

# CML

Chronische myeloische Leukämie

## Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Veronika Buxhofer-Ausch (OKL); OA Univ. Doz. Dr. Karl Aichberger (OKL)
Leitlinie geprüft von:	OA Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (OKL); OA Dr. Dieter Buchinger (SK VB); OA Dr. Dietrich Strohm (SD); Dr. Petra Hasengruber (OKL); Dr. Emine Kaynak (OKL); Prim. Univ. Prof. Dr. Andreas Petzer (OKL); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Veronika Buxhofer-Ausch Leitliniengruppe Protokoll v. 12.11.2013 Revision v. 29.11.2019

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	3
2	Diagnostik und Scoring .....	3
2.1	Diagnostik bei Erstdiagnose .....	3
2.2	Klinische Prognose-Scores .....	3
3	Behandlungsplan .....	4
3.1	Therapieempfehlungen in chronischer Phase (alle Therapielinien) .....	4
3.1.1	Monitoring des Ansprechens auf Firstline TKI .....	6
3.1.2	Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens .....	6
3.1.3	Definition des Ansprechens auf jeglichen first-line TKI .....	7
3.1.4	Definition des Ansprechens einer second-line Therapie nach Imatinibversagen.....	7
3.2	Therapieempfehlungen bei CML in Akzellerierter Phase (AP).....	8
3.3	Therapieempfehlungen bei CML in Blastenkrise (BC) .....	9
3.4	Indikationen zur Allogenen Stammzelltransplantation (inkl. Spendersuche) .....	10
4	Besondere klinische Situationen.....	11
4.1	Kriterien für ein Absetzen der TKI Therapie (TFR, Treatment free remission) .....	11
4.2	Fertilitätsberatung und Schwangerschaft.....	12
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge .....	12
6	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	12
7	Literatur/Quellenangaben .....	13
	Anhang: Chemotherapieprotokolle .....	13
	Anhang: Studienblatt (optional).....	13
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	13

## 1 Allgemeines

---

## 2 Diagnostik und Scoring

### 2.1 Diagnostik bei Erstdiagnose

- Labor mit BB und Differentialblutbild
- RT-Q-PCR aus peripherem Blut
- Knochenmark inkl. Histologie und Zytogenetik
- US Abdomen
- Dokumentation der palpatorischen Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen
- Mutationsanalyse nur bei AP (akzelerierte Phase) oder BC (Blastenkrise)

Kennzeichen der akzelerierten Phase (AP) – mindestens 1 Kriterium zutreffend:	Kennzeichen der Blastenkrise (BK) - mindestens 1 Kriterium zutreffend:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blasten in peripheren Blut oder Knochenmark 10-19% (WHO) oder 15-29 % (ELN)</li> <li>▪ &gt;20% Basophile im Blut oder Knochenmark</li> <li>▪ eine therapieunabhängige Thrombozytopenie (PLT &lt; 100 G/L)</li> <li>▪ Anstieg der Thrombozyten &gt; 1000x10<sup>9</sup> (WHO)</li> <li>▪ eine zunehmende Markfibrose oder (im Verlauf)</li> <li>▪ zunehmende Splenomegalie und Leukozytose (&gt; 10x10<sup>9</sup>)</li> <li>▪ eine zytogenetische klonale Evolution: CCA/Ph+ = clonal chromosome abnormalities in PH+ cells; Major route: +8, +Ph, i(17q); +19, -Y, +21, +17, -7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;30% (ELN) oder &gt;20% (WHO) Blasten in Blut oder Knochenmark</li> <li>▪ extramedulläre Blastzellensammlung (exklusive Leber und Milz, inklusive LN, Haut, ZNS, Knochen, Lunge)</li> </ul>

