

# Richtlijn Acute myeloïde leukemie (AML): richtlijnen voor diagnostiek en behandeling

Datum: 28-1-2018

Versie: **CONCEPT HOVON website**. Dit document wordt momenteel conform standaard richtlijn format vormgegeven. In tussentijd wordt de concept richtlijn al wel ter beschikking gesteld op de HOVON website. Deze concept richtlijn is nog niet ter commentaar aan de NVvH leden voorgelegd en nog niet geautoriseerd door het NVvH bestuur.

Initiatief: HOVON-Leukemie-werkgroep

In samenwerking met: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, MODHEM en Hematon

CONCEPT

# Samenstelling Werkgroep

Organisatie: HOVON-Leukemie-werkgroep

Namen werkgroepleden richtlijn:

G. Huls, B. Löwenberg, A.A. van de Loosdrecht, J.J.W.M Janssen, M. Jongen-Lavrencic, M. Raaijmakers, B. Wouters, P. von dem Borne, J. Kuball, B. Biemond, M. van Gelder, W.J.F.M van der Velden, O. de Weerd, R. van Marwijk Kooy, S. Klein, E. Ammatuna, M. van der Poel, A. van Rhenen, J.J.M de Jong, P. Valk, B. van der Reijden, J. Cornelissen, E. Vellenga, G. Ossenkoppele

Belangenconflict:

- GH: Adviesraden Celgene en Janssen; BL: geen; AvdL: research ondersteuning: Alexion, Celgene, Novartis. Honorarium onderwijsactiviteiten Celgene, Novartis; Adviesraad: Pfizer, Celgene, Amgen, Novartis; JJ: Research ondersteuning Novartis en BMS; honorarium onderwijsactiviteiten BMS, Pfizer, Celgene, Roche en Ariad/Incyte; Adviesraad Novartis en Pfizer; MJ-L: Adviesraad Janssen, Pfizer, Macrogenics; MR: geen; BW: geen; PvdB: geen; JK: geen; BB: geen; MvG: geen; WvdV: adviesraad Novartis; OdW: geen; RvM-K: geen; SK: geen; EA: geen; MvdP: geen; AvR: geen; JJMdJ: geen; PV: geen; BvdR: geen; JC: geen; EV: geen; GO:

# Inhoud

Samenstelling werkgroep

Inleiding

Wat is het diagnostische traject voor een patiënt met verdenking op acute myeloïde leukemie (AML) ?

Hoe wordt de diagnose AML gesteld?

Welke risicogroepen AML worden onderscheiden ?

Wat is de optimale behandeling van patiënten die geschikt worden geacht voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn ?

Wat is de optimale behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn ?

Hoe wordt de respons na behandeling vastgesteld?

Moet MRD worden gemeten?

Wat is het optimale beleid bij AML refractair op/na chemotherapie of recidief AML?

Hoe te handelen bij hyperleukocytose en leukostase?

Hoe te handelen bij neurotoxiciteit bij (hoge dosis) cytarabine?

Hoe te handelen bij verdenking CNS lokalisatie?

Behandeling van acute promyelocyten leukemie (APL)

## **Inleiding:**

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte die wordt gekenmerkt door (oligo)klonale maligne hematopoëse met een blokkade in de differentiatie en daardoor een excessieve toename van leukemische blasten. AML komt meer voor op oudere leeftijd, meer dan 75% van de AML-patiënten is ouder dan 60 jaar. Het is belangrijk dat diagnostiek en behandeling van AML-patiënten in de dagelijkse praktijk zorgvuldig en gestructureerd plaatsvindt. Hieronder bespreken we de richtlijnen voor diagnostiek en behandeling zoals de HOVON leukemie werkgroep denkt dat die zou moeten plaatsvinden.

### **1- Wat is het diagnostisch traject voor een patiënt met verdenking op acute leukemie ?**

Bij nieuwe patiënten met een verdenking op acute leukemie dient de diagnose te worden gesteld en dient in kaart gebracht te worden wat het subtype van de leukemie is (i.e. volledig classificeren volgens WHO 2016) en daarnaast dient de risico categorie bepaald te worden volgens de risico classificatie op basis cytogenetica en moleculaire diagnostiek, zoals uitgewerkt in ELN2017. Tevens is het van belang om te bepalen of de patiënt in staat is intensieve behandeling aan te gaan. Uiteraard wordt het definitieve behandelplan uiteindelijk samen met de patiënt gemaakt en afgestemd op diens wensen/levensvisie. Hieronder volgt een samenvatting van de aspecten die in kaart gebracht moeten worden.

#### **Anamnese**

- Speciale aandacht voor familiair voorkomen MDS/AML; familiair voorkomen van kankerpre-dispositiesyndromen, beenmergfalen, pre-existente trombocytenziekten
- Aandacht voor medicatie, intoxicaties, eerdere behandeling met chemotherapie of radiotherapie
- Aandacht voor hematologische voorgeschiedenis (bv MDS, MPN)

#### **Lichamelijk onderzoek**

- Speciale aandacht voor: huidafwijkingen (petechiën, hematomen, chloromen/leukemia cutis, Sweet syndroom en erythema nodosum), lymfadenopathie, splenomegalie, gingivahypertrofie, testisvergroting, koorts, mond/gebit, infectiehaarden w.o. perianale regio, hoofdpijn en neurologische uitval
- Performance status (WHO)
- Fundoscopie bij verdenking op hyperviscositeit (bv: WBC > 100)

### **Laboratoriumonderzoek (bloed):**

- Hb, MCV, Leukocyten (inclusief differentiatie), Trombocyten, Reticulocyten, Haptoglobine.
- Kreatinine, Urinezuur, Natrium, Kalium, Calcium, Fosfaat, Magnesium.
- ALAT, Bilirubine, AF, gGT
- CRP, Glucose
- PT, APTT, fibrinogeen en D-dimeren (altijd); AT (op indicatie)
- Bloedgroeytypering (bij nieuwe patiënten 2x)
- HLA typering: klasse I (A/B/C) en II (DR/DQ)
- HLA typering: hoge resolutie (indicatie MUD)
- Virusserologie: HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, VZV
- Overige serologie: lues, toxoplasma; overweeg bij patiënten uit endemische gebieden screening op tuberculose, strongyloides, schistosomiasis
- Bij dry trap bij beenmerg aspiratie: morfologie, immunofenotypering, cytogenetica en moleculaire diagnostiek op perifeer bloed verrichten

### **Laboratoriumonderzoek (urine):**

- Op indicatie: Urinesediment

### **Microbiologie:**

- SDD / surveillance kweken

### **Beenmergonderzoek:**

- Cytologie (minimale telling: 200 leukocyten in bloeditstrijk en 500 kernhoudende cellen in beenmerguitstrijk).
  - Bij  $\geq 20\%$  blasten is er sprake van AML.

- Bij t(15;17), t(8;21), inv(16) of t(16;16), of de aangetoonde daarbij passende fusietranscripten, is er ook bij een lager percentage blasten sprake van AML
- Immunofenotypering (flowcytometrie)
  - Precursormerkers: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
  - Granulocytenmerkers: CD65, cyMPO
  - Monocytenmerkers: CD11b, CD11c, CD14, CD36, CD64
  - Megakaryocytenmerkers: CD41, CD61
  - Erythrocytenmerkers: CD235a (glycoforine), CD36, CD71
  - Lymphoidemerkers: CD3, cyCD3, CD19, CD79a, CD10, cyCD22, cyTdT, CD56, CD7, cyIgM en sIgM, TdT
- Moleculaire diagnostiek door middel van PCR of NGS (next generation sequencing); inclusief de genmutaties of genfusies voor: *NPM1*, bi-allelic *CEBPA*, *RUNX1*, *FLT3-ITD* (inclusief ratio mutant/wild type), *FLT3-TKD*, *TP53*, *ASXL1*, *BCR-ABL1*, *PML-RARA*, *CBFB-MYH11*, *RUNX1-RUNX1*, *KMT2A* (*MLL*) translocaties *MLLT3-KMT2A*, *IDH1*, *IDH2*, en eventueel *MECOM* (*EVI-1*) overexpressie
- Cytogenetisch onderzoek
- Pathologie: beenmergbiopsie (crista iliaca post sup) altijd bij dry tap; (cellulariteit, mate van fibrose, op indicatie kleuring TP53, NPM1)
- Invriezen van beenmerg en perifeer bloed t.b.v biobanking / studiegerelateerd onderzoek
- Eventueel: start donorsearch

NB Gezien de snel toenemende complexiteit van diagnostiek zal centralisatie (in de regio) van diagnostiek nodig zijn om kwalitatief hoogwaardige diagnostiek te kunnen leveren.

#### **Indien intensieve therapie wordt overwogen:**

- longfunctie: op indicatie en standaard bij leeftijd >65 jaar
- echo cor of MUGA scan op indicatie en standaard bij leeftijd >65 jaar
- op indicatie geriatrische assessment: SPPB (Short Physical Performance Battery)
- standaard composite comorbidity age index volgens Sorror bepalen (HCT-CI/Age composite score)

## Overig:

- ECG (let op QT-verlenging)
- X-thorax
- LP op indicatie (als circulerende blasten niet meer aantoonbaar zijn); met name bij extra-medullaire manifestatie en hyperleukocytose (Amerikaanse richtlijn NCCN adviseert een diagnostische LP te verrichten bij leukocyten  $> 40 \times 10^9/L$ )
- Consult Mondheekunde (behalve bij edentataat) op indicatie
- Op indicatie, bij KNO klachten: CT-sinus en consult KNO
- CVC plaatsing, met nadien controle X-thorax of echogeleid PICC plaatsing
- Indien van toepassing: semen cryopreservatie
- Op indicatie consult Gynaecoloog: fertiliteit advisering/counseling; zie richtlijn fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker ([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud\\_bij\\_vrouwen\\_met\\_kanker/tumorspecifieke\\_interventies/hemato\\_oncologie/acute\\_myeloide\\_leukemie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker/tumorspecifieke_interventies/hemato_oncologie/acute_myeloide_leukemie.html))

## Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:424-447.
- Arber DA, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. Arch Pathol Lab Med. 2017 Feb 22. doi: 10.5858/arpa.2016-0504-CP
- Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biological age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32:3249-3256.
- Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. Blood. 2007;110:4606-4613.

## **2- Hoe wordt de diagnose AML gesteld?**

Diagnose wordt gesteld op basis van de beenmergcytologie, in combinatie met bloedbeeld, beenmerghistologie (bij dry tap), immunofenotypering en genetisch

(moleculair en cytogenetisch) onderzoek. De prognose wordt sterk bepaald door chromosomale en moleculaire afwijkingen in de blasten.

