

AML-2018 (päivitetty AML-2012 hoito-ohjelma)

Päivitetty AML:n hoito-ohjelma pohjautuu AML 2012-hoito-ohjelmaan.

Merkittävimmät muutokset:

- riskiluokitus ELN 2017 ja luokitus WHO:n 2017 mukaisia
- AML- mutaatiopaneeli NGS-menetelmällä tutkitaan diagnoosivaiheen näytteistä kaikilta AML-potilailta, joita suunnitellaan hoidettavan intensiivisillä solunsalpaajahoidoilla
- pv:n +15 hoitovasteella (luuytimen morfologia) arvioidaan mahdollisen toisen induktiohoidon aloitusajankohta
- pienen riskin AML:n hoitoon lisätään fludarabiini
- konsolidaatiohoitoina pelkkä suuriannoksinen sytarabiini (ilman antrasykliinia), jos suunnitteilla allogeeninen kantasolujensiirto
- kannustetaan rekrytoimaan AML-potilaat kliiniseen lääketutkimukseen mahdollisuuksien mukaan

Alle 60-vuotiaista AML -potilaista 30 % ja yli 60-vuotiaista noin 25 % luokituu pienen riskin ryhmään. Vaikka pienen riskin AML:n ennuste on kohtuullisen hyvä, yli 40 % potilaista relapsoituu 5 vuoden seurannassa. Relapsiriski on merkittävin yli 60-vuotiailla. Pienen riskin AML:ssa konsolidaatiohoidoissa annettavan suuriannoksinen sytarabiinin tiedetään parantavan ennustetta, joskin yli 2 g/m² annokset lisäävät merkittävästi hoidon toksisuutta.

Tässä päivityksessä pienen riskin AML-potilaiden hoitotuloksia pyritään parantamaan lisäämällä suuriannoksinen sytarabiinihoitoon fludarabiini, joka lisää solunsisäisen sytosiinitrifosfaatin konsentraatiota, joka saattaa edesauttaa hyvän hoitovasteen saamista.

Satunnaistetussa tutkimuksessa (Burnett et al JCO 31(27):3360-) fludarabiinipohjainen hoito vähensi relapseja ja sillä saavutettiin 20 % elinaikaetu pienen riskin AML-potilailla viiden vuoden seurannassa (kokonaisuudessaan osuus pienen riskin AML:ssa täydellisen hoitovasteen saavuttaneilla 95% 5 v kohdalla). Hyviä hoitotuloksia on saatu myös lisäämällä gemtutsumabi otsogamisiini (Mylotarg[®]) perinteiseen tai fludarabiinipohjaiseen hoitoon. Mylotarg[®] ei kuitenkaan ole tällä hetkellä saatavissa Euroopassa tällä indikaatiolla. Jos myyntilupa saadaan, Mylotarg[®] voidaan tarvittaessa helposti liittää matalan riskin AML:n hoito-ohjelmaan (CBF-leukemiassa). Lähitulevaisuudessa AML:n mutaatioanalyysi tulee tarkentamaan ja muuttamaan AML:n ennusteluokitusta ja yksilöllistämään hoitoja myös tässä potilasryhmässä.

Noin 80 %:lla AML potilaista saavutetaan induktiohoidolla morfologinen remissio, mutta noin 25 % potilasta tarvitsee toisen induktiohoidon remissioon pääsemiseksi. Eri hoito-ohjelmissa (mm. NCCN hoitosuosituksessa ja ruotsalaisessa AML:n hoito-ohjelmassa) päivän +15 luuytimen blastivastetta käytetään ennustamaan CR:n saavuttamista ensimmäisellä induktiohoidolla. Päivitetystä Suomen leukemiar ryhmän AML-hoito-ohjelmassa toinen induktiohoito aloitetaan nopeutetusti, jos pv:n +15 luuydintutkimuksessa blastimäärä on suurempi kuin 10 %. Vastearviota tehdessä tulee huomioida luuytimen solukkuus. Hypersellulaarisessa luuytimessä > 10 %:n blastiylimäärä edellyttää nopeaa toisen induktiohoidon aloitusta, kun taas hypoplastisessa (solukkuus <10-20 %) luuytimessä blastiarvion voi uusia soluarvojen korjaannuttua. Kaksoisinduktiolla pyritään parantamaan remissioon pääsyä ja hoitotuloksia eteenkin huonomman ennusteen potilailla.

