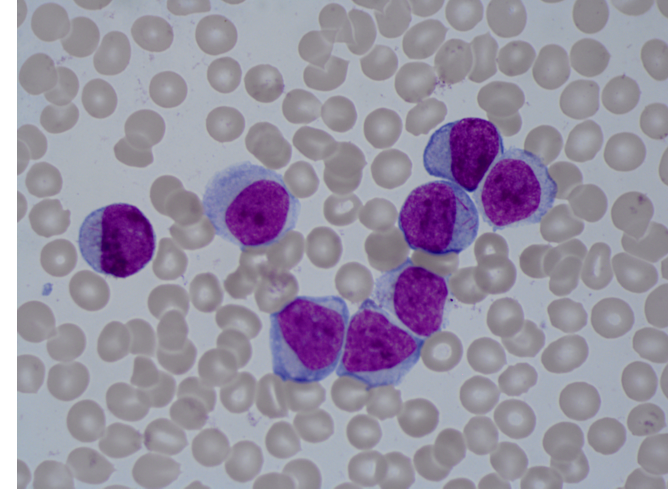


Specialsituationer (AML)

1. Hyperleukocytos
2. Extramedullär sjukdom
3. Graviditet
4. Hjärtsjukdom
5. Njursjukdom



● SVENSKA
GRUPPEN **AML**

Hyperleukocytos vid AML

- Artificiell definition ”Hyperleukocytos vid AML” på $LPK > 100 \times 10^9/L$ - men ökad risk för ”early death” redan från $LPK > 32 \times 10^9/L$ (*Greenwood et al, Leuk Lymphoma, 47, 1245*)
- Induktionsmortalitet (ED) 15-30% (i Sverige?)
- Vanligare vid *FLT3*mut AML, inv(3), *KTM2A*-rearrangemang
- Patofysiologi:
 - högt antal cirkulerande leukocyter/blaster ger hyperviskositet (leukostas) med långsam perifer cirkulation
 - adhesion blaster – endotelceller
 - samspel blaster - koagulationssystemet

Hyperleukocytos vid AML (forts)

- Högrisk för blödningar - speciellt hjärna, ögonbotten och lungor.
 - varierande neurologiska symtom (fokala bortfall, medvetandesänkning)
 - CT/MR-hjärna: Blank, multipla småblödningar eller större intracerebral blödning
 - suddig syn
 - retinala blödningar
 - lungsymtom
 - dyspne, hemoptys
 - Perifera cirkulationsstörningar (mindre vanligt)
- Ökad risk för TLS
- Även *oberoende* riskfaktor för relaps?

Hyperleukocytos - handläggning

- Snabb handläggning och noggrann övervakning - överväg remiss till större hematologisk enhet
- Återhållsamhet med erytrocyt-transfusioner (acceptera Hb ned till 70 g/L), men frikostighet med trc-transfusioner (håll TPK>30x10⁹/L)
- TLS-profylax: Uppvätskning, allopurinol, rasburicas (Fasturtec®)
- Leukaferes - av lätt insedda skäl inga direkt jämförande studier
 - + teoretiskt tilltalande - snabb blastreduktion utan risk för tumör-lys.
 - + Lägre tidig-mortalitet vid jmf med historiska kontroller som ej aferesats i äldre studier
 - ingen skillnad i långstidsöverlevnad i modernare studier
 - logistiska problem (venös access)
 - Kanske nästan lika snabb effekt kan erhållas med ”enbart” cytostatika...?
- Cytostatika

Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015;125(21):3246-52.

Leukaferes vid AML-hyperleukocytos?