Voor subtypering van **acute myeloïde leukemie (AML)** wordt de WHO-2016 classificatie gebruikt. De FAB-indeling wordt als verouderd beschouwd.

### **WHO-2016 classificatie**

Voor de diagnose AML zijn 20% blasten in bloed of beenmerg voldoende.

Bij de gunstige cytogenetische afwijkingen – t(8;21), t(15;17) of inv(16) – wordt bij elk percentage blasten, ook <20%, de diagnose AML gesteld.

Bij >50% erythropoïese wordt het aantal blasten niet meer geteld binnen het 'niet-erytroïde' compartiment, maar binnen alle kernhoudende cellen.

Abnormale promyelocyten in acute promyelocyten leukemie; promonocyten in monocytoïde AML; megakaryoblasten in megakaryoblasten leukemie worden in de diagnostiek beschouwd als equivalent aan blasten.

De WHO classificatie 2016 omvat de volgende subgroepen:

- **AML met germline pre-dispositie (kiemlijn pre-dispositie):**
  - Myeloïde neoplasie met germline predispositie zonder pre-existente ziekte of orgaan dysfunctie.
    - AML met germline *CEBPA* mutatie
    - Myeloïde neoplasie met germline *DDX41* mutatie
  - Myeloïde neoplasie met germline predispositie and pre-existente afwijking van de trombocyten
    - *RUNX1* mutatie
    - *ANKRD26* mutatie
    - *ETV6* mutatie
  - Myeloïde neoplasie met germline predispositie en dysfunctie van andere organen
    - *GATA2* mutatie
    - Geassocieerd met syndromen van beenmerg falen



- Geassocieerd met ziekten die veroorzaakt worden door afwijkende telomeerbiologie
  - J-CMMoL geassocieerd met neurofibromatosis, Noonan syndroom of Noonan syndroom-achtige ziekten
  - Geassocieerd met Down syndroom
- **AML met gedefinieerde genetische afwijkingen** (deze groep heeft altijd voorrang; relevant als er bv ook multilineage dysplasie is):
    - t(8;21)(q22;q22) [*RUNX1-RUN1T1*]
    - t(15;17)(q22;q11-12) [*PML-RARA*] (acute promyelocytenleukemie)
    - inv(16) of t(16;16)(p13;q22) [*CBFB-MYH11*]
    - t(9;11) [*MLLT3-KMT2A*]
    - t(6;9) [*DEK-NUP214*]
    - inv(3)(q21.3q26) of t(3;3)(q21.q26) [*GATA2, MECOM (EVI1)*]
    - t(1;22) [*RBM15-MKL1*]
    - gemuteerd *NPM1*
    - bi-allelische *CEBPA* mutaties.
    - Provisioneel: AML met *BCR-ABL1* en AML met gemuteerd *RUNX1*.
  - **AML met dysplasiegerelateerde veranderingen:**
    - dysplasie in  $\geq 50\%$  in 2 of meer cellijnen; met of zonder (bekende) voorafgaande MDS;
    - De volgende cytogenetische afwijkingen:
      - Complex karyotype ( $\geq 3$  afwijkingen)
      - Ongebalanceerde afwijkingen
        - -7/del(7q)
        - del(5q)/t(5q)
        - i(17q)/t(17p)
        - -13/del(13q)
        - del(11q)
        - del(12p)/t(12p)
        - idic(X)(q13)
      - Gebalanceerde afwijkingen
        - t(11;16)(q23.3;p13.3)
        - t(3;21)(q26.2;q22.1)
        - t(1;3)(p36.3;q21.2)
        - t(2;11)(p21;q23.3)
        - t(5;12)(q32;p13.2)
        - t(5;7)(q32;q11.2)
        - t(5;17)(q32;p13.2)

- t(5;10)(q32;q21.2)
- t(3;5)(q25.3;q35.1)
- **Therapie gerelateerde myeloïde neoplasie:**
  - na eerdere alkyleerders en radiotherapie, leidt meestal tot 3q-, -5, -7, +8, +21, e.a.
  - na eerdere epipodophyllotoxines en anthracyclines, leidend tot vnl. breekpunten in 11q23 (*KMT2A*), soms tot t(8;21), t(15;17) of inv(16);
  - overige (vb na cisplatinum);
- **overige: AML niet anders te classificeren (AML NOS)**
  - M0 of AML met minimale differentiatie;
  - M1 of AML zonder uitrijping;
  - M2 of AML met uitrijping;
  - M4 of acute myelomonocytenleukemie;
  - M5 of acute monocytenleukemie;
  - M6 of acute erytroïde leukemie;
  - M7 of acute megakaryocytenleukemie;
  - Acute basofiele leukemie;
  - Acute panmyelose met myelofibrose;
- **Myeloid sarcoom**
- **Myeloïde proliferatie gerelateerd aan Down syndroom.**
- **Blastaire plasmacytoïde dendritische cel neoplasie**

### **Acute leukemie van "ambiguous lineage"**

De WHO 2016 classificatie definieert ook de subgroep acute leukemie met onduidelijke lijn van herkomst ("ambiguous lineage"). Deze groep bevat de volgende subgroepen:

- acute ongedifferentieerde leukemie
- Mixed-phenotype acute leukemie (MPAL) met t(9;21) (*BCR-ABL1*)
- MPAL met t(v ;11q23.3) (*KMT2A*)
- MPAL, B/myeloid, NOS
- MPAL, T/myeloid, NOS
- Provisional entity: natural killer (NK) cel lymfoblastaire leukemie/lymfoom

Criteria voor kenmerken van de verschillende lijnen:

- **Myeloïde lijn:** cyMPO (flowcytometrie, immunohistochemie, cytochemie); of Monocyttaire differentiatie (tenminste 2 van de volgende kenmerken: niet specifiek esterase (cytochemisch), CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
- **T-cel lijn:** Sterk cyCD3 (met antistoffen gericht tegen CD3-epsilon keten); of CD3-expressie op celoppervlak
- **B-cel lijn:** Sterke CD19-expressie met tenminste nog een van de volgende merkers sterk tot expressie gebracht: cyCD79a, cyCD22; of CD10 of zwakke expressie van CD19 met tenminste 2 van de volgende merkers sterk tot expressie gebracht: cyCD79a, cyCD22, of CD10

NB: in aanwezigheid van t(8;21), t(16;16), inv(16) of t(15;17) is er altijd sprake van AML, ook bij een MPAL fenotype.

#### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de WHO 2016 classificatie:

- Arber D.A., et al. The 2016 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405.

### **3- Welke risicogroepen AML worden onderscheiden?**

Voor patiënten die in klinische studies worden behandeld, wordt de risicoclassificatie van de betreffende studie aangehouden. Bij de laatste HOVON jongere-AML studie (HOVON132) was de classificatie dynamisch en gestuurd door MRD. Buiten studieverband geldt de ELN 2017 risicoclassificatie. Voor elke patiënt met AML, ongeacht de leeftijd, dient risicoclassificatie bij diagnose verricht te worden.

#### **ELN 2017 Risico classificatie**

<b>Risico groep</b>	<b>Genetische afwijking</b>
Gunstig	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> Gemuteerd <i>NPM1</i> zonder <i>FLT3-ITD</i> of met lage allelische ratio (< 0.5) **, ***

	Bi-allelic gemuteerd <i>CEBPA</i>
Intermediair	<p>Gemuteerd <i>NPM1</i> met <i>FLT3-ITD</i> met hoge allelische ratio (<math>\geq 0.5</math>)</p> <p>Wild type <i>NPM1</i> zonder <i>FLT3-ITD</i> of met <i>FLT3-ITD</i> met lage allelische ratio (<math>&lt; 0.5</math>) (en zonder andere ongunstige genetische eigenschappen)</p> <p><i>t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</i></p> <p>Cytogenetische afwijkingen niet behorend tot de groep van de gunstige of de ongunstige risicogroep.</p>
Ongunstig	<p><i>t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</i></p> <p><i>t(v;11q23.3); KMT2A</i> rearranged</p> <p><i>t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</i></p> <p><i>inv(3)(q21.3q26.2)</i> or</p> <p><i>t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2,MECOM(EVI1)</i></p> <p>-5 of <i>del(5q); -7; -17/abn(17p)</i></p> <p>Complex karyotype (<math>\geq 3</math> afwijkingen, zonder afwijkingen uit de WHO groep "recurrent")</p> <p>Monosomal karyotype (monosomie (behalve X,Y) met 1 andere monosomie of 1 andere structurele cytogenetische afwijking (behalve CBF)</p> <p>Wild type <i>NPM1</i> met <i>FLT3-ITD</i> met hoge allelische ratio (<math>\geq 0.5</math>)</p> <p>Gemuteerd <i>RUNX1</i> (behalve in combinatie met afwijkingen uit de gunstige risicogroep)</p> <p>Gemuteerd <i>ASXL1</i> (behalve in combinatie met afwijkingen uit de gunstige risicogroep)</p> <p>Gemuteerd <i>TP53</i></p>

NB *MECOM (EVI-1)* overexpressie is traditioneel altijd onderdeel geweest van de HOVON risico classificatie, maar is geen onderdeel van de ELN2017 risico classificatie.

\* Hoewel niet benoemd in de ELN classificatie zijn er data die laten zien dat patiënten met *t(8;21)* en een *KIT* mutatie of leukocyten  $> 20 \times 10^9/L$  een slechtere prognose hebben en beschouwd zouden moeten worden als intermediair risico.

\*\* Hoewel niet benoemd in de ELN classificatie hebben additionele mutaties in *FLT3* en *DNMT3A* een ongunstige impact op de overleving bij AML patiënten met gemuteerd *NPM1*. Als gevaren wordt op *NPM1* mutatie MRD na 2 kuren wordt dit effect opgeheven en is alleen de aanwezigheid van *NPM1* mutant MRD een onafhankelijke prognostische factor.

\*\*\* de *FLT3* ratio dient semikwantitatief bepaald te worden door de "area under the curve" (AUC) *FLT3-ITD* gedeeld door de AUC *FLT3*-wild type zoals gemeten met DNA-fragmentanalyse.

NB sommige van deze genetische/moleculaire merkers zijn inmiddels ook aangetoond belangrijk bij het vervolgen van de ziekte in de tijd (MRD): zoals bijvoorbeeld gemuteerd *NPM1*, *inv(16)*, *t(8;21)*.

#### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
- Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *NEJM*. 2016;374:422-433.
- Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209-21.
- Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, Vukosavljevic T, Perrotti D, Vardiman JW, Carroll AJ, Kolitz JE, Larson RA and Bloomfield CD; Cancer and Leukemia Group B. Adverse prognostic significance of *KIT* mutations in adult acute myeloid leukemia with *inv(16)* and *t(8;21)*: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 24:3904–3911. 2006
- Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, Kern W, Hiddemann W, Spiekermann K, Schoch C. *KIT*-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1791-9.

- Patel JP, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 366(12):1079-1089.

#### **4- Wat is de optimale behandeling van patiënten die in aanmerking kunnen komen voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn ?**

##### **Intensieve chemotherapie**

Volgens de huidige inzichten (zie ook ELN 2017 aanbevelingen) geldt intensieve chemotherapie als de meest effectieve en voorkeursbehandeling van AML. Deze modaliteit geeft het hoogste percentage complete remissies en ook de beste overlevingskans. Indien mogelijk, wordt daarom intensieve remissie-inductie-chemotherapie aanbevolen. Nieuwe patiënten met acute leukemie ondergaan uitgebreid onderzoekingen waarbij de diagnose volgens de WHO2016 criteria wordt gesteld, waarbij het risico van de ziekte wordt bepaald (bij AML volgens de ELN2017 criteria) en waarbij de fysieke gesteldheid (fitheid) en de wensen/levensvisie van de patiënt worden geïnventariseerd. Als hieruit geconcludeerd wordt dat intensieve chemotherapie de voorkeursoptie is, dan staan hieronder de adviezen hoe dit te geven.

In de klinische praktijk wordt alle patiënten gevraagd te participeren in lopende studies. Buiten trialverband geldt dat de controle-arm van de lopende studie als de standaard behandeling wordt beschouwd. De behandeling is niet (meer) afhankelijk van leeftijd. Wel is de behandeling afhankelijk van de geschiktheid (lichamelijke gesteldheid) van de (oudere) patiënt voor intensieve chemotherapie (fit vs niet-fit voor intensieve chemo) en risicogroep van de AML.

Binnen de HOVON studie groep wordt gedurende de eerste kuur een continue infusie van cytarabine gegeven gedurende 7 dagen met een dag dosis van 200 mg/m<sup>2</sup> en tijdens de tweede intensieve kuur 6 dagen 2 keer per dag een infusie van 3 uur met een dosis per keer van 1000 mg/m<sup>2</sup>. Er zijn geen aanwijzingen dat doses cytarabine hoger dan 1000 mg/m<sup>2</sup> effectiever zijn.

Binnen de HOVON studie groep wordt tijdens de eerste intensieve kuur het anthracycline idarubicine in een dosering van 12 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 3 dagen gegeven. Maar daunomycine (60-90 mg/m<sup>2</sup>), ook gedurende 3 dagen, is een alternatief anthracycline met vergelijkbare werkzaamheid. Bij de tweede intensieve chemokuur wordt daunorubicine in een dosering van 60 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 3 dagen gegeven. Idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup> gedurende 3 dagen en daunorubicine 60-90 mg/m<sup>2</sup> hebben vergelijkbare anti-leukemische effectiviteit.

Deze doseringen worden in het algemeen beschouwd als optimaal, en staan als zodanig ook benoemd in de ELN 2017 aanbevelingen.

Binnen de HOVON studie groep is nog een derde kuur gedefinieerd gebaseerd op mitoxantrone (MZ), een chemotherapeutikum verwant aan anthracyclines, dat gedurende 5 opeenvolgende dagen in een dosis van 10 mg/m<sup>2</sup> per dag wordt gegeven. Dit wordt gecombineerd met etoposide (VP16) gedurende 5 opeenvolgende dagen in een dosis van 100 mg/m<sup>2</sup> per dag. Deze kuur kan worden gegeven als consolidatie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor consolidatie met allogene HCT, als alternatief voor autologe HCT.

Met de boven beschreven behandeling lukt het heden ten dage om bij ongeveer 90% van de patiënten (onder de 65 jaar) een complete remissie te bereiken en een 4-jaars overleving van ongeveer 44% (resultaten HOVON102 studie). Bij patiënten in de leeftijdscategorie 66 jaar en ouder (mediaan 68 jaar), is de gemiddelde complete remissie kans lager (rond 50%) en de gemiddelde 4 jaar overleving ligt bij deze leeftijdsgroep maximaal rond de 20%.

Het advies is om op dag 15-21 van de inductie kuur een beenmerg aspiraat te verkrijgen om de respons van de ziekte op de chemotherapie te beoordelen: bij persisterende ziekte is het uitdrukkelijk advies een doorstart te maken met de tweede intensieve remissie-inductie chemotherapie-kuur.

### **Specifieke behandeling obv gemuteerd *FLT3***

Recent is in een grote fase III studie aangetoond dat patiënten met *FLT3*-ITD of *FLT3*-TKD genmutaties een significant betere overleving hebben als de tyrosinekinaseremmer midostaurine wordt toegevoegd aan de behandeling met intensieve chemotherapie. Op basis van deze data adviseert de werkgroep midostaurine toe te voegen aan de behandeling voor de betreffende patiënten:

- tijdens inductie/consolidatie (intensieve chemotherapie; onafhankelijk van leeftijd): dag 8-22: 50 mg 2dd

- bovendien als onderhoudsbehandeling tenminste als de patiënt geen consolidatie met een allogene HCT krijgt (dus na alleen chemotherapie of na autologe HCT): 50 mg 2 dd (gedurende 1 jaar).

De optie van toevoeging van midostaurine aan intensieve chemotherapie heeft belangrijke consequenties voor de snelheid van de diagnostiek van *FLT3* mutaties.

### **Specifieke behandeling obv moleculaire afwijkingen / nieuwe middelen**

Hoewel er nieuwe middelen gericht op specifieke genetische afwijkingen (bv *IDH1* mutaties (ivosidenib/AG-120) of *IDH2* mutaties (enasidenib/AG-221)) mutaties) in aankomst zijn, zijn deze buiten studieverband nog niet beschikbaar in de 1e lijn.

In voorbereiding in HOVON- verband zijn voor de eerste-lijns behandeling van patiënten met AML die in aanmerking komen voor intensieve therapie de volgende gerandomiseerde studies met verwachte startdatum in 2018:

1. Bij *FLT3* gemuteerde AML: Standard Of Care (SOC) + Midostaurin vs SOC + Gilteritinib
2. Bij *IDH1* of *IDH2* gemuteerde AML: SOC + enasidenib of ivosidenib vs SOC + placebo
3. Voor de resterende groep AMLs : SOC + Venetoclax vs SOC + placebo

Dit heeft belangrijke praktische consequenties daar de mutatie status van al deze patiënten zeer kort (48-72 uur) na het stellen van de diagnose bekend moet zijn. Dit wordt in HOVON-verband centraal geregeld.

Binnenkort worden nog twee middelen die al door de FDA zijn goedgekeurd naar verwachting ook door de Europese autoriteiten goed gekeurd en dan binnen een beperkt indicatie gebied ingezet kunnen worden. Dit zijn:

A. Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg): een gehumaniseerde IgG4 antistof gericht tegen CD33 en geconjugeerd met het DNA-toxine calicheamicine, dat vooral effectief is bij core binding factor AMLs. Mylotarg kan in bijzondere gevallen worden ingezet en is een optie bij recidief ziekte.



B. CPX-351 (Vyxeos) een liposomale toedieningsvorm van cytarabine en daunorubicine in een gefixeerde 5:1 molaire ratio. De FDA heeft dit middel goedgekeurd voor de behandeling van therapie gerelateerde AML en AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen o.b.v. een superieure overleving in een gerandomiseerd onderzoek bij deze selecte patiënten groep.

## Transplantatie

De optimale post-remissie consolidatie is afhankelijk van het risicoprofiel van de ziekte, de respons op de behandeling en de te verwachten toxiciteit van de verschillende behandelstrategieën. Omdat met name allogene hematopoietische celtransplantatie (allo HCT) bij de grote meerderheid van de patiënten die worden behandeld met intensieve chemotherapie een integraal onderdeel is van de behandeling, is het belangrijk zo vroeg mogelijk in het diagnostiek/behandel traject te starten met het zoeken van een geschikte stamceldonor. In de tabel hieronder staan de adviezen van de leukemiewerkgroep samengevat.

Komende studies (2018) m.b.t. allo HCT zijn de H145 en H148, beide gebaseerd op de H116, waarin gesuggereerd werd dat panobinostat gegeven na allo HCT overlevingsvoordeel zou kunnen bieden. H145 randomiseert panabinostat na allo HCT (fase III); H148 onderzoekt de combinatie van midostaurin en panobinostat in een "feasibility-setting" voor patiënten met een *FLT3* mutatie, die opgaan voor allo HCT.

Het momenteel gehanteerde schema voor postremissie-behandeling voor patiënten die in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en die in remissie zijn na 2-3 intensieve chemokuren is als volgt:

<b>Gunstig risico</b>	<b>Intermediair risico</b>	<b>Ongunstig risico</b>
Volgens actieve HOVON studie (in studie of conform controle arm);	Idem	Idem
Post remissie:	Post remissie: MRD gestuurd	Post remissie:

<b>Gunstig risico</b>	<b>Intermediair risico</b>	<b>Ongunstig risico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto HCT *</li> <li>• 3<sup>e</sup> kuur MZ/VP16 *</li> <li>• allo HCT **</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto HCT ***</li> <li>• Allo HCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allo HCT</li> </ul>

\* Gunstig risico, < 66 jaar: auto HCT of 3e kuur MZ/VP16 (mitoxantrone/etoposide)

\*\* Als mutant NPM1 na 2 kuren nog detecteerbaar is: > 10<sup>-5</sup> in perifereer bloed; of > 10<sup>-4</sup> in beenmerg: dan allo HCT

\*\*\* Als intermediair risico en MRD negatief na 2 intensieve kuren (i.e. flow MRD < 0,1% en NPM1 is middels PCR niet aanwezig (beiden in beenmerg)), dan kan zowel 3<sup>e</sup> chemokuur als autologe HCT als allo HCT als post-consolidatie strategie worden overwogen. Formeel was dit studievraag binnen de HOVON132, maar die studie zal onvoldoende statistische "power" hebben om de vraag te beantwoorden of autologe transplantatie superieur is aan andere post-remissie behandelingen bij intermediaire risico patiënten zonder aantoonbare MRD. Aangezien deze patiënten over het algemeen goed op chemotherapie reageren, en re-inductie een reële optie is, is het advies bij MRD negativiteit niet te kiezen allo HCT. In geval toch allo HCT overwogen wordt dan dient daarbij de transplantatie gerelateerde mortaliteit in de overweging genomen te worden (de comorbiditeitscores volgens HCT-CI; HCT-CI-EBMT).

