

AML Behandling

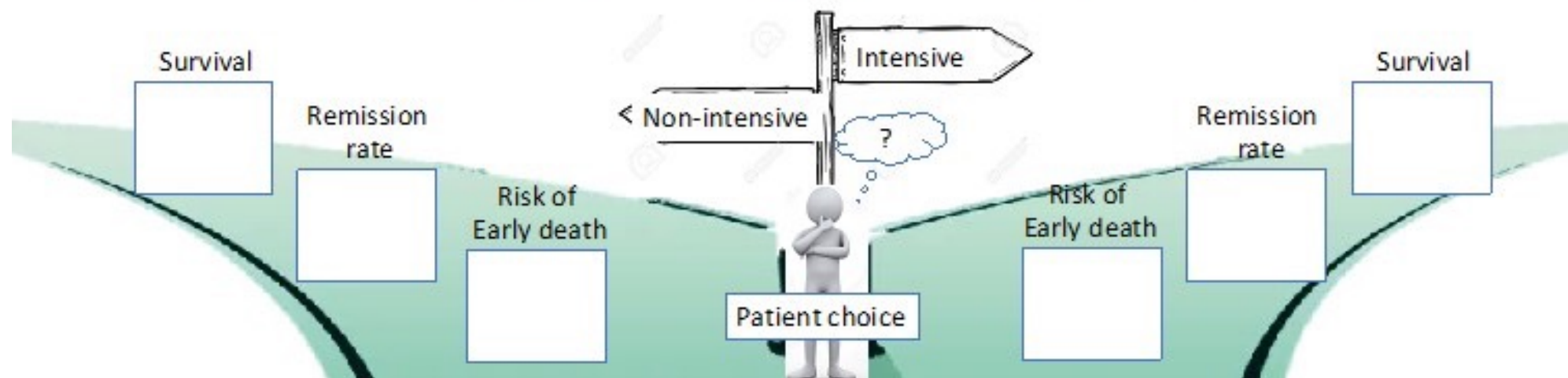
Fortbildningskurs 26-28 April 2021

Gunnar Juliusson

AML: Förberedelser

- Adekvat Diagnostik av AML och av Patient
- Infektionskontroll, Transfusion, Vätskebalans, Optimering
- Fertilitet
- HLA-typning, Virusstatus, Funktionsstatus
- Information
- Social utredning, patient/anhörigs önskan
- Val av behandling (studie – intensitet)
 - tumörlysprofylax?
- Central Venkateter (CVK)

	Favors non-intensive chemo or supportive care		Favors intensive chemo
Physician assessment	Older	Age	Younger
	Poorer	Performance score ^a	Better
	Decreased	Frailty ^b	Increased
	Lower	Functional capacity ^c	Higher
	Higher	Co-morbidities ^d	Lower
	Higher risk	Multimodal score ^e	Lower risk
Patient priorities	Likely to be shorter in 1 st month	Time in hospital	Likely to be longer in 1 st month
	Likely to be better early	Quality of life ^f	Likely to be worse early
	Likely to be less	Complications from treatment	Likely to be greater



Intensivbehandling

- Vem
 - Ålder, komorbiditet, prognosvariabler
 - “Behandlingsmortalitet” (=ED) högre vid palliation!
 - Funktionsstatus större roll för ED än ålder / genetik
 - om **Akut Promyelocytileukemi** alltid och omedelbart
 - särskilda protokoll med retinolsyra och arsenik
- När
 - Oftast snarast
 - Yngre bättre resultat vid snabb terapistart
 - Invänta provsvar – Genetik?
 - Äldre med lågproliferativ sjukdom
 - Om nödvändigt för inklusion i studier
- Hur
 - Svenska Nationella Riktlinjer / studier / alternativ
 - <http://aml-hub.com/therapeutics>

