

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

Guidelines Acute myeloid leukemia (AML): guidelines for diagnosis and treatment

HOVON-leukemiewerkgroep*

SAMENVATTING

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 hogere 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-leukemiewerkgroep denkt dat die zou moeten plaatsvinden. Acute promyelocytenleukemie zal in een apart manuscript worden besproken.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:336-47)

SUMMARY

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease characterized by (oligo) clonal malignant haematopoiesis with a block in differentiation and, consequently, an excessive increase in leukemic blasts. AML is more prevalent at older age, as more than 75% of AML patients are older than 60 years. It is important that diagnosis and treatment of AML patients are performed according to standards of care. Here we discuss the guidelines for diagnosis and treatment of AML (except APL) as proposed by the HOVON leukemia workgroup. Acute promyelocytic leukemia will be discussed in a separate manuscript.

*Prof. dr. G. Huls, internist-hematoloog, UMCG, prof. dr. B. Löwenberg, hoogleraar Erasmus MC, prof. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, dr. M. Jongen-Lavrencic, internist-hematoloog, Erasmus MC, prof. dr. M. Raaijmakers, internist-hematoloog, Erasmus MC, dr. B. Wouters, internist-hematoloog, Erasmus MC, dr. P. von dem Borne, internist-hematoloog, LUMC, prof. dr. J. Kuball, internist-hematoloog, UMC Utrecht, dr. B. Biemond, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, dr. M. van Gelder, internist-hematoloog, Maastricht UMC+, dr. W.J.F.M. van der Velden, internist-hematoloog, Radboudumc, drs. O. de Weerd, internist-hematoloog, St Antonius Nieuwegein, dr. R. van Marwijk Kooy, internist-hematoloog, Isala, dr. S. Klein, internist-hematoloog, Meander Medisch Centrum, dr. E. Ammatuna, internist-hematoloog, UMCG, dr. M. van der Poel, internist-hematoloog, Maastricht UMC+, dr. A. van Rhenen, internist-hematoloog, UMC Utrecht, J.J.M. de Jong, Hematon, prof. dr. P. Valk, patholoog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, dr. B. van der Reijden, internist-hematoloog, Maastricht UMC+, prof. dr. J. Cornelissen, internist-hematoloog, Erasmus MC, prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, Diaconessenhuis Utrecht, prof. dr. G. Ossenkuppele, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. G. Huls, internist-hematoloog UMCG, afdeling hematologie, HPC DA20, UMCG, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 23 54, emailadres: g.a.huls@umcg.nl

Belangenconflict: **GH:** adviesraden Celgene en Janssen, **AvdL:** researchondersteuning Alexion, Celgene en Novartis; honorarium onderwijsactiviteiten Celgene en Novartis; adviesraden Pfizer, Celgene, Amgen en Novartis, **JJ:** researchondersteuning Novartis en BMS; honorarium onderwijsactiviteiten BMS, Pfizer, Celgene, Roche en Ariad/Incyte; adviesraden Novartis en Pfizer, **MJ-L:** adviesraden Janssen, Pfizer en Macro-genic, **WvdV:** adviesraad Novartis, overige leden: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Deze concept-richtlijn is nog niet ter commentaar aan de NVvH-leden voorgelegd en nog niet geautoriseerd door het NVvH-bestuur.

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

Trefwoorden: AML, richtlijn

Keywords: AML, guidelines

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 te worden gebracht wat het subtype van de leukemie is (volledig classificeren volgens WHO 2016) en daarnaast dient de risicocategorie te worden bepaald volgens de risicoclassificatie op basis van cytogenetica en moleculaire diagnostiek, zoals uitgewerkt in ELN 2017.^{1,2} 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. In *Tabel 1*, pagina 338, volgt een samenvatting van de aspecten die in kaart moeten worden gebracht.

HOE WORDT DE DIAGNOSE AML GESTELD?

De diagnose wordt gesteld op basis van de beenmergcytologie, in combinatie met bloedbeeld, beenmerghistologie (bij 'dry tap'), immuunfenotypering en genetisch (moleculair en cytogenetisch) onderzoek.^{1,2} De prognose wordt sterk bepaald door chromosomale en moleculaire afwijkingen in de blasten. Voor subtypering van acute myeloïde leukemie (AML) wordt de WHO-classificatie 2016 gebruikt. De FAB-indeling wordt als verouderd beschouwd.

WHO-CLASSIFICATIE 2016

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% erythroïde wordt het aantal blasten niet meer geteld binnen het 'niet-erythroïde' compartiment, maar binnen alle kernhoudende cellen. Abnormale promyelocyten in acute promyelocytenleukemie, promonocyten in monocytoïde AML en megakaryoblasten in megakaryoblastenleukemie worden in de diagnostiek beschouwd als equivalent aan blasten. In *Tabel 2* op pagina 339 staan de AML-subgroepen volgens de WHO-classificatie 2016.

WELKE RISICOGROEPEN AML WORDEN ONDERSCHIEDEN?

Voor patiënten die in klinische studies worden behandeld, wordt de risicoclassificatie van de betreffende studie aangehouden. Bij de laatste HOVON jongere-AML-studie (HOVON 132) was de classificatie dynamisch en gestuurd door MRD. Buiten studieverband geldt de ELN 2017-risicoclassificatie (zie *Tabel 3*, pagina 340).² Voor elke patiënt met AML, on-

geacht de leeftijd, dient risicoclassificatie bij diagnose te worden verricht.

