

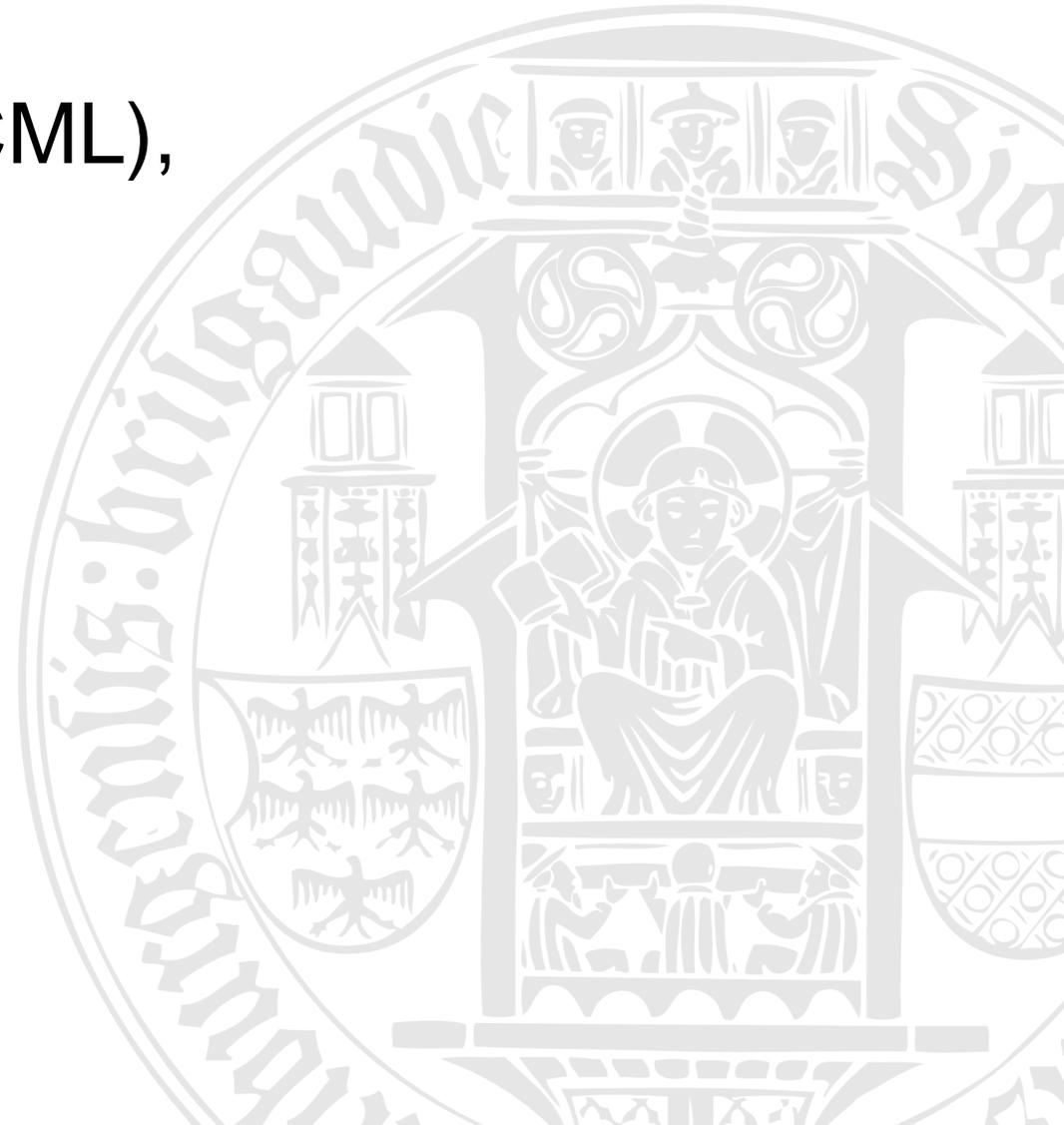
Chronische myeloische Leukämie (CML), *BCR-ABL* positiv