### 2.2 Klinische Prognose-Scores

#### Risikoscores

Study	Calculation	Risk definition by calculation
<b>Sokal-Score</b> <i>Sokal, Blood 1984</i>	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	Low risk: < 0.8 Intermediate risk: 0.8-1.2 High risk: >1.2
<b>Euro-Score 1</b> <i>Hasford, J Natl Cancer Inst 1998</i>	$0.666 \text{ when age } \geq 50 \text{ y} + (0.042 \times \text{spleen}) + 1.0956 \text{ when platelet count } > 1500 \times 10^9/\text{L} + (0.0584 \times \text{blast cells}) + 0.20399 \text{ when basophils } > 3\% + (0.0413 \times \text{eosinophils}) \times 100$ Spleen x 4 + basophils x 7	Low risk: ≤ 780 Intermediate risk: 781-1480 High risk: >1480
<b>EUTOS-Score 1</b> <i>Hasford, Blood 2011</i>		<b>Vorhersage einer kompletten zytogenetischen Remission (CCgR) 18 Monate nach Therapiestart</b> Low risk (≤ 87) High risk (> 87)
<b>ELTS-Score (EUTOS-long term survival score)</b> <i>Pfirschmann, Leukemia 2016 2</i>	$0.0025 \times (\text{age in completed years}/10)^3 + 0.0615 \times \text{spleen size below costal margin} + 0.1052 \times \text{blasts in peripheral blood} + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000)^{-0.5}$	Low risk (≤1,5680) Intermediate risk (>1,5680 und ≤2,2185) High risk (>2,2185)

Für die Berechnung der Scores gelten nur Werte vor Therapieeinleitung:

- Age: Alter in Jahren
- Spleen: Milz in Zentimetern unterhalb des Rippenbogens (maximaler Abstand)
- Blast cells, eosinophils, and basophils: in Prozentangabe vom Differentialblutbild

Gerade bei älteren Patienten ist der ELTS-Score dem Sokal-Score vorzuziehen.

Sokal and Euro risk score: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro\\_and\\_sokal\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html)

EUTOS risk score: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html)