Intensiv Kemoterapi

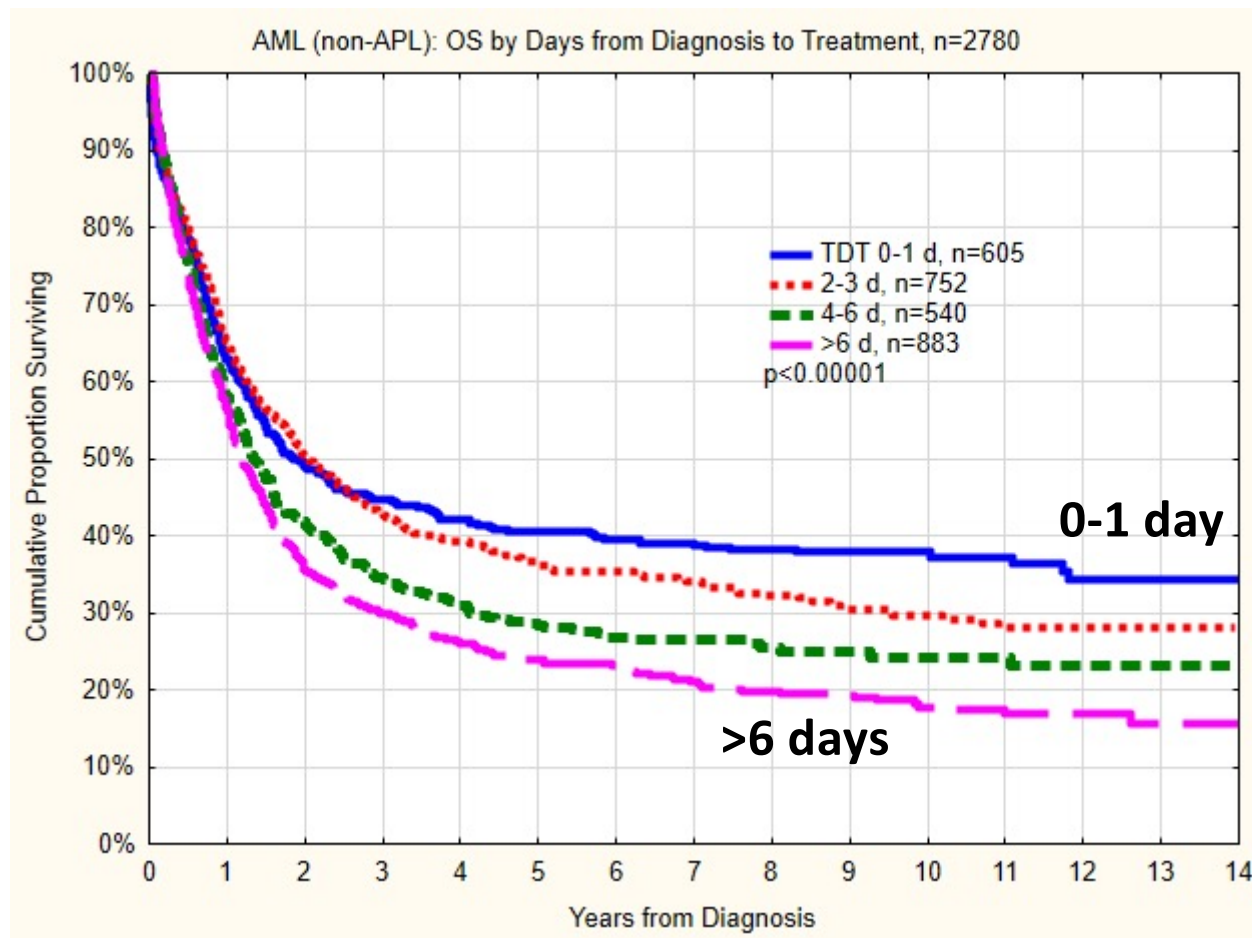
- Cytarabin (***alltid***)
 - (lågdos 12 mg/kvm x 2 sc x 10-14)
 - Standarddos 100-200 mg/kvm kont inf x 7-10d
 - Intermediärdos, 1-2 g/kvm/1-4 h x 2 x 4-5d
 - Högdos, 3 g/kvm/1-4 h x 2 x 4-6
- Antracyclin (eller liknande) (***alltid***)
 - Daunorubicin 30-90 mg/kvm bolus-8h x 3d
 - Idarubicin 10-12 mg/kvm bolus-1h x 3d
 - Mitoxantron 8-12 mg/kvm bolus-1h x 3d
 - Amsakrin, x 4d
 - Betydligt högre doser har studerats (D30mg/d->CR)
- (CPX-351, liposomalt araC + daunorubicin)
- Vanligaste: "7+3"

Intensiv behandling AML

- Intensiv Kemoterapi (<75-80 år)
 - Induktion
 - cytosin arabinosid (ara-C) + antracyklin (el liknande)
 - '3+7' (Yates et al, Cancer Chemotherapy Report **1973**;57:485-488).
 - Konsolidering / underhåll
- Understödjande behandling mycket viktig
 - Transfusioner
 - Infektionsbehandling
- Komplett remission, 80% yngre, 50% äldre
- Återfall vanligt
- Stamcellstransplantation, oftast i CR1

Median time to start of intensive treatment: 4 days

Swedish AML Registry - 2007-2019, n=2780



Age

<50 years	2 d	n=515
50-59 yrs	3 d	n=460
60-69 yrs	4 d	n=868
70+ yrs	5 d	n=933

ECOG/WHO PS

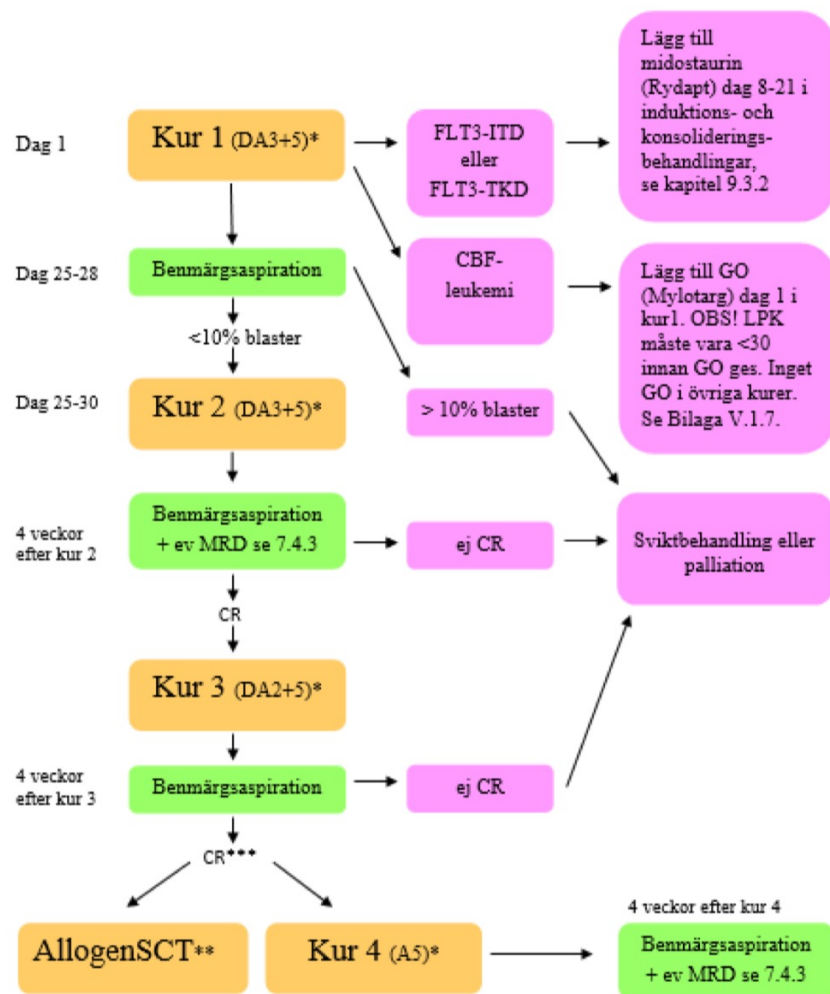
0 – I	4 d	n=2234
II	3 d	n=289
III-IV	2 d	n=156

WBC count

<5 x10 ⁹ /L	6 d	n=1161
5-10	5 d	n=283
10-50	3 d	n=748
50-100	2 d	n=299
>100	1 d	n=283

Figur 8. Flödesschema för cytostatikabehandling av nydiagnostiserad AML (Fulldos).