Av lätt insedda skäl inga direkt jämförande studier

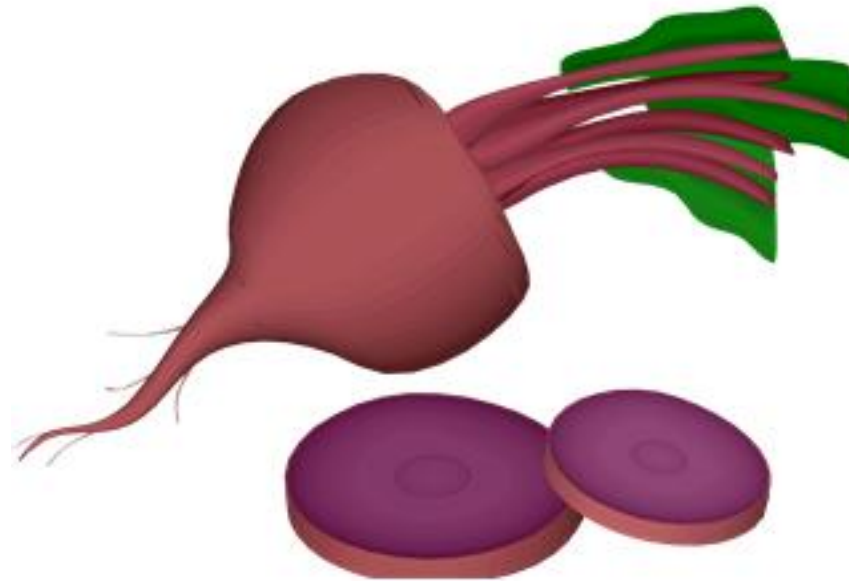
- + teoretiskt tilltalande - snabb blastreduktion utan risk för tumör-lys
- + i äldre studier lägre tidig-mortalitet vid jmf med historiska kontroller som ej genomgått aferes
- ingen skillnad i långtidsöverlevnad visad
- logistiska problem (venös access, resurskrävande)
- KO åtminstone vid APL=risk för aktivering av koagulationen
- nästan lika snabb effekt kan erhållas med ”enbart” cytostatika

Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015;125(21):3246-52.

Leukaferes vid AML-hyperleukocytos - rekommendationer

- Om hyperleukocytos och klara hyperviskositets-symtom bör leukaferes övervägas. Kombinera alltid med snabb insättning av cytostatika (risk för rebound efter aferes)
- Vid leukocytos utan alarmerande hyperviskositetssymtom: Avstå från leukaferes

Cytostatika vid hyperleukocytos - mjukstart eller de-bulking först?



Hyperleukocytos-AML - inledande cytobehandling

- **Alt. I. Starta full induktionbehandling (DA) efter uppvätskning (ev hydroxyurea i väntan på diagnos/CVK)**
- **Alt II. Mjukstart för att (ev.) minska risken för TLS**
 - Hydroxyurea 50-60 mg/kg dag (motsv. 3-4 g/dag) till LPK normala/nästan normala.
 - Cytarabin 200 mg iv/dag till LPK normala/nästan normala. (*svenska opublicerade erfarenheter*)
- Lägga till Dexamethason iv. 4 mg x 2 vid M4, M5 (*egna erfarenheter från Lund*)