ELTS-Score: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

**1** Calculation of relative risk. Bacarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.

**2** Kumulatives Risiko nach 8 Jahren an CML zu versterben: High risk: 11%, Low risk: 2%

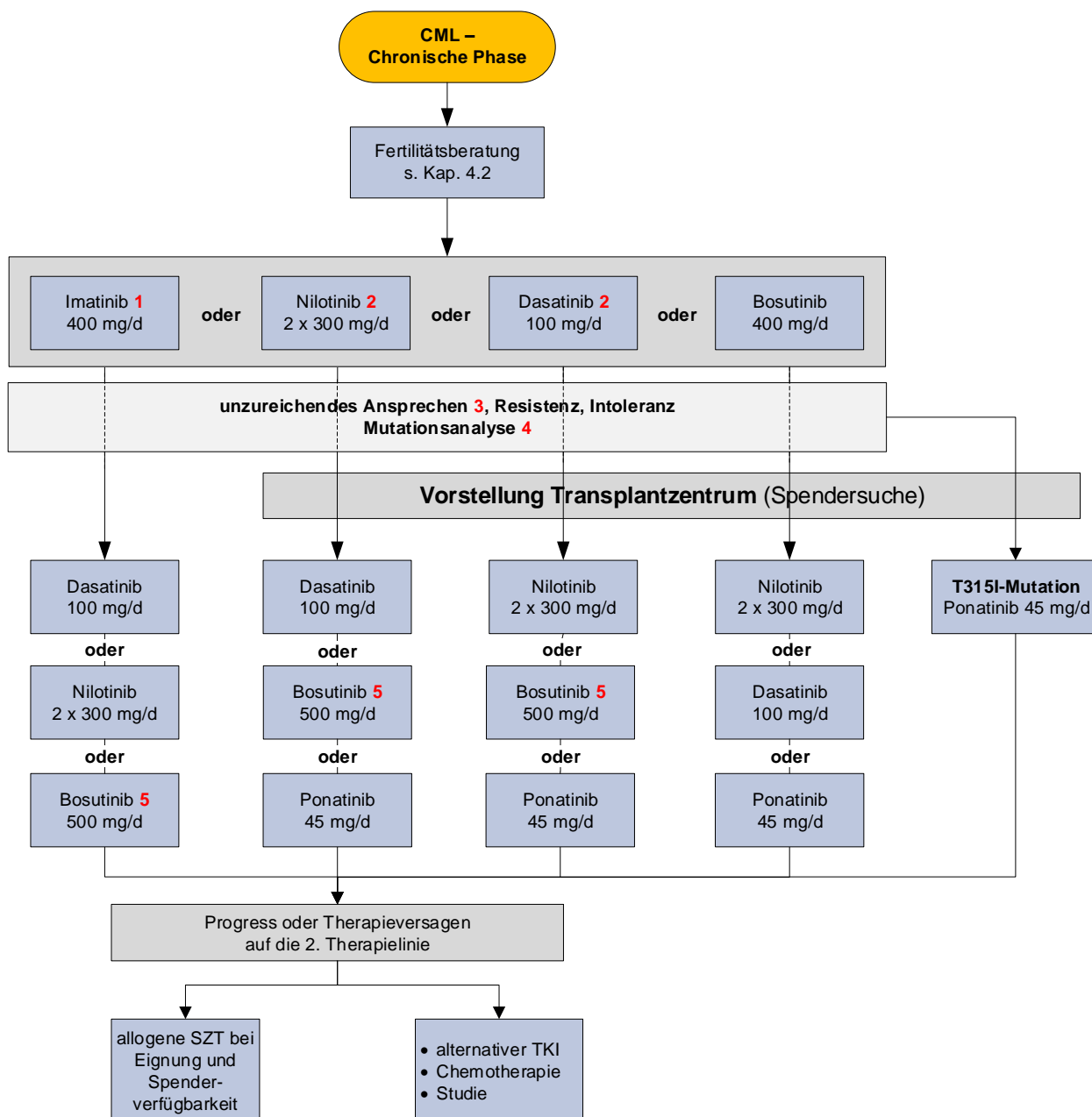
### 3 Behandlungsplan

#### 3.1 Therapieempfehlungen in chronischer Phase (alle Therapielinien)

<b>Erstlinie</b>
Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib*
HLA-Typisierung des Patienten und potentieller Familienspender nur bei base-line warnings (high risk score und/oder klonale chromosomale Aberrationen)
<b>Zweitlinie bei Intoleranz der Erstlinientherapie</b>
Jeder der anderen TKIs zugelassen für Erstlinie (Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib oder Bosutinib); oder Ponatinib bei entsprechenden Mutationen *
<b>Zweitlinie, Imatinib-Versagen in der Erstlinie</b>
Dasatinib oder Nilotinib oder Bosutinib oder Ponatinib (bei entsprechenen Mutationen)
HLA-Typisierung des Patienten und potentieller Familienspender, ggf. Fremdspendersuche
<b>Zweitlinie, Nilotinib-Versagen in der Erstlinie</b>
Dasatinib oder Bosutinib oder Ponatinib (bei entsprechenen Mutationen)
HLA-Typisierung des Patienten und potentieller Familienspender, ggf. Fremdspendersuche, Allo SZT erwägen
<b>Zweitlinie, Dasatinib -Versagen in der Erstlinie</b>
Nilotinib oder Bosutinib oder Ponatinib (bei entsprechenen Mutationen)
HLA-Typisierung des Patienten und potentieller Familienspender, ggf. Fremdspendersuche, Allo SZT erwägen
<b>Drittlinien Therapie, Versagen und/oder Intoleranz unter zwei TKI's</b>
Jeder der übrigen TKI's
Allo SZT bei allen geeigneten Patienten
<b>T315I Mutation</b>
Ponatinib
HLA-Typisierung des Patienten und potentieller Familienspender, ggf. Fremdspendersuche, Allo SZT erwägen

\* siehe Flowchart

adaptiert nach Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.



