

# Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML)

Anden reviderede udgave (version 3)

Akut Leukæmi Gruppen i Danmark  
2015

Dokument udarbejdet af arbejdsgruppe bestående af:

*Claudia Schöllkopf, Herlev*

*Duruta Weber, Odense*

*Henrik Sengeløv, Rigshospitalet*

*Jan Maxwell Nørgaard, Aarhus*

*Lone Smidstrup Friis, Rigshospitalet*

*Maria Kallenbach, Aalborg*

*Marianne Tang Severinsen, Aalborg*

*Mette Klarskov Andersen, Rigshospitalet*

*Morten Krogh Jensen, Roskilde*

*Ove Juul Nielsen, Rigshospitalet*

# Indholdsfortegnelse

<b>Indholdsfortegnelse</b>	<b>2</b>
<b>1. Forord til anden reviderede udgave (version 3)</b>	<b>3</b>
<b>2. Resumé</b>	<b>3</b>
<b>3. Formål</b>	<b>3</b>
<b>4. Definitioner</b>	<b>3</b>
<b>5. Diagnose</b>	<b>4</b>
<b>6. Behandling af AML</b>	<b>5</b>
<b>Protokolleret behandling af AML hos yngre voksne: 18-60 år</b>	<b>5</b>
<b>Ikke protokolleret behandling af den yngre AML patient</b>	<b>5</b>
Induktionskemoterapi	5
Konsoliderende kemoterapi	5
<b>Monitorering af AML patient under behandling</b>	<b>7</b>
<b>Behandling af AML hos ældre &gt;60 år</b>	<b>7</b>
<b>Behandling af primært refraktær AML</b>	<b>7</b>
<b>Behandling af relaps/sygdomsrecidiv</b>	<b>8</b>
<b>7. CNS leukæmi</b>	<b>9</b>
<b>8. Stamcelletransplantation</b>	<b>9</b>
Ikke protokollerede AML patienter.	9
<b>9. Understøttende behandling</b>	<b>10</b>
<b>10. Sjældne varianter af akut myeloid leukæmi</b>	<b>10</b>
Myeloidt sarkom	10
Blastisk plasmacytoid dendritcelleleukæmi	11
<b>11. Efterkontrol</b>	<b>12</b>
<b>12. Litteratur</b>	<b>13</b>

## 1. Forord til anden reviderede udgave (version 3)

Denne guideline er en opdatering af Akut Leukæmi Gruppens (ALG) rekommandation af samme navn fra 2013. I dokumentet beskrives i kort form udredning, behandling og efterkontrol af patienter med akut myeloid leukæmi (AML). Dokumentets faglige anbefalinger følger Sundhedsstyrelsens dokument på området *Opfølgingsprogram for Akut leukæmi* fra 2015. Sundhedsstyrelsens program kan findes her: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/opfoelgningsprogram-for-akut-leukaemi.aspx>

I nærværende udgave er de faglige anbefalinger for behandling af akut promyelocytiske leukæmi (APL) udgået, da disse disse anbefalinger nu udgør en selvstændig retningslinje ligeledes udarbejdet i regi af ALG.

Der savnes i skrivende stund afklaring af, hvorvidt genomsekventering (NGS) fremover vil indgå i det diagnostiske setup. Afklaring heraf følger måske af den kommende WHO-klassifikation af de maligne hæmatologiske sygdomme, der forventes udgivet i 2016.

## 2. Resumé

Denne rekommandation beskriver i kort form anbefalingerne for udredning, behandling og efterkontrol af patienter med AML.

## 3. Formål

At sikre ensartet og rationel udredning og behandling af patienter med AML.

## 4. Definitioner

Denne rekommandation angår AML og relaterede sygdomme som defineret i seneste WHO-klassifikation (2008)<sup>1</sup>.

## 5. Diagnose

### Akut myeloid leukæmi , AML

**Incidens:** ca. 250 nye tilfælde i DK/år.

### Diagnostik:

Knoglemarvsundersøgelse.

