

AML-2018 päivitys, versio 2.0, 14.11.2019

AML-2018 1.0 hoito-ohjelma. Keskeiset muutokset AML 2012-hoito-ohjelmaan (ks. tarkemmin AML-2018)

- uudistetut luokitukset
 - o ELN 2017
 - o WHO 2017
- AML- mutaatiopaneeli (NGS)
 - o kaikilta AML-potilailta, joille suunnitellaan intensiivistä solunsalpaajahoitoa
- pv:n +15 luuydinnäyte (morfologia)
 - o arvioidaan mahdollisen toisen induktiohoidon aloitusajankohta
- pienen riskin AML
 - o osaan hoidoista liitetty fludarabiini
- allogeeniseen kantasolujensiirtoon menevät
 - o konsolidaatiohoitona pelkkä suuriannoksinen sytarabiini (ilman antrasykliinia)
- kannustetaan rekrytoimaan klinisiin lääketutkimuksiin

Päivitys 14.11.2019, versio 2.0. Muutokset:

- **CBF-AML**
 - o Gemtutsumabi-otsagamisiin (Mylotarg[®]) lisätty induktiohoitoon
- **FLT3-mutaatiopositiivinen AML (pituus- tai pistemutaatio)**
 - o Midostauriini lisätty induktio-, konsolidaatio- ja ylläpitohoitoon
- **Hoitolinjan valintaan liittyviä seikkoja täsmennetty**
 - o Monisolusalpaajahoito vs. hypometyloiva hoito
- **AML:n diagnoosivaiheen tutkimukset**
 - o Kaavio AML:n diagnoosivaiheen geneettisistä tutkimuksista
- **Iturata-altisteiden selvittäminen**
 - o Linkki pohjoismaiseen suositukseen lisätty

Induktiohoidon ohjeistus

- **Pv:n +15 luuydinnäyte:** Induktiohoidossa päivän +15 luuytimen blastivasteella ennustetaan CR:n saavuttamisen todennäköisyyttä. Toinen induktiohoito aloitetaan nopeutetusti, jos pv:n +15 luuydintutkimuksessa **blastimäärä on suurempi kuin 10 %**. Luuytimen hoitovastetta arvioidessa tulee **huomioida luuytimen kokonaissolukkuus**. Hypersellulaarisessa luuytimessä > 10 %:n blastiylimäärä edellyttää nopeaa toisen induktiohoidon aloitusta, mutta hypoplastisessa luuytimessä (solukkuus <10-20 %) tarvitaan uusi blastimäärän arvio soluarvojen korjaannuttua ennen lisähoitojen aloitusta.

- **FLT3-inhibiittorin liittäminen solunsalpaajahoitoon:** AML:n diagnoosivaiheessa **FLT3-geenin pituusmutaatio (FLT3-ITD)** todetaan 20 %:lla ja **pistemutaatio (FLT3-TKD)** 5 %:lla AML-potilaista. Valtaosa FLT3-ITD -positiivisista potilaista luokituu keskiriskin tai suuren riskin ryhmään. Tavanomaisin solunsalpaajahoidoin heidän pitkäaikaisennusteensa on keskimääräistä huonompi: taudin uusiutumisen riski on suuri ja mahdolliseen toiseen remissioon pääsy vaikeaa. Midostauriinia annetaan niille potilaille, joilla todetaan FLT3-geenin pituus- tai pistemutaatio yhdistettynä induktio- ja konsolidaatiohoitoihin päivinä 8-21 ja näiden jälkeen ylläpitohoitona 12 kk ajan. Ensimmäinen midostauriinisykli aloitetaan induktiohoidon päivänä +8.
- **Gemtutsumabi-otsagamisiini (GO, Mylotarg®) CBF (core binding factor) leukemiassa:** Jos kyseessä on **pienen riskin CBF-leukemia, induktiohoitoon** liitetään kerta-annos gemtutsumabi-otsagamisiinia. Hoito ei lisää remissioita, mutta se pienentää leukemian uusiutumisen riskiä. GO pyritään antamaan **induktiohoidon päivänä +1** tai mahdollisimman pian sen jälkeen (pv +2 tai +3) mutta viimeistään pv +4.
- **Toinen induktiohoito:** Mikäli ensimmäisellä induktiohoidolla ei saavuteta morfologista remissiota (blastimäärä jää yli $\geq 5\%$), toiseksi induktiohoidoksi pienen riskin AML:ssa (myös CBF-leukemiassa) annetaan **FA-Ida**, jossa fludarabiinia käytetään lisäämään sytarabiinin soluunottoa. Verituotteet annetaan fludarabiinia saaville sädettyinä vuoden ajan ja PCJ-profylaksiaa käytetään lymfosyyttien CD4-tasoa seuraten (tasolle $> B -T-CD4$ yli $200-250 \times 10^6/l$). Muissa AML:n riskiluokissa toisena induktiohoitona käytetään **Mito-HDAraC**.