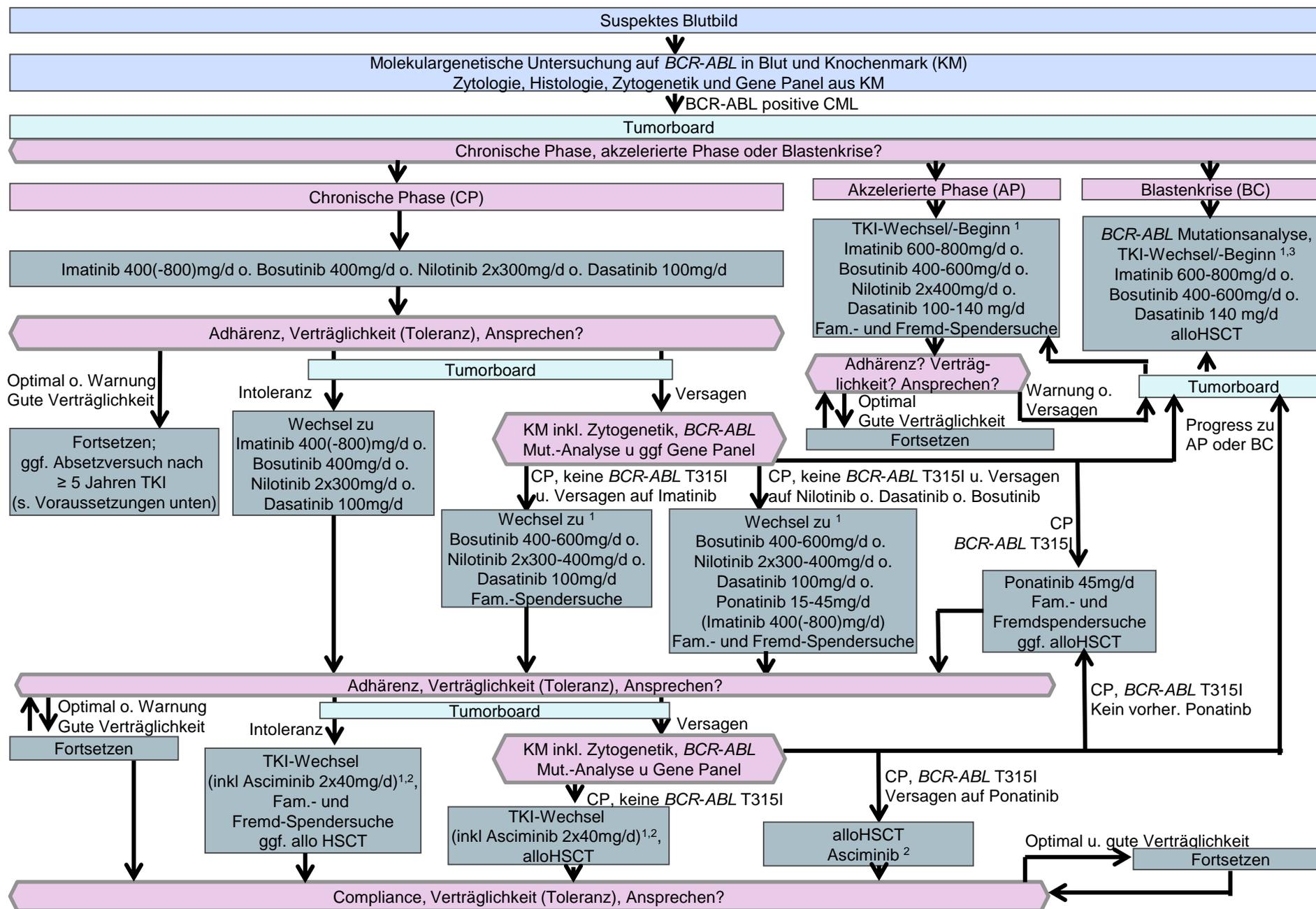
Verantwortlich: Prof. Dr. H. Becker, Prof Dr. C. Waller

Freigabe: interdisziplinärer Qualitätszirkel

Stand: 01/2025, gültig bis 01/2026

Version 3.2





Pathway modifiziert nach ELN 2020 Empfehlungen und Onkopedia 06/2018

1 Die Auswahl des TKI sollte unter Berücksichtigung des Sensitivitätsprofils bei ggf. vorhandener *BCR-ABL* KD Mutation erfolgen.