1. *Morfologisk undersøgelse* - På Patologisk Institut konfirmeres AML-diagnosen. FAB (French American British) klassifikationens prognostiske betydning begrænser sig til at sikre diagnostik af tilfælde af akut promyelocyt leukæmi.
2. *Overfladeantigenundersøgelse* – Den diagnostiske sikkerhed af den immunfænotypiske klassifikation er ca. 80 %, idet identifikation af en myeloid fænotype (hyppigst CD117+, CD13+, CD33+, CD34+, HLADR+) tillader information af patient og pårørende samt anlæggelse af CVK og start af intensiv kemoterapi - om nødvendigt samme dag.
3. *Kromosomundersøgelse* – Stratificering i prognostisk subgruppe og ikke mindst vurdering af indikationen for allogen transplantation i 1. CR afhænger af hovedsagelig af de påviste cytogenetiske abnormiteter (der foretages prognostisk stratifikation i hhv. favorabel, intermediær og ugunstig gruppe i overensstemmelse med MRC kriterier<sup>2</sup>).
4. *Molekylærgenetiske analyser* – For patienter, der tilbydes kurativ behandling anbefales molekylærgenetisk diagnostik omfattende undersøgelse for mutation af *FLT3* og *NPM1*<sup>3</sup>, som er prognostisk relevante genforandringer for patienter med intermediær cytogenetisk prognoseprofil. Undersøgelse for andre genforandringer, herunder *CEBPA*, *IDH1* m.fl. kan foretages, men den prognostiske betydning er ikke så afklaret som for *FLT3* og *NPM1*. Genomsekventering er mulig, men den kliniske relevans heraf skal afklares.
5. *Anden væsentlig diagnostik* – Hasteanalyser (FISH eller PCR) for t(15;17), *PML-RARA*, skal sikre diagnostik af APL. Der skal hos den yngre patient under 65-70 år ved sygdomsdebut foretages vævstypundersøgelse af patienten, førend den kemoterapiinduceret leukopeni indtræder, ligesom søskendeforholdene afklares. Vævstypetestning af helsøskende iværksættes efterfølgende så hurtigt som muligt. Karakterisering af AML-patienters hjertefunktion herunder EF ved MUGA eller ekkokardiografi og måling af lungefunktion (FEV og diffusionskapacitet) kan være indiceret forud for behandling med antracyclin, som inducerer dosisafhængig kardiotoxicitet, og er obligat i forbindelse med udarbejdelse af comorbiditetsindeks for patienter, der skal gennemgå allogen stamcelletransplantation.

## 6. Behandling af AML

### **Protokolleret behandling af AML hos yngre voksne: 18-60 år**

Som hovedregel - og tilskyndet af blandt andre ALG - tilbydes alle nydiagnosticerede yngre patienter med AML så vidt muligt behandling i henhold til randomiseret videnskabelig behandlingsprotokol. Der er i øjeblikket (efterår 2015) ikke nogen åben MRC protokol til yngre AML patienter.

### **Ikke protokolleret behandling af den yngre AML patient**

Patienter  $\leq 60$  år, som ikke ønsker - eller ikke kan - indgå protokollet behandling, tilbydes AML standardbehandling. Behandlingsintensiteten afstemmes efter især alder, konkurrerende sygdomme, ikke mindst kardiopulmonal status.

### **Induktionskemoterapi**

- DA (Daunorubicin – Ara-C) (3+10)
- DA (3+8)
- Hvis de cytogenetiske forandringer i marv ved debut placerer patienten i lavrisikogruppe (**t(8;21) og inv(16)**), kan det med henvisning til resultater fra AML 15-undersøgelsen anbefales at give en enkelt supplerende dosis af Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicin): 3 mg/m<sup>2</sup> i.v ved første eller anden induktionsbehandling. Det bemærkes at Mylotarg® i skrivende stund ikke er registreret til klinisk brug ved AML, og at særlig tilladelse hos Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelstyrelsen er forudsætning for klinisk anvendelse.

### **Konsoliderende kemoterapi**

- 2 serier HD-ARA-C, 3g/m<sup>2</sup>

Standardinduktionskemoterapi medfører CR hos ca. 80 %.

Standard induktionskemoterapi efterfulgt af standardkonsolidering medfører en forventet 5 års overlevelse på i gennemsnit ca. 40 %, men overlevelsen afhænger i udtalt grad af den cytogenetisk definerede prognostiske subgruppe samt alder, co-morbiditet og performance status ved sygdomsdebut<sup>4</sup>.

