av BCR-ABL transkripter dividert med PCR kvantitering av alle ABL transkripter (kontroll), multiplisert med 100. Dette gir prosent BCR-ABL-transkript i prøven. Det er en forutsetning for klinisk bruk av analysesvar at laboratoriet deltar i internasjonale

kvalitetskontroller med akseptable resultater. Det er nå laget en internasjonal skala, slik at resultater verden over skal bli sammenlignbare.¹¹ Begrepet "major molekylær remisjon" (MMR) benyttes dersom mengden transkript er redusert med 3 log (tilsvarende >1000 ganger reduksjon) fra utgangspunktet for en standardpopulasjon av KML-pasienter ved debut (tilsvarer < 0,10 %). For begrepet komplett molekylær remisjon (CMR) kreves at man ikke kan påvise transkript overhode.¹² For at dette skal være en meningsfull distinksjon fra MMR, bør målingens sensitivitet ligge mellom 4,5-5 log reduksjon (tilsvarende 1 BCR-ABL positiv celle per 100.000 celler i perifert blod). Dersom pasienten oppnår MMR er risikoen for tilbakefall / progresjon meget lav ved fortsatt behandling med imatinib.¹² Økning av transkript med mer enn 5 ganger foregående verdi bør føre til kontroll etter 4-6 uker. Tolkning av kvantitative molekylære responser må diskuteres mellom klinikere og laboratorieleger.

BCR-ABL mutasjonsanalyse: Resistens mot imatinib forkommer og skyldes oftest amplifisering eller punktmutasjoner i BCR-ABL genet. Relevante punkt-mutasjoner fører til utbytte av enkelt-aminosyrer. En slik endring kan enten hindre imatinibbinding sterisk eller forhindre at abl inntar en konformasjon som imatinib kan binde til. Det siste er vanligst. Noen mutasjoner, for eksempel 351-mutasjonen, gir nedsatt effektivitet av imatinib som kan overvinnes med doseøkning. Mutasjoner i P-loop (aminosyrene 248-255) er sterkt assosiert med utvikling av blastkrise ved pågående imatinibbehandling. Ved påvisning av P-loop-mutasjon bør imatinib seponeres, muligheten for allo-SCT og bruk av 2. generasjons bcr-abl-hemmer vurderes (se nedenfor). Til man får sikrere data, vil vi nå anbefale at mutasjonsanalyse gjøres ved stigning av BCR-ABL-transkript med mere enn 5 ganger tidligere nivå, eller en hver annen form for tap av behandlingsrespons.⁴ Denne analysen kan utføres i samme prøvemateriale som ble tatt til qPCR for BCR-ABL. Suspekterte prøver vil, på klinikers oppfordring, bli screenet med D-HPLC som er en sensitiv metode for påvisning av slike mutanter. Husk at celler med punktmutasjoner som gir imatinibresistens med unntak av T315I mutasjonen kan være sensitive for 2. generasjons tyrosinkinasehemmere.

Serum-måling av imatinibkonsentrasjon

Det er vist at pasienter som har særlig lav serumkonsentrasjon av imatinib har redusert mulighet for å nå CCgR.¹³ For pasienter med dårlig behandlingsrespons, betydelige bivirkninger eller mistanke om manglende inntak av medisinen kan man

sende en serumprøve medikamentfastende til Farmakologisk avd ved St Olavs Hospital som vil sette opp analysen i samarbeid med European LeukemiaNet i løpet av 2008. Innen dette er etablert i Norge, kan det ved kontakt til en av forfatterne (TGD) arrangeres serum-konsentrasjonsmålinger i Frankrike.

Behandling i kronisk fase

Strategi ved debut

Uhemmet ekspansjon av den Ph+ klon innebærer en iboende risiko for å utvikle akselerert fase og blastkrise. *Behandling med imatinib bør derfor startes når diagnosen er sikker, selv om pasienten ikke har symptomer.* Et unntak fra denne strategi gjelder for pasienter med kort forventet overlevelse uavhengig av leukemien pga komorbiditet. Disse vil som oftest oppnå god sykdomskontroll med hydroxyurea.

Ved nydiagnostisert KML bør pasienten henvises regionsykehus, eller i alle fall nøye diskuteres med regionsykehus, slik at man i samråd med pasienten kan legge opp en individuell behandlingsstrategi og tilby pasientene å delta i studier. En monitoreringsplan bør settes i verk. Allogen stamcelletransplantasjon (Allo-SCT) er ikke aktuell behandling ved debut, men overveies ved dårlig- eller tap av imatinibrespons. (kategorien "svikt" fra Tabell I).

Bcr-abl-hemmeren imatinib

Fusjonsproteinet bcr-abl er en konstitutivt aktiv tyrosinkinase som fosforylerer en rekke substrater involvert i KML-cellens vekst, differensiering og apoptose.³ Hemming av bcr-abl griper i motsetning til cytostatika og interferon (IFN), direkte inn i sykdommens patogenese, og er målrettet terapi basert på molekylærbiologisk kunnskap. Den mest utprøvde hemmeren er imatinib (Glivec), som i dag er standard førstelinjebehandling og som gir hematologisk respons hos >90 % og partiell eller komplett cytogenetisk respons hos 60 % av pasienter i kronisk fase som ikke tåler eller er resistente mot interferon.¹⁴ Ved prospektiv randomisert sammenligning av imatinib 400mg daglig med interferon + Ara C ved sykdomsdebut i kronisk fase, den såkalte International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS-studien), ga imatinib betydelig flere cytogenetiske responser og større grad av molekylær respons enn IFN+Ara-C.⁷ Pasientene i kontrollgruppen hadde langt verre bivirkninger og signifikant flere tilfeller av sykdomsprogresjon enn pasientene i imatinibgruppen. Det

