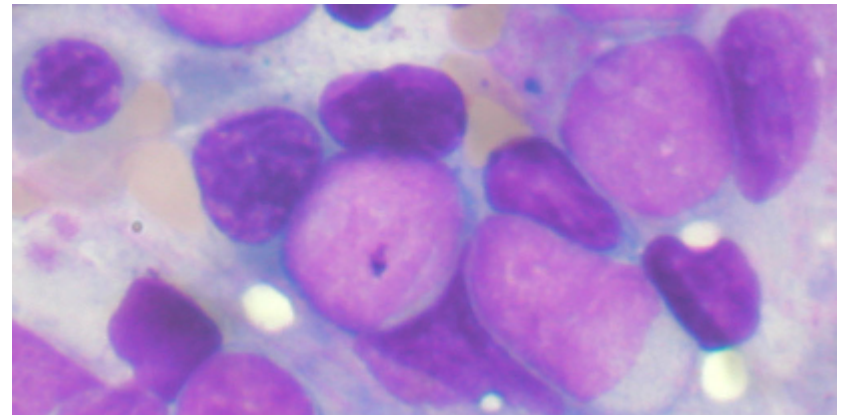


Akut Myeloisk Leukemi

Hege Garelius (Lars Möllgård)

Sektionen för Hematologi och Koagulation

Sahlgrenska Universitetssjukhuset



2019-09-07

AML-diagnosen

- $\geq 20\%$ myeloiska leukemiceller (blaster) i blod eller benmärg.
- Vid vissa genetiska förändringar kan andelen vara lägre

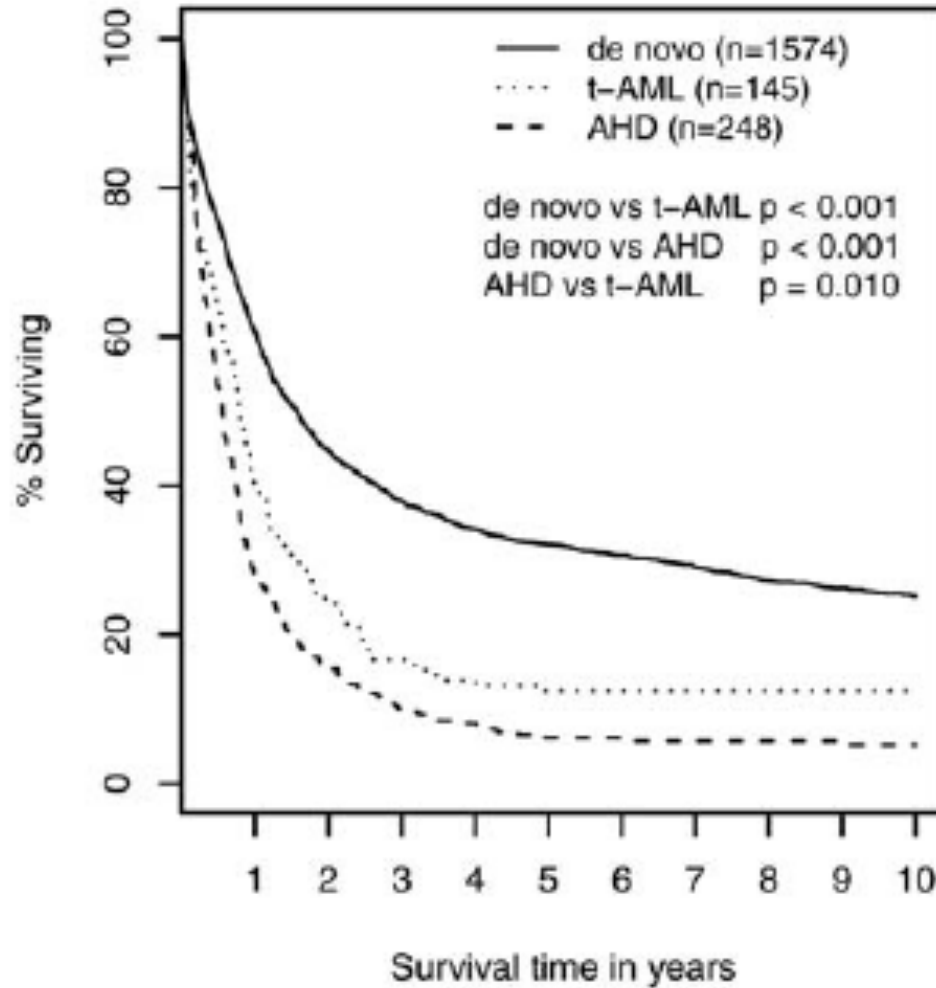
de novo AML och Sekundär AML

- Primärt insjuknande utan utlösande orsak = de novo AML
- Sekundär AML 1/4 av patienterna
 - Annan tidigare hematologisk sjukdom (s-AML)
 - Myelodysplastiskt syndrom (MDS)
 - Myeloproliferativa sjukdomar (ex PV, ET)
 - Tidigare cytostatikabehandling (t-AML)
- Andra orsaker, ärftlighet

Misstanke om ärftlig leukemisjukdom

- Förekommer fall av AML med viss ärftlighet
- Ofta andra familjemedlemmar med blodsjukdom
- Kan ha specifika genetiska förändringar
- Remitteras till klinisk genetik

Survival, intensive treatment all ages

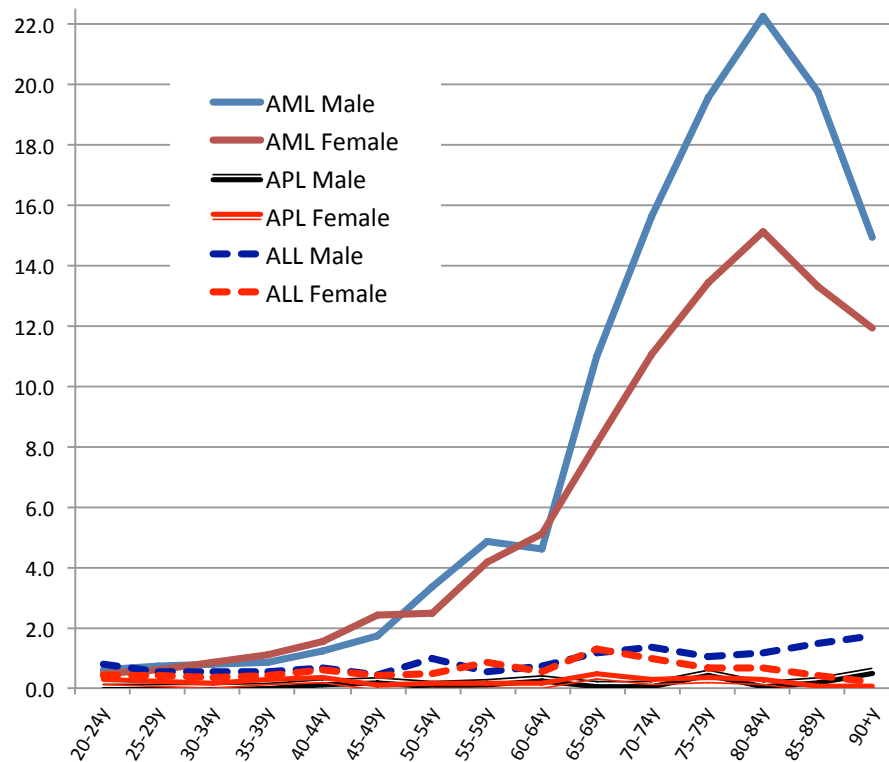


Förekomst

- Totalt 350 vuxna med AML per år i Sverige
- Incidens 3-4 per 100.000 invånare och år
- Medianålder vid insjuknande 71 år
- Fler män än kvinnor i högre åldrar