Dosisreduktion kan overvejes hos skrøbelige AML patienter. Patienter, der ikke tåler intensiv kemoterapi kan, alene gives pallierende behandling enten protokolbaseret eller i form af behandling med hydrea, lavdosis Ara-C, purinethol eller refrakte doser i.v. Ara-C, som kan gentages ved behov. Hos patienter med <30 % blaster i knoglemarven er behandling med 5- azacytidin (Vidaza®) en mulighed (som beskrevet under behandling af patienter > 60 år).

## Kromosomforandrings prognostiske betydning MRC kriterier ifølge Grimwade, 2010

---

Gunstige cytogenetiske forandringer (uanset andre forandringer):

- t(15;17)(q24;q22)
- t(8;21)(q22;q22)
- Inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)

Intermediære cytogenetiske forandringer:

Forandringer, der ikke er klassificeret som gunstige eller ugunstige fx:

- Normal\*
- +8
- 9q-
- t(9;11)
- +22
- 

Ugunstige cytogenetiske forandringer (ingen samtidige gunstige forandringer):

- 3q forandringer, dog ikke t(3;5)(q21~25;q31~35)
- Inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;26)
- -5/5q-/add(5q)
- -7/7q-/add(7q)
- t(6;11)(q27;q23)
- t(10;11)(p11~13;q23)
- t(11q23), dog ikke t(9;11) og t(11;19)
- t(9;22)(q34;q11)
- -17/abn(17p)
- komplekse ( $\geq 4$  forskellige forandringer)

---

\* Patienter med "normal" cytogenetik ved konventionel metafase-undersøgelse af kromosomer er i molekylærbiologisk henseende meget heterogene. Bestemte molekylærbiologiske forandringer (påvist ved RT-PCR o.a. metoder) definerer en række AML-subgrupper med forskellig prognose. AML patienter med mutationer i NPM1-genet (ca. 40 % af alle AML patienter) udgør således en prognostisk gunstig subgruppe. Patienter med den hyppigt forekommende intern tandem duplikation af FLT3 genet tilhører omvendt en mere prognostisk ugunstig subgruppe<sup>5</sup>.

## **Monitorering af AML patient under behandling**

Under behandling skal AML patienter initialt monitoreres dagligt for bl.a. tumorlyse, DIC, ændringer i levertal, nyretal, elektrolytstatus og p-urat. AML patienter med leukostase er særligt udsatte for hæmorrhagiske komplikationer herunder cerebral blødning. Ofte er trombocytallet falsk forhøjet ved maskintælling på grund af medtælling af fragmenterede blaster. Leukaferese som initialbehandling er en mulighed hos patienter med organpåvirkning, men har ikke dokumenteret effekt på langtidsoverlevelsen i forhold til cytoreduktiv behandling med kemoterapi. På grund af af det muligvis overestimerede trombocytaltal, bør der hos patienten med hyperleukocytose ( $>80 \text{ mia/l}$ ), gives 2 portioner trombocyt koncentrat i døgnet.

## **Behandling af AML hos ældre $>60$ år**

Ældre patienter tilbydes inklusion i den til enhver tid gældende/åbne MRC-protokol.

Intensiv induktionsbehandling af AML hos ældre  $> 60$  år, der ikke indgår i protokol er den samme som hos yngre patienter (DA 3 + 10 efterfulgt af DA 3 + 8). Såfremt patienten opnår komplet remission gives yderligere 1 (2 ved sent opnået CR) serie højdosis Ara-C ( $1\text{g/m}^2$ ).

Til ældre patienter med t(8;21) eller inv(16), der skønnes at tåle intensiv kemoterapi, gives supplerende mylotarg®  $3 \text{ mg/m}^2$  i forbindelse med 1. eller 2. kemoterapiserie. Det bemærkes at mylotarg® i skrivende stund ikke er registreret til klinisk brug ved AML, og at særlig tilladelse hos Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelstyrelsen er forudsætning for klinisk anvendelse.

Hos skrøbelige AML patienter gives alene pallierende behandling med hydrea, lavdosis Ara-C, purinethol eller refrakte doser i.v. Ara-C, som kan gentages ved behov.

Patienter med  $<30$  % myeloblaster i knoglemarven kan tilbydes behandling med 5-azacytidin givet 5 hverdage hver 4. uge med knoglemarvsstatus efter 4 - 6 behandlingsserier. Behandlingen gives indtil behandlingssvigt.