NB Autologe stamcellen worden verzameld na de 2e intensieve kuur, als de patiënten in CR waren na de eerste kuur. G-CSF (10µg/kg, sc, dd) wordt gestart als het granulocyten aantal gestegen is tot ≥0.5x10<sup>9</sup>/L of vanaf dag 20 (afhankelijk van centrum).

NB Bij alle oudere patiënten die geschikt worden geacht voor intensieve chemotherapie moet allo HCT sterk worden overwogen als post-remissiebehandeling. Dit is gebaseerd op verschillende data die laten zien dat gunstig risico AML op oudere leeftijd niet bestaat. Oudere patiënten met gunstig risico moleculaire of cytogenetische kenmerken doen het beter dan oudere patiënten zonder deze kenmerken, maar oudere

patiënten met deze “gunstige” kenmerken doen het veel slechter dan jongere patiënten met dezelfde kenmerken. Veel studies laten zien dat AML patiënten met zogenaamde gunstig risicogroep AML op oudere leeftijd een relatief slechte uitkomst hebben.

Om de te verwachten toxiciteit / non-relapse mortaliteit (NRM) van allo HCT in te schatten kan gebruik worden gemaakt van de geïntegreerde HCT-CI-EBMT score, gevalideerd in AML-CR1. De laag-risico groep (0-3 punten) heeft een 2-jaars NRM van 8%; de intermediair-risico groep (4-6 punten) een 2-jaars NRM van 17% en de hoog-risico groep ( $\geq 7$  punten) een 2-jaars NRM van 38%. Hieronder volgt een overzicht van de puntenverdeling.

<i>Parameter</i>	<i>Definition</i>	<i>Attributed score</i>
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after alloHSCT	1
Pulmonary disease	DLco and/or FEV <sub>1</sub> $\leq$ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	1
Unrelated donor	Matched unrelated donor	1
Donor CMV	Donor CMV IgG serology positive	1
Hepatic disease	Liver cirrhosis, bilirubin $>$ 1.5 ULN or AST/ALT $>$ 2.5 x ULN	1
Time interval to alloHSCT	Time interval from diagnosis to alloHSCT $\geq$ 6 months	1
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Inflammatory bowel disease	Crohn disease or ulcerative colitis	2
Heart valve disease	Any valve disorders, except prolapsed mitral valve	2
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consultation or treatment	2
Age at alloHSCT	$\geq$ 60 years	2
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome or ventricular arrhythmias	2
Patient CMV	Patient CMV IgG serology positive	2
Obesity	Patients with a body mass index $>$ 35 kg/m <sup>2</sup>	2
Rheumatologic disease	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD or polymyalgia rheumatica	2
Renal disease	Serum creatinine $>$ 2 mg/dl or $>$ 177 $\mu$ mol/l, on dialysis or prior renal transplantation	2

### **Onderhoudsbehandeling:**

Voor patiënten die in remissie zijn gekomen na intensieve chemotherapie, maar die niet (direct) in aanmerking komen voor een allo HCT, verlengt onderhoudsbehandeling met azacitidine (50 mg/m<sup>2</sup> gedurende 5 dagen per 4 weken) de progressie vrije overleving (uitkomst van de HOVON97 studie). Derhalve kan in deze situatie azacitidine onderhoud worden ingezet.

### **Behandeling van zeldzame AML vormen:**

- o Blastair dendritische cel neoplasie: als ALL of als AML (afhankelijk van immunofenotypische opmaak), gevolgd door allogene of autologe HCT.

- MPAL: over het algemeen wordt gestart met een behandeling met een ALL-schema (maar onderbouwing hiervoor is gering), gevolgd door allogene HCT; zonodig met TKI als *BCR-ABL1* aanwezig is; bij onvoldoende respons overwogen over te schakelen naar AML-behandeling.

### **Behandelcentra:**

Centra die patiënten met AML behandelen dienen te beschikken over een hematologische intensive care. Dit betekent dat de afdeling beschikt over isolatiekamers en dat de afdeling beschikt over speciale luchtbehandeling om de kans op infecties te minimaliseren. Tevens zijn er voldoende gespecialiseerde hemato-/oncologieverpleegkundigen beschikbaar op deze afdelingen. Daarnaast dient het ziekenhuis dat patiënten met AML behandelt, te beschikken over voldoende expertise om de complicaties van de behandeling op te vangen (i.e. arts-microbiologen / internist-infectiologen die expertise hebben op het gebied van opportunistische infecties (bv schimmelinfecties); radiologen met expertise op dit gebied; immunologen; etc.). Tevens dient er expertise te zijn met implementatie van leefregels als hygiëne, voeding en gebruik genotmiddelen. De afdeling dient actief beweging van de patiënt te stimuleren (home trainer, fysiotherapie, loopbanden, etc.).

Er is veel ondersteuning in de literatuur dat ook bij de behandeling van AML de resultaten beter zijn als het volume aan patiënten groter is. Dit pleit voor centralisatie van de behandeling.

### **Psychosociale begeleiding:**

De diagnose AML, de behandeling, en de periode daarna kunnen gepaard gaan met milde tot ernstige psychosociale problematiek. Basale psychosociale zorg dient onderdeel te zijn van de behandeling. In overeenstemming met de Richtlijn "Detecteren behoefte psychosociale zorg" ([www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg](http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg)) vindt de werkgroep dat basale psychosociale zorg de volgende aspecten omvat: voorlichting (informatie over ziekte en behandeling en over de mogelijke klachten die daardoor kunnen ontstaan); communicatie (professioneel voeren van slecht nieuws gesprek); ondersteuning in het

besluitvormingsproces bij het maken van behandelkeuzes; ondersteunende gesprekscontacten (o.a. normaliseren en erkenning van psychische klachten); het detecteren van psychisch leed, problemen en de behoefte aan gespecialiseerde zorg voor psychosociale en fysieke problemen en het verwijzen op grond van gesignaleerde problemen; het informeren over en stimuleren van zelfmanagement taken en laagdrempelig lotgenotencontact (verwijzen naar de mogelijkheden die Hematon biedt). Overwogen moet worden op verschillende meetmomenten (bv bij diagnose, eens per 3 maanden gedurende behandeling, na voltooiing behandeling, bij constatering recidief, bij besluit tot palliatieve behandeling) ter detectie van behoefte aan psychosociale zorg de Lastmeter in te zetten. Meten betekent ook bespreken van het ingevulde meetinstrument.

#### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107:3481-3485.
- Bhatt VR, et al. Early mortality and overall survival of acute myeloid leukemia based on facility type. *Am J Hematol*. 2017;92:764-771.
- Büchner, T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:61-69.
- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
- O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-1152.
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-48.
- Löwenberg B, Pabst T, Maertens J, et al. Therapeutic value of clofarabine in younger and middle-aged (18-65 years) adults with newly diagnosed AML. *Blood*. 2017;129:1636-1645.

- Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364:1027-36.
- Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Jan 29;125(5):767-74.
- Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3147-56.
- Cornelissen JJ, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:579-90.
- Versluis J, Hazenberg CL, Passweg JR, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2:e427-36.
- Bakst R, Tallman M, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3785-3793.
- Cornelissen JH, Breems D, van Putten WL, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol* 2012;30:2140-46.
- Kharfan-Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. *Br J Haematol* 2017;179:781-789.
- Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2541-52.
- Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 2015;33:1157-64.
- Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1909-18.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.

- Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. JAMA 2011; 306:1874-83.
- Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Blood 2011;118:6037-42.
- Versluis J, Labopin M, Niederwieser D, et al. Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. Leukemia 2015;29:51-57.
- Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood. 2015;125:2477-2485

## **5- Wat is de optimale behandeling van patiënten die vanwege hun fysieke gesteldheid niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn ?**

Er zijn veel scoresystemen die de fysieke gesteldheid (in het Engels "fitness") definiëren. Geen van alle zijn ideaal. Binnen HOVON is gekozen voor de HCT-CI. Patiënten die een score in dit systeem hebben van 3 of hoger (zonder leeftijd) (hetgeen een snelle mortaliteit (binnen 30 dagen) impliceert van ca 30% bij intensieve therapie) worden als ongeschikt voor intensieve chemotherapie beschouwd. Voor patiënten die ongeschikt zijn voor intensieve chemotherapie of intensieve behandeling afwijzen, zijn er verschillende andere opties, die hieronder zijn samengevat. Het verdient de voorkeur om patiënten in studieverband te behandelen.

<b>Gunstig risico</b>	<b>Intermediair risico</b>	<b>Ongunstig risico</b>
HOVON studie voor niet-fitte patiënten (bv HOVON135, 155, etc.) of Azacitidine 75 mg/ m <sup>2</sup> gedurende 7 opeenvolgende dagen per 28 dagen; respons beoordeling na 4-6 kuren; behandeling tot progressie of		

Gunstig risico	Intermediair risico	Ongunstig risico
<p>Decitabine 20 mg/ m<sup>2</sup> gedurende 5 opeenvolgende dagen per 28 dagen; respons beoordeling na 4-6 kuren; behandeling tot progressie</p> <p>of</p> <p>Lage dosis Cytarabine 2 dd 20 mg sc, voor 10 dagen, elke 4-6 weken; behandeling tot progressie</p> <p>of</p> <p>Alleen ondersteunende behandeling (hydroxycarbamide (Hydrea®/Hydroxyurea® of 6-mercaptopurine/Purinethol®), transfusies, antibiotica)</p>		

NB. Omdat verschillende behandelstrategieën (hypomethylerende middelen, lage dosis cytarabine (2 dd 20 mg sc, gedurende kuren van 10 dagen, elke 4-6 weken)) in prospectief gerandomiseerde studies voordeel hebben laten zien ten opzichte van alleen ondersteunende behandeling, moet behandeling sterk worden overwogen voor **alle** patiënten met AML. Van deze middelen lijken alleen de hypomethylerende middelen ook effect te hebben bij patiënten met ongunstige genetische kenmerken.

Patiënten die met hypomethylerende behandeling in remissie komen en in een betere lichamelijke conditie zijn dan aanvankelijk gedacht of zijn gekomen gedurende de behandeling kunnen eventueel alsnog geconsolideerd worden met een allo HCT.

Patiënten die langdurig (succesvol) met hypomethylerende middelen worden behandeld kunnen op een gegeven moment cytopenieën ontwikkelen; dit kan het gevolg zijn van progressieve ziekte of van cytotoxische effecten van de hypomethylerende middelen. Zonder aanwijzingen voor progressie (bv circulerende blasten, toename beenmerg blasten) kan dosis reductie (bv Azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> naar 100 mg vaste dosering) resulteren in weer een periode van goede ziekte controle.