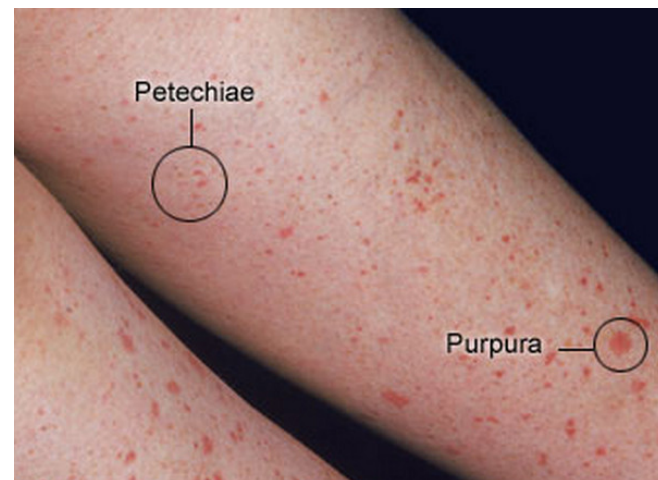
Förekomst av AML och ALL hos vuxna

Antal nyinsjuknade patienter per 100.000 invånare och år



Symtom

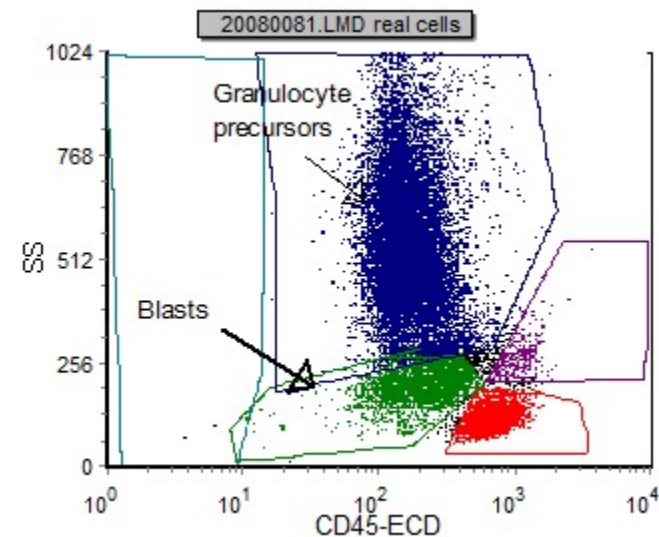
- Oftast måttliga ospecifika symtom 2-3 veckor innan diagnos
- Symtom pga grad av låga blodvärden
- Trötthet, blödningsymtom, infektioner
- Sällan förstörade lymfkörtlar eller mjälte
- Ibland allvarlig bild med t ex svår infektion
- Skall alltid remitteras akut till hematologisk enhet



Utredning

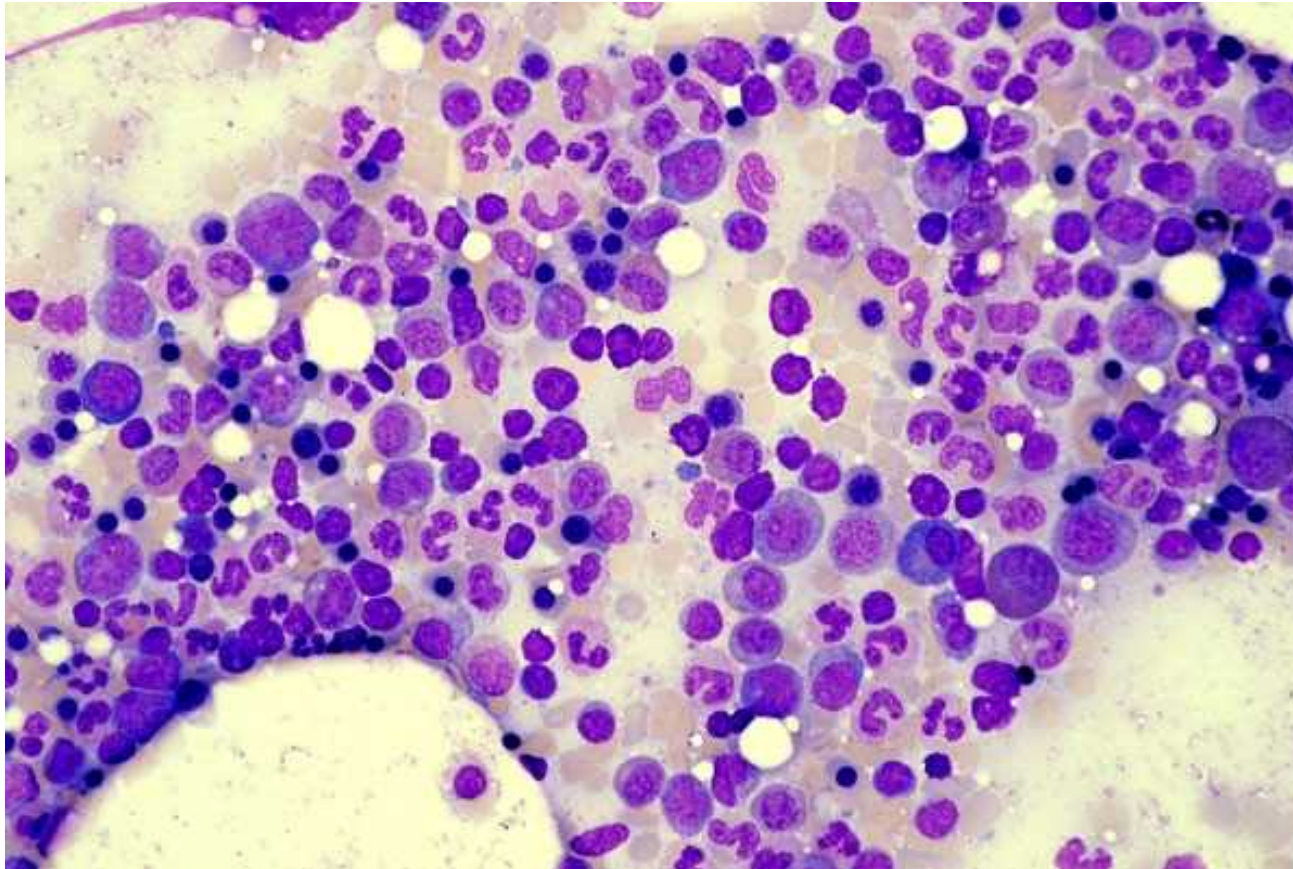
- Blodstatus
 - Ofta anemi
 - Ofta trombocytopeni
 - Leukocyter kan vara både låga och höga

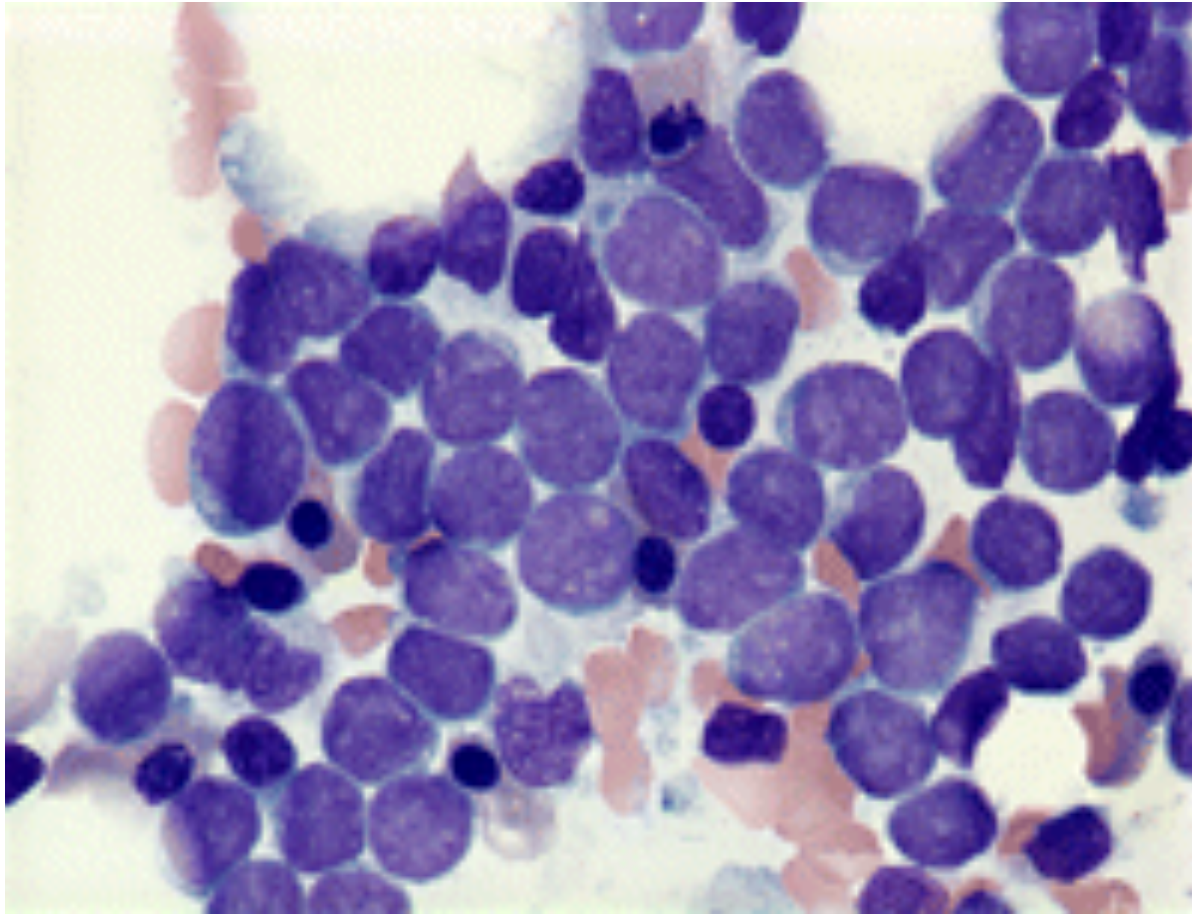
- Benmärgsaspirat
 - Morfologi
 - Cytokemi
 - FACS
 - Kromosomanalys, genetiska analyser
 - NGS (Next Generation Sequencing)