var ikke statistisk sikre forskjeller i totaloverlevelse i denne studien på grunn av betydelig overgang av pasienter fra kontrollarm til imatinibarm. Imidlertid er det ved sammenligning med historiske kontroller fra IFN-studiene klar forskjell.¹⁵ Etter 72 måneders oppfølging av IRIS-studien lever 88,6 % av pasientene, EFS er 83 % (#25, ASH 2007). Til sammenligning var *median* overlevelse i historiske materialer 4-5 år med IFN-behandling. I IRIS studiens imatinibgruppe ble CCgR sett hos 83 % av pasientene og MMR ble oppnådd av 70 %.¹⁶ Årlig progresjonsrate til avanserte sykdomsfaser avtok fra maksimalt 2,6 % i løpet av andre behandlingsår til 0,0 % i sjettede behandlingsår. Disse data taler for meget en klar forlenget overlevelse av kohorten sammenlignet med historiske kontroller. En del pasienter har sluttet i studien. Dette skyldes et variert antall årsaker inkludert for dårlige responser uten sykdomsprogresjon. Det står helt klart at imatinib bør gis snarest ved sykdomsdebut, siden det var høyere responsrater hos pasienter som fikk imatinib fra start enn hos pasienter fra kontrollgruppen som fikk imatinib etter IFN-svikt eller intoleranse.⁷ Basert på data fra "stamcelleassay" samt forløpet hos dem som har seponert imatinib etter å ha oppnådd KMR, synes det klart at imatinib ikke utrydder leukemiske stamceller. Imatinibbehandling vil derfor i de fleste tilfelle bli tilnærmet livslang.

Imatinib er registrert i Norge til behandling av voksne pasienter med Ph+ og / eller BCR-ABL-positiv KML i alle sykdomsfaser. Anbefalt dose er 400 mg/dag i kronisk fase. 600 mg/dag gir overlevelsesgevinst i akselerert fase og 600mg-800mg brukes også ved blastfase.¹⁷ Det foreligger data som antyder at høyere initialdose enn 400 mg gir høyere andel CCgR¹⁸ og dette er formål for videre undersøkelser, blant annet i en nordisk studie.¹⁹

Takling av imatinibintoleranse

Tablettene tas til maten for å unngå kvalme. Det ser så langt ut til å være relativt få alvorlige bivirkninger (fatal levernekrose er rapportert og gjør at hepatotoksisk medikasjon inkludert paracetamol, må brukes med forsiktighet). Imidlertid er et stort antall bivirkninger som kvalme, muskelkramper, myalgi, artralgi, utslett, ødem og myelosuppresjon beskrevet.²⁰ Enkelte tilfeller av alvorlig ødemtendens (lungeødem, pleuravæske, ascites, betydelig vektoppgang) har vært observert. Hematologisk toksisitet er hyppig ved imatinib-behandling, men det er sannsynlig at dette oftest er forårsaket av hemming av den bcr-abl-drevne hematopoiesen, og at det tar noe tid å gjenreise Ph-negative, friske, stamceller. Man

bør være tilbakeholdende med dosereduksjoner under 300 mg/dag fordi man antar at risikoen for resistensutvikling da er økt, og man bør vurdere å gi støttebehandling med erythrocytt-konsentrat, G-CSF og trombocyttransfusjoner i denne fasen.

Toleransegrensene for granulo- og trombocytopeni må ses i forhold til totalrisiko, og klinisk skjønn må her være retningsgivende. Det er holdepunkter for at opprettholdelse av doseintensitet uten doseopphold, er viktig for et godt resultat. Under forutsetning av tett oppfølging i denne fasen, mener vi at doseintensiteten bør opprettholdes så lenge granulocytallet er over 0.5×10^9 /L og trombocytallet ikke faller under 30×10^9 /L. Kinetikken i fallet av blodlegemer er erfaringsmessig viktig, slik at raske fall ofte vil gi dypere nadir enn langsomme fall. Doseintensiteten kan i de fleste tilfeller opprettholdes ved bruk av G-CSF 300 µg subkutant to ganger ukentlig i denne fasen. Dersom støttebehandling er nødvendig over lang tid, er det grunn til å reevaluere behandlingsopplegget ved å vurdere dosereduksjon eller bytte til annen hemmer ved alvorlige eller mindre alvorlige men langtrukne bivirkninger. Imatinib serumkonsentrasjonsmåling kan være nyttig i denne avveiningen. Smerter, ødemer, kramper, utslett, diaré behandles symptomatisk. En god gjennomgang av praktisk håndtering av imatinibbivirkninger er fritt tilgjengelig i *Haematologica*.²¹

Imatinibrespons

Effekten av imatinib må nøye følges opp med cytogenetikk hver 6. måned til CCgR, deretter årlig og qPCR hver 3. måned. Hastigheten i responsen er viktig og kvaliteten av responsen på ulike tidspunkter deles inn i "svikt" (failure), "suboptimal" og

"optimal" tabell adaptert fra ELNs retningslinjer

Tid	Svikt	Suboptimal	Optimal	Advarsel
Diagnose				Cytogenetiske tilleggsavvik Sokal HR
3 mnd	Ikke HR	Ikke CHR	CHR	
6 mnd	Ingen CgR (100% Ph+)	<PCgR (36-95% Ph+)	MCgR	
12 mnd	<PCgR	Ikke CCgR	CCgR	Ikke MMR
18mnd	<CCgR	CCgR og 0,1-1% transkript	CCgR og MMR	

Tabell I er adaptert fra ELNs retningslinjer.¹ All tap av tidligere respons er et varsel om sekundær resistens som må nøye overvåkes (se under) "Svikt" betyr her at fortsatt imatinibbehandling ikke er riktig, i og med at pasienten sannsynligvis ville ha nytte av terapibytte til 2. generasjons tyrosinkinasehemmer og muligheter for allo-SCT bør nå kartlegges. "Suboptimal respons" Betyr at pasienten sannsynligvis har nytte av å bruke imatinib, men kan ha noe mindre god prognose på lang sikt enn en pasient med optimal respons. (Denne gruppen

pasienter bør inkluderes i SWITCH-studien; se under) ”Advarsel” angir trekk ved sykdommen som kan være assosiert med dårlig prognose og taler for spesielt god oppfølging.