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 behandeling van AML.^{2,10-14} 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 uitgebreide onderzoeken waarbij de diagnose volgens de WHO 2016-criteria wordt gesteld, waarbij het risico van de ziekte wordt bepaald (bij AML volgens de ELN 2017-criteria) en waarbij de fysieke gesteldheid (fitheid) en de wensen/levensvisie van de patiënt worden geïnventariseerd.¹⁵ Als hieruit wordt geconcludeerd 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 studieverband geldt dat de controlegroep van de lopende studie als de standaardbehandeling 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-studiegroep wordt gedurende de eerste kuur een continue infusie van cytarabine gegeven gedurende 7 dagen met een dagdosis van 200 mg/m² en tijdens de tweede intensieve kuur 6 dagen 2 keer per dag een infusie van 3 uur met een dosis per keer van 1.000 mg/m².^{16,17} Er zijn geen aanwijzingen dat doses cytarabine hoger dan 1.000 mg/m² effectiever zijn. Daarnaast wordt tijdens de eerste intensieve kuur het anthracycline idarubicine in een dosering van 12 mg/m² per dag gedurende 3 dagen gegeven. Daunomycine (60-90 mg/m²), ook gedurende 3 dagen, is een alternatief anthracycline met vergelijkbare werkzaamheid. Bij de tweede intensieve chemokuur wordt daunorubicine in een dosering van 60 mg/m² per dag gedurende 3 dagen gegeven. Idarubicine 12 mg/m² gedurende 3 dagen en daunorubicine 60-90 mg/m² hebben vergelijkbare antileukemische effectiviteit. Deze doseringen worden in het algemeen beschouwd als optimaal en staan als zodanig ook benoemd in de ELN 2017-aanbevelingen.²

Binnen de HOVON-studiegroep is nog een derde kuur gedefinieerd, gebaseerd op mitoxantron (MZ), een chemo-

TABEL 1. Diagnostiek en comorbiditeit.

Anamnese	Vervolg Beenmergonderzoek
<ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<ul style="list-style-type: none"> • Immuno-fenotypering (flowcytometrie) <ul style="list-style-type: none"> - Precursormerkers: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR - Granulocytenmerkers: CD65, cyMPO - Monocytenmerkers: CD11b, CD11c, CD14, CD36, CD64 - Megakaryocytenmerkers: CD41, CD61 - Erythrocytenmerkers: CD235a (glycoforine), CD36, CD71 - Lymfoïdemerkers: CD3, cyCD3, CD19, CD79a, CD10, cyCD22, cyTdT, CD56, CD7, cyIgM en IgM, TdT • Moleculaire diagnostiek door middel van PCR of NGS ('next generation sequencing'); inclusief de genmutaties of genfusies voor: <i>NPM1</i>, bi-allelic <i>CEBPA</i>, <i>RUNX1</i>, <i>FLT3-ITD</i> (inclusief ratio mutant/wildtype), <i>FLT3-TKD</i>, <i>TP53</i>, <i>ASXL1</i>, <i>BCR-ABL1</i>, <i>PML-RARA</i>, <i>CBFB-MYH11</i>, <i>RUNX1-RUNX1</i>, <i>KMT2A (MLL)</i> translocaties <i>MLLT3-KMT2A</i>, <i>IDH1</i>, <i>IDH2</i>, en eventueel <i>MECOM (EVI-1)</i>-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. bio-banking/studiegerelateerd onderzoek • Eventueel: start donorsearch
<p>Lichamelijk onderzoek</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<p>NB. Gezien de snel toenemende complexiteit van diagnostiek zal centralisatie (in de regio) van diagnostiek nodig zijn om kwalitatief hoogwaardige diagnostiek te kunnen leveren.</p>
<p>Laboratoriumonderzoek (bloed)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Bloedgroeytyping (bij nieuwe patiënten 2x) • HLA-typing: klasse I (A/B/C) en II (DR/DQ) • HLA-typing: 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, strongyloïdes, schistosomiasis • Bij 'dry trap' bij beenmergaspiratie: morfologie, immuno-fenotypering, cytogenetica en moleculaire diagnostiek op perifeer bloed verrichten 	<p>Indien intensieve therapie wordt overwogen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longfunctie: op indicatie en standaard bij leeftijd >65 jaar • Echo cor of MUGA-scan op indicatie en standaard bij leeftijd >65 jaar • Op indicatie geriatrisch assessment: 'Short Physical Performance Battery' (SPPB) • Standaard comorbiditeit volgens Sorrow bepalen ('HCT-CI/Age composite score')^{3,4}
<p>Laboratoriumonderzoek (urine)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Op indicatie: urinesediment 	<p>Overig</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 x 10⁹/l) • Consult mondheelkunde (behalve bij edentaat) 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: fertiliteitsadviesing/counseling; zie richtlijn fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker (https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud-bij-vrouwen-met-kanker/tumorspecifieke-interventies/hemato-oncologie/acute-myeloïde-leukemie.html)
<p>Microbiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SDD/surveillancekweken 	
<p>Beenmergonderzoek</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytologie (minimale telling: 200 leukocyten in bloeduitstrijk en 500 kernhoudende cellen in beenmerguitstrijk) <ul style="list-style-type: none"> - bij ≥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 	

TABEL 2. AML-subgroepen volgens WHO-classificatie 2016.