HUOMIOITAVAA INDUKTIOHOITOA EDELTÄVÄSTI:

- Sytogenetiikka kannattaa pyytää kiireellisenä etenkin vanhemmilta potilailta
 - etenkin iäkkäämmän potilaan hoito kannattaa suunnitella vasta kromosomilöydöksen ollessa tiedossa
 - suuren riskin AML:aa (esim TP53-mutaatio tai kompleksi karyotyyppi) sairastava potilas voi hyötyä hypometyloivasta hoidosta solunsalpaajahoitoa enemmän (kts kohta hypometyloivat lääkehoidot)
- CBF-diagnoosi (*RUNX1-RUNX1T1* tai *CBFB-MYH11*) saatavissa 2-3 pv:n sisään AML-diagnoosista fuusiogeeniseulan (Fuus-mR) vastauksesta
- FLT3-geenin mutaatiot vastataan aina kiireellisenä (vastaus 6 pv diagnoosista)
- Solunsalpaajahoitoon soveltuville induktiohoitona AI-hoito, johon FLT3-positiivisilla liitetään midostauriini ja CBF-leukemiassa gemtutsumabi-otsagamisiini (GO)
- 2. induktiohoito annetaan nopeutetusti, jos AI-induktiohoidolla ei saavuteta pientä blastitaakkaa tai remissiota (kts kohta pv +15 luuydin)
 - 2. induktiohoito määräytyy ELN2017-riskiluokituksen mukaan
 - pienen riskin AML (mukaanlukien CBF-leukemia): FA-Ida (+midostauriini, jos FLT3-posit)
 - muissa AML:n riskiluokissa: Mito-HDAraC (+midostauriini, jos FLT3-posit)

INDUKTIOHOIDOT

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

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21 (kaikille AI-hoitoa saaville, ei yläkäräjaa)

Gemtutsumabi-otsagamiisiini (GO, Mylotarg®) 1 annos, jos CBF-leukemia

Päivänä 1 tai mahdollisimman pian sen jälkeen (pv 2 tai 3), mutta viimeisään pv 4.

3 mg/m², maksimiannos yksi ampulla (5mg, josta saatava enimmäisannos on 4,5mg).
Ennen GO-infusiota leukosyyttitason tulee olla <30x10E9/l.

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

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21

2. Induktiohoito (Mito-HD AraC) – muut riskiluokat

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 dexta silmätipat 1 gtt x 4-6 o.a. (päivinä 1-8)

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21

KONSOLIDAATIOHOIDOT

- ❖ Konsolidaatiohoitoihin, jotka valitaan ELN 2017 riskiluokan mukaan, edetään kun remissio on saavutettu.
- ❖ **pienen riskin AML**
 - **CBF-AML:**
 - 3xFA (FA->FA->FA)
 - **muut pienen riskin potilaat:**
 - 1x HDAraC-Ida ja 2x FA (HDAraC-Ida → FA → FA)
 - + midostauriini, jos *FLT3*-posit
 - Midostariiniä saavilla voi potilaskohtaisesti harkita FA-konsolidaation korvaamista HD-AraC-konsolidaatiolla
- ❖ **keskiriskin ja suuren riskin AML**
 - < 70 v (kolme konsolidaatiohoitoa)
 - HDAraC-Ida + mido, jos *FLT3*-posit
 - HDAraC + mido, jos *FLT3*-posit
 - HDAraC-mito + mido, jos *FLT3*-posit
 - ≥ 70 v (kaksi konsolidaatiohoitoa)
 - HDAraC-Ida +mido, jos *FLT3*-posit
 - HDAraC +mido, jos *FLT3*-posit
- ❖ jos suunnitelmana allogeeninen kantasolujen siirto
 - konsolidaatiohoitoina pelkkä HDARA C (+mido, jos *FLT3*-posit)
 - siirtoon pyritään mahdollisimman nopeasti (1-2 konsolidaatiohoidon jälkeen)

Konsolidaatiohoito – ELN 2017 pieni riski

Ks. edellisen sivun ohje konsolidaatiohoidon valinnasta.