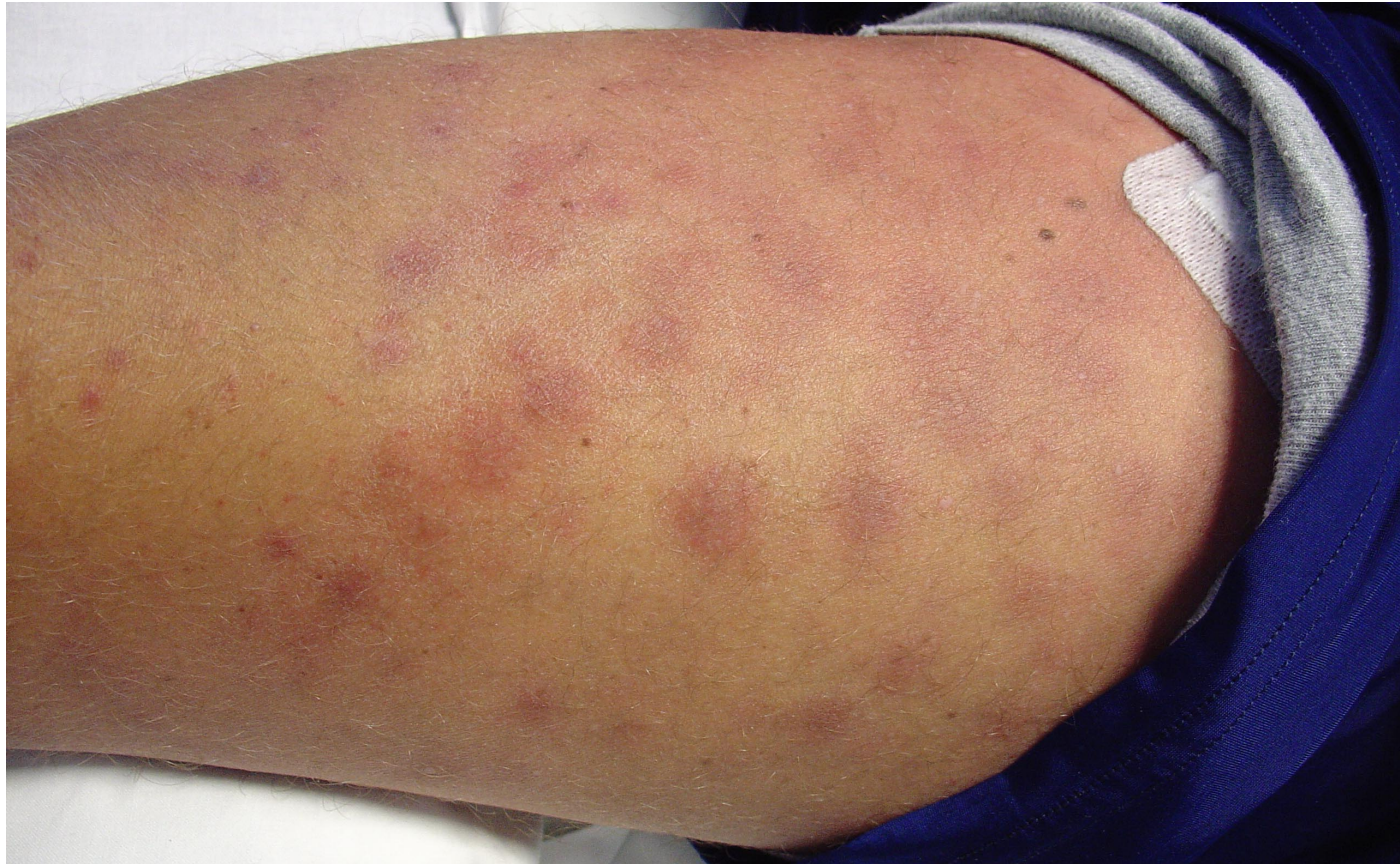
Extramedullär AML som led i från början spridd sjukdom

- Extramedullär manifestation ses hos 3-10% av alla nyupptäckta AML
- Vanligare vid t(8;21), inv(16), och KTM2A-rearrangemang; ovanför diaphragma- t(8;21); nedanför diaphragma- inv(16)
- Ibland vid recidiv, t ex efter alloSCT (svåråtkomlig för GvL?)
- Lokalisation: I princip var som helst, men vanligast hud, gingiva, lymfkörtlar, lever, lunga

Extramedullär AML som led i från början spridd sjukdom

- Prognos: Sannolikt negativ prognosfaktor ("aggressivt växtsätt"), men status som *oberoende* prognosmarkör varit svårt att visa
- Allo-SCT: I de flesta fall svaret = JA
- *Referens: Bakst et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(14):3785-93.*

Leukemiska hudinfiltrat



CNS (meningeal) AML

- Hos 1-3% av nyupptäckta AML. Vanligare vid M4-M5, MPAL, högt LPK och vid recidiv
- Huvudvärk, kranialnervssymtom. Diagnos via LP (cytologi, immunfenotypning) och MR
- Prognos: "Går dåligt", men åtminstone i barnmaterial samvariation med andra dåliga prognosmarkörer
- Behandling: Intratekal behandling (enligt ALL-protokoll-principer) + systemisk kemoterapi med kurer innehållande högdos Ara-C
- Vid enstaka blaster i liquor, normal MR och inga neurologiska symtom (subkliniskt CNS-engagemang): ev. intratekal behandling + vanligt AML-kemoterapi

Extramedullär AML - isolerat myelosarcom

- Lokalisation: Kan sitta nästan varsomhelst, men vanligast i lymfkörtel, hud, bröstkörtel, testis, GI-kanal, lunga
- Behandling: Bör betraktas som "AML" och ges systembehandling enligt AML-protokoll. Vid stor tumörbörda ges efterföljande strålbehandling
- Prognos: Samma CR-rate som vanlig AML, motstridiga data avs. återfallsrisk (heterogen grupp)
- AlloSCT: Oklart! Individuell bedömning med värdering av cytogenetik och terapi svar

AML som debuterar under graviditet - vad göra?