- 1 Imatinibserumspiegelmessung 4 Wochen nach Start Glivec in der [Uniklinik Innsbruck](#):
  - 1 Serumröhrchen vor nächster Einnahme abnehmen (Talspiegel), gekühlt und mit Begleitschein für auswärtige Untersuchungen schicken.
  - Bei Talspiegel <1000mg/ml → Imatinib 600mg; neuerliche Kontrolle nach 12 Wochen:
    - Bei BCR-Abl IS <10%: Imatinib 600mg fortsetzen unabhängig vom Spiegel
    - Bei BCR-Abl IS >10% und Spiegel <1000mg/ml → 2G TKI oder alternativer Imatinib 800mg (Cave: Verträglichkeit)
    - Bei BCR-Abl IS >10% und Spiegel >1000mg/ml → 2G TKI
- 2 2<sup>nd</sup> Generation TKI vor allem bei Patienten mit intermediate und high-risk-EUTOS-Score und/oder Major-route Zytogenetik (siehe Kapitel Diagnostik) andenken.
- 3 Mögliche Reaktionen auf Warnzeichen in der chronischen Phase:
  - (1) Adhärenz prüfen
  - (2) Fortsetzen der Therapie
  - (3) Dosissteigerung des TKI
  - (4) Alternativer TKI (Mutationen beachten)
- 4 Mutationsanalyse: [Labor für Molekularbiologie und Tumorzytogenetik](#) OKL BHS
- 5 Startdosis 300-400 mg

### 3.1.1 Monitoring des Ansprechens auf Firstline TKI

Baccarani M et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.

Monitoring des Ansprechens auf Firstline TKI	
<b>Hämatologisch</b>	Zum Diagnosezeitpunkt, dann alle 2 Wochen bis zur Bestätigung der CHR, dann mindestens alle 3 Monate, oder wie klinisch erforderlich.
<b>Zytogenetisch</b> (konventionell aus Knochenmark)	Zur Diagnose, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten, alle 6 Monate bis zum Erreichen und Bestätigung der CCyR. Immer bei V.a. TKI-Resistenz (nicht Erreichen oder Verlust einer MMR), sowie bei unklarer Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie.
<b>Molekular (RT-Q-PCR)</b>	Zur Diagnose: Qualitative Bestimmung des dominierenden BCR-ABL-Transkripttyps, alle 3 Monate bis zum Erreichen und der Bestätigung der MMR, danach alle 3-6 Monate
<b>Mutationsanalyse</b>	Bei Diagnose in AP oder BC, ansonsten bei suboptimalem Ansprechen oder TKI-Versagen, 5-10fachen BCR-ABL-Anstieg, Progression in AP/BC, Verlust des hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens, stets vor Wechsel des TKI.

### 3.1.2 Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens

Baccarani M, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.

Hämatologisch	
Komplett (CHR)	Leukozyten <10 G/l
	Basophile <5%
	Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differentialblutbild
	Thrombozyten <450 G/l
	Milz nicht tastbar
Zytogenetisch *	
Komplett (CCyR)	Keine Ph+ Metaphasen
Partiell (PCyR)	1- 35% Ph+ Metaphasen
Minor (mCyR)	36-65% Ph+ Metaphasen
Minimal (minCyR)	66-95% Ph+ Metaphasen
None (kein CyR)	> 95% Ph+ Metaphasen
Molekular **	
Major (MMR) = MR 3.0	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,1\%$ nach dem internationalen Standard
Major (MMR) = MR 4.0	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,01\%$ nach dem internationalen Standard
Major (MMR) = MR 4.5	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,0032\%$ nach dem internationalen Standard
Major (MMR) = MR 5.0	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen $\leq 0,001\%$ nach dem internationalen Standard

\* PCyR und CCyR bilden gemeinsam das majore zytogenetische Ansprechen (MCyR)

\*\* Für eine standardisierte Bestimmung des molekularen Ansprechens wird ein Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um das Ergebnis nach dem internationalen Standard ausdrücken zu können.

deep molecular remission „dMR“

### 3.1.3 Definition des Ansprechens auf jeglichen first-line TKI

Baccarani M, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.