Imatinibresistens

Imatinibresistens deles inn i primær og sekundær resistens. Vi bruker en definisjon som er i samsvar med disse retningslinjers krav til behandlingsrespons, slik at man kan mene at pasienter med ”svikt” har ulike grader av primær resistens. Manglende hematologisk eller cytogenetisk respons etter oppstart av imatinib er meget sjeldent, mens for treg cytogenetisk respons er noe mer vanlig. Begrepet sekundær imatinibresistens bør brukes så snart en ervervet respons går tapt, enten hematologisk (stigning i antall hvite blodceller eller blodplater), cytogenetisk (stigende antall Ph positive celler) eller molekylært (økende antall BCR-ABL transkripter). I 2001 ble det vist at punktmutasjoner i genet som koder for den ATP-bindende lommen i abl kan føre til imatinib-resistens.²² Det er nå over 40 slike resistensmutasjoner beskrevet for imatinib.²³ Slike mutasjoner fører til bytting av aminosyrer som enten sterisk hindrer imatinibbinding (som den viktige T315I substitusjonen) eller påvirker bcr-abl konformasjon slik at imatinib ikke kan bindes. Vi vet nå at de fleste mutasjonene som fører til imatinibresistens tilhører konformasjonsgruppen. In vitro testing viser at de forskjellige mutasjonene gir varierende grad av imatinibresistens. Mens T315I og E255K gir fullstendig resistens ved oppnåelige imatinibkonsentrasjoner, gir andre mutasjoner som M351T og M244V en doseavhengig resistens og i noen tilfeller kan doseøkning av imatinib overvinne resistensen.

En annen veldokumentert bcr-abl reaktiveringsmekanisme er økt bcr-abl produksjon i cellene som et resultat av genamplifisering og/eller økt transkripsjonsaktivitet.²² Muligens kan en doseøkning overvinne denne typen resistens, men konsekvenser og behandling av BCR-ABL amplifisering er dårlig dokumentert.

Imatinibresistens uavhengig av bcr-abl er ikke like godt kartlagt, men det er viktig å vite om pasientene virkelig tar sine tabletter (compliance). Se ”Serummålinger”. Polymorfismer i organisk kation transporter (OCT) -1 kan være viktige (reduisert influx av imatinib i leukemicellene). Øket efflux gjennom ulik aktivitet i multidrug resistens pumpen er også en mulig mekanisme

Responseevaluering og behandlingsstrategi ved dårlig respons:

Se Tabell I. Respons vurderes hematologisk, cytogenetisk og molekylært. Dette gjøres ved såkalte "landmarks" (milepæler) i behandlingen, dvs etter 3, 6, 12 og 18 måneders behandling. Tilbakefallsrisikoen ved oppnådd MMR etter 12 måneder er ca 0,5 % årlig, dvs meget lav. Oppnåelse av MMR etter 12 måneder er derfor trolig et godt terapimål for fremtidig overlevelse. Oppnåelse av BCR-ABL til 0,1-1% er progresjonsfrekvensen ca 2 % årlig de første år ("suboptimal") og dersom det kun er mer enn 1% transkript (dvs "svikt") er sjansen for progresjon ca 8 % årlig. Pasienter i siste gruppe er ikke i CCgR (tilsvarer transkriptnivå <1%) og bør få utført mutasjonsanalyse, transplantasjonsmulighetene bør kartlegges og bytte til 2.generasjons TKI er indisert. En del pasienter er fortsatt på vei mot MMR ved 12 mnd. milepælen (ca 40 % har MMR), i og med at ca 65 % oppnår MMR ved 18 mnd. Svært få av de resterende 35 % oppnår MMR ved fortsatt imatinibbehandling. Dersom pasienten ikke oppnår hematologisk respons etter 3 måneder eller har noen CgR etter 6 måneder er sjansen for å oppnå MMR meget lav. Dersom ikke CCgR er oppnådd ved 12 måneder er sannsynligheten for senere MMR kun 15%.⁷ Sannsynligheten for å oppnå CCgR er allikevel så høy som 80 % for pasienter som har MCgR etter 12 måneder, mens blant pasienter med partiell CgR (35-65% Ph+ metafaser) vil 40 % oppnå CCgR etterhvert. Dette er årsaken til at vi setter MCgR som et krav til respons etter 12 måneder.²⁴

Mens oppnådd MMR er prognostisk meget gunstig og manglende MCgR etter 12 måneder eller manglende CCgR etter 18 måneder må ses på som ugunstig og sannsynligvis verdt en alternativ strategi, er det mer uklart hvordan man skal se på gruppen mellom disse (motsvarende 0,1%-1% transkript, hvilket tilsvare CCgR). Foreløpig anbefaler vi å følge disse pasientene nøye uten spesifikke endringer i planene,²⁴ men aller helst bør pasientene tilbys å delta i SWITCH-studien, som tester doseøkning til 800mg imatinib eller bytte til dasatinib 100mg daglig for denne kategori pasienter (kontakt Rikshospitalet eller St Olavs Hospital).

Kategorien "svikt" bør prøve doseøkning av imatinib eller bytte til en 2. generasjons TKI. Man bør samtidig kartlegge muligheten for allo-SCT, dvs vevstype pasient, søsken, en forelder eller et barn. Meld pasienten til Norsk gruppe for allogene stamcelletransplantasjoner, Rikshospitalet om pasienten har familiedonor eller om det skal startes søk etter ubeslektet giver. Effekten av doseøkning med

imatinib er sannsynligvis måtelig, men kan prøves. Om det foreligger en "p-loop mutasjon" (aminosyre 248-255), er fortsatt imatinibbehandling assosiert med sykdomsprogresjon og imatinib bør derfor seponeres.²⁵ Dersom effekten av 2. generasjons TKI ikke er "optimal" er snarlig allo-SCT aktuelt hvis pasienten har donor. Monitoreringsfrekvensen av behandling med 2. generasjons TKI bør diskuteres med Regionsykehus, spesielt hos de pasientene som har transplantasjon som et alternativ.

Å finne markører for dårlig prognose svært tidlig etter behandlingsstart kan bli nyttige verktøy for å plukke ut pasienter som behøver alternative strategier. Måling av in vitro imatinibfølsomhet, in vivo kinasehemming og tidlig molekyulær responsevaluering er under utvikling internasjonalt, men er foreløpig ikke i klinisk bruk.

Allogen stamcelletransplantasjon

Allo-SCT er det eneste dokumenterte kurative behandlingalternativ for KML, men er forbundet med høy prosedyrerelatert morbiditet og mortalitet. Risikoen avhenger av sykdomsfase, alder, type donor (grad av histokompatibilitet, kjønn) og tid fra diagnose til allo-SCT. De gode resultatene med imatinib har fortrenget metoden som førstelinjebehandling ved KML i kronisk fase. Allo-SCT bør imidlertid alltid overveies som andrelinjebehandling ved primær- eller sekundær imatinibresistens, for kategorien: imatinibbehandlingssvikt samt ved akselerert fase.