HD AraC-Ida -konsolidaatiohoito

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 Dexametasoni silmätipat 1 gtt x4-6 o.a. (päivinä 1-6)

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21

HD-AraC-Ida -konsolidaatiota ei anneta CBF-leukemiassa, ks. Sivu 2.

FA-konsolidaatiohoidot (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 dexametasoni silmätipat 1 gtt x 4-6 o.a. (päivinä 1-6)

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21

Midostauriinia saavilla voi potilaskohtaisesti harkita FA-konsolidaation korvaamista HD-AraC-konsolidaatiolla

Konsolidaatiohoito – ELN 2017 keskiriski ja suuri riski

1. konsolidaatiohoito (HD AraC-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 Dexa silmätipat 1 gtt x4-6 o.a. (päivinä 1-6)

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21

2. konsolidaatiohoito (HD AraC)

HD-AraC

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

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

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21

3. konsolidaatiohoito (HDaraC-Mito)

Mitoksantroni:

< 65 v 12 mg/m² 30 min infuusiona päivinä 2, 4
≥ 65 v 8 mg/m² 30 min infuusiona päivinä 2, 4

HD-AraC

< 65 v 2 g/m² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5
65-69 v 1 g/m² 3 tunnin infuusiona 12 tunnin välein päivinä 1, 3 ja 5

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

Midostauriini (Ryapt®) jos *FLT3*-mutaatio

50 mg x2 po päivinä 8-21

HYPOMETYLOIVAT HOIDOT

- Etenkin iäkkäämmän potilaan hoito kannattaa suunnitella vasta kromosomilöydöksen ollessa tiedossa.
- Suuren riskin AML:aa (esim. *TP53*-mutaatio tai kompleksi karyotyyppi) sairastava potilas voi hyötyä hypometyloivasta hoidosta solunsalpaajahoitoa enemmän
- atsasitidiini (75 mg/m² pnä 1-7) ensisijainen
- desitabiinia (20 mg/m² pnä 1-10) harkitaan, kun *TP53*-mutaatio ja/tai kompleksi karyotyyppi

Synnynnäisen leukemia-alttiuden selvittäminen

Pohjoismainen suositus iturata-muutosten tutkimustarpeesta, niiden selvittämisestä sekä vaikutuksesta hoitoon: <https://www.nmds.org/index.php/guidelines>

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, rekisteriluovuttaja tai haploidenttinen perheenjäsen
 - perheenjäsenten (> 18 v lasten ja nuoren potilaan < 60 (-65) -vuotiaiden vanhempien) kudostyyppitykset käynnistetään yleensä vasta siirtokeskuksen koordinaattorin suosituksesta. Tuolloin tulee aina tutkia myös potilaan DSA (Donor-Specific Anti-HLA - vasta-aineet).
- allogeenisen kantasolujensiirron indikaatiot
 - keskisuuren ja suuren riskin ELN 2017 riskiluokituksen potilaat
 - jäännöstauti (1-) 2 konsolidaatiohoidon jälkeen (erillinen ohje)
 - tekijöitä, joilla voi olla vaikutusta siirtopäätökseen, mutta eivät automaattisesti ole indikaatioita allogeeniseen kantasolujen siirtoon
 - 1. induktiohoidon jälkeen pv:na +25-30 luuytimen blastiosuus $> 15\%$
 - 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 alleelisuhde* matala** (<0,5)
- kaksoismutatoitunut *CEBPA*

Keskiriskin AML

- korkean alleelisuhteen* ($\geq 0,5$) *Flt3-ITD*-mutaatio ja *NPM1*-mutaatio
- matalan alleelisuhteen* (<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

Suuren riskin AML

- t(6;9)(p23;q34.1) (DEK-NUP214)
- t(v;11q23.3) [uudelleenjärjestäytynyt KMT2A lukuunottamatta muutosta t(9;11)] (KMT2A uudelleenjärjestelmä)
- 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 leukemia); kaksi tai useampi autosomin monosomiapoikkeavuutta)
- korkean alleelisuhteen* ($\geq 0,5$) *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)

* alleelisuhde määritetään DNA -fragmenttianalyysillä. Tutkimuksessa määritetään AUC FLT3-ITD:lle, joka jaetaan FLT3-villityypin AUC:llä. Kyseessä ei ole alleelikuorma (joka vastataan usein esimerkiksi myelooiden mutaatioiden paneelitutkimuksessa).