AML met 'germline' predispositie (kiemlijnpredispositie)	Therapiegerelateerde myeloïde neoplasie
<ul style="list-style-type: none"> • Myeloïde neoplasie met 'germline' predispositie zonder pre-existente ziekte of orgaandisfunctie <ul style="list-style-type: none"> - AML met 'germline' <i>CEBPA</i>-mutatie - Myeloïde neoplasie met 'germline' <i>DDX41</i>-mutatie • Myeloïde neoplasie met 'germline' predispositie en pre-existente afwijking van de trombocyt <ul style="list-style-type: none"> - <i>RUNX1</i>-mutatie - <i>ANKRD26</i>-mutatie - <i>ETV6</i>-mutatie • Myeloïde neoplasie met 'germline' predispositie en disfunctie van andere organen <ul style="list-style-type: none"> - <i>GATA2</i>-mutatie - Geassocieerd met syndromen van beenmergfalen - Geassocieerd met ziekten die worden veroorzaakt door afwijkende telomeerbiologie - J-CMMoL geassocieerd met neurofibromatosis, Noonan-syndroom of Noonan-syndroomachtige ziekten - Geassocieerd met Down-syndroom 	<ul style="list-style-type: none"> • na eerdere alkyleerders en radiotherapie, leidt meestal tot 3q-, -5, -7, +8, +21, e.a. • na eerdere epipodophyllotoxines en anthracyclines, leidend tot voornamelijk breekpunten in 11q23 (<i>KMT2A</i>), soms tot t(8;21), t(15;17) of inv(16) • overige (bv. na cisplatinum)
<p>AML met gedefinieerde genetische afwijkingen (deze groep heeft altijd voorrang; relevant als er bv. ook multilineage dysplasie is):</p>	<p>Overige: AML niet anders te classificeren (AML-NOS)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)(q22;q22) [<i>RUNX1-RUN1T1</i>] • t(15;17)(q22;q11-12) [<i>PML-RARA</i>] (acute promyelocytenleukemie) • inv(16) of t(16;16)(p13;q22) [<i>CBFB-MYH11</i>] • t(9;11) [<i>MLLT3-KMT2A</i>] • t(6;9) [<i>DEK-NUP214</i>] • inv(3)(q21.3q26) of t(3;3)(q21.q26) [<i>GATA2, MECOM (EVI1)</i>] • t(1;22) [<i>RBM15-MKL1</i>] • gemuteerd <i>NPM1</i> • bi-allelische <i>CEBPA</i>-mutaties. • Provisioneel: AML met <i>BCR-ABL1</i> en AML met gemuteerd <i>RUNX1</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>AML met dysplasiegerelateerde veranderingen</p>	<p>Myeloïd sarcoom</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dysplasie in ≥50% in twee of meer cellijnen; met of zonder (bekende) voorafgaande MDS • De volgende cytogenetische afwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> - Complex karyotype (≥3 afwijkingen) - Ongebalanceerde afwijkingen: » -7/del(7q) <ul style="list-style-type: none"> » 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) <ul style="list-style-type: none"> » 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) 	<p>Myeloïde proliferatie gerelateerd aan Down-syndroom</p>
	<p>Blastaire plasmacytoïde dendritische celneoplasie</p>
	<p>Acute leukemie van 'ambiguous lineage'</p>
	<p>De WHO-classificatie 2016 definieert ook de subgroep acute leukemie met onduidelijke lijn van herkomst ('ambiguous lineage'). Deze groep bevat de volgende subgroepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute ongedifferentieerde leukemie • 'Mixed-phenotype' acute leukemie (MPAL) met t(9;21) (<i>BCR-ABL1</i>) • MPAL met t(v ;11q23.3) (<i>KMT2A</i>) • MPAL, B/myeloïd, NOS • MPAL, T/myeloïd, NOS • 'Provisional entity': 'natural killer' (NK)-cel lymfoblastaire leukemie/lymfoom
	<p>Criteria voor kenmerken van de verschillende lijnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myeloïde lijn: cyMPO (flowcytometrie, immuunhistochemie, cytochemie); of monocyttaire differentiatie (ten minste twee van de volgende kenmerken: niet-specifiek esterase (cytochemisch), CD11c, CD14, CD64, lysozyme) • T-cel lijn: sterk cyCD3 (met antistoffen gericht tegen CD3-epsilonketen); of CD3-expressie op celoppervlak • B-cel lijn: sterke CD19-expressie met ten minste nog een van de volgende merkers sterk tot expressie gebracht: cyCD79a, cyCD22; of CD10 of zwakke expressie van CD19 met ten minste twee van de volgende merkers sterk tot expressie gebracht: cyCD79a, cyCD22, of CD10 <p>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.</p>

TABEL 3. ELN 2017-risicoclassificatie.

Risicogroep	Genetische afwijking
Gunstig	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> * inv(16)(p13.1;q22) of 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-allelisch gemuteerd <i>CEBPA</i>
Intermediair	Gemuteerd <i>NPM1</i> met <i>FLT3-ITD</i> met hoge allelische ratio ($\geq 0,5$) Wildtype <i>NPM1</i> zonder <i>FLT3-ITD</i> of met <i>FLT3-ITD</i> met lage allelische ratio (<0,5) (en zonder andere ongunstige genetische eigenschappen) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> Cytogenetische afwijkingen niet behorend tot de groep van de gunstige of de ongunstige risicogroep
Ongunstig	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> 'rearranged' t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) of t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> -5 of del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype (≥ 3 afwijkingen, zonder afwijkingen uit de WHO-groep 'recurrent') Monosomaal karyotype (monosomie (behalve X,Y) met 1 andere monosomie of 1 andere structurele cytogenetische afwijking (behalve CBF) Wildtype <i>NPM1</i> met <i>FLT3-ITD</i> met hoge allelische ratio ($\geq 0,5$) Gemuteerd <i>RUNX1</i> (behalve in combinatie met afwijkingen uit de gunstige risicogroep) Gemuteerd <i>ASXL1</i> (behalve in combinatie met afwijkingen uit de gunstige risicogroep) Gemuteerd <i>TP53</i>

NB. *MECOM (EVI-1)*-overexpressie is traditioneel altijd onderdeel geweest van de HOVON-risicoclassificatie, maar is geen onderdeel van de ELN 2017-risicoclassificatie.

* Hoewel niet benoemd in de ELN-classificatie zijn er gegevens 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 zouden moeten worden beschouwd als intermediair risico.^{5,6}

** 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 twee kuren wordt dit effect opgeheven en is alleen de aanwezigheid van *NPM1*-mutant MRD een onafhankelijke prognostische factor.⁷⁻⁹

*** De *FLT3*-ratio dient semikwantitatief te worden bepaald door de 'area under the curve' (AUC) *FLT3-ITD* gedeeld door de AUC *FLT3*-wildtype zoals gemeten met DNA-fragmentanalyse.

Van enkele van deze genetische/moleculaire merkers is inmiddels het belang bij het vervolgen van de ziekte in de tijd (MRD) aangetoond, zoals de aanwezigheid van gemuteerd *NPM1*, inv(16) en t(8;21).^{2,7,44,57}

TABEL 4. Nieuwe middelen voor AML in HOVON-studieverband.