Zeit nach Beginn der TKI-Therapie (Monate)	Ansprechen		
	Optimal	Warnzeichen	Therapieversagen
0	-	High risk score oder klonale chromosomale Aberrationen (major route)	-
3	BCR-ABL $\leq$ 10% oder/und Ph+ $\leq$ 35%	BCR-ABL > 10% oder /und Ph+ 36-95%	Keine CHR oder/und Ph+ > 95%
6	BCR-ABL $\leq$ 1% oder/und Ph+ 0% (CCyR)	BCR-ABL 1-10% oder /und Ph+ 1-35% (PCyR)	BCR-ABL > 10%/und oder Ph+ > 35%
12	BCR-ABL $\leq$ 0,1% (MMR)	BCR-ABL 0,1% -1%	BCR-ABL > 1% oder Ph+ $\geq$ 1%
Jeder Zeitpunkt	BCR-ABL $\leq$ 0,1% (MMR) oder tiefer	klonale chromosomale Aberrationen in Ph negativen (Ph-) Zellen (-7,7q-)	Verlust der CHR, Verlust der CCyR, Verlust der MMR, Klonale chromosomale Aberrationen (major route), Auftreten von BCR-ABL-Mutationen

### 3.1.4 Definition des Ansprechens einer second-line Therapie nach Imatinibversagen

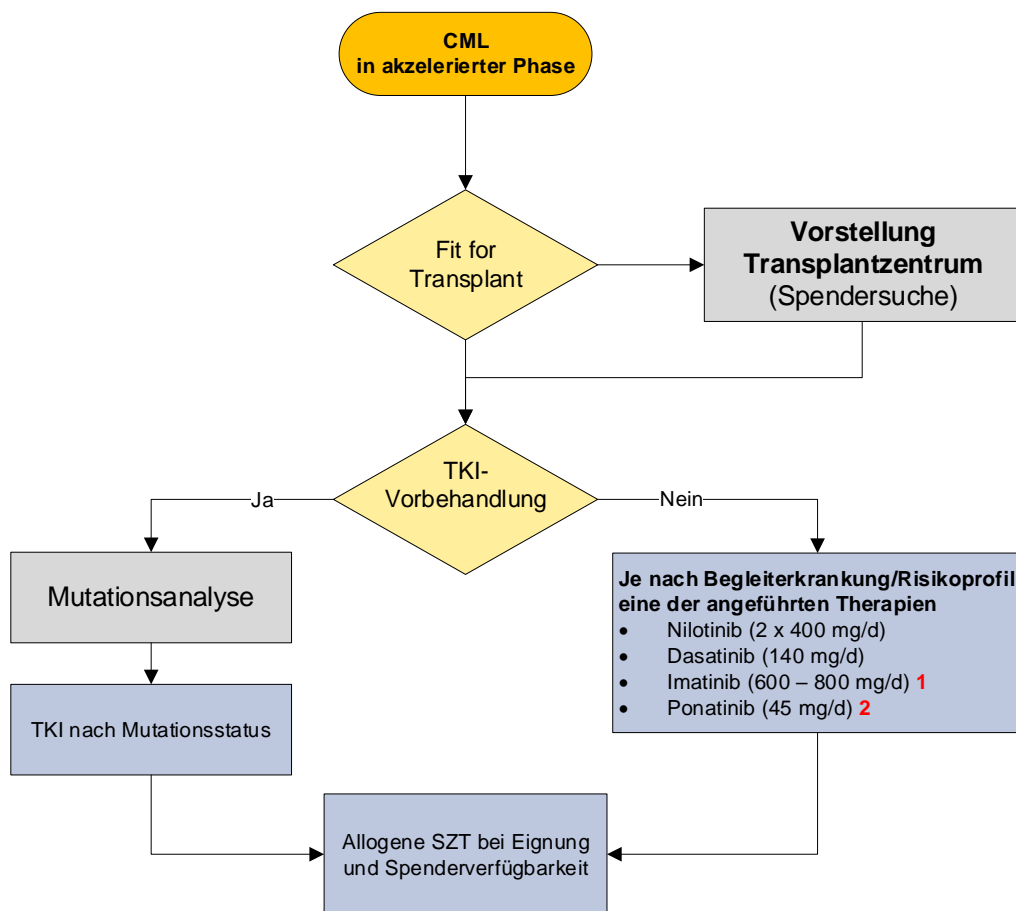
Baccarani M, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.