2 Asciminib zugelassen für Pat. mit CP-CML, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt worden sind

3 BC bei Erstdiagnose: Start mit Imatinib, dann Wechsel zu 2G TKI entsprechend *BCR-ABL* Mutationsprofil

Verantwortlich: Prof. Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller

Freigabe: interdisziplinärer Qualitätszirkel, Stand 01/25, gültig bis 01/26, Version 3.2

Phaseneinteilung nach WHO 2016/2017

Chronische Phase (Keines der Kriterien für die akzelerierte Phase oder Blastenkrise trifft zu)

Akzelerierte Phase (Mindestens eines der Kriterien 1.-11. muß zutreffen)

Hämatologische Kriterien

1. Persistierende oder zunehmende Leukozytenzahl ($>10.000/\mu\text{l}$) trotz Therapie
2. Persistierende oder zunehmende Splenomegalie trotz Therapie
3. Persistierende Thrombozytose ($>1.000.000/\mu\text{l}$) trotz Therapie
4. Persistierende Thrombopenie ($<100.000/\mu\text{l}$) ohne Zusammenhang zur Therapie
5. $\geq 20\%$ Basophile im peripheren Blut
6. 10-19% Blasten in Blut oder Knochenmark *

Zytogenetische Kriterien

7. Bei Diagnose zusätzliche klonale chromosomale Aberrationen in Ph+ Zellen ("major route" Aberrationen [d.h. zweites Ph+ Chromosom, +8, i(17q) oder +19], komplexer Karyotyp oder 3q26.2 Aberrationen)
 8. Neue klonale Chromosomenaberrationen in Ph+ Zellen unter Therapie
- Kriterien bezüglich Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Ansprechen*
9. Hämatologische Resistenz (bzw. keine CHR) auf den ersten TKI
 10. Hämatologische, zytogenetische oder molekulare Resistenz auf zwei aufeinanderfolgende TKI
 11. Auftreten von ≥ 2 Mutationen in *BCR-ABL1* unter TKI-Therapie

Blastenkrise (Mindestens eines der Kriterien muß zutreffen)

1. $\geq 20\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark *
2. Extramedulläre Blastenproliferation

* Da lymphat. Blastenkrisen rasch verlaufen können, muß der Nachweis von Lymphoblasten in Blut oder Knochenmark, auch wenn $<10\%$, weitere klinische und genetische Untersuchungen nach sich ziehen.

Phaseneinteilung nach ELN 2013

Chronische Phase (Keines der Kriterien für die akzelerierte Phase oder Blastenkrise trifft zu)

Akzelerierte Phase (Mindestens eines der Kriterien muß zutreffen)

1. 15-29% Blasten in Blut oder Knochenmark
2. Blasten plus Promyelozyten in Blut oder Knochenmark $>30\%$ (mit Blasten $<30\%$)
3. $\geq 20\%$ Basophile in Blut
4. Persistierende Thrombopenie ($<100.000/\mu\text{l}$) ohne Zusammenhang zur Therapie
5. Klonale Major Route Chromosomenaberrationen in Ph+ Zellen unter Therapie

Blastenkrise (Mindestens eines der Kriterien muß zutreffen)

1. $\geq 30\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark
2. Extramedulläre Blastenproliferation (außer Milz)

EUTOS long-term survival (ELTS) zur Vorhersage der Langzeitprognose erwachsener Patienten unter Erstlinien-Therapie mit Imatinib

<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/cml/scores/elts/>

$0,0025 \times (\text{Alter in vollständigen Jahren}/10)^3 + 0,0615 \times \text{Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen} + 0,1052 \times \text{Blastenanteil im peripheren Blut} + 0,4104 \times (\text{Thrombozytenzahl}/1000) - 0,5$

Risikogruppen: niedriges Risiko: ELTS-Score $\leq 1,5680$; mittleres Risiko: ELTS-Score $> 1,5680$ bis $\leq 2,2185$; hohes Risiko: ELTS-Score $> 2,2185$

Verlaufskontrollen des Ansprechens auf Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)

- Differenzial-Blutbild alle 2 Wochen bis CHR, dann alle 3 Monate bzw. wenn klinisch indiziert
- Ggf. Zytogenetik aus KM nach 3 und 6 Monaten und dann alle 6 Monate bis CCyR, dann bei V.a. TKI Resistenz oder bei unklarer Zytopenie
- BCR-ABL aus Blut alle 3 Monate. Nach Absetzen alle 4 Wochen im 1. Halbjahr, alle 6 Wochen im 2. Halbjahr, danach alle 3 Monate
- Bei Therapieversagen oder Progression: Zytogenetik aus KM und Molekulargenetik inkl. *BCR-ABL* Mutationsanalyse und Gene Panel