Strategi ved tegn til tilbakefall/ tap av respons

I alle sykdomsfaser gjelder det å avdekke mulige årsaker til imatinibresistens. Analyse for resistensmutasjon bør gjøres som CITO-prøve. Medikamentdosen økes umiddelbart til 600mg eller 800mg. Når svaret på analysen foreligger må man bestemme seg for om behandlingsforsøket med høy dose skal fortsettes under hyppig overvåkning av qPCR (hver 6.uke). Foreligger ikke mutasjon i p-loop (aminosyrer 248-255), som er assosiert med rask utvikling av blastkrise under imatinibbehandling kan man observere effekten av doseøkning. *Dersom mutasjon i p-loop foreligger bør imatinib-behandlingen umiddelbart avbrytes pga faren for seleksjon og fremprovosering av blastfase.* Man må samtidig vurdere pasientens behandling med andre tyrosinkinasehemmere, dersom T315I ikke foreligger, og muligheten for allo-SCT. Hva som kan gjøres medikamentelt for pasienter med T315I

er uklart, men det kan innen kort tid finnes aktuelle målrettede alternativer for disse pasientene og vi anbefaler i så fall kontakt med en av forfatterne.

2. generasjons TKI

Det finnes ingen publisert sammenligning av 2.generasjons TKI mot imatinib ved debut, men flere slike studier er startet på verdensbasis, også med Norsk deltagelse. Etablerte indikasjoner for disse hemmerne er imatinib-intoleranse eller -resistens, dvs annen linjes behandling.

De nye TKI har overraskende lite kryssintoleranse med imatinib. Spesielt ved plagsomme *ikke-hematologiske bivirkninger* vil det være verdt et forsøk med inhibitorbytte. Vi mener pt at protrauerte plagsomme bivirkninger (grad II i NCIs liste over bivirkninger) vil være en akseptabel grunn til forsøk med en annen hemmer. Det finnes ingen direkte sammenligninger av de ulike 2. generasjons hemmerne mot hverandre, og det er derfor ikke grunnlag for å anbefale noen bestemt av dem.

Ved alvorlig gjentatte eller vedvarende *hematologiske bivirkninger* kan man prøve 2.generasjons hemmerne dasatinib (BMS-354825, Sprycel®) eller nilotinib (AMN-107, Tassigna®) i lave doser, men toleranse og effekt ligner ofte imatinib. Dasatinib har mest hematologisk toksisitet. Man antar at andel gjenværende Ph negative stamceller har mye å si for at effektene er forholdsvis like fra hemmer til hemmer. Bosutinib (SKI-606, Wyeth) ser ut til å gi mindre hematologisk toksisitet enn de andre hemmerne (ASH 2007) og kan være interessant å prøve ved hematologisk toksisitet. Bosutinib hemmer et smalere spektrum av kinaser enn de andre hemmerne, og er foreløpig bare tilgjengelig i en klinisk utprøving ved St Olavs Hospital. Pasienter fra hele landet er velkomne, kontakt HHJH.

Effekten av 2.generasjons TKI ved imatinibresistens eller -intoleranse synes å tilsvare den effekten som imatinib hadde hos pasienter med interferonresistens eller -intoleranse, dvs forventet komplett cytogenetisk respons hos ca 50 % etter 12 måneder. Det foreligger oss bekjent, ikke data som prospektivt sammenligner resultatene mellom allo-SCT og 2. generasjons TKI i denne situasjonen. Valget av 2. linjebehandling er derfor ikke åpenbart for de pasientene som har transplantasjon som et alternativ. Gitt den lovende effekten og tolerabiliteten av 2. generasjons TKI så langt, sammenholdt med risiki ved Allo-SCT er det inntil flere data foreligger, rimelig at pasienter som responderer godt og raskt som angitt i tabell I ("optimal)

behandles med 2. generasjons TKI inntil videre, mens pasienter med "svikt" eller "suboptimal" respons på slik behandling diskuteres i forhold til stamcelletransplantasjon.

Dasatinib

Dasatinib har god effekt hos pasienter med imatinib-intoleranse eller-resistens i alle sykdomsfaser.²⁶⁻³² Dasatinib er ca 300 ganger mer potent enn imatinib og er effektivt in vitro og in vivo ved langt de fleste mutasjoner assosiert med imatinibresistens unntatt T315I. Dasatinib hemmer i tillegg til abl også flere kinaser i src-familien, samt TEC-kinaser, c-kit og PDGFR. Bivirkningene av dasatinib er derfor til dels av en annen karakter enn av imatinib og kjennetegnes av noe mer myelosuppresjon og et inflammatorisk pleuropulmonelt syndrom som ofte er følsomt for steroider og diuretika. Tegn på væskeretensjon og lungesyntomer bør tas alvorlig og raskt utredes med Rtg- eller CT thorax. Rask symptomatisk behandling og behandlingspauser med dasatinib er oftest effektivt og syndromet behøver ikke å komme igjen.³³ Dasatinib doseres i kronisk fase i dosen 100mg x1³² og i akselerert fase og blastkrise i dosen 140 mg x1.^{28;29}

Nilotinib

Nilotinib er en modifikasjon av imatinib som er mindre krevende til konformasjon av bcr-abl enn imatinib. Nilotinib, hemmer i likhet med dasatinib de fleste kjente mutasjoner som gir imatinibresistens unntatt T315I, men mutasjoner i posisjon 253, 255 og 359 gir sannsynligvis også noe dårligere effekt av medikamentet (se figur).³⁴ Optimal dose er ikke endelig avklart, 400mg x2 i kronisk fase er anbefalt med det prøves nå ut om ikke 300 mg x 2 er tilstrekkelig.³⁵⁻³⁷

Funn av resistensmutasjon og bruk av 2. generasjonsheppure

Imatinib, nilotinib og dasatinib har ulik resistensprofil om en ser bort fra T315I bcr-abl som er resistent mot alle registrerte heppure. Nilotinib i likhet med imatinib binder kun bcr-abl i inaktiv konformasjon. Imatinibmolekylets evne til å binde bcr-abl er mest følsomt for aminosyreutskiftinger. Derfor er det mange BCR-ABL mutasjoner som gir opphav til nedsatt binding. Det er identifisert mere enn 40 forskjellige mutasjoner i forbindelse med klinisk imatinibresistens, mange av disse gjør molekylet stivere slik at ikke imatinib binder så lett, kun et fåtall hindrer imatinib i selve bindingssetet.