- Första trimestern - abort för att möjliggöra full AML-behandling är det rimliga.
 - Låg-/medelintensiv kemoterapi (kanske) går att ge utan klar överrisk för teratogena effekter (*Brenner et al, 2012, Lancet, 379, 580*)
 - Höga doser kemoterapi (AML-protokoll): Mycket liten erfarenhet, teoretiskt stor risk för teratogena effekter
 - ATRA och ATO kontraindicerat
- Andra och tidigt i tredje trimestern – starta AML-terapi
 - Även höga doser kemoterapi (AML-protokoll) går att ge. ATRA är OK. ATO kontraindicerat. Viss risk för tillväxthämning och prematur födsel. Idarubicin har större benägenhet att passera placenta jämfört med andra antracykliner såsom daunorubicin.
- Sent i tredje trimestern - avsluta graviditeten och starta AML-behandling
- Midostaurin och Gilteritinib kontraindicerade i graviditeten, även Enasidenib och Ivosidenib

Är AML vanligare vid graviditet?

- Nej!

Debut av AML under graviditet ovanligare än förväntat
Skyddar graviditeten mot utveckling av AML?

- *Larfors, G et al, EJM 2011, 87, 169*

- RCC dokument: "Cancer vid graviditet"

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancer-under-graviditet/vardprogram/>

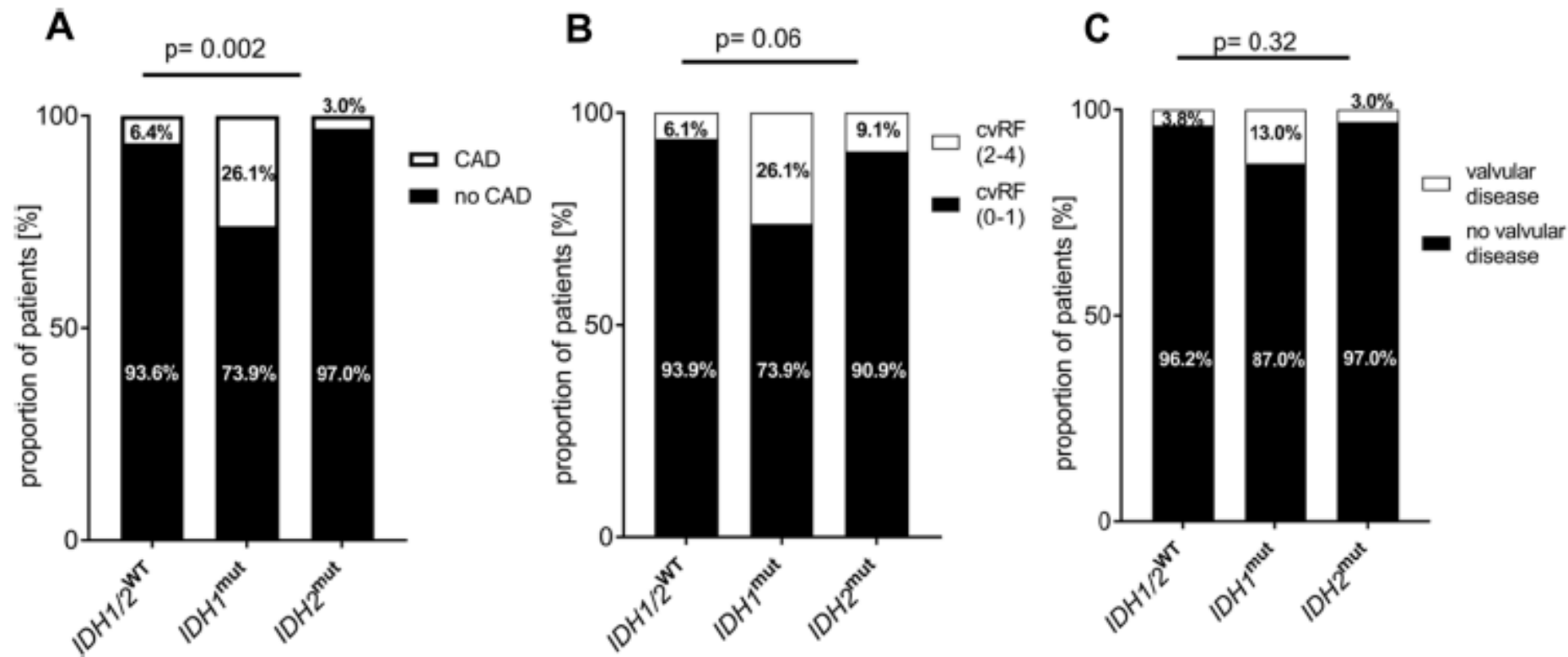
Antracyklin-kardiomyopati - en fruktad komplikation

