



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG

CCCF COMPREHENSIVE CANCER CENTER FREIBURG

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

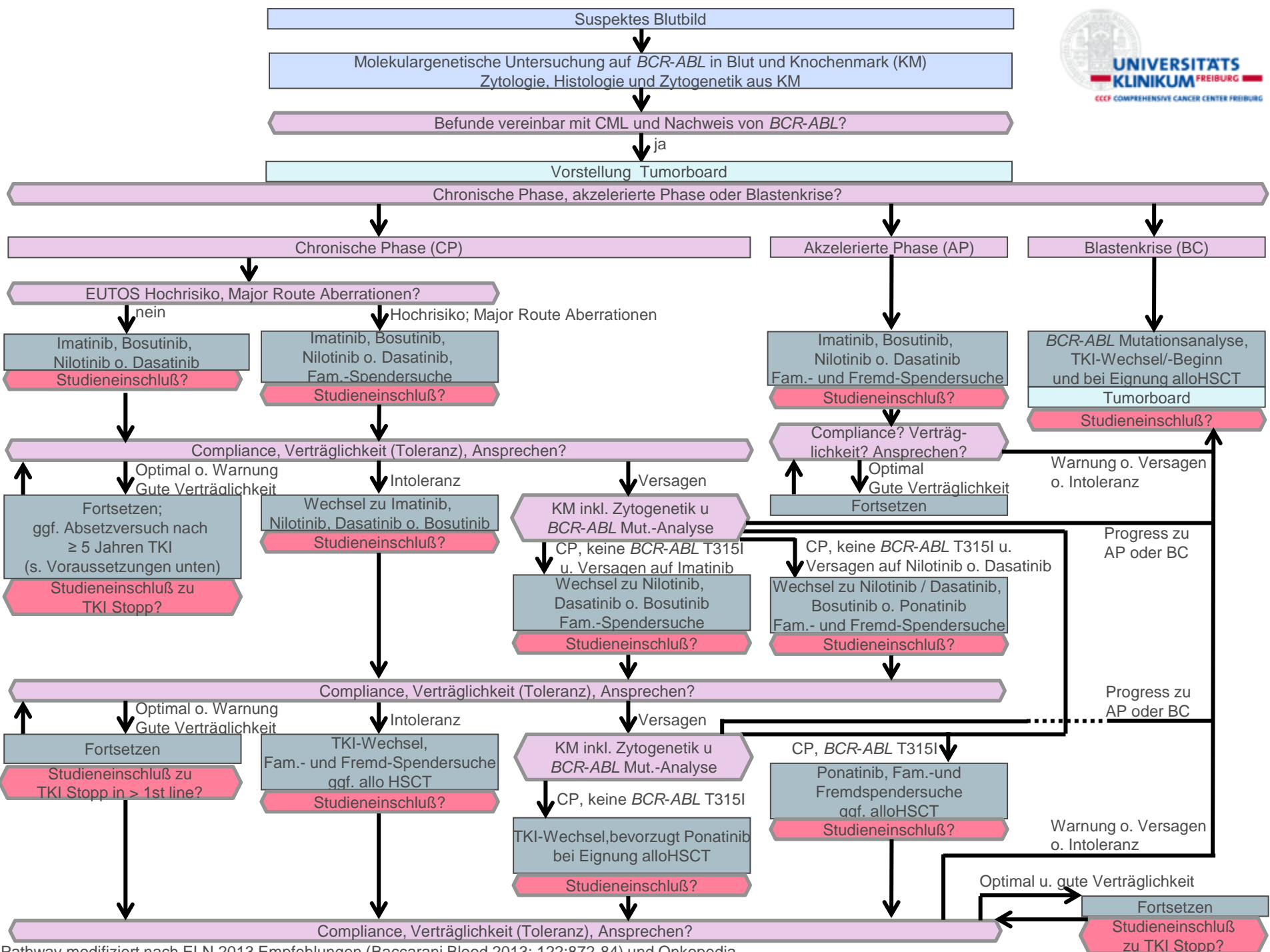
Verantwortlich: PD Dr. Heiko Becker,

Prof. Dr. Cornelius Waller

Freigabe: interdisziplinärer Qualitätszirkel

Stand 07/19, gültig bis 06/21

Version 2.2



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 lymph. Blasten Krisen 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 Promyelocyten 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)

Verlaufskontrollen des Ansprechens auf Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

- Differenzial-Blutbild alle 2 Wochen bis CHR, dann alle 3 Monate bzw. wenn klinisch indiziert
- Zytogenetik aus Knochenmark nach 3 und 6 Monaten und dann alle 6 Monate bis CCyR, dann bei V.a. TKI Resistenz oder bei unklarer Zytopenie
- Molekulargenetik aus Blut alle 3 Monate. Nach Absetzen alle 4 Wochen im 1. Halbjahr, alle 6 Wochen im 2. Halbjahr, danach alle 3 Monate
- Im Falle eines Therapieversagens oder bei Progression sollte eine Zytogenetik aus Knochenmark und eine Molekulargenetik inklusive *BCR-ABL* Mutationsanalyse erfolgen