INDUKTIOHOIDOT

- 16- 80-vuotiaille
>70 v sytogenetiikka tutkitaan kiireellisenä. Mikäli suuren riskin tauti, potilas voi hyötyä hypometyloivasta hoidosta solunsalpaajahoitoa enemmän (kts kohta hypometyloivat lääkehoidot)
- solunsalpaajahoitoon soveltuville induktiohoitona 7 vrk:n AI-hoito
- 2. induktiohoito annetaan vain mikäli AI-induktiohoidolla ei saavuteta pientä blastitaakkaa tai remissiota (kts kohta pv +15 luuydin) → 2. induktiohoito määräytyy ELN2017-riskiluokituksen mukaan
 - pienen riskin AML:ssa: FA-Ida
 - muissa AML:n riskiluokissa: Mito-HDAraC
- induktio- tai konsolidaatiohoidoissa fludarabiinia saaville verituotteet annetaan sädettyinä vuoden ajan ja suosituksena on PCJ-profylaksia lymfosyyttien CD4-tasoa seuraten: (tavoite B -T-CD4 yli $250 \times 10^6/l$)

Induktiohoito (IA) - kaikille riskiryhmille

Idarubisiini

- < 70 v 12 mg/m² päivinä 1, 3, 5 (15 min infuusio)
- ≥ 70 v 12 mg/m² päivinä 1 ja 3 (15 min infuusio)

Sytarabiini

Alkubolus 100 mg i.v. molemmissa ikäryhmissä

- < 70 v 200 mg/m² jatkuva infuusio päivinä 1-7
- ≥ 70 v 100 mg/m² jatkuva infuusio 5-7 vrk ajan

pv+15: luuydin (morfologinen tutkimus)

- Jos blastiosuus ≤ 10 % ja hypoplasia → uusi remissioarvio pv:na +25-28 (solujen noustua)
 - Jos blastiosuus > 10 % / ei hypoplasiaa → uusi näyte pv +19-22 (morfologia ja immunofenotyyppitys)
 - Jos blasteja edelleen > 10 % → 2. Induktio-hoidon välitön aloitus, jos ei kontraindikaatioita
-

2. induktiohoito (FA-Ida) – ELN 2017 pieni riski

Idarubisiini

< 65 v 8 mg/m² päivinä 1, 3 ja 5 (15 min infuusio)
≥ 65 v 5 mg/m² päivinä 1, 3 ja 5 (15 min infuusio)

Fludarabiini

< 65 v 30 mg/m² 30 min infuusiona päivinä 1-5
≥ 65 v 30 mg/m² 30 min infuusiona päivinä 1-4

HD AraC

(aloitetaan 4 t. fludarabiini-infuusion lopetuksesta)
< 65 v 2 g/m² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1-5
65-69 v 2 g/m² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1-4
≥ 70 v 1 g/m² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1-4

+ Oftan dexa silmätipat 1 gtt x 4-6 o.a. (päivinä 1-6)

2. Induktiohoito (Mito-HD AraC) – muut riskiluokat (tai mikäli riskiluokka ei tiedossa)

Mitoksantroni

< 65 v 12mg/m² 30 min infuusiona päivinä 2-5
≥ 65 v 8 mg/m² 30 min infuusiona päivinä 2-5

HD-AraC

< 65 v 2g/m² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1,3,5 ja 7
65-69 v 1g/m² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1,3,5 ja 7
≥ 70 v 1g/m² 3 tunnin infuusiona **kerran vuorokaudessa** päivinä 1,3,5 ja 7

+ Oftan dexa silmätipat 1 gtt x 4-6 o.a. (päivinä 1-6)