Zeit nach Beginn der Imatinib-Therapie (Monate)	Ansprechen		
	Optimal	Warnzeichen	Therapieversagen
0	-	Keine CHR oder Verlust der CHR oder keine CCyR unter first-line TKI oder high risk score	-
3	BCR-ABL $\leq$ 10% oder Ph+ < 65%	Ph+ 65-95% und/oder BCR-ABL >10%	Keine CHR oder Ph+ > 95% oder neue Mutationen
6	BCR-ABL $\leq$ 10% oder Ph+ $\leq$ 35% (MCyR)	Ph+ 35-65%	BCR-ABL > 10% oder Ph+ > 65% oder neue Mutationen
12	BCR-ABL $\leq$ 1% oder Ph+ 0% (CCyR)	BCR-ABL 1-10% oder Ph+ 1-35% (PCyR)	BCR-ABL > 10% oder Ph+ > 35% oder neue Mutationen
Jeder Zeitpunkt	BCR-ABL $\leq$ 0,1% (MMR) oder tiefer	klonale chromosomale Aberrationen in Ph- negativen Zellen (-7,7q-)	Verlust der CHR oder Verlust der CCyR, neue Mutationen, Verlust der MMR, klonale chromosomale Aberrationen (major route)

Legende:

- CHR komplette hämatologische Remission
- CCyR komplette zytogenetische Remission
- MMR majorer (guter) molekularer Response
- IS internationaler Standard
- PCyR partieller zytogenetischer Response