Hoewel nog niet door de FDA goedgekeurd is het de verwachting dat Venetoclax (een BCL2-remmer) op korte termijn zal worden goedgekeurd voor de behandeling van AML in combinatie met laag gedoseerd cytarabine of een DNA hypomethyleerder (bijv. azacitidine, decitabine).



### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447.
- O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957. doi: 10.6004/jnccn.2017.0116.
- Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Jan 29;125(5):767-74.
- Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7473-8.
- Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109:1114-24.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A., et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126:291-9.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.
- Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;136:624-7.

- van der Helm L, Berger G, Diepstra A, et al. Overexpression of p53 is associated with poor survival, but not with reduced response to hypomethylating agents in older patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2016.
- van der Helm L, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol* 2014;6:29.
- Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-7.
- Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2541-52.
- Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120:4840-5.
- Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;36:407-12.
- Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biological age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:3249-56.
- Welch JS, Petti, AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *NEJM*. 2016;375:2023-2036.

## **6- Hoe wordt de respons na behandeling vastgesteld?**

De respons na behandeling wordt vastgesteld middels criteria zoals gedefinieerd door de ELN2017 aanbevelingen, en zoals hieronder samengevat:

Response	Definitie
CR <sub>MRD-</sub>	CR, zonder MRD (RT-qPCR of flowcytometrie)
CR	< 5% BM blasten  Geen circulerende blasten, geen Auerse staven, geen extramedullaire ziekte  Neutro's $\geq 1.0 \times 10^9/L$ en trombo's $\geq 100 \times 10^9/L$
CRi	Voldoet aan CR criteria, behalve:  Neutro's $< 1.0 \times 10^9/L$ <b>of</b> trombo's $< 100 \times 10^9/L$
Morphologic leukemia-free state (MLFS)	< 5% BM blasten  Geen circulerende blasten, geen Auerse staven, geen extramedullaire ziekte  Geen recovery (maar er moeten wel 200 cellen zijn geteld, of tenminste 10% cellulariteit)  Dus: Neutro's $< 1.0 \times 10^9/L$ <b>en</b> trombo's $< 100 \times 10^9/L$
PR	5-25 % BM blasten en tenminste 50% afname in % BM blasten  Neutro's $\geq 1.0 \times 10^9/L$ en trombo's $\geq 100 \times 10^9/L$

Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:424-447.

## 7- Moet MRD worden gemeten?

Binnen het HOVON 102 protocol is de prognostische waarde van zogenaamde "measurable (minimal) residual disease" (MRD), vastgesteld met flowcytometrie en/of kwantitatief PCR (qPCR) onderzoek, onderzocht. Hiervoor is bij ziektepresentatie beoordeeld of de AML cellen een voor MRD geschikt "Leukemia Associated Immuno Phenotype" (LAIP) hadden en of de moleculaire marker mutant *NPM1* aanwezig was.

- In de HOVON132 studie heeft dit in de intermediaire risicogroep tot therapeutische consequenties geleid. Bij een **negatieve MRD na de 2<sup>de</sup> inductiechemotherapiekuur** werden deze patiënten behandeld met een **auto-SCT** en niet met een allo-SCT. Een negatieve MRD is hierbij gedefinieerd als een LAIP <0.1% met flowcytometrie en/of negatieve qPCR voor mutant *NPM1* (i.e. niet aanwezig).

Als intermediair risico en MRD negatief na 2 intensieve kuren (i.e. flow MRD < 0,1% en *NPM1* PCR is negatief (beiden in beenmerg), dan kan zowel 3e chemokuur als autologe HCT als allo HCT als post-consolidatie strategie worden overwogen. Formeel was dit studievraag binnen de HOVON132, maar die studie zal onvoldoende statistische "power" hebben om de vraag te beantwoorden of autologe transplantatie superieur is aan andere post-remissie behandelingen bij intermediaire risico patiënten zonder aantoonbare MRD. Aangezien deze patiënten over het algemeen goed op chemotherapie reageren, en re-inductie een reële optie is, is het advies bij MRD negativiteit niet te kiezen allo HCT. In geval toch allo HCT overwogen wordt dan dient daarbij de transplantatie gerelateerde mortaliteit in de overweging genomen te worden (de co-morbiditeitscores volgens HCT-CI; HCT-CI-EBMT)."

- MRD uitslag speelde in de HOVON132 studie geen rol bij CBF AML patiënten. Het advies van de werkgroep is om dit beleid buiten studieverband toe te passen.
- Bij de HOVON132 studie speelde de MRD uitslag ook geen rol bij goedrisico AML patiënten met een mutant *NPM1*. Echter, gezien de recente publicatie van de NCRI groep in de NEJM over de waarde van moleculaire MRD bij mutant *NPM1* AML, is het advies van de werkgroep om bij goed risico AML patiënten met een *NPM1* mutatie wel een allogene HCT te overwegen als consolidatie als er na 2 kuren nog detecteerbaar *NPM1*

mutant is: te weten:  $> 10^{-4}$  in perifereer bloed; of  $> 10^{-5}$  in beenmerg. Bij deze studie was mutant *NPM1* MRD een onafhankelijke prognostische factor, met name ook onafhankelijk van *FLT3* en *DNMT3A* mutatiestatus.

- Verder moet sterk worden overwogen om ook in het beloop van de verdere behandeling, bv. na allogene transplantatie, o.b.v. MRD metingen vervolgleid te bepalen (bv afbouwen immuunsuppressie, donorlymfocyteninfusie, etc.).
- Het is belangrijk dat MRD centraal (VUmc) of volgens internationale standaard wordt verricht. Zie publicatie van Schuurhuis in referentie lijst.

#### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
- Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *NEJM*. 2016;374:422-433.
- Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable disease in AML: consensus document from ELN MRD Working Party. *Blood*. Jan 12. Epub ahead of print.
- Terwijn M, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3889-97.

### **8- Wat is het optimale beleid bij AML refractair op chemo of recidief AML?**

Refractaire AML: op dag 15-21 van de inductie-kuur wordt een beenmergaspiraatsel verkregen om de respons van de ziekte op de chemotherapie te beoordelen: bij persisterende ziekte is het uitdrukkelijk advies een doorstart te maken (i.e. wordt z.s.m. gestart met de 2<sup>e</sup> intensieve remissie-inductiekuur (b.v. de 2<sup>e</sup> kuur van de HOVON132). Met deze aanpak worden excellente resultaten bereikt met hoge CR/CRi kans en lage vroege sterfte. Ook de ELN adviseert het belang van twee goed af te leveren inductiekuren. Het is hierbij goed zich te realiseren dat

van het absolute percentage patiënten dat in remissie komt, ongeveer 20% deze remissie pas bereiken na 2 intensieve chemokuren. Met andere woorden een substantieel gedeelte van de patiënten bereikt de complete remissie pas na de 2<sup>e</sup> remissie-inductiekuur. Ook kan bij primair refractaire ziekte gekozen worden voor intensieve chemotherapie direct (in "aplasie") gevolgd door een allogene hematopoietische cel transplantatie, bijvoorbeeld volgens het FLAMSA-RIC schema (met profylactische DLI). Hierbij zijn redelijke overlevingspercentages beschreven (rond de 20-30%).

Wanneer patiënten na 2 kuren refractair blijken kan uitgeweken worden naar fase 1/2 studies (indien mogelijkheid aanwezig) of kan decitabine (10 dagen) worden overwogen, met name ook omdat de laatste in een 10 daags schema opvallend effectief lijkt bij TP53 gemuteerde AML.

Refractaire AML wordt volgens ELN 2017 gedefinieerd als: geen CR of CRi na 2 cycli intensieve inductiebehandelingen; waarbij naast een 3+7 inductie een tweede kuur tenminste een intermediaire of hoge dosis ARA-C bevat.

De behandeling van recidief AML is altijd een uitdaging en wordt afgestemd op de prognose. De prognose van recidief AML is variabel en hangt af van verschillende factoren zoals: tijd in remissie; status na allo HCT; leeftijd; genetische risicogroep en de wens/levensvisie van patiënt met betrekking tot behandeling. Hieronder de meest frequente scenario's met opties:

- Recidief ontstaan na een voorafgaande langdurige remissie (> 1 jaar) zonder allo-HCT: streven naar CR gevolgd door allo-HCT:
  - o Geschikt voor intensieve chemotherapie en genetisch profiel gunstig/intermediair: re-inductie middels intensieve chemotherapie. Eventueel decitabine of azacitidine. Indien remissie bereikt allo HCT.
  - o Geschikt voor intensieve chemotherapie en genetisch profiel ongunstig: afzien van behandeling of re-inductie middels intensieve chemotherapie of lopende fase 1/2 studie of decitabine of azacitidine; indien in remissie allo HCT.
  - o Ongeschikt voor intensieve chemotherapie: afzien van behandeling of eventueel, indien mogelijk, palliatieve behandeling middels lopende fase 1/2 studie, decitabine of azacitidine.

- In geval het recidief ontstaat na een voorgaande remissie met een korte remissieduur (< 1 jaar) zonder allo HCT:
  - o Geschikt voor intensieve chemotherapie en genetisch profiel gunstig/intermediair: re-inductie middels hoge dosis Cytarabine of re-inductie middels lopende fase 1/2 studie (indien beschikbaar) of decitabine of azacitidine; in remissie allo-HCT.
  - o Geschikt voor intensieve chemotherapie en genetisch profiel ongunstig: afzien van behandeling of re-inductie middels intensieve chemotherapie of lopende fase 1/2 studie (indien beschikbaar), decitabine of azacitidine; indien in remissie allo-HCT.
  - o Ongeschikt voor intensieve chemotherapie: afzien van behandeling of palliatieve behandeling middels lopende fase 1/2 studie (indien de mogelijkheid aanwezig is), decitabine of azacitidine.
  
- Recidief na allogene HCT: De meeste recidieven na allo HCT treden binnen 1 jaar op, en de helft van de recidieven binnen 3 maanden. Deze patiënten kunnen worden behandeld:
  - o Middels lopende fase 1/2 studies (indien de mogelijkheid aanwezig is), of
  - o Decitabine of azacitidine
  - o Immunotherapie (DLI)

Er zijn geen algemeen aanvaarde standaardvoorschriften voor de behandeling van primair refractair AML of recidief AML. Veel gebruikte intensieve chemokuren ("salvage regimens", volgens ELN 2017) zijn:

- o FLAMSA-RIC: Dag -12 tot -9: fludarabine 4 x 30 mg/m<sup>2</sup> dd, cytarabine 4 x 2 g/m<sup>2</sup> dd en amsacrine 4 x 100 mg/m<sup>2</sup> dd; 4 dagen later gevolgd door RIC (dag -5: 4 Gy total body TBI; dag -4 en -3: cyclophosphamide 40 mg/kg dd bij verwante donoren en 60 mg/kg dd bij onverwante donoren; dag -4, -3, -2 ATG 10 mg/kg dd voor verwante donoren en 20 mg/kg dd voor onverwante donoren.