OBS! Överväg inklusion i klinisk studie



*Kur före CR=induktion, kur efter CR=konsolidering. **Allo kan göras även efter kur 4.
***Hos äldre med intermediär- eller högriskcytogenetik ges maximalt 2 konsolideringar.

Nationellt Vårdprogram

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/wardprogram/nationellt-wardprogram-akut-myeleisk-leukemi-aml.pdf>

D: dos 60 mg/kvm, infusionstid cirka 8h

randomiserade studier 30-90 mg/kvm

'3+7' oftast iv bolus – 1 h

kardiotoxicitet, toppdos, kumulativt

A: dos 1000 mg/kvm, infusionstid 2h

oftast 100-200 mg/kvm kont inf 7-10d
intracellulärt ara-CTP

Dosreduktion?

Tilläggsbehandling:

FLT3-mutation (<70 år)

Midostaurin d.8-21 Induktion+Konsolidering

Äldre? Underhåll?

CBF-AML

Gemtuzumab ozogamicin dag 1

dag 1? dos? andra AML-subtyper?

11.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling

Alla kurer som ges innan CR uppnåtts benämns ”induktionsbehandling” och alla kurer som ges efter det att CR uppnåtts benämns ”konsolideringsbehandling”. Dock blir terminologin tydligare om man anger kurens ordningsföljd från början, med uppgift om antal kurer som krävts för att uppnå CR.

Kur nr 1 och 2 (DA 3 + 5)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m ² x 1	i.v. infusion 8 tim.	1, 2, 3
Cytarabin	1 g/m ² x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5

Om CBF-AML, d.v.s. (t(8;21) eller inv(16)/t(16;16): Tillägg av GO (Mylotarg) 3 mg/m² dag 1 i cyto-kur nr 1.

Om *FLT3*-pos AML (patient ≤ 70 år): Tillägg midostaurin (T Rydapt) 50 mg x 2 dag 8-21 i kur 1 och kur 2.

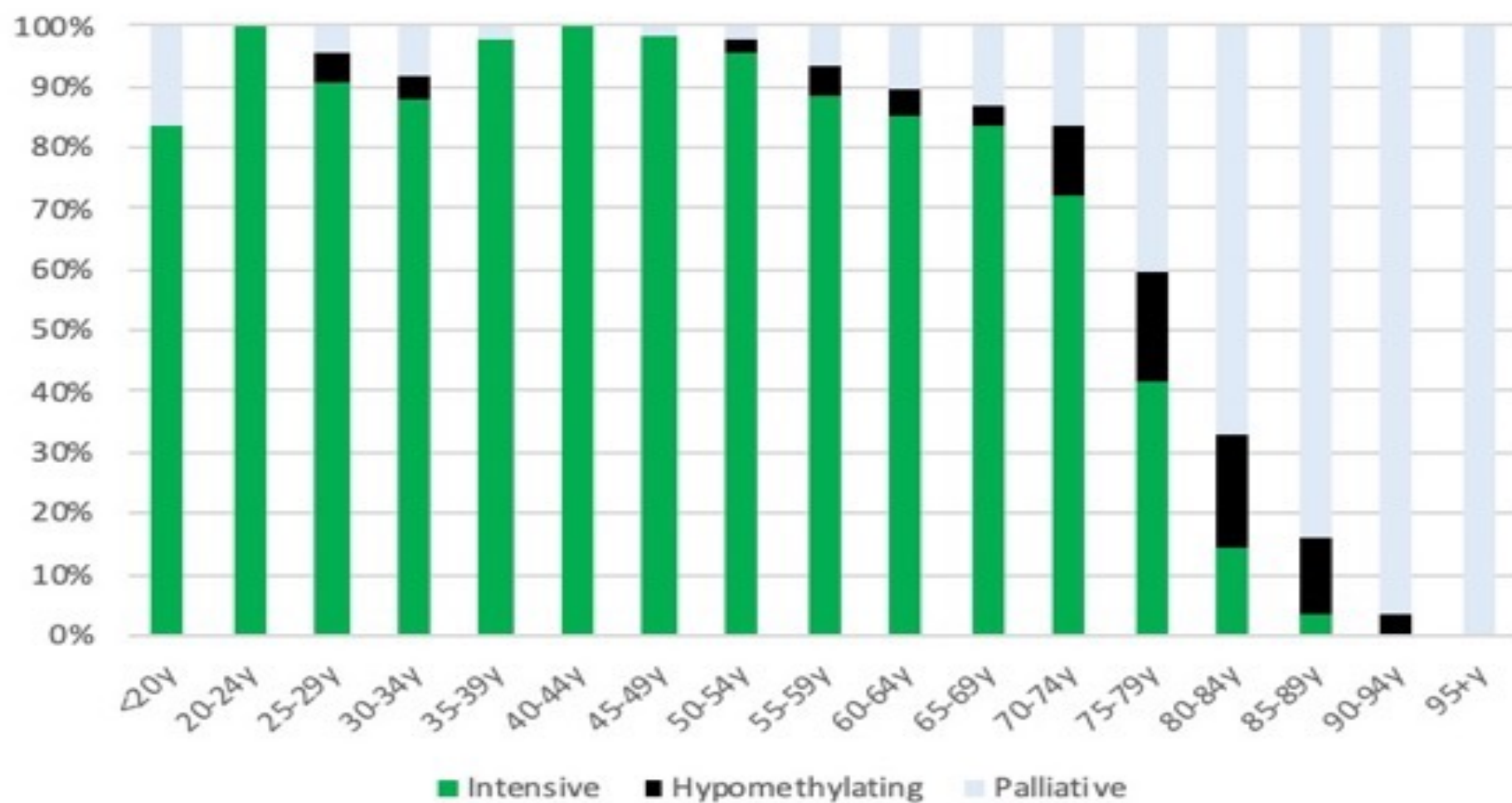
Kur nr 3 (DA 2 + 5)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m ² x 1	i.v. infusion 8 tim.	1, 2
Cytarabin	1 g/m ² x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5

Om *FLT3*-pos AML (patient ≤ 70 år): Tillägg midostaurin (T Rydapt) dag 8-21 i kur 3.