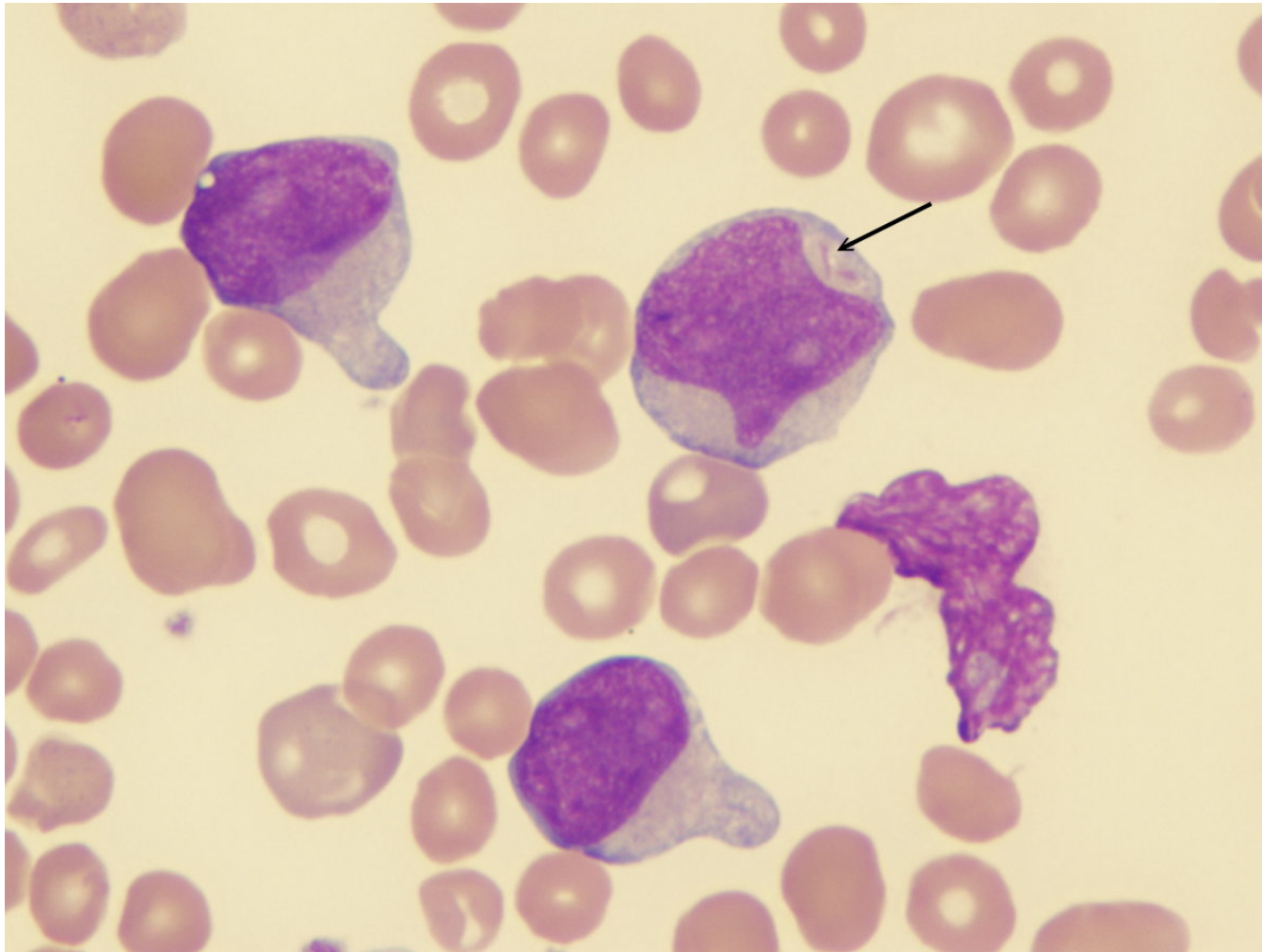


} för diagnos

} för prognos







Klassifikation av AML enligt WHO 2016

AML med specifika genetiska aberrationer

- t(8;21)
- inv(16)
- t(15;17), Akut Promyelocytleukemi (FAB M3)
- t(9;11)
- t(6;9)
- Inv(3)
- t(1;22)
- AML med mutation av NPM1
- AML med biallelisk mutation av CEBPA
- Provisorisk: AML med BCR-ABL1
- Provisorisk: AML med muterad RUNX1

AML relaterad till myelodysplasier

- Transformation av tidigare MDS eller MDS/MPD och/eller förekomst av dysplasier i >50% av celler i minst 2 linjer och/eller "MDS-liknande cytogenetik"

Terapirelaterad AML (AML-T)

Myelosarkom

Myeloid proliferation vid Downs syndrom

Övriga AML

- Akut myeloblastleukemi med minimal differentiering (FAB M0)
- Akut myeloblastleukemi utan utmognad (FAB M1)
- Akut myeloblastleukemi med utmognad (FAB M2)
- Akut myelomonocytleukemi (FAB M4)
- Akut monoblast- och akut monocytleukemi (FAB M5)
- Akut erytroid leukemi (FAB M6)
- Akut megakaryoblastleukemi (FAB M7)
- Akut basofil leukemi
- Akut panmyelos med myelofibros

Blastisk plasmacytoid dendritisk cellneoplasi

Akuta leukemier med oviss linjetillhörighet

Prognostiska faktorer och riskgruppering

- Cytogenetik
- Mutationsanalyser (inkl NGS)
- Svar på behandling (respons)
- Sekundär leukemi
- Syftet med riskvärderingen:
 - Hos yngre för att ta ställning till allogen SCT
 - Hos äldre för att begränsa eller avstå från behandling



t(15;17)

