

## Liječenje fit bolesnika s novodijagnosticiranom AML – KROHEM ova radna skupina za izradu smjernica

Virtualni sastanak prosinac 2020.

Ranka Serventi-Seiwerth, Mirta Mikulić , Nadira Duraković, Margareta Radić Antolic, Alen Ostojić, Klara Dubravčić Željko Prka , Ivana Horvat, Vlatka Periša, Sanja Prijić, Pavle Rončević, Radovan Vrhovac , Dubravka Sertić , Delfa Radić Krišto , Drago Batinić , Zinaida Perić ,Viktor Blaslov, Dominik Ložić, Dragana Grohovac, Hrvoje Holik

## 1. linija liječenja akutne mijeloične leukemije – *non-APL*

- Novodijagnosticirana „de novo“ akutna mijeloična leukemija (AML) ili sekundarna AML prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, osim akutne promijelocitne leukemije (APL)
- Dijagnoza se postavlja temeljem nalaza citologije, imunofenotipizacije, citogenetike i molekularne genetike. Nalazi citologije i imunofenotipizacije mogu biti gotovi unutar jednog radnog dana, dok je nalaz molekularne genetike na mutaciju FLT3 kao i NPM1, te FISH na inv16 i t(8;21) važno izraditi unutar nekoliko dana zbog dodatnih modaliteta liječenja. Dodatno se preporučuje učiniti i NGS kod svih novodijagnosticiranih bolesnika.
- Pri odluci o načinu liječenja, uzima se u obzir dob bolesnika, pogodnost za intenzivnu terapiju (komorbiditeti, srčana funkcija), molekularne ili citogenetske promjene, ev. prethodeća maligna bolest i broj leukocita.
- Ukoliko je postoji mogućnost, preporučuje se uključivanje bolesnika u kliničke studije

## Hiperleukocitoza L>100

- U slučaju hiperleukocitoze ( $L>100$ ), liječenje se započinje citoredukcijom do postizanja  $L\leq 30-50$ , nakon čega slijedi uvodna terapija (indukcija).  
Također se zbog povećanog rizika od razvoja sindroma lize tumora preporučuje citoredukcija i kod bolesnika s  $L\geq 50$ .
- Hidroksiureja 50-60 mg/kg p.o.  $\pm$  deksametazon 2x8 mg/d/3 dana,  
ili u slučaju izostanka odgovora
- Citarabin 100 mg i.v./24h ili odmah započeti indukciju, prema odluci ordinarijusa

## Kod simptomatske hiperleukocitoze:

- Terapijska leukaferesa do postizanja  $L\leq 100$  + hidroksiureja 50-60 mg/kg  $\pm$  deksametazon 2x8 mg/d/3 dana

## **Prevencija sindroma lize tumora – svi bolesnici, u tijeku citoredukcije ili intenzivne kemoterapije**

- Hiperhidracija 3 L/m<sup>2</sup>
- allopurinol 300 mg po – standard, ili febuksostat 120 mg po – kod GF<30, ili razburikaza 0.20 mg/kg/dan iv/30' – kod hiperleukocitoze >100
- alkalinizacija mokraće (npr. inf. 5% glukoze 1.0L+8.4%NaHCO<sub>3</sub> 200 ml)
- forsirana diureza: furosemid 2x40 mg i.v.

## Sumnja na infiltraciju CNS-a ili profilaksa CNS-a

1. Kod *de novo* AML i neuroloških simptoma učiniti CT ili MR mozga. Kada se isključi postojanje tumorske mase ili krvarenja, učiniti lumbalnu punkciju (LP). Ukoliko stanje bolesnika dozvoljava, odgoditi LP do nestanka blasta iz periferne krvi.
  - U slučaju postojanja tm. mase – prije LP učiniti pregled očne pozadine
  - Ako je LP pozitivna (citološki ili imunofenotipizacijom):  
citarabin 50 mg i.t.  $\pm$  ili MTX 15 mg i.t. 2xtjedno do negativizacije likvora, potom 1xtjedno 4-6 tjedana
  - Ako je LP negativna, a simptomi perzistiraju, potrebno je ponoviti LP
2. LP potrebno je učiniti i u tijeku indukcije i kod bolesnika bez simptoma, a koji imaju: AML s monocitnom diferencijacijom, MPAL\*( mixed phenotype acute leukemia, leukemija miješanog imunofenotipa) i/ili ekstramedularnu bolest
3. U odsustvu neuroloških simptoma, učiniti LP u 1KR i kod ostalih bolesnika s povišenim rizikom infiltracije CNS-a (monocitna diferencijacija, MPAL, L>40, ekstramedularna bolest, flt3+):
  - LP prije započimanja prvog ciklusa konsolidacije
  - LP poz. (cito ili IF) Citarabin 50 mg i.t.  $\pm$  ili MTX 15 mg it. 2xtjedno do negativizacije likvora, potom 1xtjedno 4-6 tjedana

## Stratifikacija rizika prema ELN 2017 ovisno o genetskim biljezima

Kategorija rizika	Genetski poremećaj
Povoljni	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ili t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Mutacija NPM1 bez FLT3-ITD ili s FLT3-ITDlow† Bialočvrstica mutacija CEBPA
Intermedijarni	Mutacija NPM1 i FLT3-ITDhigh† <i>Wild-type</i> NPM1 bez FLT3-ITD ili s FLT3-ITDlow† (bez genetskih lezija nepovoljnog rizika) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A‡ Citogenetske promjene koje nisu klasificirane kao povoljne ili nepovoljne
Nepovoljni	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearanžman t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) ili t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) 25 or del(5q); 27; 217/abn(17p) Kompleksni kariotip§, monosomalni kariotip    <i>Wild-type</i> NPM1 i FLT3-ITDhigh† Mutacija RUNX1{ Mutacija ASXL1{ Mutacija TP53#}