Kur nr 4 (A5)			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	1 g/m ² x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5

Om *FLT3*-pos AML (patient ≤ 70 år): Tillägg midostaurin (T Rydapt) dag 8-21 i kur 4.

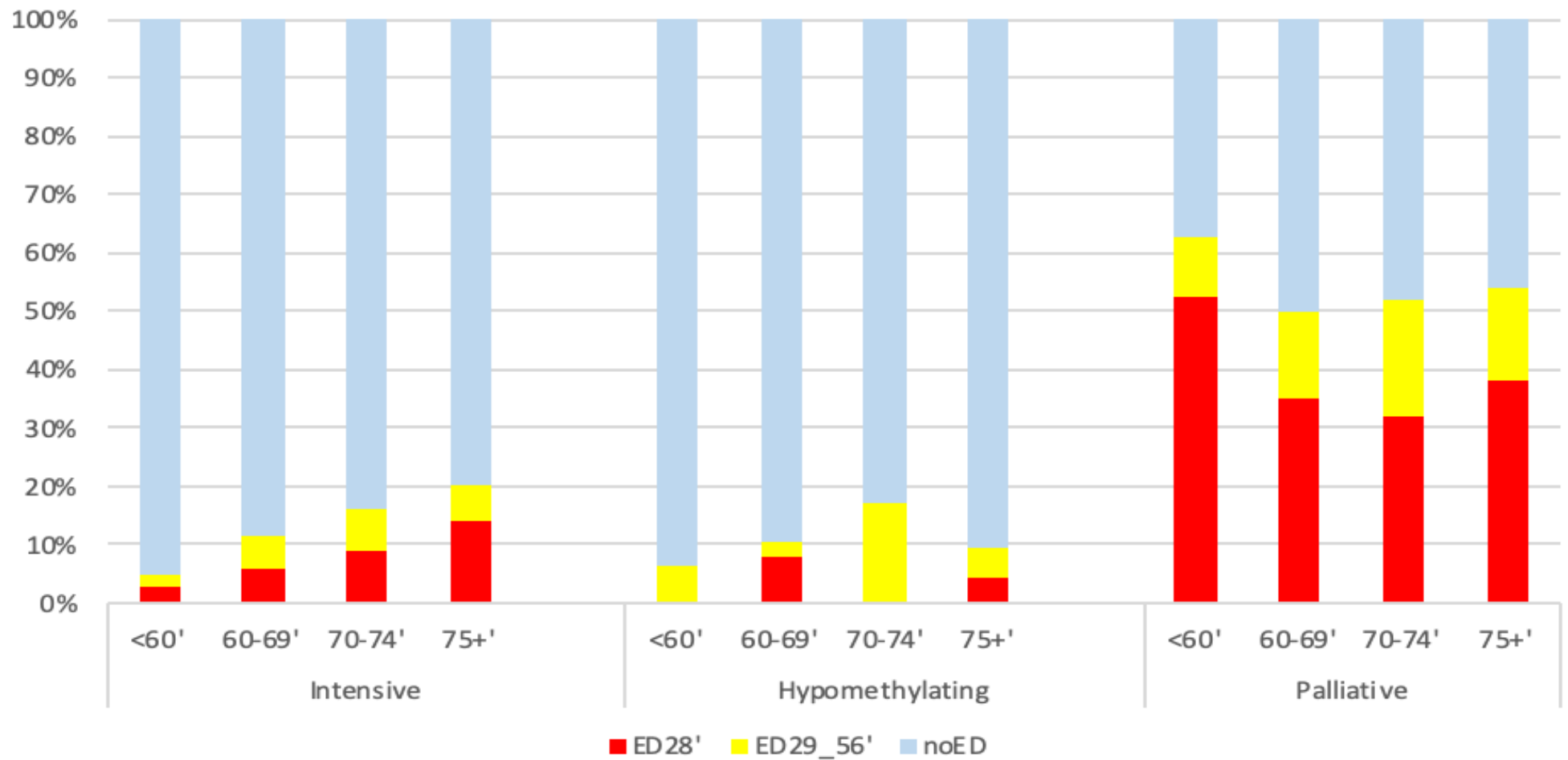
AML, non-APL, 2012-2016, Treatment by Age