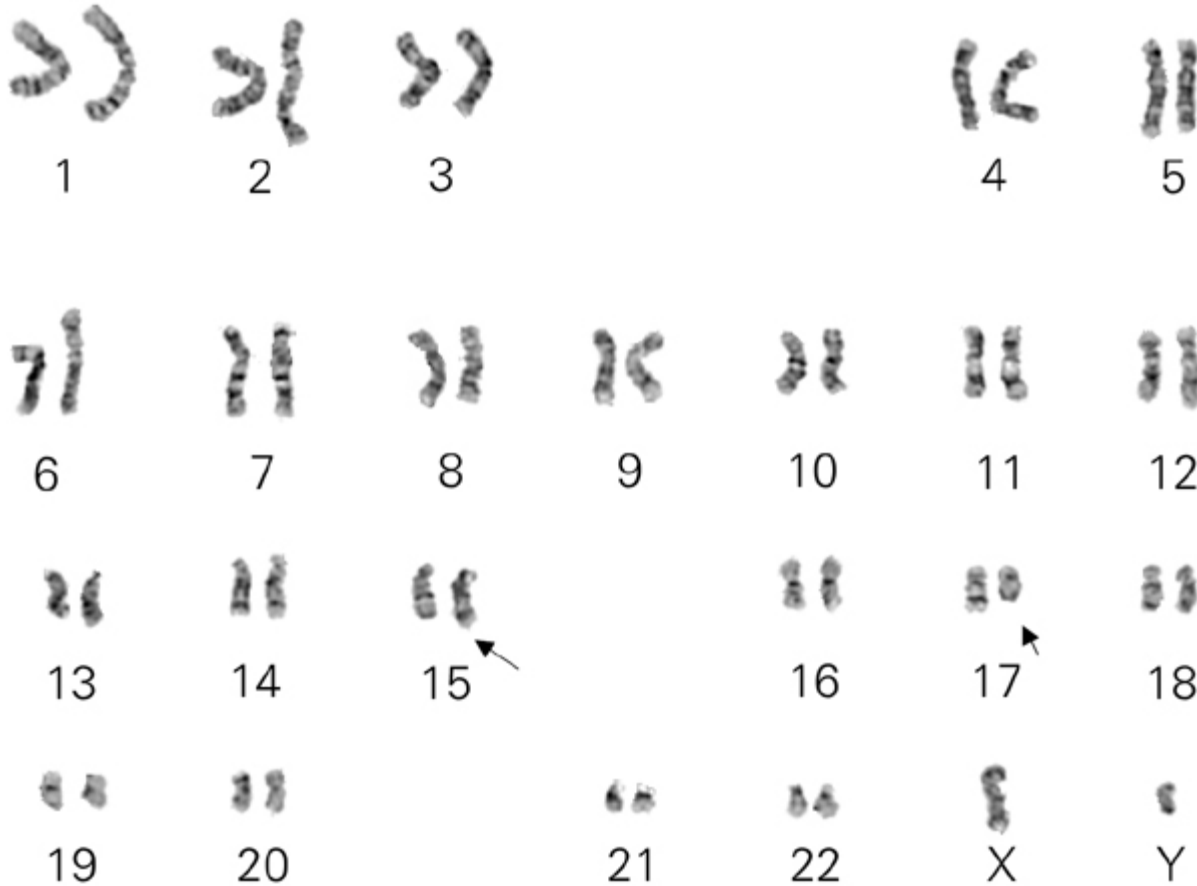


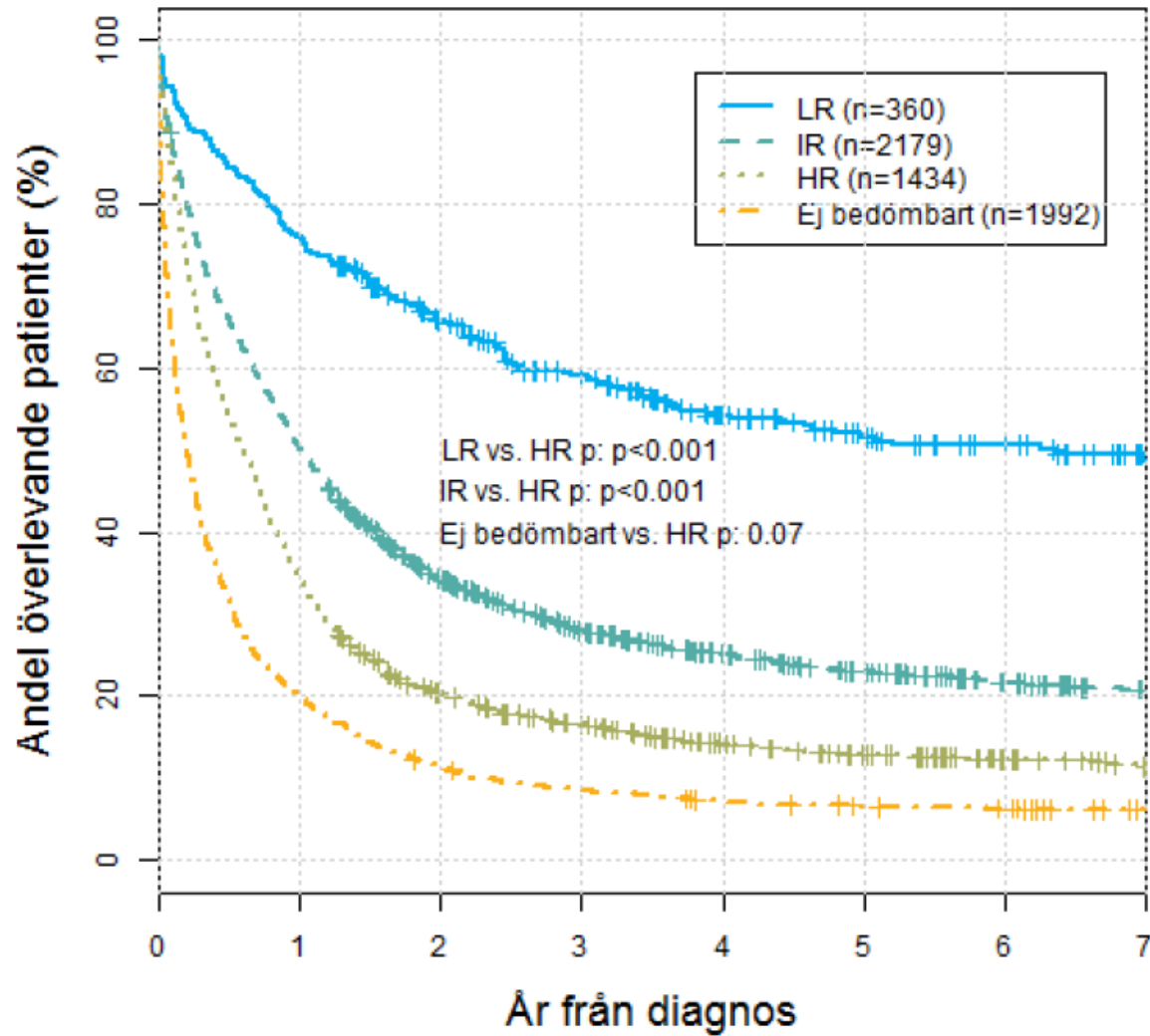
Table 5. 2017 ELN risk stratification by genetics

	Risk category*	Genetic abnormality
Lågrisk	Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} † Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Mellanrisk	Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} † Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Högrisk	Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotypell Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} † Mutated <i>RUNX1</i> ¶ Mutated <i>ASXL1</i> ¶ Mutated <i>TP53</i> #

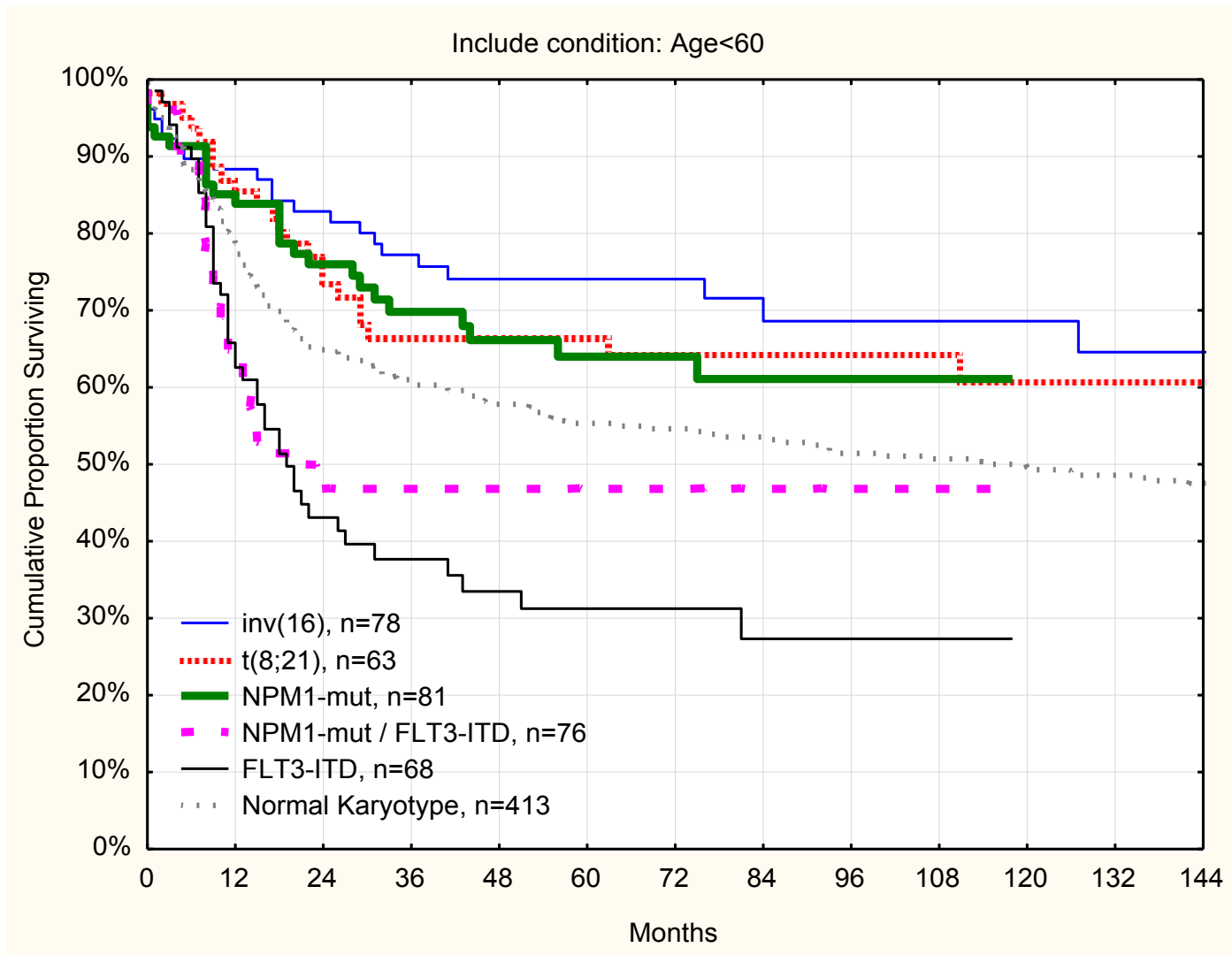
Dåligt svar på behandlingen - en riskfaktor

- >15 procent blaster i benmärgen 3-4 veckor efter 1:a kuren
- >2 kurer har krävts för att uppnå CR
- Mätbar kvarvarande sjukdom (MRD)