Dasatinib har lavere krav til binding til bcr-abl i og med at både aktiv og inaktiv konformasjon slipper til dasatinibmolekylet. Det er derfor så langt kun funnet 4 nye mutasjoner assosiert med klinisk dasatinibresistens, alle med påvirkning av kontakten i aktivt sete. Resultater fra in vitro mutagenese av cellelinjer veileder oss til å forutsi hvilke mutanter som kommer å føre til klinisk resistens mot TKI (Fig 1).³⁸ Nilotinibmolekylet binder bcr-abl mer fleksibelt enn imatinib og virker derfor mot de fleste imatinib resistensmutasjonene, men det foreligger begrensede kliniske resultater ved p-loop-mutasjoner som E255K/V eller Y253H/F. (#320ASH 20007). Abl resistensmutasjonsanalyse kan derfor være avgjørende for optimalt valg av 2. generasjons TKI.

	Ba/F3 cellular proliferation IC ₅₀ values		
	imatinib (nM)	nilotinib (nM)	dasatinib (nM)
Native Bcr-Abl	260	13	0.8
M244V	2000	38	1.3
G250E	1350	48	1.8
Q252H	1325	70	3.4
Y253F	3475	125	1.4
Y253H	>6400	450	1.3
E255K	5200	200	5.6
E255V	>6400	430	11
V299L	540 [†]	nd	18 [†]
F311L	480	23	1.3
T315A	971	61	125 [†]
T315I	>6400	>2000	>200
F317L	1050	50	7.4
F317V	350 [†]	nd	53 [†]
M351T	880	15	1.1
E355G	2300 [‡]	nd	1.8 [‡]
F359V	1825	175	2.2
V379I	1630	51	0.8
L387M	1000	49	2
H396P	850	41	0.6
H396R	1750	41	1.3

■ Sensitive
 ■ Intermediate sensitivity
 ■ Insensitive

Fig 1. In vitro sensitivitet for ulike TKI klassifisert som insensitiv, Middels sensitiv og sensitiv. Resultatene er publisert i Blood³⁸ og gjengis her med tillatelse. Merk at en del mutasjoner har veldig ulik sensitivitet for ulike hemmere.

Behandling av akselerert fase

Ved diagnose/ debut i akselerert fase gis høy dose imatinib (600mg).¹⁷ Pasienter med stamcelledonor < 55-60 år er aktuelle for allo-SCT.

Behandling av blastfase

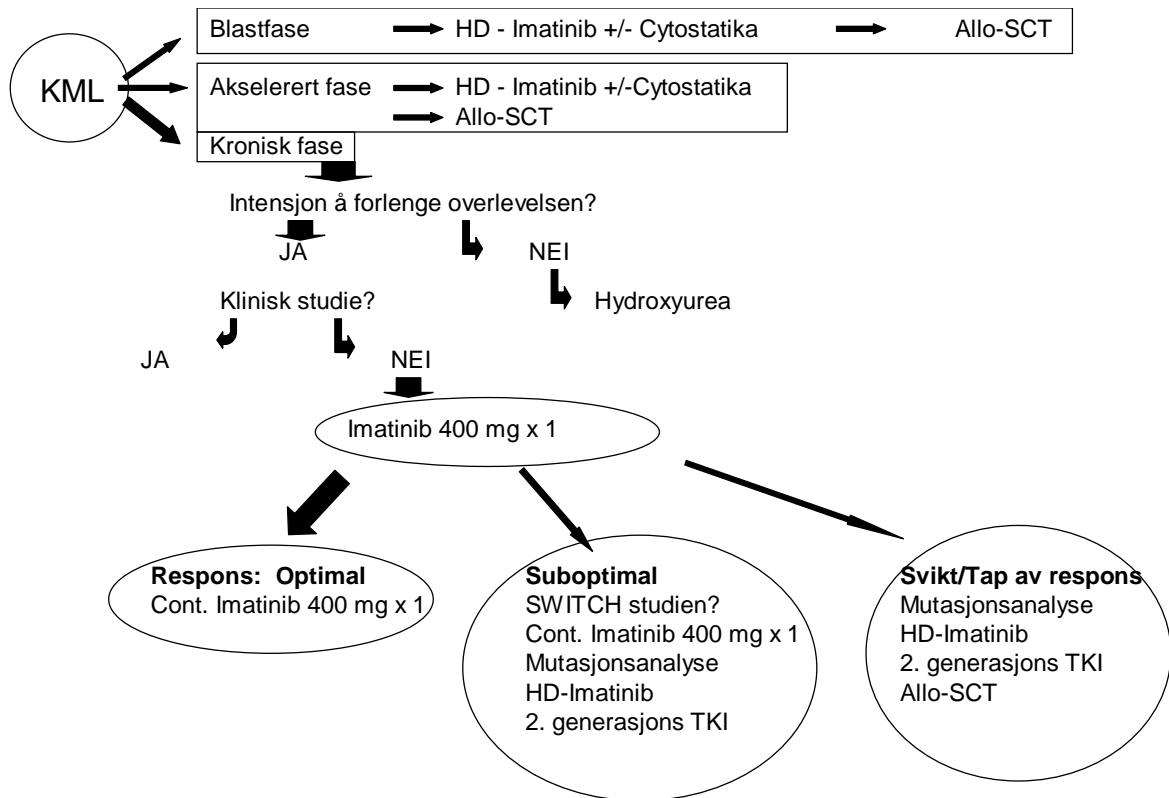
1. Ved diagnose/debut i blastfase vil man oftest oppfatte tilstanden som akutt leukemi og behandle deretter. Påvises BCR-ABL eller Ph+, bør man vurdere å legge til ev. skifte til, høydose imatinib, dvs 600-800 mg daglig.
2. Utvikling av blastkrise under imatinib-behandling. Dette vil representere terapivikt. Doseøkning til 800 mg, 2. generasjons tyrosinkinasehemmere ev kombinert med konvensjonell induksjonsbehandling bør overveies avhengig av mutasjonsstatus og immunfenotype.