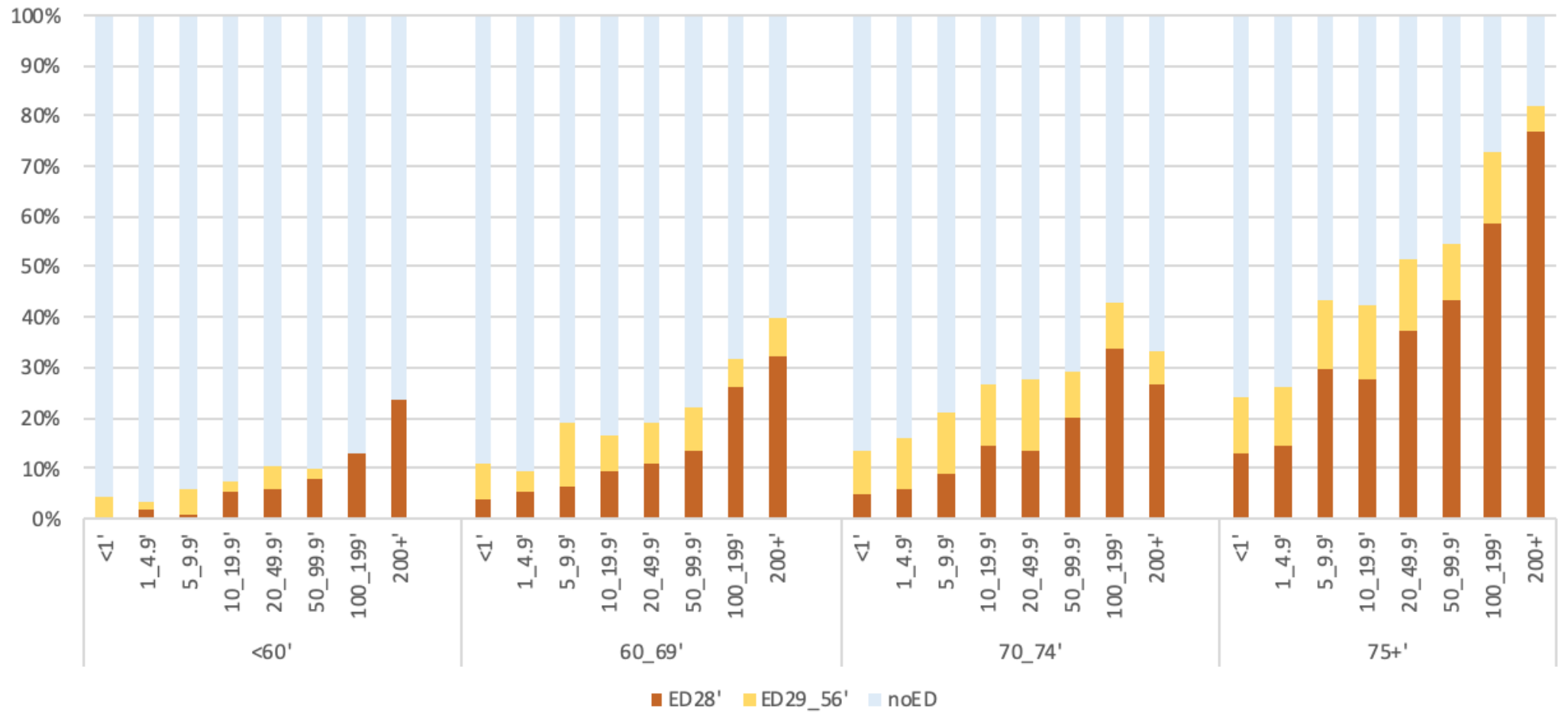
AML: Understöd

- Vätska, allopurinol
 - Tumörlys-syndrom
 - ev fasturtec, leukaferes??., hydroxikarbamid?
- Transfusion, infektionsbehandling
- Antiemetika under cytostatika
 - Kortison, Ondansetron
- Infektionsprofylax
 - Herpesvirus: acyklovir
 - Svamp: flukonazol, posakonazol - tänk på interaktion
 - Bakterier: ciprofloxacin