- o IDAC: Cytarabine 2 dd 1000-1500 mg/m<sup>2</sup>, in 3 uur inlopen, gedurende 3 dagen (> 60 jaar) of gedurende 6 dagen (< 60 jaar); met of zonder daunorubicine 45-60 mg/m<sup>2</sup>, d 1-3; of idarubicine 8-10 mg/m<sup>2</sup>, d 3-5; of mitoxantrone 8-10 mg/m<sup>2</sup>, d 1-3.

- o MEC: mitoxantrone 8 mg/m<sup>2</sup>, d1-5; etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, d1-5; cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, in 6 uur inlopen, d 1-5

- o FLAG-IDA: fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>, d2-6; cytarabine 1500-2000 mg/m<sup>2</sup>, in 3 uur inlopen, d 2-6 (start 4 uur nadat fludarabine is ingelopen); idarubicine 10 mg/m<sup>2</sup>, d 2-4; G-CSF 5 µg/kg, sc, d1-5
- Hoge dosis Cytarabine: 2 dd 3000 mg/m<sup>2</sup>, in 3 uur inlopen, gedurende 6 dagen
- HAM kuur: Cytarabine 2 dd 3000 mg/m<sup>2</sup>, in 3 uur inlopen, gedurende 5 dagen; dag 3, 4 en 5 daaraan toegevoegd mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> per dag
- De IDH2 remmer enasidenib is door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van "recidief en refractaire" AML met IDH2 genmutaties en dat zal naar verwachting ook spoedig het geval zijn voor ivosidenib voor AML met IDH1 genmutaties. Ook EMA zal naar verwachting snel goedkeuring verlenen voor dit indicatiegebied.
- Daarnaast kan eventueel deelname aan een lopende fase I of fase II studie van een nieuw geneesmiddel worden overwogen, mits deze optie actueel beschikbaar is (zie website HOVON voor alle open fase I/II studies in Nederland).

#### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
- Thol F, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. Blood. 2015 Jul 16;126(3):319-27.
- Falini B, Brunetti L, Martelli MP. Dactinomycin in NPM1-mutated acute myeloid leukemia. NEJM. 2015;373:1180-1182.
- Ganguly S, Amin M, Divine C. et al. Decitabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). Ann Hematol. 2013; 92(4):549-550
- Schmid C, Labopin M, Nagler A et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012; 119 (6):1599-1606
- Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia. 2013; 27(6):1229-1235
- Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2013;36:407-12.



- Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108:1092-9.
- Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2005;23: 5675-5687
- Welch JS, Petti, AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *NEJM*. 2016;375:2023-2036.

## 9- Hoe te handelen bij hyperleukocytose?

Wanneer de waarde van het aantal leukocyten  $> 100 \times 10^9/L$  is er per definitie sprake van een hyperleukocytose. De 3 belangrijkste klinische manifestaties van hyperleukocytose zijn: leukostase, diffuse intravasale stolling (DIS) en tumorlysisyndroom. Leukostase geeft met name symptomen van CNS, ogen en longen, maar in theorie kunnen alle organen gevolgen ondervinden van leukostase. Leukostase kan ook optreden bij leukocyten  $< 100 \times 10^9/L$ , met name bij (myelo)monocyttaire AML. Fundoscopie is het belangrijkste onderzoek om leukostase (als gevolg van hyperleukocytose) aan te tonen. Belangrijke afwijkingen die gezien kunnen worden: papiloedeem, gedilateerde vaten en retinabloedingen. Laboratoriumfenomenen die kunnen optreden bij hyperleukocytose zijn pseudohypoxemie ("leucocyte larceny syndrome" = consumptie  $O_2$  in vitro) en pseudohyperkaliemie.

### Behandeling hyperleukocytose:

- **Asymptomatisch:** direct starten met intensieve chemotherapie of hydroxycarbamide teneinde snelle cytoreductie te bewerkstelligen.
- **Symptomatisch:** direct starten met intensieve chemotherapie of hydroxycarbamide. Als er geen contra-indicatie is voor leukaferese kan dit overwogen worden, alhoewel niet is aangetoond dat hierdoor de "vroeg sterfte" wordt verminderd. NB leukaferese mag niet worden toegepast bij patiënten met APL en andere patiënten met ernstige diffuse intravasale stolling.
- Daarnaast moet altijd (**symptomatisch en asymptomatisch**) worden gestart met breed spectrum antibiotica en hoge dosis corticosteroiden (2 dd 10 mg dexamethason voor 3 dagen of equivalent). Tevens moeten maatregelen i.v.m. tumorlysisyndroom (TLS) (volgens lokale richtlijnen) worden genomen.

### Transfusie bij hyperleukocytose:

- RBC: transfusie van RBC is gecontra-indiceerd bij hyperleukocytose i.v.m. risico op toename viscositeit. Indien RBC transfusie beslist nodig lijkt, kunnen RBC langzaam worden toegediend (4 uur infusietijd per RBC) na leukaferese.
- TC: in de beginfase trombocyten  $> 30 \times 10^9/L$  houden ivm verhoogde kans op bloedingen door endotheelschade bij hyperleukocytose.

### CNS betrokkenheid bij hyperleukocytose:

- Verder is het advies om een LP te verrichten om te onderzoeken of er CNS betrokkenheid is van de AML, maar dit kan pas op een later tijdstip geschieden als er geen circulerende leukemische blasten in het bloeduitstrijkje worden gezien. De Amerikaanse richtlijn NCCN adviseert een diagnostische LP te verrichten bij leukocyten  $> 40 \times 10^9/L$ .

### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
- Röllig C. & Ehninger G. How I treat hyperleucocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015.
- Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012;120:1993-2002.
- Récher C, Bertoli S, Picard M, et al. Dexamethasone Reduces Incidence of Relapse and Improves Overall Survival in Hyperleucocytic Acute Myeloid Leukemia. ASH 2016. Abstract 1636.

## **10- Hoe te handelen bij neurotoxiciteit bij (hoge dosis) cytarabine?**

Neurologische toxiciteit van cytarabine betreft ataxie, nystagmus en dysarthrie. Tekenen van cerebellaire dysfunctie kunnen optreden tussen dag 3 en 8 na start behandeling en verdwijnen meestal weer (maar niet altijd!!) in 3-10 dagen. Bij elke verdenking op neurotoxiciteit moet cytarabine onmiddellijk worden gestopt. Gegevens over het herstarten van hoge dosis (d.w.z. 2000 mg/m<sup>2</sup> of meer) cytarabine zijn schaars, maar in de praktijk wordt cytarabine in hoge dosering niet hervat bij eerdere cerebellaire toxiciteit.

Belangrijkste risicofactoren voor deze "cerebellitis" zijn oudere leeftijd en cumulatieve dosis cytarabine, maar cerebellitis kan ook al bij de eerste gift optreden. Het is bovendien belangrijk, met name bij oudere patiënten, de (hoge) totale dosis cytarabine aan te passen bij nierfunctiestoornissen. Over het algemeen wordt veilig geacht (per kuur): < 55 jaar: 36 g/m<sup>2</sup>; 55-70 jaar: 18 g/m<sup>2</sup>; > 70 jaar 9 g/m<sup>2</sup>.

NB cytarabinedosis dient ook te worden aangepast bij leverenzymafwijkingen (cytarabine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever); een geadviseerde aanpassing is 50% dosis als bilirubine of ALAT : 2-2.5x ULN.

### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en "How I treat" aanbeveling:

- Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012;120:1993-2002.

## **11- Hoe te handelen bij verdenking CNS lokalisatie**

Het percentage patiënten met CNS betrokkenheid bij AML is relatief laag (≈1%; zie Ganzel et al. JCO). Bij focale neurologische klachten (bv. n. submentalis

uitval; 'numb chin'), bij extramedullaire ziekte (chloroom/myeloïd sarcoom) en hyperleukocytose is het advies aanvullende diagnostiek te verrichten naar CNS betrokkenheid. De Amerikaanse richtlijn NCCN adviseert een diagnostische LP te verrichten bij leukocyten  $> 40 \times 10^9/L$ .

Bij blastaire dendritische cel neoplasie is een hogere incidentie van CNS betrokkenheid gerapporteerd en is het advies een diagnostische LP te verrichten.

In principe kan worden volstaan met een LP ter verkrijging van liquor voor aanvullende diagnostiek (cytomorfologie en flowcytometrie), nadat de circulerende blasten zijn geklaard, met achterlating van MTX of Cytarabine. Op geleide van bevindingen bij deze diagnostische LP wordt vervolg beleid bepaald: 1) indien er geen aanwijzingen blijken voor liquor betrokkenheid (geen blasten in de liquor) wordt een afwachtend beleid gevolgd; 2) indien wel aanwijzingen worden gevonden voor liquorbetrokkenheid: behandelen i.e. 2 keer per week behandelen totdat liquor "schoon" is, daarna 4 x wekelijks, 2 x 2-wekelijks en 4 x maandelijks MTX (10-15 mg; afhankelijk leeftijd) of cytarabine (100 mg) (eventueel met steroïden) via LP toedienen, waarbij sommige centra tot een jaar maandelijks intrathecaal behandelen).

#### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep en de ELN 2017 aanbevelingen:

- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. Doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
- Bakst R, Tallman M, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118:3785-3793.