Det er viktig å skille mellom myeloid og lymfatisk blastfase, ved å anvende vanlig mikroskopi supplert med cytokjemi og immunfenotyping. Myeloid blastfase er hyppigere enn lymfoid (ca 70 % vs 30 %). All annen behandling enn transplantasjon har kort tidshorisont.. Allo-SCT forutsetter at ny kronisk fase kan oppnås, donor finnes og at det ikke foreligger absolutte kontraindikasjoner. Blastkrise inngår ikke i det norske Allo - SCT-programmet fordi resultatene internasjonalt er meget dårlige.

Oversikt behandling:

	Tyrosinkinasehemmer (TKI)	Kjemoterapi	Allo - SCT
Kronisk fase 1	<u>Imatinib 400 mg x 1 (A)</u>	Unntaksvi (D)	Unntaksvi (D)
Kronisk fase >1	2.generasjon TKI (B)	Unntaksvi (D)	Klinisk mulighet (B)
Akselerert fase ved diagnose	Høydose imatinib (B)	Unntaksvi (D)	Klinisk mulighet (B)
Akselerert fase på imatinib	2. generasjons TKI (C)	Unntaksvi (D)	Klinisk mulighet (C)
Blastfase ved diagnose (Kan også oppfattes som Ph+ Akutt leukemi)	Lymfoid: 1. eller 2. generasjons TKI ev + hyper-CVAD (C) Myeloid: 1. eller 2. generasjon TKI + AML induisjon (C)		Dersom ny kronisk fase / komplett remisjon
Blastfase på imatinibbehandling	Lymfoid: 2. generasjons TKI ev + hyper-CVAD (D) Myeloid: 2. generasjon TKI + AML induisjon (C)	Unntaksvi (D)	Dersom ny kronisk fase (C)

Tabell II, oversikt over behandlingalternativer i de forskjellige sykdomsfasene med forslag til evidensgradering av kunnskapsgrunnlaget A-D i parentes. Se vedlegg vedr evidensgraderingen.



KML behandlingsalgoritmer 2008, se tekst

Cytostatika

Hydroksyurea (HU) erstattet for flere år siden *busulfan* som det viktigste cytostatikum ved kronisk myelogen leukemi, etter at det ble dokumentert lengre overlevelse ved behandling med HU. I tilfeller ved behov for rask reduksjon av antallet leukocytter ved nydiagnostisert KML, kan HU velges initialt før senere overgang til imatinib. Øvrig indikasjon for HU vil være behandling hos gamle og svekkede personer samt som palliativ behandling ved svikt på eller intoleranse for tyrosinkinashemmere dersom pasienten ikke kan transplanteres. Behandlingsmålet er å bringe pasienten i stabil kronisk fase. Standard startdose er 30-40 mg/kg/døgn justert opp eller ned til nærmeste 500 mg (2-4 g/døgn). Når leukocytene er $<20 \cdot 10^9/l$, reduseres HU-dosen til 20 mg / kg / dag. Videre dosering er individuell. HU har smal terapeutisk bredde, slik at doseforandringer i klinisk rolig situasjon bør skje i relativt små trinn (for eksempel 10 % av totaldosen) Vanligvis må behandlingen gjennomføres kontinuerlig, med en gjennomsnittlig vedlikeholdsdose på 1,0-1,5 g

daglig. Uten at det er vitenskapelig bevist, er det mye som tyder på at hvite bør holdes mellom 2 og $5 \times 10^9/l$. Laboratoriekontroll anbefales 1-2 ganger per uke i begynnelsen av behandlingen, senere med 2-4 ukers mellomrom. Etter doseendring bør blodverdiene kontrolleres etter en uke. De fleste pasientene har lite bivirkninger av HU. Kvalme, brekninger og diaré er imidlertid vanlig ved doser over 2 g/dag. Allergiske utslett, aftøse munnsår og hudulcerasjoner forekommer. Makrocytose og megaloblastisk marg er vanlig. Det anbefales å gi allopurinol og oppmuntre til rikelig væskeinntak i den perioden da leukocytaltallet faller raskt.

Busulfan (Myleran) er fortsatt aktuelt til noen få pasienter der annen terapi er uegnet. I akselerert fase, der pasienten ikke lenger har effekt av HU, kan busulfan forsøkes. Dette medikamentet har fremdeles en klar plass i behandlingen før allo-SCT, der meget høy dose gis over få dager.

Interferon

IFN kan prøves ved svikt på tyrosinkinasehemmerne, men sjansen for god respons (f.eks CCgR) er meget lav. Resultatene fra IRIS-studien har ført til at indikasjonen for IFN nå er begrenset. Det er likevel mulig at IFN kan bli et godt tilleggsmedikament til imatinib hos pasienter med KML i kronisk fase. Den nordisk studie med lavdosert IFN som tillegg til imatinib i lavrisiko og intermediær risikogrupper vil kunne belyse dette nærmere. Det henvises til en tidligere utgave av handlingsprogram for KML for detaljer vedrørende IFN-behandling ved KML.³⁹

Fertilitet

Allo-SCT med konvensjonell kondisjonering gir som regel permanent infertilitet. Dersom mannlig pasient skal gjennomgå allo-SCT, må spørsmålet om nedfrysning av sæd tas opp på diagnosetidspunktet før pasienten mottar medikamentell behandling. Sæddeponering kan gjøres ved St. Olavs Hospital i Trondheim og Rikshospitalet. HU gir sannsynligvis ikke permanent nedsettelse av gonadefunksjonen, men må antas å være teratogent. IFN må brukes med forsiktighet hos fertile menn og kvinner, men har vært benyttet ved graviditet. Om tyrosinkinasehemmerne er teratogene er ukjent, men sannsynlig basert på dyreforsøk. Derfor anbefales ved bruk av disse sikker antikonsepsjon spesielt for kvinner, med tanke på misdannelser av foster inntil vi har mer erfaring. Spermaproduksjonen blir nedsatt. Det er foreløpig sparsomme data vedrørende graviditetsutfall og bruk av imatinib fordi inntrufne svangerskap ofte har blitt avsluttet.