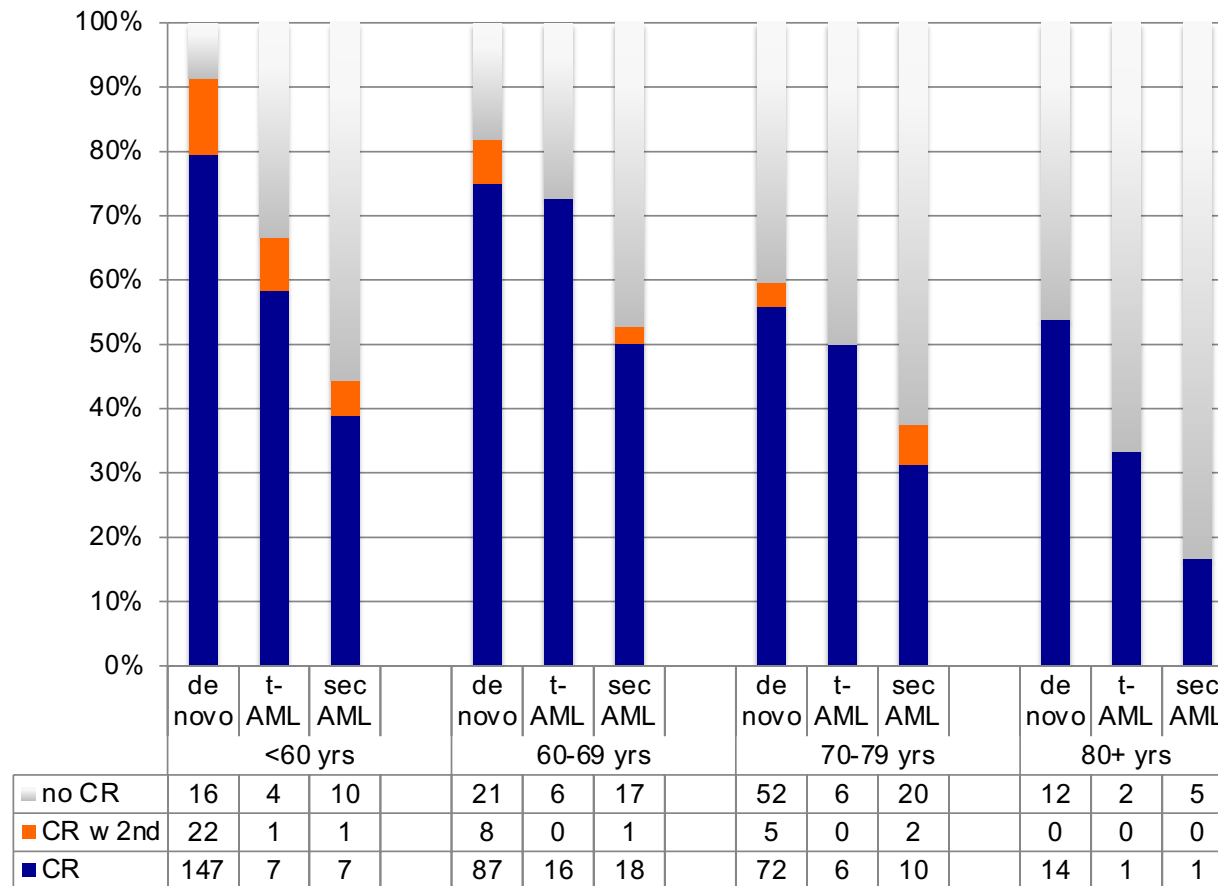
Early Death by Age and Treatment



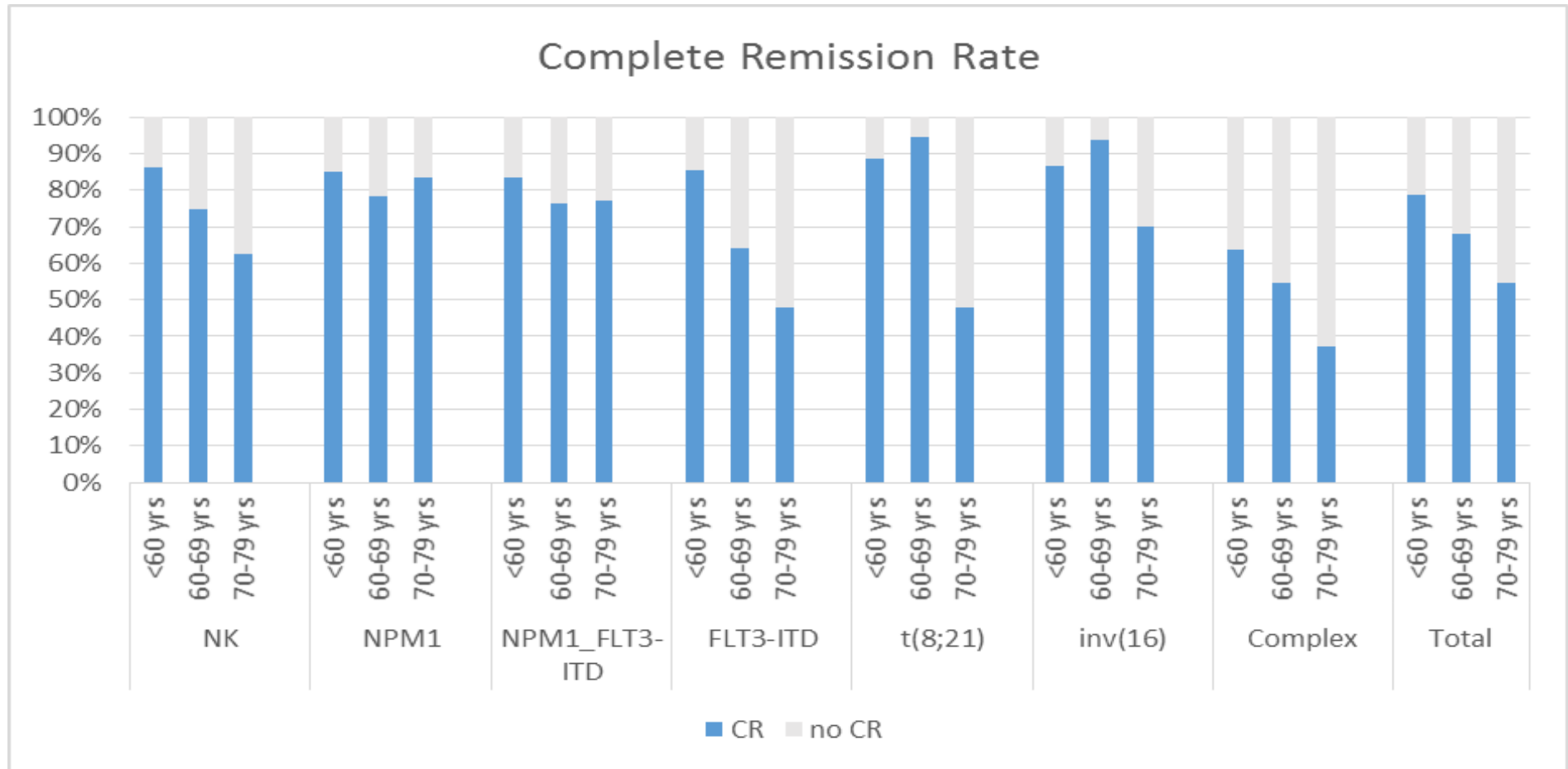
Early death rate by age and WBC



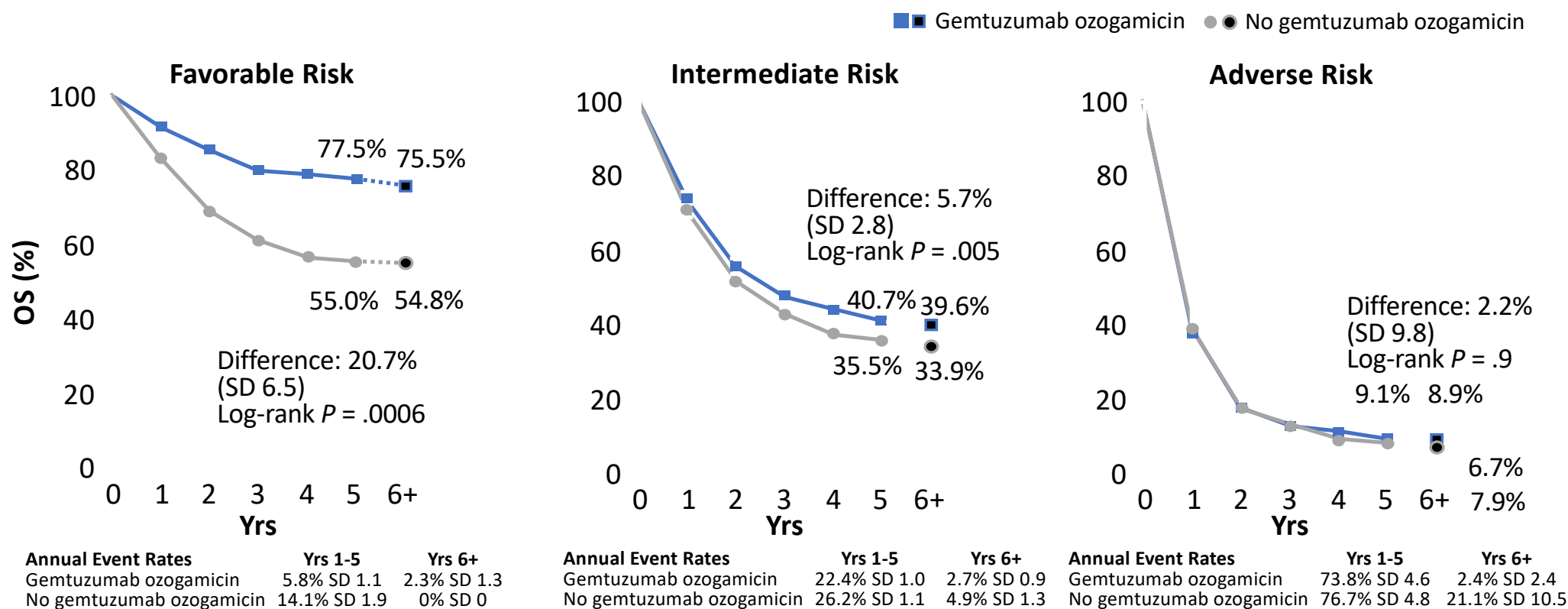