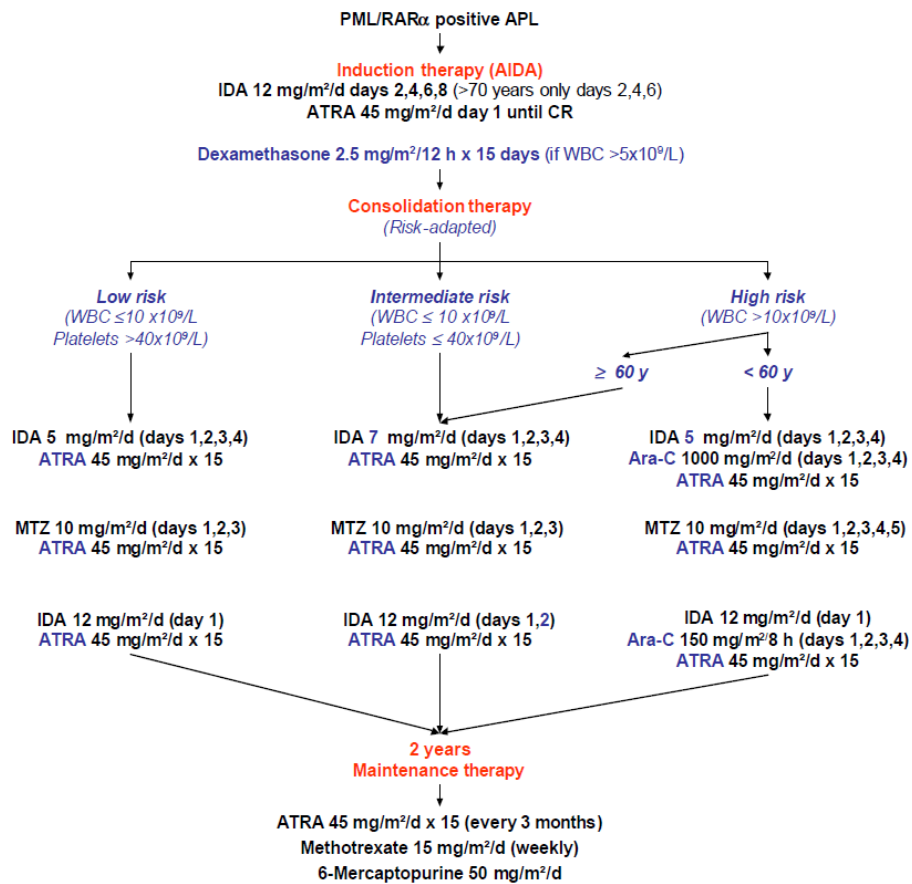
## **12- Behandeling van acute promyelocyten leukemie (APL)**

Ongeveer 5-8% van alle AMLs betreft een APL. Het is belangrijk deze specifieke vorm van AML goed te herkennen i.v.m. haar specifieke behandeling (ATRA

gebaseerd) en haar uitstekende prognose als de eerste weken met stollingscomplicaties (bloedingen, trombose) worden overleefd. Bij de geringste verdenking op APL (o.b.v. morfologie blasten ("takkenbossen") (cave variant: agranulair of fijne stofachtige rode granula, sterk gelobde kern) of o.b.v. bloedingen of o.b.v. DIS: terstond zonder enig uitstel ATRA geven (45 mg/m<sup>2</sup> per dag (< 20 jaar: 20 mg/m<sup>2</sup>) verdeeld over 2 giften per dag, afronden op 10 mg (bij volwassenen in de praktijk 40 of 50 mg z.s.m. per os geven (dus op de eerste hulp!)). Patiënten met APL moeten verwezen worden naar tertiair centrum.

De behandeling van APL is sterk verbeterd door combinatiebehandeling van chemotherapie en ATRA. In Nederland is het HOVON79 schema de standaard combinatie van chemotherapie met ATRA (zie hieronder). Sinds de combinatie Arsenicumtrioxide (ATO)/ATRA in een prospectief gerandomiseerde studie superieur is gebleken bij laag en intermediair risico APL is dit de standaard behandeling voor deze risicogroepen. De waarde van ATO/ATRA (met zeer beperkt Idarubicine) in vergelijking met chemo/ATRA bij hoog risico APL wordt in Nederland onderzocht in de HOVON138 studie (APOLLO trial). Omdat het belangrijk is deze vraag te beantwoorden is het van belang dat zoveel mogelijk patiënten worden geïncludeerd in deze studie. Buiten studieverband is de controle arm van de APOLLO studie of de hoog risico arm van de HOVON79 (LPA2005) studie de standaardbehandeling.

## PETHEMA/HOVON LPA2005 Protocol



## Behandeling van APL: 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> lijn

Laag risico (WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ en trombocyten > 40x10 <sup>9</sup> /L)  en  Intermediair risico (WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ en trombocyten $\leq 40 \times 10^9/L$ )	Hoog Risico WBC > 10x10 <sup>9</sup> /L
ATRA/ATO: Inductie: ATO 0,15 mg/kg/dag + ATRA 45	Apollo studie (ATRA + chemo vs ATRA + ATO + 2 doses idarubicine); buiten studieverband,

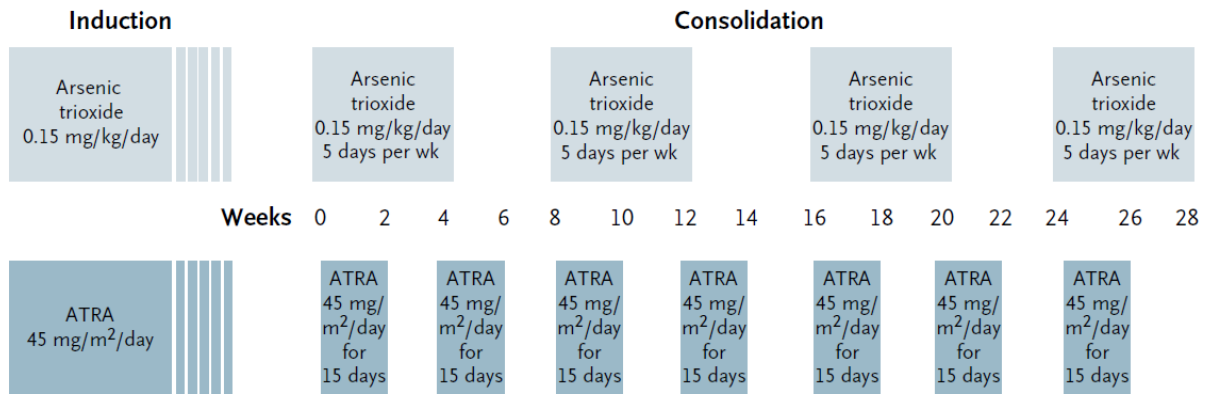
<p style="text-align: center;"><b>Laag risico</b></p> <p style="text-align: center;">(WBC <math>\leq 10 \times 10^9/L</math> en trombocyten <math>&gt; 40 \times 10^9/L</math>)</p> <p style="text-align: center;">en</p> <p style="text-align: center;"><b>Intermediair risico</b> (WBC <math>\leq 10 \times 10^9/L</math> en trombocyten <math>\leq 40 \times 10^9/L</math>)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Hoog Risico</b></p> <p style="text-align: center;">WBC <math>&gt; 10 \times 10^9/L</math></p>
<p>mg/m<sup>2</sup>/dag (tot CR *) (bij leukocytose (<math>&gt; 10 \times 10^9/L</math>) moet Hydroxycarbamide worden toegevoegd **)</p> <p>Consolidatie: 4 blokken van ATO 0,15 mg/kg/dag; 5 dagen per week; gedurende 4 weken (dus week 1-4; 8-12; 16-20; 24-28 + 7 blokken van ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 15 dagen elke 2 weken (dus week 1-2; 4-6; 8-10; 12-14; 16-18; 20-22; 24-26) ***</p> <p>Geen onderhoudsbehandeling</p>	<p style="text-align: center;">controle-arm van de studie ****</p>

\* Eerste evaluatie beenmergaspiraats wordt verricht op dag 28 van de inductiekuur. Indien nog geen morfologische complete remissie is bereikt dan wordt wekelijks een beenmergaspiraats herhaald tot bereiken CR (remissie wordt altijd bereikt). Bij remissie ( $< 5\%$  myeloblasten en geen abnormale promyelocyten) staak ATO/ATRA. Bevestig remissie na hematologisch herstel (N  $> 1$  en Tr  $> 100$ ).

\*\* Bij leukocytose: als leukocyten tussen  $10-50 \times 10^9/L$  dan 4 dd 500 mg hydroxycarbamide toevoegen; als leukocyten tussen  $> 50 \times 10^9/L$  dan 4 dd 1000

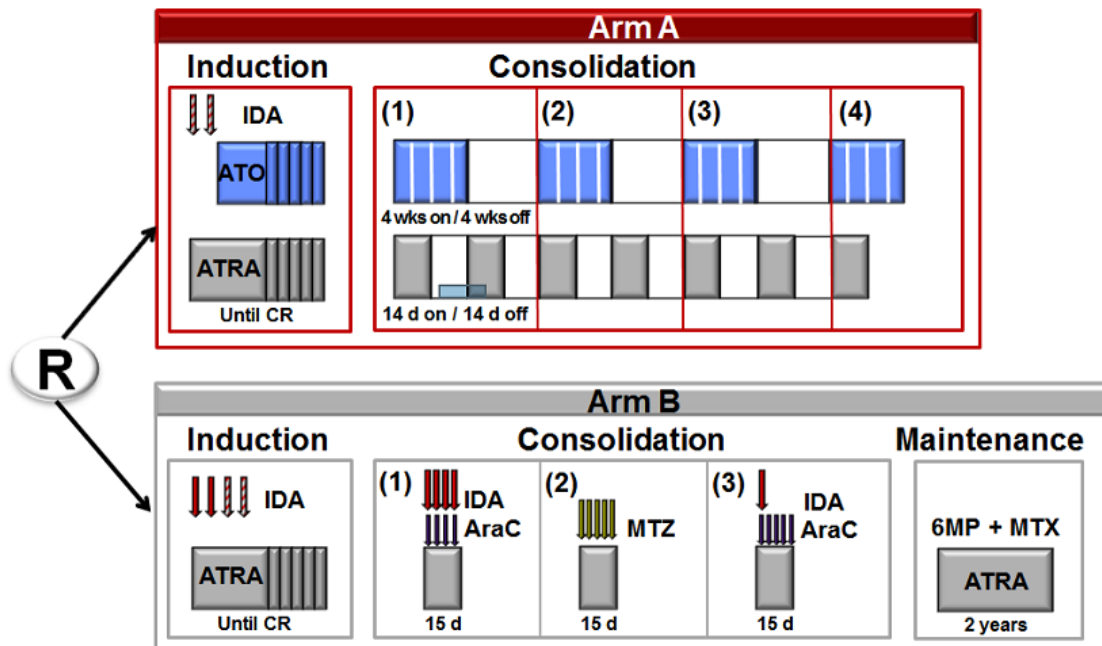
mg hydroxycarbamide toevoegen. Hydroxycarbamide moet worden gestopt als leukocyten  $< 10 \times 10^9/L$

\*\*\* zie schema (afkomstig Lo-Coco et al. NEJM 2013):



Until Complete Remission

\*\*\*\* zie schema HOVON138 (APOLLO trial)



- Voor kinderen/patiënten  $< 20$  jaar wordt de ATRA-dosering verlaagd naar 20 mg/m<sup>2</sup>.
- Dexamethason (2 dd 5 mg; dag 1-15) wordt profylactisch gegeven bij een leukocyten aantal  $> 5 \times 10^9/L$  ter voorkoming van het ATRA-syndroom (zie onderstaande); alternatief is 0.5 mg/kg prednisolon gedurende 3 weken.