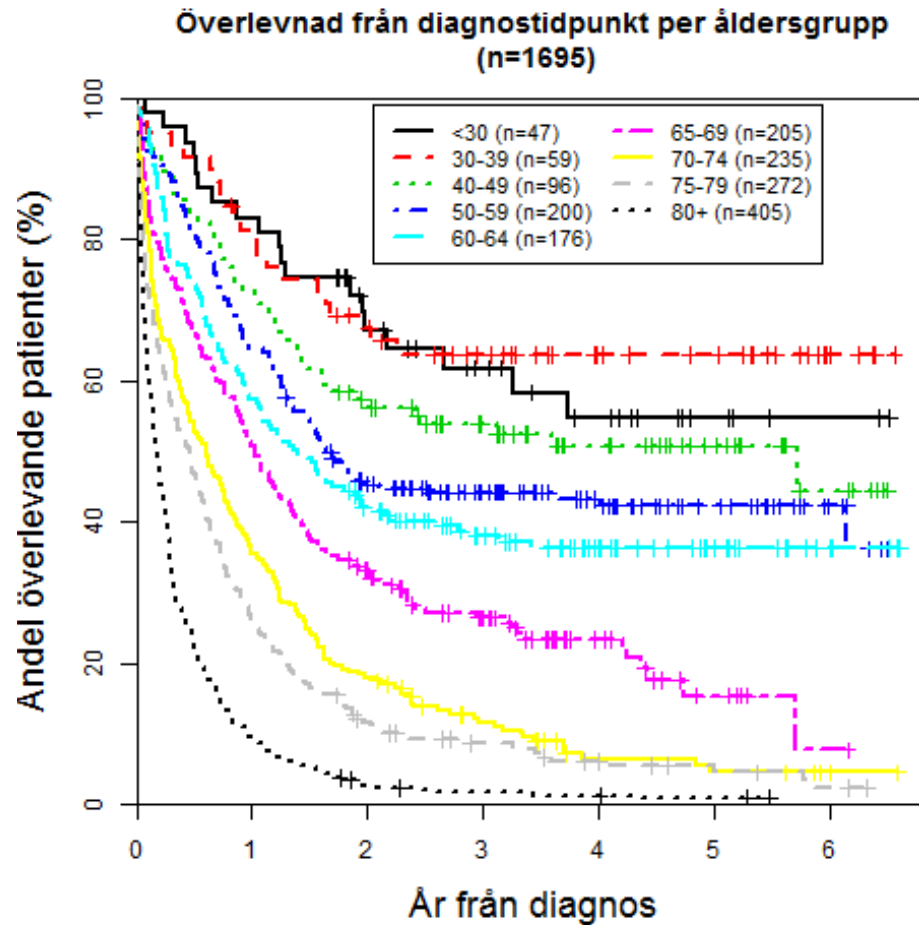
**AML: Observerad överlevnad efter diagnos per riskgrupp
diagnosår 1997-2014 (n=5965)**



Genetisk riskgrupp och överlevnad <60 år



Ålder har stor betydelse för överlevnad



Behandling

- Intensiv cytostatikabehandling
- I vissa undergrupper tillägg av specialläkemedel
- Standardbehandling = 4 kurer
- Allogen stamcellstransplantation

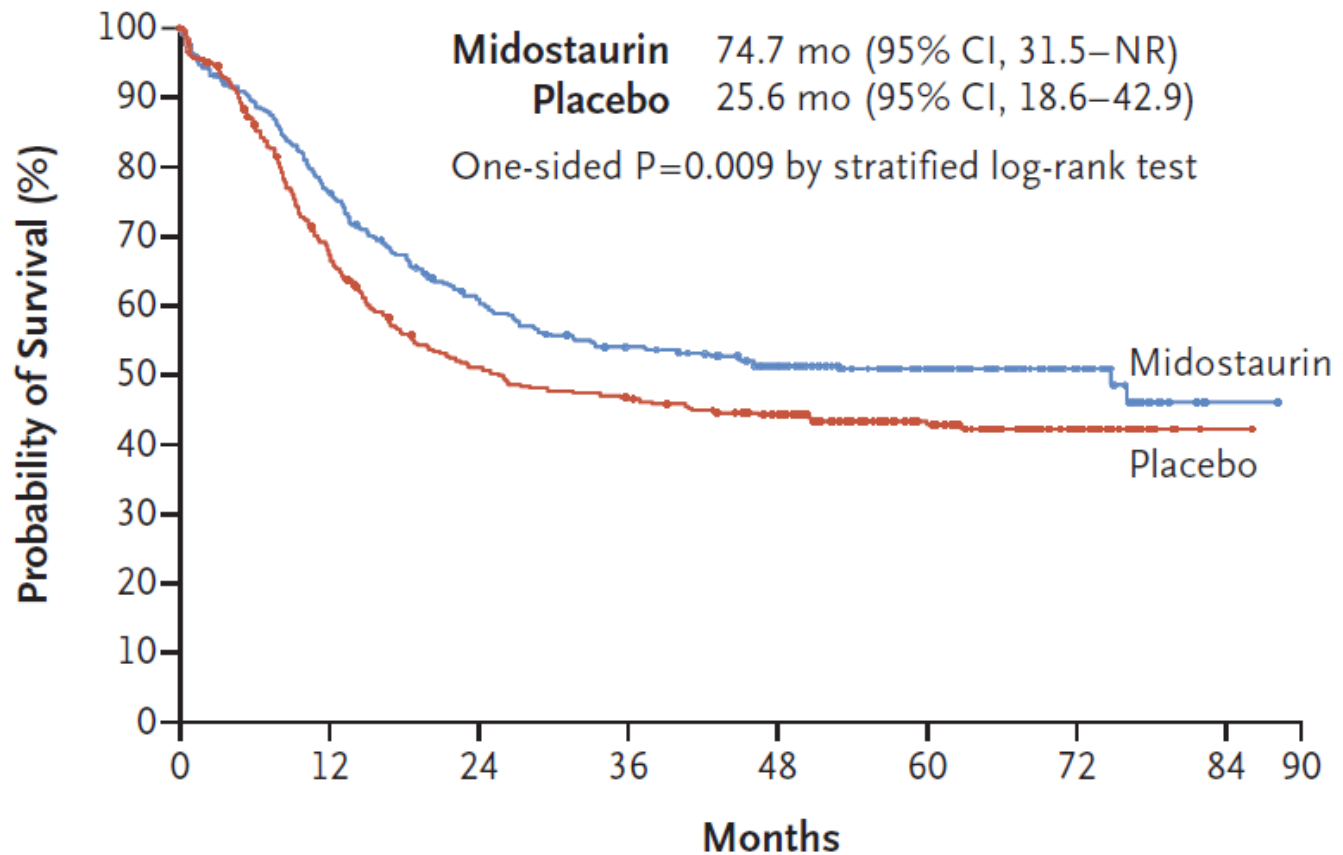
Intensiv cytostatikabehandling

- Kombination av cytosinarabinosid (ara-C) och daunorubicin
- Man har inte kunnat visat bättre effekt med tillägg av andra cytostatika
- Ges upp till 80 års ålder



Midostaurin (Rydapt) vid FLT3 positiv AML

Median Overall Survival



Gemtuzumab Ozogamizin (Mylotarg) vid CBF

- CD33-antikropp + caliciamicin
- En dos läggs till dag 1 i första kuren.

Inför och under behandling

- Efter diagnos startas i regel behandling inom 1-2 dygn.
- Snar start särskilt viktig vid höga vita blodkroppar
- Central infart (CVK)
- Intravenös vätska
- Läkemedel för att skydda njurarna
- Läkemedel mot illamående



Biverkningar av behandling

- Kraftigt påverkan på benmärgen
- Behov av blod och trombocyttransfusioner
- 1-2 veckors med mycket låga värden
 - Förebyggande infektionsbehandling
 - Risk för sepsis med bakterier och svamp som kräver intensiv och bred antibiotikabehandling
- Återhämtning 3-4 veckor efter kurstart
- Nytt benmärgsprov för att se behandlingsseffekt



Komplett remission (CR) och MRD

- Uppnås i regel efter 1-2 induktioner
- Benmärg visar <5% blaster
- Blodvärden återhämtar sig
- Mätbar kvarvarande sjukdom (MRD)
- Om CR ej uppnås efter 1-2 behandlingar
 - Överväg palliativ behandling hos äldre
 - Byt induktionsbehandling och överväg SCT hos yngre



Andel kompletta remissioner (CR)

Ålder	de novo	sekundär
16-55	80%	45%
65-65	71%	48%
66-75	58%	39%
76-89	41%	36%
Totalt	66%	42%

Fortsatt behandling efter komplett remission

- Efter uppnådd CR ges ytterligare 1-3 behandlingar.
- Ges för att komma åt ev kvarvarande leukemi
- Nästa kur startas så fort benmärgen hämtat sig och ev infektioner är under kontroll

Allogen Stamcellstransplantation

- Stamceller från syskon eller obesläktad donator
- Patienter upp till ca 70 år med mellanrisk eller högrisk
- Graft versus Leukemia effekt (GVL)
- Graft versus Host komplikationer (GVHD)
- Behandlingsrelaterade komplikationer
- Reducerad konditionering → Äldre kan behandlas

Behandling med azacitidin (Vidaza)

- För patienter som inte klarar av eller inte svarar på intensiv behandling.
- Ges subkutant i 5 dagar.
- Kan ges i öppenvård
- Utvärdering efter 3-6 behandlingar
- Behandlingen tills patienten inte har någon effekt av behandlingen