- *Kumulativ* toxicitet: Liten risk vid doser adriamycin/daunorubicin <400 mg/m² (Idarubicin <150 mg/m²), men vid 550 mg/m² klar riskökning (7%), som sedan ökar med stigande kumulativ dos
- Minskad risk vid långtidsinfusion (≥ 6 timmar; *ref Cochrane, 2006; CD05008*)
- Predisposition: Preexisterande hjärtmuskelsjukdom, tidigare stråbehandling mot mediastinum
- Klinisk bild: Debut upp till 1 år eller längre efter avslutad kemoterapi. Vanligen progressivt förlopp. Succesivt försämrad diastolisk och så småningom systolisk funktion. Sällsynt med akut hjärtsviktsymtom

Antracyklin-kardiomyopati - en fruktad komplikation (forts)

- Undvik doser doxorubicin/daunorubicin >550 mg/m²
- Försiktighet alt. undvik helt antracykliner (amsacrin i stället) vid nedsatt hjärtmuskelfunktion
- Monitorera riskpatienter med hjärt-EKO alt. MUGA-scan, proBNP

Fig. 2 Association between *IDH* mutation status in AML and the frequency of cardiovascular disease.
a Coronary artery disease (CAD), **b** cardiovascular risk factors (cvRF) and **c** valvular disease.



Patienter med IDH1 mut har visat statistiskt signifikant högre prevalens av CAD (26.1% vs. 6.4%, $p = 0.002$)

VT/ventrikelflimmer vid Amsakrin - en fruktad komplikation

- VT/ventrikelflimmer under infusion av amsakrin (Amekrin) väl beskriven men sällsynt biverkan; men, kan leda till plötsligt död!
- Klar korrelation med hypokalemi
- Kontrollera s-kalium, s-magnesium och EKG innan start amsakrin-innehållande kur
- Följ s-kalium dagligen under amsakrin. Eftersträva helt normalt värde; ge "profylaktiskt" Kaleorid
- EKG-övervakning ej standard, men rekommenderas

AML med hjärtsjukdom

- Risk för akut försämring av hjärtsvikt vid EF < 50% om man ska ge intensiv kemoterapi med fulldos antracyklin
- Några alternativ vid hjärtsjukdom:
 - Reducerad dos av antracyklin? Ida istället för Daunorubicin ?
 - Vidaza + Venetoclax
 - ACE
 - Enbart högdos Ara-C i induktion
- Annorlunda situation vid recidiv; kanske man kan tolerera ACE eller FA-
Ida en gång även vid EF < 50 %?

AML med njursjukdom

- Ge inte Ara-C 1g/m² vid GFR < 30ml/min/m²
- Ge istället klassiskt "3 + 7" induktion (Ara-C 100-200mg/m²)

CNS-toxicitet av Cytarabin - en fruktad komplikation

- I typiska fall akut insättande cerebellopati med ataxi, dysartri, gångsvårigheter
- I svåra fall hjärnstamspåverkan med sänkt vakenhet.
- Mildare former av cytarabin-cerebellopati oftast reversibel
- Dosberoende toxisk effekt som sällan/aldrig ses vid doser ≤ 1 g/kvm
- Predisponerande faktorer
 - dos
 - kumulativ dos?
 - hög ålder
 - nedsatt njurfunktion
 - samtidig intratekal cytostatikabehandling(?)
- Åtgärd: Avbryt cytarabin om klar CNS-toxicitet uppträder. Undvik att ge patienten höga doser cytarabin i kommande kurer
- Undvik höga doser till äldre och vid klart nedsatt njurfunktion!