- In geval chemotherapie wordt gegeven, dient bij patiënten > 70 jaar de dosering idarubicine gereduceerd te worden tot 3 dagen (dag 2, 4, 6) (i.p.v. 4 dagen (dag 2,4,6,8)) tijdens de inductie. Het HOVON79 protocol adviseert hoog risico patiënten ouder dan 60 jaar te behandelen als intermediair risico patiënten.
- Follow-up parameters: De complete remissie wordt bepaald met een PCR op *PML-RARA*, het transcript van het fusie-gen. Deze PCR heeft een gevoeligheid van  $10^{-4}$  –  $10^{-5}$  en dient op het beenmerg negatief te zijn na het afsluiten van de inductie- en consolidatiebehandeling (dus voor het starten van de onderhoudsfase). Een blijvend positieve PCR voor *PML-RARA* impliceert dat de leukemie niet in een remissie is gekomen en vereist aanvullende behandeling. Een allogene HCT moet dan sterk worden overwogen. Verder kan de PCR (bv 3-maandelijks) (om *PML-RARA* te detecteren) herhaald worden na behandeling van de high-risk APL groep gedurende de eerste 2 jaar na behandeling.
- Voor responsbeoordeling is het belangrijk zich te realiseren dat het uitrijpen van de blasten soms tot wel 50 dagen na start behandeling kan duren (en ziekte dus nog detecteerbaar is). Dus de *PML-RARA* PCR negativiteit moet niet voorbarig worden bepaald.
- Ongunstige ziektekenmerken zijn: secundaire chromosomale afwijkingen, *FLT3* mutaties, CD56 expressie en de BCR3 *PML-RARA* isoform, maar deze kenmerken beïnvloeden de risicoclassificatie niet. Deze wordt slechts bepaald door het aantal leukocyten en trombocyten. De impact van deze ongunstige ziektekenmerken op overleving als patiënten worden behandeld met ATO/ATRA schema's is onduidelijk. Van *FLT3-ITD* is aangetoond dat die geen betekenis meer heeft als patiënten worden behandeld met ATO/ATRA.
- CNS-behandeling kan worden overwogen bij patiënten waarbij initieel sprake is geweest van CNS bloedingen. De ATO spiegel in de liquor bedraagt ongeveer 15% van de spiegel in bloed. ATO geeft QT-verlenging: advies tijdelijk staken bij QT > 500 ms; zie hieronder voor aandachtspunten bij ATO behandeling.

## Recidief APL

De kans op een recidief APL bedraagt 5-10% bij laagrisicopatiënten en 10-20% bij hoogrisicopatiënten binnen 3 jaar na behandeling met ATRA/idarubicine/Ara-C. Dit recidiefpercentage ligt lager na ATRA-ATO behandeling. Re-inductietherapie middels arsenicumtrioxide (ATO) / ATRA leidt tot een remissie bij 85-90% van de patiënten. Er wordt in het algemeen verondersteld dat aansluitend aan tweede complete remissie (CR2) nog een aanvullende behandeling noodzakelijk is. Het type van behandeling wordt mede bepaald door de remissie-status na re-inductie. Bij een negatieve kwantitatieve PCR voor t(15;17) is een autologe stamceltransplantatie (conditionering bu/cy) de eerste keuze. Bij een aanhoudend positieve PCR voor *PML-RARA* na inductiebehandeling dient een allogene stamceltransplantatie overwogen te worden. Patiënten met een recidief APL hebben een hogere kans op CNS-betrokkenheid. Daarom is het aan te bevelen liquor-analyse te verrichten met achterlaten van cytarabine, als de stollingstatus hersteld is, en vervolgens profylactisch of therapeutisch het CNS te behandelen.

## **Aandachtspunten APL-behandeling**

### **APL-differentiatiesyndroom (A-DS)**

- Als een patiënt met APL die wordt behandeld met ATRA of ATO koorts, longinfiltraten, pleuravocht of pericard vocht ontwikkelt, dient men ervan uit te gaan (en zo te handelen) dat er sprake is van een A-DS (ondanks de differentiaaldiagnose: pneumonie, decompensatie) en dient gestart te worden met steroïden (dexamethason 2 dd 10 mg). Stijging van leukocyten bij ATRA/ATO combinatietherapie is op zich geen teken van A-DS, maar het optreden van een deel van deze symptomen (dus niet het complete scala van mogelijke symptomen) kan al wijzen op een A-DS. In principe dient de ATRA en/of ATO gecontinueerd te worden, tenzij de patiënt dusdanig ziek is dat hij/zij naar IC moet of als patiënt al 2 weken is behandeld met ATRA en/of ATO. Bij oplopend aantal leukocyten moet hydroxycarbamide worden toegevoegd (als leukocyten tussen  $10-50 \times 10^9/L$  dan 4 dd 500 mg hydroxycarbamide; als leukocyten tussen  $>50 \times 10^9/L$  dan 4 dd 1000 mg hydroxycarbamide). Bij herstel van klachten kunnen de steroïden worden gestaakt en kan ATRA/ATO weer herstart worden (in 50% dosis, in een week op te bouwen tot 100% dosis).

NB de aanwezigheid van meer dan 4 van de volgende kenmerken wordt beschouwd als ernstige A-DS: (onverklaarde) koorts, kortademigheid, pleura en/of pericardvocht, longinfiltraten, nierfalen, hypotensie en onverklaarde gewichtstoename meer dan 5 kg. Patiënten met 2 of 3 kenmerken worden geclassificeerd als matige A-DS (volgens Montesinos et al.).

### **Bloedingen of trombose bij APL**

- Stollingsafwijkingen (trombose, embolie, bloedingen) vormen de belangrijkste doodsoorzaak van APL en zijn dus de belangrijkste risico's waarmee tijdens de behandeling in de eerste weken rekening mee moet worden gehouden.
- De kans op symptomatische trombose bij APL (bij/rond diagnose) is ongeveer 5% en de kans op (fatale) bloedingen is ongeveer 5-10%.
- Daarom is het advies bij verdenking APL zo snel mogelijk te starten met ATRA (dus zonder te wachten op bevestiging van de diagnose!).
- Verder is het advies de eerste 10 dagen het aantal trombocyten boven de  $30 \times 10^9/L$  en het Hb boven 5,5 mmol/L te houden.
- Bij patiënten met een hoog risico op bloeding (> 70 jaar, leukocyten >  $10 \times 10^9/L$ , creat > 140  $\mu\text{mol/L}$ ) dienen de trombocyten boven  $50 \times 10^9/L$  gehouden te worden.
- Heparine en tranexaminezuur worden niet aanbevolen als profylaxe.
- Het advies van experts is "liberaal" FFP, plasma of cryoprecipitaat toe te dienen om het fibrinogeen boven 1-1,5 g/L te houden.
- Gezien bloedingsrisico geen CVC plaatsen en geen leukaferese.

### **Pseudotumor cerebri**

Een (zeldzame) bijwerking van ATRA is het veroorzaken van ernstige hoofdpijn als gevolg van verhoogde intracerebrale liquordruk (pseudotumor cerebri). Met name jonge patiënten zijn hiervoor gevoelig. Als de diagnose is gesteld (LP met vaststelling hoge liquor druk) dient ATRA te worden gestaakt en dexamethason (2 dd 5 mg) te worden gegeven. Ook hierbij kan ATRA weer hervat worden, eventueel gecombineerd met (profylactisch) dexamethason (2 dd 5 mg) na

verbetering van de kliniek maar in lagere dosering. Dit is de reden dat jongere patiënten een lagere dosering ATRA krijgen.

## **Bijwerkingen ATO**

De belangrijkste bijwerkingen van ATO worden hieronder besproken:

- QT-verlenging. Er is veel discussie over de optimale manier om QTc te bepalen. Er zijn gegevens die suggereren om bij ATO behandeling te varen op QT tijd en deze onder de 500 ms te houden. In de ATRA/ATO NEJM studie werd het QTc interval berekend volgens de Framingham formule ( $QTc = QT + 0.154 * (1000 - RR)$ ). Een interval van > 450 ms voor mannen en > 460 ms voor vrouwen werd beschouwd als verlengd. Bij QTc boven deze waarden werd de toediening van ATO en ook andere medicatie met invloed op QTc onderbroken en elektrolyten werden gecorrigeerd (indien nodig). Bij normalisatie van QTc werd ATO hervat in dosering van 0,075 mg/kg (50%) . Als in de eerste week dan geen verdere verlenging optrad werd de ATO stapsgewijs opgehoogd naar 0,11 mg/kg. Als dit dosisniveau ook gedurende een week geen QTc verlenging gaf, werd de dosering ATO verder opgehoogd tot de volledige dosis. Derhalve is het uitdrukkelijk advies om het ECG minimaal 1x per week te verrichten en in geval van tekenen van QT verlenging 2-3 x per week. Aandacht voor normale waarden van elektrolyten.
- Hepatotoxiciteit. Bij graad 3-4 CTCAE hepatotoxiciteit (bilirubine en/of ASAT en/of AF > 5x ULN) is het advies om tijdelijk ATRA en/of ATO te staken. ATRA en/of ATO kunnen herstart worden in 50% dosering als de leverwaarden zijn gedaald naar < 4x ULN. Als dit gedurende een week goed gaat, de dosering ATRA en/of ATO hervatten op 100%. Bij terugkeer van hepatotoxiciteit de middelen blijvend stoppen.

### Literatuurverantwoording:

Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de HOVON-leukemie werkgroep:

- Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RARA kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia*. 2016;30:1987-1992
- Ganzel C, Matthews V, Alimoghaddam K, et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *BMT*. 2016;51:1180-1183.
- Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current treatment of adult acute promyelocytic leukemia. *Br.J.Haematol*. 2016;172:841-854.
- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *NEJM* 2014;369:111-121.
- Montesinos P, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009 Jan 22;113(4):775-83.
- Paulson K, Serebrin A, Lambert P, et al. Acute promyelocytic leukemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukemia referral centres: pan-Canadian epidemiological study. *Br.J.Haematol*. 2014;166: 660–666.
- Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia : final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *JCO*. 2017;35:605-612.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-91.
- Sanz MA, Vellenga E, Rayon C, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004;104:3490-3.
- Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood*. 2012;120:1993-2002.