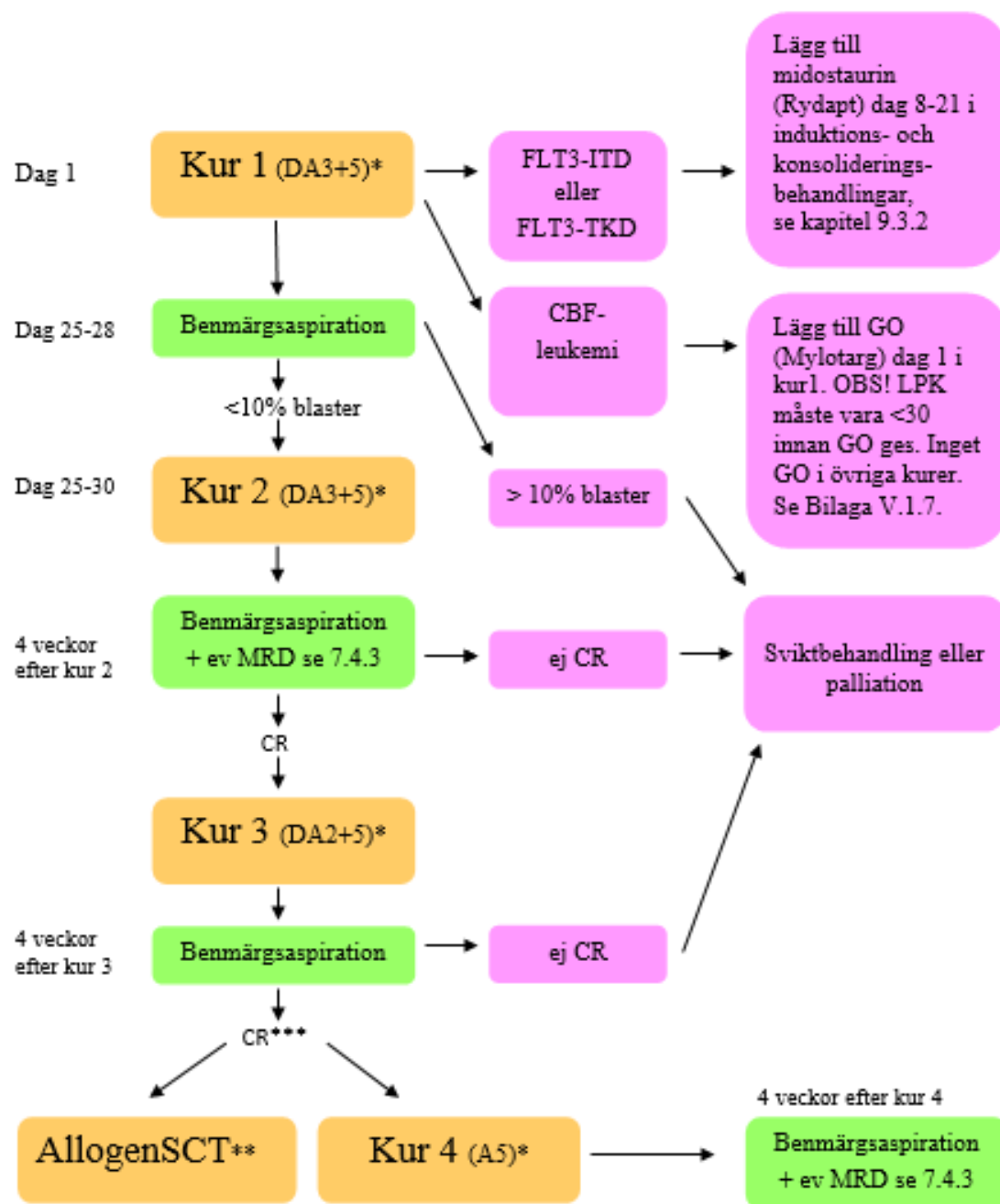
Återfall

- Sjukdomen mer svårbehandlad
- Om återfall efter >1 år kan samma behandling ges
- Tidiga återfall (<1 år) har sämre prognos
- I regel behövs allogen stamcellstransplantation
- Nya behandlingskombinationer ges

Akut myeloisk leukemi (AML)

Nationellt vårdprogram

2019-04-29 Version: 4.1



*Kur före CR=induktion, kur efter CR=konsolidering. **Allo kan göras även efter kur 4.

***Hos äldre med intermediär- eller högriskcytogenetik ges maximalt 2 konsolideringar.

Palliativ behandling

- Blodtransfusioner
- Lågdos cytostatika
- Infektionsbehandling

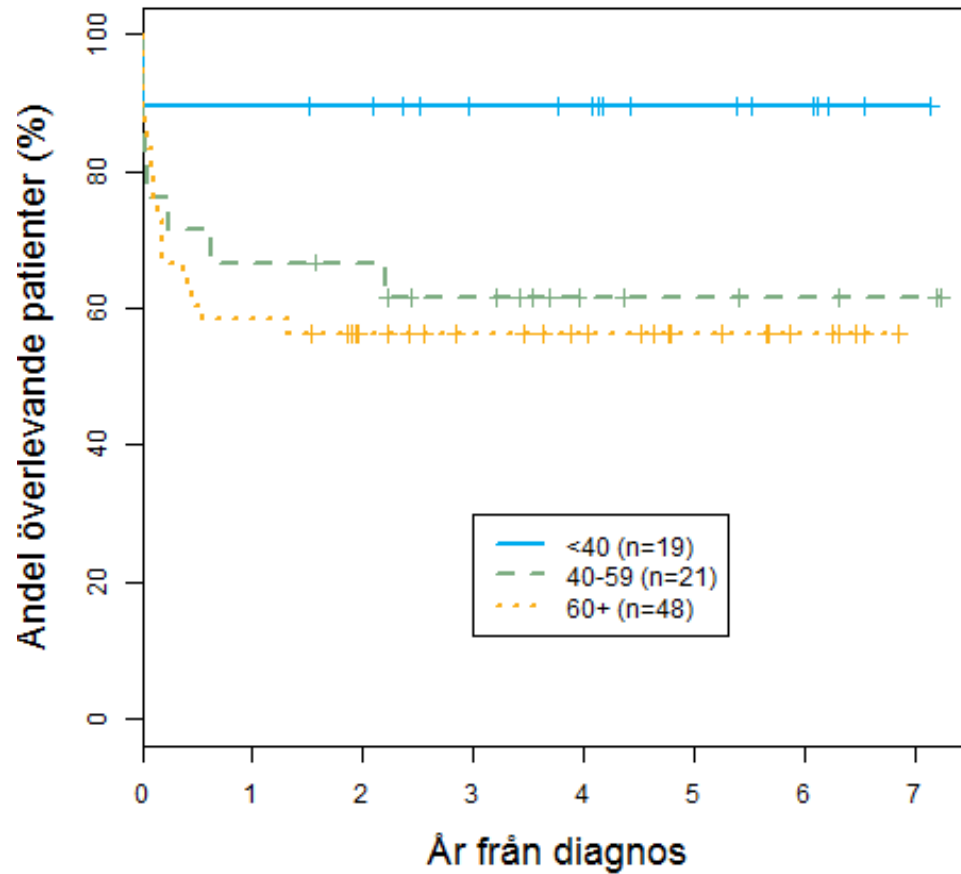


Akut Promyelocytileukemi (APL)

- Mycket ovanlig och mycket god prognos
- Specifik kromosomförändring
- Stor blödningsrisk i början av behandlingen
- Behandlas med ATRA och arsenik
- Ibland tillägg av cytostatika

Överlevnad APL med diagnos 2007-2012)

Patienter med APL: överlevnad efter diagnos per åldersgrupp
(n=88)



Åtta nya läkemedel godkända av FDA!!!

- Vyxeos Även godkänd av EMA
- Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) Även godkänd av EMA
- Midostaurin (Rydapt) Även godkänd av EMA
- Venetoklax
- Gilteritinib (FLT3-inhibitor)
- Ivosidenib (IDH1-Hämmare)
- Enasidenib (IDH2-hämmare)
- Glasdegib (hedgehog-hämmare)



...och fler på gång!!!

- crenolanib (FLT3-hämmare)
- quizartinib (FLT3-hämmare)





TACK!

Genetisk lågrisk

- **APL med t(15;17)(q24;q21)**, alternativt molekyärt påvisad *PML/RARA*-fusion. Dessa patienter klassas som lågrisk även vid förekomst av andra samtida kromosomavvikelser.
- **inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)**, alternativt molekyärt påvisad *CBFB/MYH11*-fusion eller *CBFB*-rearrangemang. Klassas som lågrisk även vid förekomst av andra samtida kromosomavvikelser.
- **t(8;21)(q22;q22)**, alternativt molekyärt påvisad *RUNX1/RUNX1T1*-fusion (tidigare *AML/ETO*). Klassas som lågrisk även vid förekomst av andra samtida kromosomavvikelser.
- Muterad *NPM1* i frånvaro av *FLT3*-ITD vid normal karyotyp.
- Biallelisk *CEBPA* vid normal karyotyp.