²⁰ En gjennomgang av litteraturen og Novartis databaser antyder lav frekvens av problemer om imatinibbrukende menn blir fedre, men kan heller ikke ubetinget anbefales. Nedfrysing av ubefruktede egg er nå tillatt i Norge, men fertilitetsassistanse med frosne egg eller ovarialvev er teknisk vanskelig, med lavt antall viable embryoer og er foreløpig ikke klinisk validert og å anse som eksperimentelt.. Muligheten for kontaminering med leukemiceller er til stede. Om dette skal etableres som et tilbud i Norge er under evaluering. Dersom KML diagnostiseres i forbindelse med svangerskap, bør universitets-sykehus involveres i behandling og oppfølging.

KML forskning i Norge og Norden

Nordic CML Study Group (NCMLSG) er en sammenslutning av interesserte klinikere og basalforskere som ønsker å drive kliniske studier for å bedre behandlingsresultatene og søker å drive vitenskapelige sideprosjekter for bedret biologisk forståelse av sykdommen KML. Henrik Hjorth-Hansen er norsk koordinator. Gruppen har gjennomført fire utdanningsmøter. Gruppen har avsluttet sine første kliniske studier NordCML001 (sammenligner effekten av imatinib 400mg versus 800mg hos pasienter med Sokal høyrisiko KML i kronisk fase ved diagnose) og NordCML002 (sammenligner effekten av å legge til Interferobehandling etter 3 mnd imatinibbehandling med imatinib monoterapi ved nydiagnostisert KML i kronisk fase). Det er viktig at så mange norske KML pasienter som mulig får tilbud om deltagelse i studier. I ventetiden til en ny akademisk studie er i gang anbefaler NCMLSG at nydiagnostiserte KML pasienter får tilbud om inklusjon i en studie i regi av Novartis som sammenligner Imatinib 400mg x 1 vs Nilotinib 300mg x2 vs Nilotinib 400mgx2. Studien er åpen i Trondheim og Oslo. Reise- og medikamentkostnader dekkes for pasientene. Bristol-Myers Squibb har etter en idé fra NCMLSG, startet en studie for pasienter med suboptimale imatinibresponser (SWITCH-studien). Disse randomiseres mellom dasatinib 100 mg x 1 og imatinib 400 mg x 2. Denne studien pågår ved Rikshospitalet og St Olavs Hospital.

En viktig del av arbeidet i NCMLSG er standardiseringsarbeid med qPCR for BCR-ABL ledet av Veli Kairisto, Finland og Hans Boström, Sverige. Det har vært gjennomført kvalitetskontroll av ulike laboratoriers prestasjoner. Kvalitetskontrollerte måleresultater er viktig for gjennomføringen av multisenterstudier med molekylære endepunkter, men primært for å opprettholde god målesikkerhet ved det enkelte

laboratorium til glede for den enkelte pasient. Adapteringen av en internasjonal måleskala (IS) er en prioritert oppgave i European LeukemiaNet (ELN)..

Rikshospitalet er oppnevnt som norsk referansesenter.

En studie med bosutinib er åpen for pasienter med resistens eller intoleranse for dasatinib eller imatinib, samt resistens mot nilotinib (St Olavs Hospital kontaktperson HHH).

NCMLSG arbeider med en ny akademisk studie for nydiagnostisert KML der hensikten er å vurdere effekten av tyrosinkinasehemmere på leukemiske stamceller. En protokoll vil bli fremlagt våren 2008.

Man oppfordrer til å støtte sideprosjekter ved KML og om at man sender 5 ml EDTA-blod fra pasienter med nydebutert KML til Fridtjof Lund-Johansen, Seksjon for blodsykdommer, Rikshospitalet, 0027 Oslo, med Postens over-natten-pakke. Ta først direkte kontakt for å sikre at materiale blir tatt hånd om .

Konklusjon og fremtidsutsikter

Imatinib har forandret behandlingsstrategien ved KML radikalt. Effekten av imatinib-behandling må følges nøye og må tilfredsstillende visse krav til responsnivå på gitte tidspunkter i behandlingen. Annengenerasjons hemmere representerer et potent og meget lovende supplement til de pasientene som ikke tåler eller ikke oppnår tilfredsstillende effekt av imatinibbehandling. Allogen SCT har kurativt potensiale i motsetning til tyrosinkinasehemming og skal derfor vurderes ved svikt på imatinibbehandling. For de aller fleste pasientene med imatinibsvikt vil det likevel være aktuelt med behandlingsforsøk med 2. generasjons tyrosinkinasehemmere under forutsetning av god responsmonitorering. . Oppdagelsen av TKI er særlig viktig for pasienter uten transplantasjons-mulighet, noe som gjelder langt de fleste og særlig de eldre pasientene. Den kliniske og laboratoriemessige oppfølging av KML pasientene er dramatisk forandret i og med at mange pasienter må overvåkes i årevis med qPCR-undersøkelse for tidlig deteksjon av sykdomsprogresjon samt mutasjoner, for å kunne bytte hemmer eller gjennomgå allo-SCT.

Forbedringer av KML-behandling er gjenstand for betydelig forskningsaktivitet. Norske pasienter bør i den grad det er mulig, sikres mulighet til å delta i prospektive multisenterstudier for å bidra til kunnskapsutviklingen. Det anbefales derfor alltid å diskutere nydiagnostiserte KML-pasienter med universitetssykehus.

Vedlegg: Evidensgradering

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier:	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst en randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst en godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst en annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

Referanser

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. *Blood* 2006
2. Gedde-Dahl T. Kronisk myelogen leukemi. I *Blodsykdommer*. Red. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord G, Wisløff FG. Gyldendal akademiske 2008.
3. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N.Engl.J.Med.* 2003;349:1451-1464.
4. Gruber FX, Lamark T, Anonli A et al. Selecting and deselecting imatinib-resistant clones: observations made by longitudinal, quantitative monitoring of mutated BCR-ABL. *Leukemia* 2005;19:2159-2165.
5. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-799.
6. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J.Natl.Cancer Inst.* 1998;90:850-858.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2003;348:994-1004.
8. Huntly BJ, Guilhot F, Reid AG et al. Imatinib improves but may not fully reverse the poor prognosis of patients with CML with derivative chromosome 9 deletions. *Blood* 2003;102:2205-2212.
9. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Talpaz M et al. Imatinib mesylate therapy may overcome the poor prognostic significance of deletions of derivative chromosome 9 in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2005;105:2281-2286.
10. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, Freireich EJ. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61: 1441-1446
11. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A 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;108:28-37.
12. Hughes TP, Kaeda J, Branford S et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2003;349:1423-1432.

13. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022-4028.
14. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:645-652.
15. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003;98:2636-2642.
16. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2006;355:2408-2417.
17. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-1937.
18. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:2873-2878.
19. Cortes J, Giles F, O'Brien S et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003;102:83-86.
20. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin.Hematol.* 2003;40:21-25.
21. Marin D, Marktel S, Bua M et al. The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. *Haematologica* 2002;87:979-988.
22. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-880.
23. Martinelli G, Soverini S, Rosti G, Cilloni D, Baccarani M. New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2005;90:534-541.
24. Deininger MW. Management of early stage disease. *Hematology.(Am.Soc.Hematol.Educ.Program.)* 2005;174-182.
25. Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102:276-283.

26. Shah NP, Tran C, Lee FY et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399-401.
27. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143-5150.
28. Guilhot F, Apperley J, Kim DW et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109:4143-4150.
29. Cortes J, Rousselot P, Kim DW et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109:3207-3213.
30. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-2309.
31. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J.Med.* 2006;354:2531-2541.
32. Shah N, Kantarjian H, Kim DW et al. Intermittent Target Inhibition with Dasatinib (100 mg Once Daily) Preserves Efficacy and Improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia [abstract]. *J.Clin.Oncol.* 2008;in press:
33. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:3908-3914.
34. von BN, Manley PW, Mestan J et al. Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107). *Blood* 2006;108:1328-1333.
35. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N.Engl.J.Med.* 2006;354:2542-2551.
36. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-3546.
37. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111:1834-1839.

38. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:2242-2249.
39. Wisløff F, Brinch L, Hammerstrøm J. Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 2003;123:157-159.

ASH, årstall, #N refererer til abstract presentert på American Society of Hematologys årsmøter. Disse er tilgjengelige på www.hematology.org

PRAKTISK VEILEDER FOR PRØVETAKING OG RISIKOSKÅR

Ved diagnose:

1. Beregne Sokal-skår (<http://www.roc.se/sokal.asp>) (platetall, antall blaster i blod, miltavstand i cm fra costalbuen, alder)
2. Karyotypering (cytogenetikk)
3. BCR-ABL qPCR
4. Vurdér om pasienten skal inkluderes i studie (se over)
5. Melde til KML-registeret (Kreftregisteret)
6. Tenk på materiale til forskningsprosjekter f.eks 5 ml EDTA-blod til Fridtjof Lund-Johansen, Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, Oslo. Tel 23 07 00 00. E-post: fridtjof.lund-johansen@rikshospitalet.no

Oppfølging av imatinib-behandling

1. Hematologisk status ukentlig til stabile hematologiske verdier, deretter hver 4. uke. Pasienter i MMR kan vurderes hver 3. måned
2. Molekylær status med qPCR hver 3. måned fra diagnose. Dersom pasienten har oppnådd MMR kan denne kontrollen gjøres hver 6. måned. Ved økning av transkript mer enn 0,5 log er det fare for at pasienten taper sin respons. Hyppigere måling, f. eks hver 6. uke anbefales for å vurdere om det foreligger noen tydelig trend og mutasjonsanalyse anbefales.
3. Cytogenetisk u.s hver 6. måned fra diagnose i 18 måneder (Radiumhospitalet, Haukeland). Deretter ved mistanke om sykdomsprogresjon
4. Mutasjonsanalyse hos dårlige respondere eller ved mistanke om tap av behandlingsrespons

Transplantasjonsrelaterte problemstillinger, behandlingsråd:

Søknad med problemstilling kan rettes til Norsk gruppe for allogene stamcelletransplantasjoner ved leder Lorentz Brinch, Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo.

Allo-SCT ved KML i første kroniske fase er aktuelt ved manglende eller sviktende respons på tyrosinkinasehemmer, i akselerert fase eller i andre kroniske fase hos pasienter < 65 år. Dersom aktuelt, må HLA typing av pasient, søsken og om mulig

enten et barn eller en forelder utføres. Foreligger ikke familiedonor, må søk etter ubeslektet donor initieres etter søknad til Norsk gruppe for allogene stamcelletransplantasjoner.

Studier

Debut:

Imatinib 400mgx1 vs Nilotinib 300mgx2 vs 400mg x2 (Novartisstudie)
 Henrik Hjorth-Hansen, Avd for blodsykdommer, St Olavs hospital, Trondheim
 Tel 73867473 E-post henrikhh@ntnu.no og
 Tobias Gedde-Dahl Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling,
 Rikshospitalet, 0027 Oslo
 Tel 23 07 00 00 E-post: tobias.gedde-dahl@rikshospitalet.no
 FERDIGINKLUDERT SEPTEMBER 2008!

Suboptimale respondere på normaldose imatinib: Dasatinib 100mg vs imatinib 800mg

Switch-studien (BMS). Henrik Hjorth-Hansen eller Tobias Gedde-Dahl
 STUDIEN STOPPET SEPTEMBER 2008 GRUNNET FOR DÅRLIG INKLUSJON

Nye bcr-abl-hemmere: (Dårlig respons på imatinib og dasatinib eller tilbakefall)

Bosutinib, alle sykdomsfaser + Ph+ ALL (Whyet). Henrik Hjorth-Hansen, St Olavs Hospital

Adresser for prøvforsendelse:

Cytogenetisk undersøkelse (karyotypering) og FISH

10 ml perifert blod med heparin som anti-koagulant. Fra benmarg tas 2-5 ml med tilsatt heparin i McCoy's medium. Ikke på fredager eller dager før helligdager.

Seksjon for Cytogenetikk, Fagområde Kreftgenetikk, Rikshospitalet
 Montebello N-0310 Oslo
 Telefon: 23 93 44 37

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin v/ Randi Hovland
 Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen
 e-post: rhov@haukeland.no MGM@helse-bergen.no
 Tel 55 97 54 75 Faks 55 97 54 79

Kvantitativ PCR og mutasjonsanalyse

20 ml EDTA-blod sendes til:

Rikshospitalet, Avdeling for Patologi

Laboratorium for molekylærpatologi

0027 Oslo

Telefon: 23 07 87 82

e-post: aleksandra.silve@rikshospitalet.no