### 3.2 Therapieempfehlungen bei CML in Akzellerierter Phase (AP)

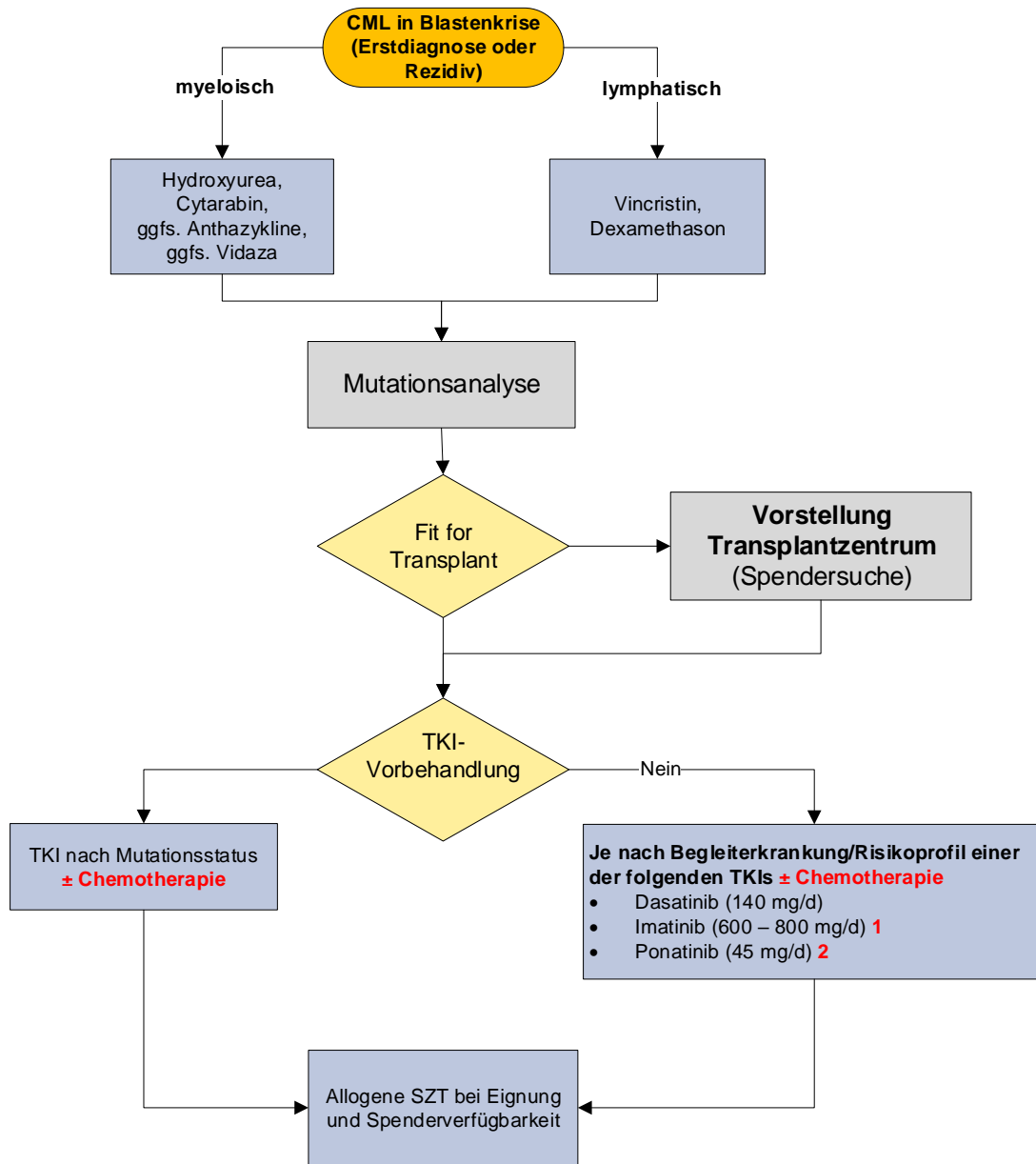


**1** Nur bei Kontraindikation gegen einen 2nd-generation-TKI

**2** bei entsprechenden Mutationen



### 3.3 Therapieempfehlungen bei CML in Blastenkrise (BC)



- 1** Nur bei Kontraindikation gegen einen 2nd-generation-TKI  
**2** bei entsprechenden Mutationen

### 3.4 Indikationen zur Allogenen Stammzelltransplantation (inkl. Spendersuche)

Teil 1: Spendersuche (Familienspender, Fremdspender)	
Zur Diagnose (initial)	- Bei Patienten in AP oder BC
	- Bei Kindern und Jugendlichen < 20 Jahre
	- Bei Patienten mit zytogenetischen Zusatzaberrationen
Bei TKI-Versagen	- Kritische Mutationen (T315I) - Bei Progress in AP oder BC - Bei Versagen nach zumindest eines 2G-TKI

Teil 2 – Durchführung einer allo-SZT	
Nach Diagnose (initial)	- Bei Patienten mit AP oder BC Vorbehandlung mit TKI empfohlen (2G-TKI)
Imatinib-Versagen	- Bei Patienten nach Progress in AP oder BC (Vorbehandlung mit second-generation TKI empfohlen) und bei Patienten mit T315I-Mutation
Versagen nach zweiter TKI-Linie	- Alle geeigneten Patienten