AML (non APL): CR rate (w/wo 2nd-line therapy) by age and secondary AML



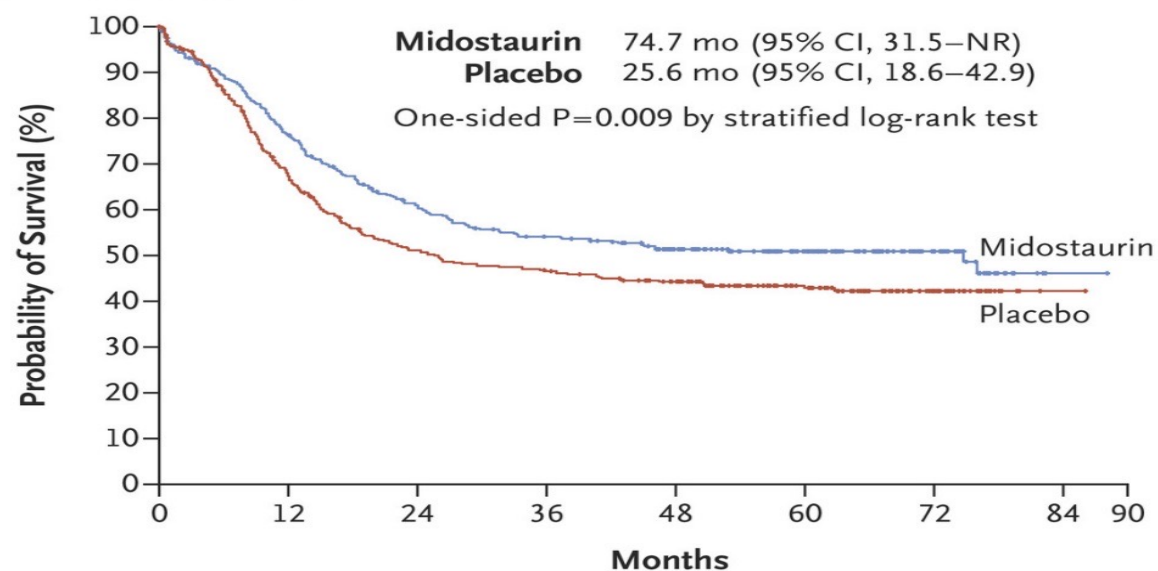
Swedish Registry: CR by genetics and age



Gemtuzumab Ozogamicin in AML Induction Therapy: Meta-analysis of 5 Randomized Trials