KONSOLIDAATIOHOIDOT

- konsolidaatiohoitoihin, jotka valitaan ELN 2017 riskiluokan mukaan, edetään kun remissio on saavutettu
- **pienen riskin AML**
 - o CBF (core binding factor leukemia): 3 x FA (FA → FA → FA)
 - o muut: 1 x HDaraC-Ida ja 2 x FA (HDaraC-Ida → FA → FA)
- **keskiriskin ja suuren riskin AML**
 - o < 70 v kolme HDara-C pohjaista konsolidaatiohoitoa (HDaraC-Ida → HDaraC → HDaraC-Mito)
 - o ≥ 70 v kaksi HDara-C pohjaista konsolidaatiohoitoa (HDaraC-Ida → HDaraC)
- jos allogeeninen kantasolujen siirto suunnitteilla: konsolidaatiohoitoina HDaraC (ilman antrasykliinia) ja siirtoon pyritään mahdollisimman nopeasti (1-2 konsolidaatiohoidon jälkeen)

Konsolidaatiohoito (FA)

Fludarabiini:

- < 65 v 30 mg/m² 30 min infuusiona päivinä 1-5
- ≥ 65 v 30 mg/m² 30 min infuusiona päivinä 1-4

HD-AraC: (aloitetaan 4 tunnin kuluttua fludarabiini-infuusion päättymisestä)

- < 65 v 2g/m² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1-5
- 65-69 v 2g/m² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1-4
- ≥ 70 v 1g/m² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1-4

+ Oftan dexta silmätipat 1 gtt x 4-6 o.a. (päivinä 1-6)

Konsolidaatiohoito (HDaraC-Ida)

Idarubisiini:

- < 60 v 12 mg/m² 15 min infuusiona päivinä 2 ja 4
- ≥ 60 v 8 mg/m² 15 min infuusiona päivinä 2 ja 4

HD-AraC:

- < 65 v 2 g/m² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5
- 65-69 v 1g/m² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5
- ≥ 70 v 1g/m² 3 tunnin infuusiona **kerran vuorokaudessa** päivinä 1, 3 ja 5

+ Oftan Dexta silmätipat 1 gtt x4-6 o.a. (päivinä 1-6)

Konsolidaatiohoito (HD AraC) - muut riskiluokat

HD-AraC

< 65 v	2 g/m ² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5
65-69	1 g/m ² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5
≥ 70 v	1 g/m ² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1, 3 ja 5

+ Oftan Dexa silmätipat 1 gtt x4-6 o.a. (päivinä 1-6)

Konsolidaatiohoito (HD AraC-Mito) - muut riskiluokat

Mitoksantroni:

< 65 v	12 mg/m ² 30 min infuusiona päivinä 2, 4
≥ 65 v	8 mg/m ² 30 min infuusiona päivinä 2, 4

HD-AraC

< 65 v	2 g/m ² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5
65-69 v	1 g/m ² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5
≥ 70 v	1 g/m ² 3 tunnin infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä 1, 3 ja 5

+ Oftan Dexa silmätipat 1 gtt x4-6 o.a. (päivinä 1-6)

Hypometyloivat hoidot

- atsasitidiini (75 mg/m² pnä 1-7) ensisijainen
 - desitabiinia (20 mg/m² pnä 1-10) harkitaan, kun p53-mutaatio ja/tai kompleksi karyotyyppi
-