**4 Besondere klinische Situationen**

**4.1 Kriterien für ein Absetzen der TKI Therapie (TFR, Treatment free remission)**

Kriterium	Grün	Gelb	Rot
Sokal Score zur Diagnose	Kein hohes Risiko	Hohes Risiko	-
Bcr-Abl Transcripte zur Diagnose	Typische B2A2 oder B3A2 (e13a2 oder e14a2)	Atypische, aber gut quantifizierbar	Atypische, nicht quantifizierbar
CML Verlauf	Nur chronische Phase	Resistenz oder KD (kinase domain) Mutation	Frühere AP (akzellerierte Phase) oder BC (Blastenkrise)
Ansprechen auf Erstlinien TKI (ELN Kriterien)	Optimal	Warning	Failure
Dauer der gesamten TKI-Therapie	≥ 5 Jahre bei Imatinib ≥ 3 Jahre bei 2nd GEN-TKI	≥ 3 Jahre	< 3 Jahre
Tiefe des molekularen Response	mind. MR 4.0	MR 4.0	Keine MR 4.0
Dauer des tiefen molekularen Ansprechens	> 2 Jahre	1-2 Jahre	< 1 Jahr

<b>Alle grünen Kriterien erfüllt:</b>	Absetzversuch gerechtfertigt
<b>≥ 1 gelbes Kriterium:</b>	Absetzversuch nur bei hoher Priorität (Toxizität, geplante Schwangerschaft)
<b>≥ 1 rotes Kriterium:</b>	Absetzversuch nicht empfohlen

adaptiert nach Hughes & Ross, Blood 2016.

**Monitoring von BCR-Abl nach Absetzen:**

Monate 1-6: monatlich  
Monate 7-12: 6-wöchentlich  
ab Monat 13: 3-monatlich

**Wiederbeginn der TKI-Therapie:**

Bei Verlust von MR 3.0 (MMR) mit einmaliger kurzfristiger Bestätigung

## 4.2 Fertilitätsberatung und Schwangerschaft

### Fertilität

Mit männlichen Patienten sollte bei Erstdiagnose die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien diskutiert werden.

Fertilitätsberatung vor Einleitung einer TKI-Therapie bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch bzgl. Kryokonservierung von Ovarialgewebe: Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.

Kontakt: Kepler-Universitätsklinikum, Kinderwunschzentrum, Tel.: +43 (0)5 7680 84 – 24630

### Schwangerschaft

Von einer Schwangerschaft ist unter der TKI-Therapie wegen des teratogenen Risikos abzuraten. Deshalb sind für Patientinnen mit Kinderwunsch individuelle Maßnahmen erforderlich, um die erreichte Remission während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI zu erhalten. Eine Therapieunterbrechung ist nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem BCR-ABL-Spiegel  $<0,01\%$  (MMR4) zu empfehlen. In Fällen mit einem BCR-ABL Spiegel von  $0,01-0,1\%$  sollte die Therapie zunächst intensiviert werden (Wechsel auf 2ndG TKI), um diesen Grenzwert zu unterschreiten. Bei einer stabilen Situation über 3-6 Monate ist die Remissionserhaltung über eine 9-monatige Schwangerschaft wahrscheinlich. Falls notwendig kann IFN in einer Dosis von  $3 \times 3$  Mio IE/Woche während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Es gibt aber vereinzelt positive Fallberichte bei Patienten mit pegyliertem Interferon bei myeloproliferativen Erkrankungen (*Ellis & Mills, Internataional Medicine Journal 2015; Beauverd et al. Haematologica 2015*). Es empfiehlt sich die Rücksprache mit einem Zentrum.

## 5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

---

## 6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Qualitätsparameter:

- Hämatologischer,
- zytogentischer und
- molekularer Response (siehe Kap. 3.1.2)

**7 Literatur/Quellenangaben**

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNET recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.

Beauverd et al. *Haematologica* 2015.

Bhandari A, Rolan K, Shah BK, Management of Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy: *Anticancer Research* 35:1-12(2015).

Ellis & Mills, *International Medicine Journal* 2015.

Hughes TP, Ross DM, Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML: *Blood* 2016 Jul 7;128(1):17-23.

Cortes JE et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial, *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(3):231-237.

Pfirschmann M et al., Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia, *Leukemia* volume 30, pages 48–56 (2016).

**Anhang: Chemotherapieprotokolle**

---

**Anhang: Studienblatt (optional)**

---

**Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)**

---