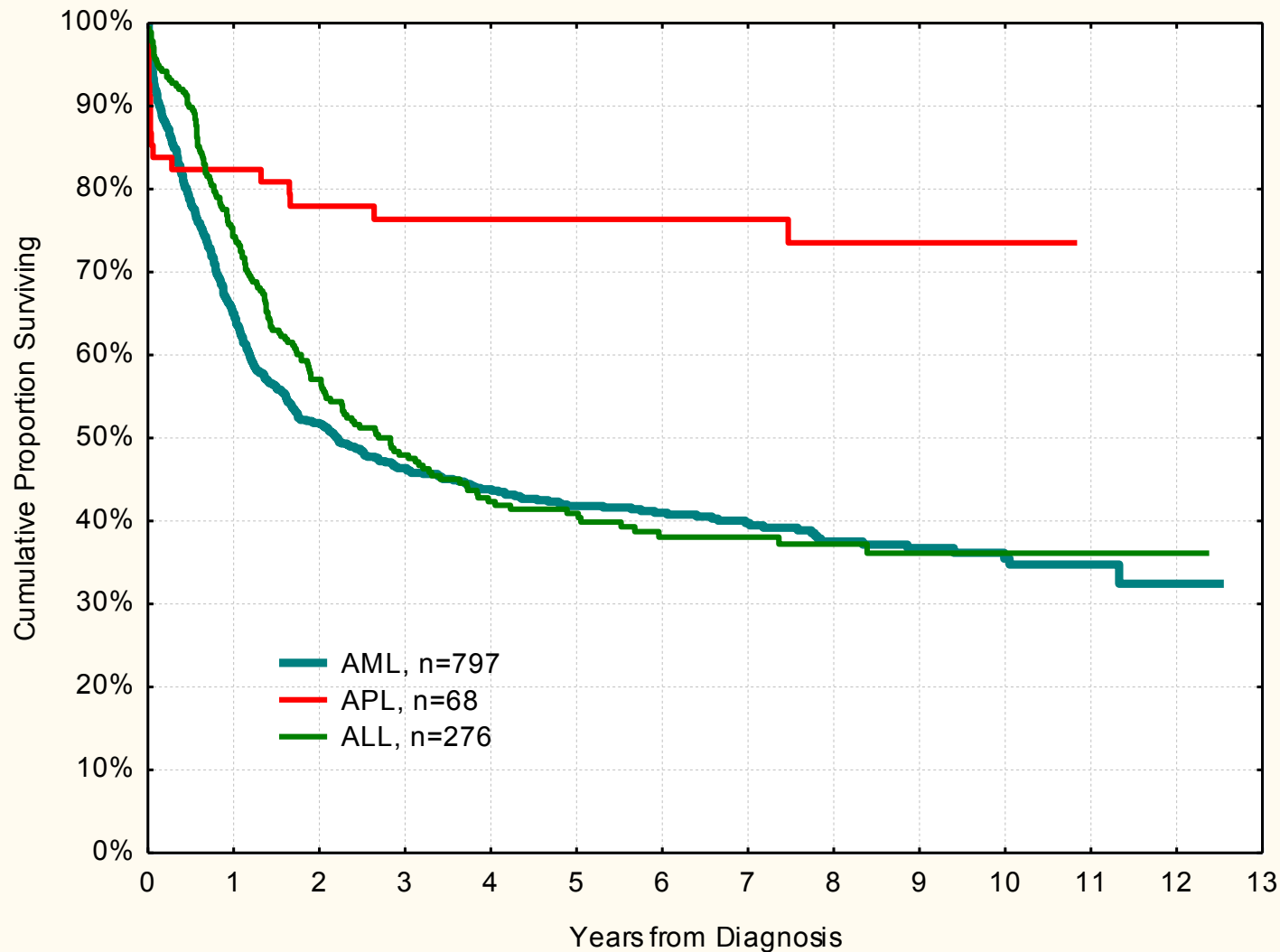
Genetisk intermediärrisk

- Normal karyotyp utan att någon av följande mutationer är involverade: *FLT3*-ITD, muterad *NPM1* eller biallelisk *CEBPA*.
- Normal karyotyp som är *NPM1*-positiv och samtidigt *FLT3*-ITD-positiv.
- $t(9;11)(p21;q23)$.
- Cytogenetisk avvikelse (karyotyp) som varken medför låg- eller högrisk.

Genetisk högrisk

- Normal eller icke-riskklassificerande karyotyp som är ***FLT3-ITD-positiv och samtidigt NPM1-negativ***
- ***inv(3)(q21q26)*** eller ***t(3;3)(q21;q26)***; *RPN1/MECOM*
- ***t(6;9)(p22;q34)***; *DEK/NUP214*.
- ***t(v;11)(v;q23)***; *KMT2A*-rearangemang (tidigare kallat *MLL*-rearrangemang). Undantag: *t(9;11)(p21;q23)* räknas som intermediärrisk.
- ***del(5q)*** eller ***-5***
- ***del(7q)*** eller ***-7*** eller ***-17/del(17p)***.
- **Komplex karyotyp**, alltså tre eller fler kromosomavvikelser i frånvaro av *t(15;17)*, *t(8;21)*, *inv(16)*
- ***t(9;22)(q34.1;q11.2)***; *BCR-ABL 1*
- **Muterad *RUNX1***
- **Muterad *ASXL1***
- **Muterad *TP53***

Överlevnad <60 år (Sverige 1997-2006)



Midostaurin (Rydapt) vid FLT3 positiv AML

- I studien patienter upp till 60 års ålder
- Godkänt av TLV upp till 70 års ålder
- Ges till både FLT3-ITD och FLT3-TKD
- Peroral behandling (50 mgx2) som i studien gavs dag 8-21 i induktion och konsolidering och därefter kontinuerligt som underhåll i 12 månader
- Uppföljande studie (ASH 2017) kunde inte visa på någon nytta av underhållsbehandling

AML-vårdprogram 2019

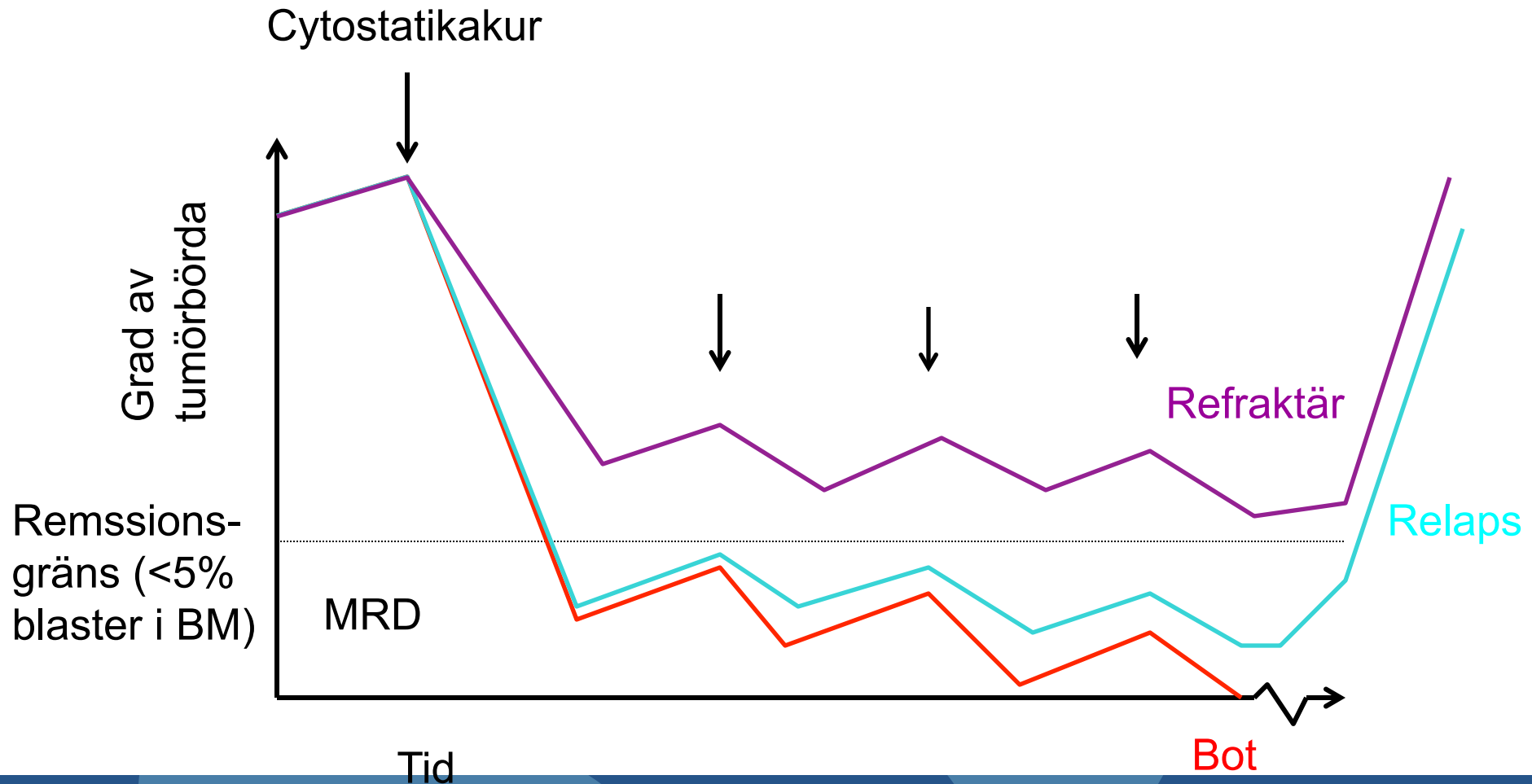
- Ges under induktion och konsolidering upp till 70 årsålder
- VP rekommenderar inte underhållsbehandling med midostaurin