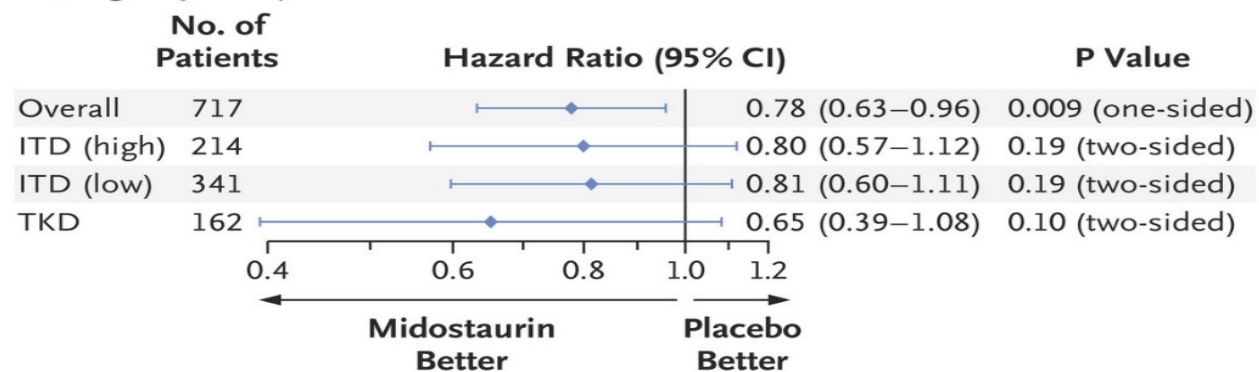
A Median Overall Survival



No. at Risk

Midostaurin	360	269	208	181	151	97	37	1
Placebo	357	221	163	147	129	80	30	1

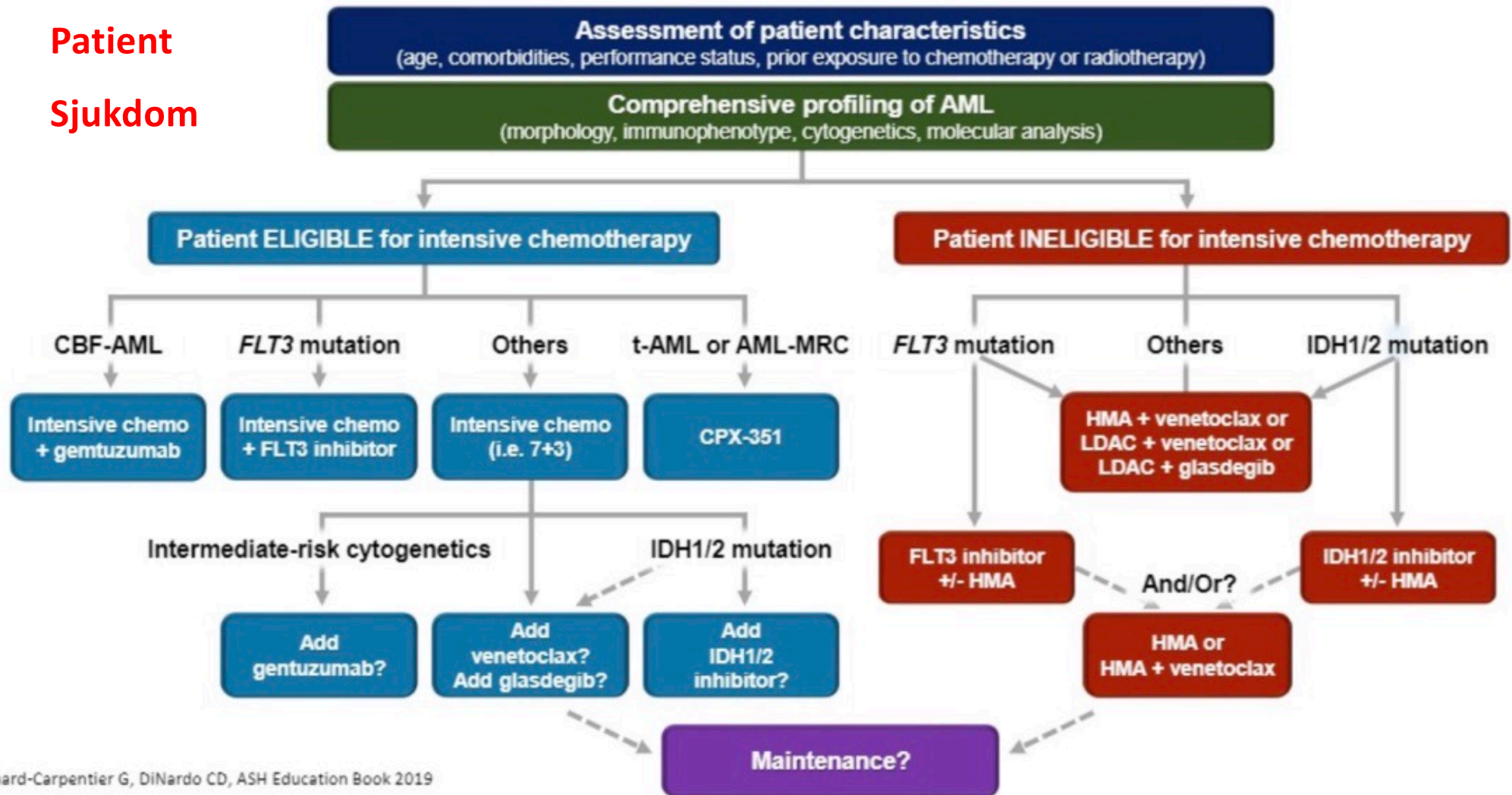
B Subgroup Analysis



Evolving diagnostic and treatment paradigm for Newly Dx AML

Patient

Sjukdom



Alternativ behandling

- Hypometylerande (Azacytidin – Decitabin)
 - lågintensiv, låg toxicitet, poliklinisk
 - låg komplett remission-rat, kan komma sent
 - hos äldre (>75 år) som ej tolererar intensivbehandling
 - förlängt liv jmf med palliation
 - vissa former svarar lika bra (dåligt) som vid intensiv terapi
 - högrisk med komplex karyotyp, TP53, tidigare MDS
 - Numera basterapi för kombination med nya läkemedel hos äldre
- Enbart palliation
 - understöd, transfusion, infektionsbehandling
 - peroral terapi som cytoreduktion vid behov

Problem

- Tidig/behandlingsrelaterad död
 - <10% vid intensivbehandling
 - resistent leukemi, infektion, blödning, komorbiditet
 - störst risk vid nedsatt funktionsstatus, LPK>100 (komorbiditet)
- Återfall
 - vanligt
 - genetisk riskgruppering: låg – intermediär - hög
- Allogen stamcellstransplantation
 - minskar risk för återfall till hälften
 - transplantationsrelaterad mortalitet 10%
 - beror på riskgrupp, donator, ålder, komorbiditet mm
 - Oftast som led i primärbehandling, ibland i CR2 eller refraktär
 - Indikation beror på risk för recidiv / transplantationsrisk (patient – donator)
 - genetik, svar på primärterapi (MRD, measurable residual disease)