1.	Bij <i>FLT3</i> -gemuteerde AML: 'standard of care' (SOC) + midostaurin vs. SOC + gilteritinib
2.	Bij <i>IDH1</i> - of <i>IDH2</i> -gemuteerde AML: SOC + enasidenib of ivosidenib vs. SOC + placebo
3.	Voor de resterende groep AML's : SOC + venetoclax vs. SOC + placebo

Behandeling op geleide van moleculaire afwijkingen heeft de belangrijke praktische consequentie dat de mutatiestatus 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.

therapeuticum verwant aan anthracyclines, dat gedurende 5 opeenvolgende dagen in een dosis van 10 mg/m² per dag wordt gegeven. Dit wordt gecombineerd met etoposide (VP16) gedurende 5 opeenvolgende dagen in een dosis van

100 mg/m² 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.

TABEL 5. Consolidatiebehandeling AML.

Gunstig risico	Intermediair risico	Ongunstig risico
Volgens actieve HOVON-studie (in studie of conform controlegroep);	Idem	Idem
Post-remissie: <ul style="list-style-type: none"> • Auto-HCT* • Derde kuur MZ/VP16* • Allo-HCT** 	Post-remissie: MRD-gestuurd <ul style="list-style-type: none"> • Auto-HCT*** • Allo-HCT 	Post-remissie: <ul style="list-style-type: none"> • Allo-HCT

* Gunstig risico, <66 jaar: auto-HCT of derde kuur MZ/VP16 (mitoxantron/etoposide).²⁵

** Als mutant-*NPM1* na twee kuren nog detecteerbaar is, dan allo-HCT (gevoeligheid: >10⁻⁵ in perifere bloed of >10⁻⁴ in beenmerg).⁷

*** Als intermediair risico en MRD-negatief na twee intensieve kuren (i.e. flow-MRD <0,1% en *NPM1* is door middel van PCR niet aanwezig (beide in beenmerg)), dan kan zowel derde chemokuur als auto-HCT als allo-HCT als post-consolidatiestrategie worden overwogen. Formeel was dit een studievraag binnen de HOVON 132, maar die studie zal onvoldoende statistische ‘power’ hebben om de vraag te beantwoorden of autologe transplantatie superieur is aan andere post-remissiebehandelingen bij intermediair-risicopatiënten zonder aantoonbare MRD. Aangezien deze patiënten over het algemeen goed op chemotherapie reageren, en re-inductie een reële mogelijkheid is, is het advies bij MRD-negativiteit niet te kiezen voor allo-HCT. In geval toch allo-HCT wordt overwogen, dan dient daarbij de transplantatie-gerelateerde mortaliteit in overweging te worden genomen (de comorbiditeitscores volgens HCT-CI; HCT-CI-EBMT).^{3,4}

NB. Autologe stamcellen worden verzameld na de tweede intensieve kuur, als de patiënten in CR waren na de eerste kuur. G-CSF (10 µg/kg, sc, dd) wordt gestart als het granulocytenaantal is gestegen tot ≥0,5 x 10⁹/l of vanaf dag 20 (afhankelijk van centrum).

Met de boven beschreven behandeling lukt het heden ten dage om bij ongeveer 90% van de patiënten (jonger dan 65 jaar) complete remissie te bereiken met een vierjaarsoverleving van ongeveer 44% (resultaten HOVON 102-studie).¹⁷ Bij patiënten in de leeftijdscategorie van 66 jaar en ouder (mediaan 68 jaar) is de gemiddelde completeremissiekans lager (rond 50%) en de gemiddelde vierjaarsoverleving ligt bij deze leeftijdsgroep maximaal rond 20%.^{15,18-20} Het advies is om op dag 15-21 van de inductiekuur een beenmergaspiraats te verkrijgen om de respons van de ziekte op de chemotherapie te beoordelen: bij persisterende ziekte is het uitdrukkelijke advies een doorstart te maken met de tweede intensieve remissie-inductie-chemotherapiekuur.

SPECIFIEKE BEHANDELING OP BASIS VAN GEMUTEERD *FLT3*

Recentelijk is in een grote fase 3-studie aangetoond dat patiënten met *FLT3-ITD* of *FLT3-TKD*-genmutaties een significant betere overleving hebben als de tyrosinekinasemmer midostaurine wordt toegevoegd aan de behandeling met intensieve chemotherapie.²¹ Op basis van deze gegevens adviseert de werkgroep midostaurine toe te voegen aan de inductie- en consolidatiebehandeling van alle patiënten die intensieve chemotherapie ondergaan, ongeacht de leeftijd (dag 8-22: 50 mg 2 dd). Daarnaast wordt geadviseerd midostaurine toe te voegen als onderhoudsbehandeling bij patiën-

ten die geen consolidatie met een allogene HCT krijgen (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 OP BASIS VAN MOLECULAIRE AFWIJINGEN/NIEUWE MIDDELEN

Hoewel er nieuwe middelen gericht op specifieke genetische afwijkingen zoals *IDH1*-mutaties (ivosidenib/AG-120) en *IDH2*-mutaties (enasidenib/AG-221) in aankomst zijn, zijn deze buiten studieverband nog niet beschikbaar in de eerste lijn. In HOVON-verband zal de effectiviteit van deze middelen voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met AML die in aanmerking komen voor intensieve therapie in gerandomiseerde studies worden getest. Het is de verwachting dat deze studies eind 2018 zullen starten (zie Tabel 4). Binnenkort worden nog twee middelen die al door de FDA zijn goedgekeurd naar verwachting ook door de Europese autoriteiten goedgekeurd. Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg) is een gehumaniseerde IgG4-antistof gericht tegen CD33 en geconjugeerd met het DNA-toxine calicheamicine, dat vooral effectief is bij ‘core binding factor’ AML’s. Mylotarg kan in bijzondere gevallen worden ingezet en is een mogelijkheid bij recidief ziekte. CPX-351 (Vyxeos) is een liposomale

TABEL 6. HCT-CI-EBMT-score.