## **Behandling af primært refraktær AML**

Hvis patienten har over 15 % blaster efter 1. induktionskur eller ikke er i CR efter 2. induktionsterapi, foreligger henholdsvis primært resistent og refraktær AML, hvor prognosen under alle omstændigheder er dårlig. Først overvejes om 1) patientens somatiske tilstand samt alder er forenelig med yderligere intensiv kemoterapi og 2) om patienten fortsat er motiveret for intensiv kemoterapi med kun spinkelt håb om væsentligt behandlingsrespons.

Som salvage-behandling vælges oftest et fludarabinholdigt højdosis regime (FLAG-Ida, FLAG-Mitoxantrone eller FLEGMA), alternativt såkaldt Bishop-regime, indeholdende mitoxantron, HD-Ara-C og etoposid.

Hvis patienten er yngre end ca. 70 år, og der foreligger en velegnet donor (enten søskende-, ubeslægtet- eller navlesnorsdonor) stiles mod allogen stamcelletransplantation så tidligt som muligt efter, at der er opnået en stabil 2.

CR med salvageregime. I udvalgte tilfælde kan specielt yngre primært refraktære patienter, hos hvem der forefindes en egnet donor, henvises til allogen stamcelletransplantation ad modum Kolb (FLAMSA + Reduceret konditionerings allogen stamcelletransplantation) jævnfør de nationale rekommandationer for allogen stamcelletransplantation.

### **Behandling af relaps/sygdomsrecidiv**

Sygdomsrecidiv ved AML er meget alvorligt. Hos yngre patienter vil man som regel umiddelbart iværksætte salvage kemoterapi og stile mod allogen stamcelletransplantation i anden komplette remission. Hos ældre og skrøbelige patienter må risiko for afkortning af restlevetid og risiko for langvarig indlæggelse i forbindelse med tilstødende komplikationer ved fornyet intensiv kemoterapi absolut tages med i overvejelserne.

Ved sent recidiv (defineret som recidiv mere end et år efter afsluttet primærbehandling) bør man overveje re-induktion med det regime, hvormed man oprindeligt opnåede CR.

Ved tidligt recidiv (mindre end et år efter afsluttet primærbehandling) bør andre re-induktionsregimer bringes i anvendelse. Se ovenfor "Behandling af primært refraktær AML" for alternative remissionsinduktionsregimer.

OBS! anthracyclinloft i.f.t. kardiotoxicitet.



## 7. CNS leukæmi

Ved verificeret CNS-leukæmi instilleres intrathekalt 3 gange ugentligt indtil CR i CSV: Inj. Ara-C 50 mg i.t. Herefter instilleres yderligere 3 x Ara-C 50 mg fordelt over resten af behandlingsperioden (Ca. 1 gang månedligt). Alternativt gives decycyte 50 mg i.t. hver 14. dag, ledsaget af dexamethason 12 mg x 1 p.o. i 4 dage i op til i alt ca. 6 cykler.

Yderligere skal der i næste serie kemoterapi indgå HD-Ara-C, som penetrerer godt til CNS. Optræder CNS-aftektion som isoleret recidiv, skal der gives systemisk reinduktion med antracyclin/HD-Ara-C, da CNS-recidiv oftest efterfølges af marvrecidiv.

CNS bestråling overvejes som supplerende behandling, når der enten er opnået CR i CNS med intrathekal kemoterapi, eller som salvageterapi ved svigt af intrathekal kemoterapi.

## 8. Stamcelletransplantation

### **Ikke protokollerede AML patienter.**

Dansk Hæmatologisk Selskab har udarbejdet detaljerede retningslinjer for allogen stamcelletransplantation (standard- og non-myeloablative stamcelletransplantation) hos AML patienter. Rekommandationerne opdateres årligt. Disse rekommandationer findes på [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk), hvor disse skematiske rekommandationer for allogen stamcelletransplantation kan findes:

### **Patienter i 1. CR**

Risikogruppe	Alder (år)	HCT
Lav		Ikke indiceret
Standard	15-35	Kan være indiceret. Myeloablative
	35-70*	Kan være indiceret. Myeloablative eller Mini
Høj**	15-35	Indiceret. Myeloablative
	35-70*	Indiceret. Myeloablative eller mini

\*) Hvis patienten fremtræder biologisk yngre end sv.t. 70 år, kan transplantation overvejes. Ved start på konditionering til Mini-HCT skal blast-procenten i knoglemarven være ≤ 5%. Hvis patienterne indgår i protokoller, er inklusionskriterierne i protokollen de gældende. Komorbiditet er afgørende for valg af konditionering.