Klassifikation av AML enligt WHO 2016

Table 1. Myeloid neoplasms with germ line predisposition, AML and related precursor neoplasms, and acute leukemias of ambiguous lineage (WHO 2016)

Myeloid neoplasms with germ line predisposition (see Table 2)	
AML and related neoplasms	AML and related neoplasms (cont'd)
AML with recurrent genetic abnormalities	Acute myelomonocytic leukemia
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Acute monoblastic/monocytic leukemia
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	Pure erythroid leukemia#
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML-RARA*</i>	Acute megakaryoblastic leukemia
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A†</i>	Acute basophilic leukemia
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	Acute panmyelosis with myelofibrosis
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i>	Myeloid sarcoma
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL †‡</i>	Myeloid proliferations related to Down syndrome
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>	Transient abnormal myelopoiesis
AML with mutated <i>NPM1§</i>	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA§</i>	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>	Acute leukemias of ambiguous lineage
AML with myelodysplasia-related changes	Acute undifferentiated leukemia
Therapy-related myeloid neoplasms¶	MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1**</i>
AML, NOS	MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
AML with minimal differentiation	MPAL, B/myeloid, NOS
AML without maturation	MPAL, T/myeloid, NOS
AML with maturation	

Measurable (minimal) Residual Disease (MRD)



MRD

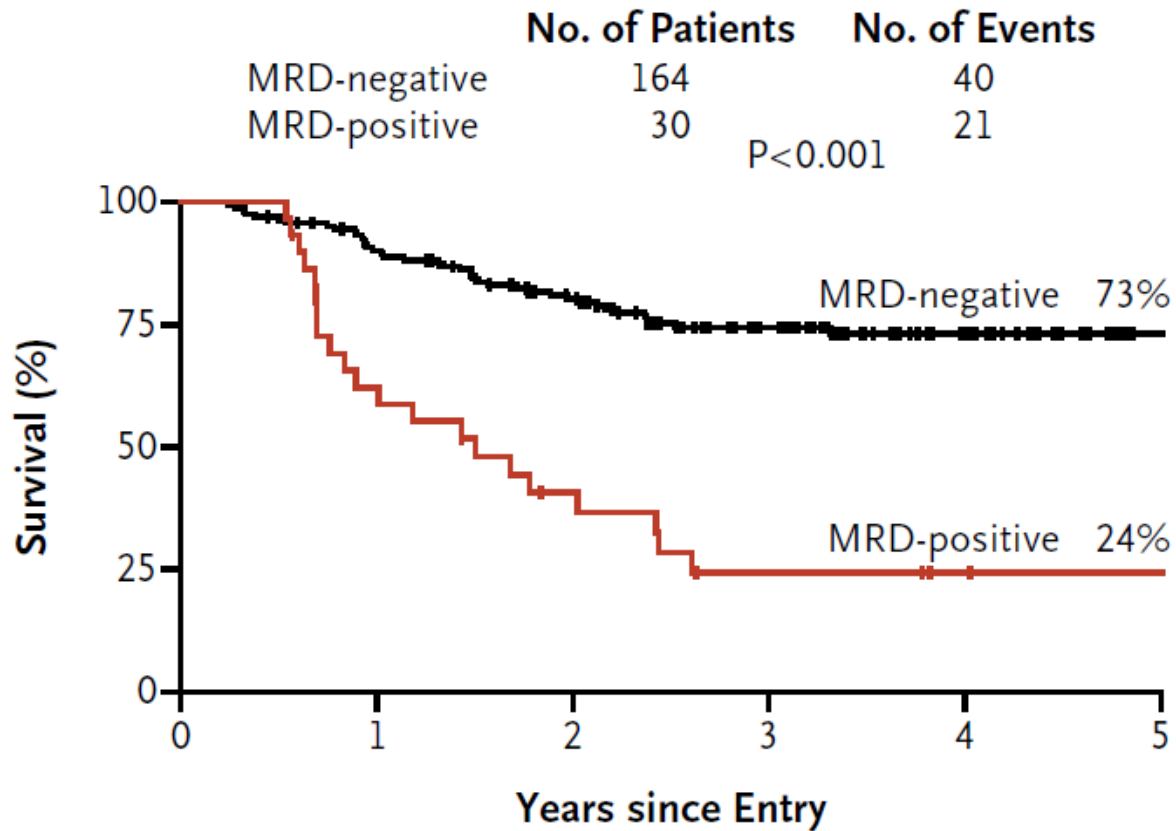
- Påvisande av MRD innebär ökad risk för återfall
- Konvertering från MRD⁻ till MRD⁺ efter avslutad behandling innebär stor risk för återfall
- Patienter med påvisbar MRD före allo-SCT löper större risk för återfall
- Begränsad evidens för MRD-baserad behandling
- SCT kan minska återfall om t(8;21) påvisats innan SCT
- Trots MRD⁺ innan SCT kan långtidsremission uppnås

Förslag angående MRD i vårdprogrammet

- Vårdprogrammet är i överensstämmelse med publicerade riktlinjer från ELN
- ”Vår bedömning är att den prognostiska betydelsen är såpass klarlagd att vi ändå rekommenderar att MRD ska ingå som en del av beslutsunderlaget vid beslut om allo-SCT”
- Resultat från MRD-analys bör dock sammanvägas med övriga patient-, sjukdoms- och responsrelaterade riskfaktorer

MRD avseende MPN1 i blod efter 2 kurer

Overall Survival



Förslag till rekommendation

Analys av MRD rekommenderas vid följande tillfällen hos patienter som ges behandling med ***kurativ intention och där allo-SCT*** kan bli aktuellt:

- Efter 2:a kuren för samtliga patienter (oavsett genetisk riskgrupp)
- Efter avslutad cytostatikabehandling för samtliga patienter (oavsett genetisk riskgrupp)
- Hos patienter som inte transplanteras: var tredje månad de första två åren
- Hos patienter som transplanteras: Inför allo-SCT samt 3 månader efter allo-SCT

Syften med att analysera förekomst av MRD

- Identifiera patienter med genetisk lågrisk som har högre recidivrisk och därmed kan ha nytta av allogen SCT
- Identifiera patienter med genetisk intermediärrisk som har en relativt låg recidivrisk och där det av andra skäl (t.ex komorbiditet) kan vara en fördel att avstå från allogen SCT
- identifiera patienter (oavsett genetisk riskgrupp) med ökad recidivrisk *efter* allogen SCT
- monitorera patienter (med låg- eller intermediärrisk-genetik) som primärt inte genomgår SCT men som pga kvarvarande MRD/ påvisad MRD under uppföljning efter avslutad behandling har stor risk för recidiv.

MRD-analys

T(8;21) / Inv(16) / mut NPM1
 → molekylärgenetik*

Övriga
 → Flödescytometri

E. 2
kurer

BM

Blod

BM

Biobank BM
& blod

E. avslut.
kons

BM

Blod

BM

Biobank BM
& blod

E. avslut.
behandling

BM var 3:e mån i ett år**
 Plus 2 mån efter (om pos och därefter neg)

**ELN 2018: cDNA (dvs på RNA-nivå) i första hand

**ELN 2018: Var 3:e mån i BM / var 4-6 vecka i blod i två år

MRD avseende t(8;21), inv(16) och NPM1

- Påvisad MRD i benmärg och/eller blod efter kur 2 innebär hög risk för återfall
- Börja sök donator. Slutligt beslut om SCT efter kur 4
- Om MRD⁻ efter 4 kurer följ MRD i benmärg var 3:e månad i 2 år
- Om stigande MRD ny kontroll inom en månad
- Om fortsatt stigande hög risk för återfall
- Vid MRD-negativitet avseende *NPM1* minskar recidivrisken betydligt även hos patienter som är *FLT3-ITD*-positiva

MRD med flödescytometri

- 85-90% har lämplig immunfenotyp för MRD
- Analys av benmärg efter kur 2 och efter avslutad konsolidering
- Påvisad MRD ($\geq 0,1$ procent) innebär hög risk för återfall
- Om en patient av någon anledning inte transplanteras i CR1 rekommenderas uppföljning med upprepade MRD-analyser; två månader efter avslutad cytostatikabehandling och därefter var tredje månad första året

Akut Promyelocytaleukemi - behandling

- Lågrisk behandlas med ATRA (all-trans retinoic acid) i kombination med arsenik
- Högrisk behandlas med ATRA + Arsenik + 4 doser idarubicin
- MRD-monitrering med PCR
- Ingen underhållsbehandling
- Relaps som är mycket ovanligt kan behandlas med ATRA + cytostatika