Allogeeninen kantasolujensiirto

- ≤ 70 -vuotialle hyväkuntoiselle potilaalle (yksilöllisesti harkiten jopa ad 75 v ikään saakka)
- siirtoon edetään kahden hoidon jälkeen (nopea siirtoon eteneminen tärkeää eteenkin suuren riskin taudissa) tai sen jälkeen heti kun se on mahdollista
- kantasolujen luovuttaja: HLA-identtinen < 60 (- 65) v sisarus tai rekisteriluovuttaja
 - lähisukulaisten (> 18 v lasten ja nuoren potilaan < 60 (-65) -vuotiaiden vanhempien) kudostyyppitykset käynnistetään yleensä vasta siirtokeskuksen koordinaattorin suosituksesta, kun kantasolujen luovuttajaa ei muutoin löydy. Tuolloin tulee aina tutkia myös potilaan DSA (Donor-Specific Anti-HLA -vasta-aineet).
- allogeneisen kantasolujensiirron indikaatiot
 - keski-suuren ja suuren riskin ELN 2017 riskiluokituksen potilaat
 - 1. induktiohoidon jälkeen pv:na +25-30 luuytimen blastiosuus $> 15\%$
 - jäännöstauti (1-) 2 konsolidaatiohoidon jälkeen (erillinen ohje)
 - tekijöitä, joilla voi olla vaikutusta siirtopäätökseen, mutta eivät automaattisesti ole indikaatioita allogeneiseen kantasolujen siirtoon
 - tAML (muuhun syöpähoitoon liittyvä AML; potilailla usein suuren riskin sytogenetiikka)
 - monilinjainen dysplasia (ennusteen määrää kuitenkin pääasiassa sytogenetiikka/mutaatiot; huomioitava, että NPM1 tai kaksoismutatoitunut CEBPA:n toteaminen syrjäyttää multilineaarisen dysplasian luokittelun ja vie potilaan pieneen riskiin)
 - KIT-mutaatio t(8;21) yhteydessä
 - hyperleukosytoosi (dg vaiheen leukosyytit $> 100 \times 10^9/l$ voi puoltaa siirtoa)
 - ekstramedullaarinen tauti (sytogenetiikka tärkeä)

ELN 2017-riskiluokitus (Döhner et al, 129(4):424-447, Blood, 2017)

Pienen riskin AML

- CBF-AML (core binding factor leukemia)
 - t(8;21) (q22;q22.1) (RUNX1-RUNX1T1)
 - inv16 (p13.1q22) tai t(16;16) (p13.1;q22) (CBFB-MYH11)
- **NPM1-mutaatio** ilman *FLT3-ITD*-mutaatiota tai kun **FLT3-ITD alleelikuorma matala** (<0,5)
- kaksoismutatoitunut *CEBPA*

Keskiriskin AML

- korkean alleelikuorman ($\geq 0,5$) *Flt3-ITD*-mutaatio ja *NPM1*-mutaatio
- matalan alleelikuorman (<0,5) *FLT3-ITD*-mutaatio ilman *NPM1*-mutaatiota
- ei *FLT3-ITD*- ja *NPM1*-mutaatioita (ja normaali sytogenetiikka)
- t(9;11)(p21.3;q23.3) (MLLT3-KMT2A)
- pienen tai korkeaan riskin ryhmiin kuulumattomat karyotyypipoikkeavuudet

Korkean riskin AML

- t(6;9)(p23;q34.1) (DEK-NUP214)
- t(v;11q23.3) [uudelleenjärjestäytynyt KMT2A lukuunottamatta muutosta t(9;11)] (KMT2A uudelleenjärjestymä)
- t(9;22)(q34.1;q11.2) (BCR-ABL1)
- inv(3)(q21.3q26.2) tai t(3;3)(q21.3;q26.2) (GATA2, MECOM(EVI1))
- -5, 5q-, -7, -17/poikkeava 17p
- kompleksinen karyotyyppi (kolme tai useampi karyotyypipoikkeavuus). Lukuun ei lasketa seuraavia: t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3), t(3;3), *BCL-ABL1*)
- monosomaalinen karyotyyppi (yksi autosomin monosomia (poislukien X ja Y monosomiat) + yksi tai useampi rakenteellinen karyotyypipoikkeavuus (poislukien core binding factor leukemia); kaksi tai useampi autosomin monosomiapoikkeavuutta)
- korkean alleelikuorman ($\geq 0,5$) *FLT3-ITD*-mutaatio ilman *NPM1*-mutaatiota
- *RUNX1*-mutaatio (ei pienen riskin muutoksiin yhdistyneenä)
- *ASXL1*-mutaatio (ei pienen riskin muutoksiin yhdistyneenä)
- TP53 mutaatio (esiintyy yleensä kompleksisen ja monosomaalisen karyotyypin kanssa)