\*\*) Til højrisiko gruppe hører også patienter med: **Monosomal karyotype** (to eller flere autosomale monosomier eller én autosomal monosomi i kombination med andre cytogenetiske forandringer (undtaget CBF- eller APL-relaterede), **FLT3-ITD+** (FLT3-ITD+ med wild-type NPM1 hos patient med normal karyotype). **sAML/tAML**.

### **For patienter $\geq$ 2. CR eller i begyndende relaps**

Alder (år)	HCT
15-35	Myeloablativ
35-50	Myeloablativ eller mini (individuel vurdering, comorbid., protokol)
51-70*	Mini

\*) Hvis patienten fremtræder biologisk yngre end sv.t. 70 år, kan transplantation overvejes

Ved Myeloablativ HCT i begyndende relaps accepteres maksimalt 20% myeloblaster i knoglemarven. Ved Mini-HCT skal blast-procenten i marven altid være  $\leq$  5%.

## **9. Understøttende behandling**

- Behandling af leukæmipatienter i den cytopeniske fase anbefales at ske efter såkaldt semiambulante principper med tæt ambulant fremmøde af patienterne
- Der gives i så fald profylaktiske trombocyttransfusioner ved trombocytaltal  $< 15$  mia/l (er patienten indlagt vil denne grænse være 10 mia/l).
- SAG-M transfusion gives efter individuelt tilpassede grænser under hensyntagen til patientens evt. komorbiditet. Hos patienter, der er kandidater til allogene stamcelletransplantation, udvises tilbageholdenhed med SAG-M.
- Ved semiambulant behandling gives i neutropeniperioden antibiotikaprofylakse med et fluorquinolon-holdigt regime samt svampeprofylakse med et azolpræparat afstemt efter lokale mikrobiologiske forhold.

## **10. Sjældne varianter af akut myeloid leukæmi**

### ***Myeloidt sarkom***

I ca. 10 % af AML tilfældene konstateres ved sygdomsdebut kliniske tegn til ekstramedullær leukæmisygdom. I enkelte af disse tilfælde (ca. 1 – 2% af samtlige AML-tilfælde) konstateres ekstramedullær myeloid tumor (myeloid sarkom) som eneste manifestation af AML. Myeloid sarkom behandles med remissionsinducerende kemoterapi som ved AML.

### ***Blastisk plasmacytoid dendritcelleleukæmi***

Tidligere rubriceret som variant af lymfom. Nu anbefales behandling som ved AML. Recidiverer hurtigt efter behandling. Allogen stamcelletransplantation anbefales i første CR.

## 11. Efterkontrol

Mere end 90% af alle sygdomstilbagefald ved AML forekommer indenfor de første 2-4 år efter afsluttet behandling. Ambulante kontroller ud over fem år efter afsluttet helbredende behandling er næppe berettiget. En relativt tæt monitorering af patienten i de første år efter endt behandling tager sigte på at opfange tidlige tegn til sygdomstilbagefald, således at behandling af tilbagefald kan iværksættes hurtigt, og i denne forbindelse undersøges muligheder for allogen stamcelletransplantation i 2. CR. Iht. Döhner (2010)<sup>5</sup> anbefales blodprøvekontrol hver 1-3. måned i de første 2 år og derefter hver 3-6. måned i op til 5 år. Ambulant kontrol af klinisk tilstand og blodprøver kan gennemføres efter nedenstående skema.

<b>Ambulant efterkontrol af kurativt behandlet AML (inkl.blodprøver*)</b>					
1. halvår	2.halvår	2. år	3. år	4. år	5. år
Hver måned	Hv. 2. måned	Hv. 2. måned	Hv. 3. måned	Hv. 3. måned	<i>Afsluttes</i>

\*: Blodprøver kan tages på lokalsygehus eller hos egen læge hver anden gang eller efter aftale med henblik på ambulant fjernkontrol/telefonkonsultation.

## 12. Litteratur

### Reference List

- (1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- (2) Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116:354-365.
- (3) Schlenk RF, Dohner K, Krauter J et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1909-1918.
- (4) Ostgard LS, Norgaard JM, Sengelov H et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015;29:548-555.
- (5) Dohner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453-474.