Parameter	Definitie	Toegekende score
Infectie	Vereiste voortzetting van antimicrobiële behandeling na allo-HCT	1
Longziekte	DLco en/of FEV ₁ ~65%, kortademigheid in rust of zuurstof nodig	1
Niet-gerelateerde donor	Overeenkomende niet-verwante donor	1
Donor CMV	Donor CMV IgG-serologie positief	1
Hepatische ziekte	Levercirrose, bilirubine >0,5 ULN of AST/ALT >2,5 x ULN	1
Tijdsinterval voor allo-HSCT	Tijdsinterval van diagnose tot allo-HCT ~6 maanden	1
Maagzweer	Vereiste behandeling	2
Inflammatoire darmaandoening	Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa	2
Hartklepaandoening	Elke klepaandoening, behalve verzakte mitralisklep	2
Psychische stoornissen	Depressie of angst waarvoor psychiatrisch advies of behandeling vereist is	2
Leeftijd bij allo-HSCT	~60 jaar	2
Aritmie	Atriale fibrillatie of flutter, 'sick sinus'-syndroom of ventriculaire aritmieën	2
CMV van de patiënt	Patiënt CMV IgG-serologie positief	2
Zwaarlijvigheid	Patiënten met een body mass index >35 kg/m ²	2
Reumatoïde ziekte	SLE, RA, polymyositis, gemengde CTD of polymyalgia rheumatica	2
Nierziekte	Serumcreatinine >2 mg/dl of >0,77 pmol/l, bij dialyse of voorafgaande niertransplantatie	2

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 op basis van een superieure overleving in een gerandomiseerd onderzoek bij deze selecte patiëntengroep.⁵⁸

TRANSPLANTATIE

De optimale post-remissieconsolidatie is afhankelijk van het risicoprofiel van de ziekte, de respons op de behandeling en de te verwachten toxiciteit van de verschillende behandelstrategieën.²²⁻²⁴ Omdat met name allogene hematopoëtische 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/behandeltraject te starten met het zoeken van een geschikte stamcel donor. In *Tabel 5*, pagina 341, staan de adviezen van de leukemiewerkgroep samengevat.

Komende studies (2018) met betrekking tot allo-HCT zijn de HOVON 145 en HOVON 148, beide gebaseerd op resultaten van de HOVON 116-studie, die suggereren dat panobinostat gegeven na allo-HCT overlevingsvoordeel zou kunnen bieden. HOVON 145 randomiseert panabinostat na allo-HCT (fase 3); HOVON 148 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 post-remissie-

behandeling voor patiënten die in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en die in remissie zijn na 2-3 intensieve chemokuren staat beschreven in *Tabel 5*.

Bij alle oudere patiënten die geschikt worden geacht voor intensieve chemotherapie moet allo-HCT sterk worden overwogen als post-remissiebehandeling.^{26,27} Dit is gebaseerd op verschillende gegevens die laten zien dat gunstig-risico-AML op hogere leeftijd niet bestaat.^{19,28} 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 zogenoemd gunstig-risicogroep-AML op hogere 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-CRI.²⁹ De laagrisicogroep (0-3 punten) heeft een tweejaars-NRM van 8%; de intermediair-risicogroep (4-6 punten) een tweejaars-NRM van 17% en de hoogrisicogroep (≥7 punten) een tweejaars-NRM van 38% (zie *Tabel 6*).

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/m² gedurende 5 dagen per 4 weken) de

TABEL 7. Behandeling van niet-fitte patiënten met AML.

Gunstig risico	Intermediair risico	Ongunstig risico
HOVON-studie voor niet-fitte patiënten (bv. HOVON 135, 155 enz.) of Azacitidine 75 mg/m ² gedurende 7 opeenvolgende dagen per 28 dagen; responsbeoordeling na 4-6 kuren; behandeling tot progressie of Decitabine 20 mg/m ² gedurende 5 opeenvolgende dagen per 28 dagen; responsbeoordeling na 4-6 kuren; behandeling tot progressie of Lage dosis cytarabine 2 dd 20 mg sc, voor 10 dagen, elke 4-6 weken; behandeling tot progressie of Alleen ondersteunende behandeling (hydroxycarbamide (Hydrea [®] /Hydroxyurea [®] of 6-mercaptopurine/Purinethol [®]), transfusies, antibiotica)		

progressievrije overleving (uitkomst van de HOVON 97-studie). Derhalve kan in deze situatie azacitidine-onderhoud worden ingezet.

BEHANDELING VAN ZELDZAME AML-VORMEN

De behandeling van acute promyelocytenleukemie zal in een separaat artikel worden behandeld. Blastair dendritischecelneoplasie wordt behandeld als ALL of als AML, afhankelijk van immuunfenotypische opmaak, gevolgd door allo- of auto-HCT.³⁰ 'Mixed-phenotype' acute leukemie (MPAL) wordt over het algemeen behandeld volgens een ALL-schema, maar onderbouwing hiervoor is gering. In geval van onvoldoende respons kan worden overwogen over te schakelen naar behandeling volgens een AML-schema.³¹ Indien *BCR-ABL1* aanwezig is wordt geadviseerd een TKI toe te voegen. In principe wordt remissie-inductiebehandeling van een MPAL gevolgd door allo-HCT.

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 (zoals arts-microbiologen/internist-infectiologen die expertise hebben op het gebied van opportunistische infecties (bv. schimmelinfecties), radiologen met expertise op dit gebied, immunologen enz.). Tevens dient er expertise te zijn met implementatie van leefregels als hygiëne, voeding

en gebruik van genotmiddelen. De afdeling dient actief beweging van de patiënt te stimuleren (hometrainer, fysiotherapie, loopbanden enz.). 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.³²

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) 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 slechtnieuws-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 zelfmanagementtaken en laagdrempelig lotgenotencontact (verwijzen naar de mogelijkheden die Hematon biedt). Overwogen moet worden op verschillende meetmomenten (bv. bij diagnose, eens per drie 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.

TABEL 8. Responscriteria.