Definition des Ansprechens nach ELN 2013

Untersuchung	Ansprechen	Definition
Hämatologisch	Komplett (CHR)	- Thrombozyten <450.000/μl - Leukozyten <10.000/μl - Basophile <5 % - keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten - Milz nicht tastbar
Zytogenetisch	Komplett (CCyR) Partiell (PCyR) Minor (mCyR) Minimal (minCyR) Keine (keineCyR)	keine Ph+ Metaphasen 1 - 35% Ph+ Metaphasen 36 - 65% Ph+ Metaphasen 66 - 95% Ph+ Metaphasen > 95% Ph+ Metaphasen
Molekular	Major (MMR) Tief (MR4) Tief (MR4,5) Tief (MR5)	<i>BCR-ABL</i> Transkripte (IS) ≤ 0,1% <i>BCR-ABL</i> Transkripte (IS) ≤ 0,01% <i>BCR-ABL</i> Transkripte (IS) ≤ 0,0032% (Sensitivität 1:32.000) <i>BCR-ABL</i> Transkripte (IS) ≤ 0,001 % (Sensitivität 1:100.000)

Einteilung des Ansprechens auf Erst- und Zweitlinien TKI nach ELN 2020

Monate nach Therapiestart	Optimal	Warnung	Versagen
0	-	Hochrisiko ACA, Hochrisiko ELTS	
3	<i>BCR-ABL</i> ≤ 10%	<i>BCR-ABL</i> > 10%	<i>BCR-ABL</i> > 10% (wenn bestätigt innerhalb von 1-3 Mo)
6	<i>BCR-ABL</i> ≤ 1%	<i>BCR-ABL</i> > 1-10%	<i>BCR-ABL</i> > 10%
12	<i>BCR-ABL</i> ≤ 0.1%	<i>BCR-ABL</i> > 0.1-1 %	<i>BCR-ABL</i> > 1%
jederzeit	<i>BCR-ABL</i> ≤ 0.1%	<i>BCR-ABL</i> > 0.1-1 %, loss of ≤ 0.1%	<i>BCR-ABL</i> > 1%, Resistenzmutation, Hochrisiko ACA

Hochrisiko additional cytogenetic aberrations (ACA): 3q26.2, -7/7q-, +8, +Ph, 11q23, i(17q), +19

Voraussetzungen zum Absetzen der TKI nach ELN 2020

Obligate Voraussetzungen

- CML in erster chronischer Phase
- Patient informiert, motiviert und einverstanden (inkl. häufiger *BCR-ABL* Analysen, siehe oben)
- Verfügbarkeit einer akkuraten, sensitiven und international standardisierten quantitativen PCR

Mindestvoraussetzungen

- 1st line TKI, oder 2nd line TKI (falls Unverträglichkeit Grund für Wechsel war)
- Typische e13a2- oder e14a2-*BCR-ABL1* Transkripte, oder atypische Transkripte, welche über 4,5 log-Stufen quantifiziert werden können.
- Dauer der TKI-Therapie > 5 Jahre (oder >4 Jahre bei 2G TKI)
- Dauer der tiefen molekularen Remission (DMR; MR4 oder MR4,5) anhaltend über > 2 Jahre
- Kein vorheriges Therapieversagen

Optimale Voraussetzungen

- Dauer der TKI-Therapie > 5 Jahre bestimmt
- Dauer der DMR >3 Jahre falls MR4
- Dauer der DMR >2 Jahre falls MR4,5

Gültigkeit	Datum der Aktualisierung	Version	Änderung	Verantwortliche
Oktober 2015 – November 2016	22.04.2016	1.0	Ersterstellung	Prof. Dr. N. von Bubnoff, Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller
Juni 2017 – Mai 2018	13.07.2017	2.0	inhaltliche Aktualisierung der Folien	Prof. Dr. N. von Bubnoff, PD Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller,
April 2018 – April 2020	23.04.2018	2.1	inhaltliche Aktualisierung der Folien	Prof. Dr. N. von Bubnoff, PD Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller,
Juli 2019 – Juni 2021	23.07.2019	2.2	Anpassung der Verantwortlichen, inhaltliche Aktualisierung der Folien	PD Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller,
Juni 2021 – Dezember 2021	02.11.2021	2.2	Verlängerung	PD Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller
Januar 2022 – Januar 2023	03.01.2022	3.0	Inhaltliche Aktualisierung der Folien	PD Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller
Februar 2023 – Januar 2024	30.01.2023	3.1	Inhaltliche Aktualisierung der Folien	Prof. Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller
Januar 2024 – Januar 2025	15.01.2024	3.1	Verlängerung	Prof. Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller
Januar 2025 – Januar 2026	13.01.2025	3.2	Inhaltliche Aktualisierung (geringfügig) der Folien	Prof. Dr. H. Becker, Prof. Dr. C. Waller