Verantwortlich: PD Dr. Heiko Becker, Prof. Dr. Cornelius Waller

Freigabe: interdisziplinärer Qualitätszirkel, Stand 07/19, gültig bis 06/21, Version 2.2

EUTOS Score zur Vorhersage von komplettem zytogenetischem Ansprechen und Progressions-freiem Überleben

(% Basophile im peripheren Blut x 7) + (Milzgröße unter Rippenbogen in cm x 4)	
Hochrisiko	>87
Niedrigrisiko	≤87

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 x (Alter in vollständigen Jahren/10)³ +
 0,0615 x Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen +
 0,1052 x Blastenanteil im peripheren Blut +
 0,4104 x (Thrombozytenzahl/1000)-0,5

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

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 Erstlinien TKI nach ELN 2013

Monate nach Therapiestart	Optimal	Warnung	Versagen
0	-	Hochrisiko oder "major route"-Aberrationen (+8, +der(22)t(9;22)(q34;q11), i(17)(q10), +19, ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)) in Ph+ Zellen	
3	<i>BCR-ABL</i> ≤10% u/o Ph+ ≤35%	<i>BCR-ABL</i> >10% u/o Ph+ 36-95%	Keine CHR u/o Ph+ >95%
6	<i>BCR-ABL</i> <1% u/o Ph+ 0	<i>BCR-ABL</i> 1-10% u/o Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% u/o Ph+ >35%
12	<i>BCR-ABL</i> ≤0.1%	<i>BCR-ABL</i> 0.1-1 %	<i>BCR-ABL</i> >1% u/o Ph+ >0
jederzeit	<i>BCR-ABL</i> ≤0.1%	-7 oder 7q- in Ph- Zellen	Verlust von CHR, CCyR o. MMR (letzteres in 2 aufeinanderfolg. Proben), <i>BCR-ABL</i> Mutationen o. klonale Chrom.-Aberrationen in Ph+ Zellen

Einteilung des Ansprechens auf Zweitlinien TKI nach Imatinib-Versagen nach ELN 2013

Monate nach Therapiestart	Optimal	Warnung	Versagen
0	-	Hochrisiko o. keine CHR oder Verlust der CHR auf Imatinib, o. keine CyR unter Erstlinien-TKI	
3	<i>BCR-ABL</i> ≤10% u/o Ph+ <65%	<i>BCR-ABL</i> >10% u/o Ph+ 65-95%	Keine CHR oder Ph+ >95% oder neue Mutationen
6	<i>BCR-ABL</i> ≤10% u/o Ph+ <35%	Ph+ 35-65%	<i>BCR-ABL</i> >10% u/o Ph+ >65% u/o neue Mutationen
12	<i>BCR-ABL</i> <1% u/o Ph+ 0	<i>BCR-ABL</i> 1-10% u/o Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% u/o Ph+ >35% u/o neue Mutationen
jederzeit	<i>BCR-ABL</i> ≤0.1%	-7 oder 7q in Ph- Zellen oder <i>BCR-ABL</i> >0.1%	Verlust von CHR, CCyR, PCyR o. MMR (letzteres in 2 aufeinanderfolgenden Proben), neue <i>BCR-ABL</i> Mutationen o. klonale Chrom.-Aberrationen in Ph+ Zellen

Voraussetzungen zum Absetzen der TKI

1. Institutionelle Voraussetzungen

- Verfügbarkeit einer akkuraten, sensitiven und international standardisierten quantitativen PCR
- Schnelle Verfügbarkeit und unmittelbare Bewertung der PCR-Ergebnisse
- Durchführung der PCR alle 4-6 Wochen möglich, wenn erforderlich
- Strukturierte Pläne zur Intervention und Wiederbeginn der Therapie bei Anstieg der *BCR-ABL1*-Transkripte

2. Kriterien, welche einen Absetzversuch unterstützen

- Institutionelle Kriterien sind erfüllt
- Kein Hochrisiko-Score zur Diagnose
- Typische b2a2- oder b3a2-*BCR-ABL1* Transkripte, oder atypische Transkripte, welche über 4,5 log-Stufen quantifiziert werden können.
- Chronische Phase der CML
- Optimales Ansprechen auf Erstlinientherapie
- Dauer der TKI-Therapie insgesamt länger als 5 Jahre
- MR4,5 erreicht
- Dauer der tiefen molekularen Remission (MR4 oder MR4,5) kontinuierlich anhaltend über mehr als 2 Jahre, in zertifiziertem Labor standardisiert bestimmt