Respons	Definitie
CR _{MRD} -	CR, zonder MRD (RT-qPCR of flowcytometrie)
CR	<5% beenmergblasten Geen circulerende blasten, geen Auerse staven, geen extramedullaire ziekte Neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$
CRi	Voldoet aan CR-criteria, behalve: Neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 100 \times 10^9/l$
'Morphologic leukemia-free state' (MLFS)	<5% beenmergblasten Geen circulerende blasten, geen Auerse staven, geen extramedullaire ziekte Geen 'recovery' (maar er moeten wel 200 cellen zijn geteld, of ten minste 10% cellulariteit) Dus: neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/l$ en trombocyten $< 100 \times 10^9/l$
PR	5-25% beenmergblasten en ten minste 50% afname in % beenmergblasten Neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$

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 ongeveer 30% bij intensieve therapie) worden als ongeschikt voor intensieve chemotherapie beschouwd.³³ Voor patiënten die ongeschikt zijn voor intensieve chemotherapie of intensieve behandeling afwijzen, zijn er verschillende andere mogelijkheden, die zijn samengevat in *Tabel 7*, pagina 343. Het verdient de voorkeur om patiënten in studieverband te behandelen.

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.³⁴⁻³⁷ Van deze middelen lijken alleen de hypomethylerende middelen ook effect te hebben bij patiënten met ongunstige genetische kenmerken.³⁸⁻⁴³ 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 worden geconsolideerd 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 beenmergblasten) kan dosisreductie (bv. azacitidine 75 mg/m² naar 100 mg vaste dosering) resulteren in weer een periode van goede ziektecontrole. 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 (bv. azacitidine, decitabine).

HOE WORDT DE RESPONS NA BEHANDELING VASTGESTELD?

De respons na behandeling wordt vastgesteld door middel van criteria zoals gedefinieerd door de ELN 2017-aanbevelingen, samengevat in *Tabel 8*.²

MOET MRD WORDEN GEMETEN?

Binnen het HOVON 102-protocol is de prognostische waarde onderzocht van zogenoemde 'measurable (minimal) residual disease' (MRD), vastgesteld met flowcytometrie en/of kwantitatief PCR (qPCR)-onderzoek.^{44,45} 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 HOVON 132-studie heeft dit in de intermediair-risicogroep tot therapeutische consequenties geleid. Bij een negatieve MRD na de tweede inductiechemotherapiekuur werden deze patiënten behandeld met een auto-HCT en niet

TABEL 9. Veel gebruikte intensieve chemokuren als 'salvage regimens'.²

FLAMSA-RIC	dag -12 tot -9: fludarabine 4 x 30 mg/m ² dd, cytarabine 4 x 2 g/m ² dd en amsacrine 4 x 100 mg/m ² dd; 4 dagen later gevolgd door RIC (dag -5: 4 Gy 'total body' TBI; dag -4 en -3: cyclofosfamide 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.
IDAC	cytarabine 2 dd 1.000-1.500 mg/m ² , in 3 uur inlopen, gedurende 3 dagen (>60 jaar) of gedurende 6 dagen (<60 jaar); met of zonder daunorubicine 45-60 mg/m ² , d 1-3; of idarubicine 8-10 mg/m ² , d 3-5; of mitoxantron 8-10 mg/m ² , d 1-3.
MEC	mitoxantron 8 mg/m ² , d 1-5; etoposide 100 mg/m ² , d 1-5; cytarabine 1.000 mg/m ² , in 6 uur inlopen, d 1-5
FLAG-IDA	fludarabine 30 mg/m ² , d 2-6; cytarabine 1.500-2.000 mg/m ² , in 3 uur inlopen, d 2-6 (start 4 uur nadat fludarabine is ingelopen); idarubicine 10 mg/m ² , d 2-4; G-CSF 5 µg/kg, sc, d 1-5
Hoge dosis cytarabine	2 dd 3.000 mg/m ² , in 3 uur inlopen, gedurende 6 dagen
HAM-kuur	cytarabine 2 dd 3.000 mg/m ² , in 3 uur inlopen, gedurende 5 dagen; dag 3, 4 en 5 daaraan toegevoegd mitoxantron 12 mg/m ² per dag
Enasidenib	De IDH2-remmer enasidenib is door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van 'recidief en refractaire' AML met <i>IDH2</i> -genmutaties en dat zal naar verwachting ook spoedig het geval zijn voor ivosidenib voor AML met <i>IDH1</i> -genmutaties. ^{52,53} Ook EMA zal naar verwachting snel goedkeuring verlenen voor dit indicatiegebied.
Studies	Daarnaast kan eventueel deelname aan een lopende fase 1- of fase 2-studie van een nieuw geneesmiddel worden overwogen, mits deze mogelijkheid actueel beschikbaar is (zie website HOVON voor alle open fase 1/2-studies in Nederland).

met een allo-HCT. Een negatieve MRD is hierbij gedefinieerd als een LAIP <0,1% met flowcytometrie en/of negatieve qPCR voor mutant *NPM1* (niet aanwezig).^{44,45} Bij patiënten met een intermediair risico die MRD-negatief waren na twee intensieve kuren (flow-MRD <0,1% en *NPM1*-mutatie PCR-negatief (beide in beenmerg), dan kon zowel een derde chemokuur als auto-HCT als allo-HCT als post-consolidatiestrategie worden overwogen. Formeel was de studievraag van de HOVON 132 of auto-HCT superieur is aan andere post-remissiebehandelingen bij intermediair-risicopatiënten zonder aantoonbare MRD. De studie zal echter onvoldoende statistische 'power' hebben om deze vraag te beantwoorden. Aangezien deze patiënten over het algemeen goed op chemotherapie reageren, en re-inductie een reële mogelijkheid is, is het advies bij MRD-negativiteit niet te kiezen voor allo-HCT. In geval toch allo-HCT wordt overwogen, dan dient daarbij de transplantatie-gerelateerde mortaliteit in overweging te worden genomen (de comorbiditeitsscores volgens HCT-CI; HCT-CI-EBMT).

In de HOVON 132-studie speelde MRD-uitslag geen rol bij CBF-AML-patiënten. Het advies van de werkgroep is om dit beleid ook buiten studieverband toe te passen. Ook speelde de MRD-uitslag 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 goedrisico-AML-patiënten met een *NPM1*-mutatie wel een allo-HCT te overwegen als consolidatietherapie, als er na twee kuren nog detecteerbaar *NPM1*-mutant aanwezig is (gevoeligheid: >10⁻⁴ in perifeer bloed of >10⁻⁵ in beenmerg).⁷ Bij deze studie was mutant *NPM1*-MRD een onafhankelijke prognostische factor, met name ook onafhankelijk van *FLT3*- en *DNMT3A*-mutatiestatus. Tot slot is de werkgroep van mening dat sterk moet worden overwogen om ook in het beloop van de verdere behandeling, zoals na allo-HCT, het vervolgbeleid te bepalen op geleide van MRD-metingen (bv. afbouwen immuunsuppressie, donorlymfocyteninfusie enz.). Het is belangrijk dat MRD-metingen centraal of volgens internationale standaard worden verricht.^{44,45}

WAT IS HET OPTIMALE BELEID BIJ REFRACTAIRE AML OF RECIDIEF AML?

Refractaire AML wordt volgens ELN 2017 gedefinieerd als: geen CR of CRi na twee cycli intensieve inductiebehandelingen; waarbij naast een 3+7-inductie een tweede kuur

ten minste een intermediaire of hoge dosis ARA-C bevat.² Tussen dag 15 en dag 21 van de eerste inductiekuur wordt een beenmergaspiraats verkregen om de respons van de ziekte op de chemotherapie te beoordelen. Bij persisterende ziekte is het uitdrukkelijke advies een doorstart te maken (wordt z.s.m. gestart met de tweede intensieve remissie-inductiekuur, bv. de tweede kuur van de HOVON 132). Met deze aanpak worden excellente resultaten bereikt met hoge CR/CRi-kans en lage vroege sterfte.¹⁶ Ook de ELN adviseert het belang van twee goed af te leveren inductiekuren.² Het is hierbij goed zich te realiseren dat van het absolute percentage patiënten dat in remissie komt, ongeveer 20% deze remissie pas bereikt na twee intensieve chemokuren. Met andere woorden, een substantieel gedeelte van de patiënten bereikt pas complete remissie na de tweede remissie-inductiekuur.⁴⁶ Ook kan bij primair refractaire ziekte worden gekozen de intensieve chemotherapie direct (in 'aplasie') te laten volgen door een allo-HCT, bijvoorbeeld volgens het FLAMSA-RIC-schema (met profylactische DLI).^{47,48} Hierbij zijn redelijke overlevingspercentages beschreven (rond 20-30%).^{47,48} Wanneer patiënten na twee kuren refractair blijken, kan worden uitgeweken 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.⁴¹⁻⁴³ De behandeling van recidief AML is altijd een uitdaging en wordt afgestemd op de prognose.⁴⁶ De prognose van recidief AML is variabel en hangt af van verschillende factoren, zoals tijd in remissie, eerdere behandeling met of zonder allo-HCT, leeftijd, genetische risicogroep en de wens/levensvisie van patiënt met betrekking tot behandeling. Indien het recidief is ontstaan na een voorafgaande langdurige remissie (>1 jaar) en als patiënt nog geen allo-HCT heeft ondergaan, dan wordt geadviseerd te streven naar CR, gevolgd door allo-HCT. Complete remissie kan op verschillende manieren worden bereikt. Patiënten die geschikt worden geacht voor intensieve chemotherapie kunnen worden gere-induceerd door middel van intensieve chemotherapie (bv. hoge dosis cytarabine, zie Tabel 9), decitabine of azacitidine. Indien er een lopende fase 1/2-studie beschikbaar is, dient die natuurlijk te worden overwogen. Voor patiënten die ongeschikt zijn voor intensieve chemotherapie zijn er geen curatieve mogelijkheden en moet worden overwogen af te zien van behandeling of eventueel, indien mogelijk, palliatieve behandeling door middel van een lopende fase 1/2-studie, decitabine of azacitidine te starten. Ook in geval het recidief is ontstaan na een voorgaande remissie met een korte remissieduur (<1 jaar) zonder dat patiënt een allo-HCT heeft ondergaan, wordt geadviseerd te streven naar CR gevolgd door allo-HCT.

De meeste recidieven na allo-HCT treden binnen 1 jaar op, en de helft van de recidieven binnen drie maanden. Deze patiënten kunnen worden behandeld door middel van lopende fase 1/2-studies (indien de mogelijkheid aanwezig is), decitabine, azacitidine of immuuntherapie (DLI).⁴⁹⁻⁵¹

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.^{54,55} De drie belangrijkste klinische manifestaties van hyperleukocytose zijn: leukostase, diffuse intravasale stolling (DIS) en tumorlyssyndroom. 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)monocytair AML. Fundoscopie is het belangrijkste onderzoek om leukostase (als gevolg van hyperleukocytose) aan te tonen. Belangrijke afwijkingen die kunnen worden gezien zijn papiloedeem, gedilateerde vaten en retinabloedingen. Laboratoriumfenomenen die kunnen optreden bij hyperleukocytose zijn pseudohypoxemie ('leucocyte larceny syndrome' = consumptie O_2 in vitro) en pseudohyperkaliëmie. Dit kan worden voorkomen door het bloed direct na afname op ijs te zetten en op ijs te vervoeren naar het laboratorium.

Als de hyperleukocytose asymptomatisch is, wordt geadviseerd direct te starten met intensieve chemotherapie of hydroxycarbamide teneinde snelle cytoreductie te bewerkstelligen. Ook in geval van symptomatische hyperleukocytose dient direct te worden gestart met intensieve chemotherapie of hydroxycarbamide. Als er geen contra-indicatie is voor leukaferese kan dit worden overwogen, alhoewel niet is aangetoond dat hierdoor de 'vroege sterfte' wordt verminderd. Het is van belang zich te realiseren dat leukaferese niet mag 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).⁵⁶ Tevens moeten maatregelen ter preventie (of behandeling) van tumorlyssyndroom (TLS) (volgens lokale richtlijnen) worden genomen. Transfusie van erythrocyten (RBC) is gecontra-indiceerd bij hyperleukocytose in verband met het risico op toename van viscositeit. Indien RBC-transfusie beslist nodig lijkt, kunnen RBC langzaam worden toegediend (4 uur infusietijd per RBC) na leukaferese. Het is van belang in de beginfase te streven naar een trombocytengetal $>30 \times 10^9/l$ in verband met een verhoogde kans op bloedingen door endotheelschade ten gevolge van de hyperleukocytose.

Tot slot wordt geadviseerd 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 $>40 \times 10^9/l$.

HOE TE HANDELEN BIJ NEUROTOXICITEIT BIJ (HOGE DOSIS) CYTARABINE?

Neurologische toxiciteit van cytarabine betreft ataxie, nystagmus en dysarthrie. Tekenen van cerebellaire disfunctie kunnen optreden tussen dag 3 en 8 na start van de behandeling en verdwijnen meestal weer (maar niet altijd) in 3-10 dagen.⁵⁵ Bij elke verdenking op neurotoxiciteit moet cytarabine onmiddellijk worden gestopt. Gegevens over het herstarten van hoge dosis (d.w.z. 2.000 mg/m^2 of meer) cytarabine zijn schaars, maar in de praktijk wordt cytarabine in hoge dosering niet gegeven bij eerdere cerebellaire toxiciteit. Belangrijkste risicofactoren voor deze 'cerebellitis' zijn hogere 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^2 ; $55-70$ jaar: 18 g/m^2 ; >70 jaar 9 g/m^2 . Overigens dient de cytarabinedosis ook te worden aangepast aan leverenzymafwijkingen (cytarabine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever); een geadviseerde aanpassing is 50% dosisreductie als bilirubine of ALAT 2-2,5 x boven de bovengrens van normaal (ULN) zijn.

HOE TE HANDELEN BIJ VERDENKING CNS-LOKALISATIE

Het percentage patiënten met CNS-betrokkenheid bij AML is relatief laag ($\approx 1\%$).¹⁴ Bij focale neurologische klachten (bv. n. submentalis-uitval; 'numb chin'), bij extramedullaire ziekte (chloroom/myeloïd sarcoom) en bij 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 celneoplasie is een hogere incidentie van CNS-betrokkenheid gerapporteerd en is het advies altijd 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 vervolgleid bepaald: 1) indien er geen aanwijzingen blijken voor liquorbetrokkenheid (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.

REFERENTIES

Het complete artikel met de referentielijst is te vinden op www.ariesz.nl.

ONTVANGEN 6 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTEERD 3 SEPTEMBER 2018.



Nederlandse Vereniging voor Hematologie



SAVE THE DATE: DUTCH HEMATOLOGY CONGRESS 2019

Van **23 t/m 25 januari 2019** vindt het **13th Dutch Hematology Congress** plaats in congrescentrum Papendal te Arnhem. Zet deze datum in uw agenda en bezoek de website www.hematologiecongres.nl voor meer informatie. Graag zien we u op het 13th DHC!!

REFERENTIES

- 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;141:1342-93.
- Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47.
- Sorror ML, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biological age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:3249-56.
- Sorror ML, 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;110:4606-13.
- Paschka P, et al.; 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* 2006;24:3904-11.
- Schnittger S, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006;107:1791-9.
- Ivey A, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med* 2016;374:422-33.
- Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209-21.
- Patel JP, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-89.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1136-52.
- O'Donnell MR, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:926-57.
- Rowe JM, et al. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:3147-56.
- Ossenkoppelle G, et al. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125:767-74.
- Bakst R, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:3785-93.
- Klepin HD, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2541-52.
- Löwenberg B, et al. Therapeutic value of clofarabine in younger and middle-aged (18-65 years) adults with newly diagnosed AML. *Blood* 2017;129:1636-45.
- Löwenberg B, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:1027-36.
- Appelbaum FR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-5.
- Büchner T, 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;27:61-9.
- Löwenberg B, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-48.
- Stone RM, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-64.
- 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.
- Cornelissen JH, 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;30:2140-6.
- Schlenk RF, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909-18.
- Vellenga E, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:6037-42.
- Sorror ML, 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.
- Versluis J, 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.
- Ostronoff F, 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.
- Versluis J, 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;29:51-7.
- Kharfan-Dabaja MA, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. *Br J Haematol* 2017;179:781-9.
- Wolach O, et al. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood* 2015;125:2477-85.
- Bhatt VR, et al. Early mortality and overall survival of acute myeloid leukemia based on facility type. *Am J Hematol* 2017;92:764-71.
- Giles FJ, 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.
- Burnett AK, 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, 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, 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.
- Kantarjian HM, 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.
- Quintas-Cardama A, 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.
- Van der Helm L, 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.

40. Blum W, 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 USA* 2010;107:7473-8.
41. Van der Helm L, 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;178:810-2.
42. 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.
43. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2016;375:2023-36.
44. Schuurhuis GJ, et al. Minimal/measurable disease in AML: consensus document from ELN MRD Working Party. *Blood* 2018;131:1275-91.
45. 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;31:3889-97.
46. Thol F, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126:319-27.
47. Schmid C, 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.
48. Schmid C, et al. 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: 5675-87.
49. Ganguly S, et al. Decitabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). *Ann Hematol* 2013; 92:549-50.
50. Schmid C, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:1599-1606.
51. Schroeder T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;27:1229-35.
52. Stein EM, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722-31.
53. DiNardo CD, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH-1 mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2686-98.
54. Röllig C, et al. How I treat hyperleucocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(21):3246-52.
55. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012;120:1993-2002.
56. Bertoli S, et al. Dexamethasone in hyperleucocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2018;103:988-98.
57. Yin JA, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood* 2012;120:2826-35.
58. Lancet JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36:2684-92.