†Low, niski omjer alela (<0.5); high, visoki omjer alela (≥0.5);

‡Prisutnost t(9;11)(p21.3;q23.3) je značajnija nego rijetke, istovremene mutacije nepovoljnog rizika

§ tri ili više nepovezane kromosomske promjene u odsutnosti neke od prema WHO rekurentnih translokacija ili inverzija kao što su t(8;21), inv(16) ili t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML s BCR-ABL1.

|| definirano kao prisustvo jedne monosomije (osim gubitka X ili Y) udruženo s jednom monosomijom ili strukturnom promjenom kromosoma (osim CBF AML)

{ ovi se biljezi ne smatraju nepovoljnima ako dolaze istovremeno s subtipovima AML povoljnog rizika

#TP53 mutacije značajno su povezane s AML s kompleksnim i monosomalnim kariotipom

## Uvodna terapija – indukcija (*non-APL, fit*)\*

- **Score 0-4 prema Sorroru- Indukcija „3+7“:** citarabin 200 mg/m<sup>2</sup>/24h D1-D7, daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/15 min D1-D3 ili idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> D1-D3 ili mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> D1-D3
- **Score 5-9 prema Sorroru** (odn. prema procjeni nadležnog hematologa) - **Indukcija „3+7“:** citarabin 100-200 mg/m<sup>2</sup>/24h D1-7, daunorubicin 45-60 mg/m<sup>2</sup>/15 min D1-3, ili idarubicin 10-12 mg/m<sup>2</sup> D1-3, ili mitoksantron 8-10 mg/m<sup>2</sup> D1-3
- Procjena podobnosti za intenzivnu kemoterapiju prema Sorroru (str.8)

## AML-CM procjena rizika prema Sorroru = HCT-CI+augmentirani HCT-CI+dob+skupina rizika prema ELN

Comorbidity	Definition	Score
<u>The HCT-CI</u>		
Arrhythmia	Any type of arrhythmia that has necessitated the delivery of a specific anti-arrhythmia treatment at any time point in the patient's past medical history.	1
Cardiac	Coronary artery disease, <sup>a</sup> congestive heart failure, myocardial infarction, or EF ≤50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis requiring treatment at any time point in patient's past medical history.	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic agents continuously for 4 weeks before start of treatment	1
Cerebrovascular disease	Transient Ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Any disorder requiring continuous treatments for 4 weeks before start of treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN; using the closest value before start of treatment.	1
Obesity	Patient with a body mass index >35 kg/m <sup>2</sup> for patients older than 18 years or a BMI-for-age of ≥ 95th percentile for patients of ≤ 18 years of age	1
Infection	Requiring antimicrobial treatment starting from before treatment and continued beyond day 0	1
Rheumatologic	Requiring specific treatment at any time point in the patient's past medical history	2
Peptic ulcer	Based on prior endoscopic or radiologic diagnosis	2
Moderate/severe renal	Creatinine clearance <45, if not available then serum creatinine > 2 mg/dL; using the closest value before start of treatment, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	Corrected D <sub>l</sub> /CO (via Dinakara equation) and/or FEV <sub>1</sub> of 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior malignancy	Any prior malignancy to AML treated at any time point in the patient's past history.	3

Comorbidity	Definition	Score
excluding non-melanoma skin cancer and other myeloid malignancies.		
Heart valve disease	Or at least moderate severity, prosthetic valve, or symptomatic mitral valve prolapse as detected by echocardiogram	3
Severe pulmonary	Corrected D <sub>l</sub> /CO (via Dinakara equation) and/or FEV <sub>1</sub> ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN; using the closest value before start of treatment.	3
<u>The Augmented HCT-CI = all the above + the following</u>		
Comorbidity	Definition	Score
Hypoalbuminemia	Value of <3.5 g/dL; using the closest value before start of treatment.	1
Thrombocytopenia	Value of <20,000 cells/µL; using the closest value before start of treatment	1
Elevated LDH	Values of >200-1000 U/L; using the closest value before start of treatment.	1
Elevated LDH	Value of >1000 U/L; using the closest value before start of treatment.	2
<u>The AML-CM = all the above + the following</u>		
Component	Definition	Score
Age	50-59 years old	1
Age	≥60 years old	2
ELN cytogenetic/molecular risk groups	Intermediate	1
ELN cytogenetic/molecular risk groups	Adverse	2

Score 0-4 *fit*

Score 5-9 - prema procjeni hematologa

Score ≥10 *non-fit*

## Posebitosti uvodne terapije ovisno o molekularnim karakteristikama

- **Flt3 ITD ili TKD+**

midostaurin u kombinaciji s uvodnom terapijom 2x 50 mg po D8-D21

- **CBF-AML\*** – u bolesnika koji su CD33+

Gemtuzumab ozogamicin (GO) 3mg/m<sup>2</sup> (do max. 5 mg) D 1,4,7 uvodne terapije + standardni „3+7“;  
drugi indukcijski ciklus bez GO!

\*ukoliko postoji mogućnost primjene GO, prije početka liječenja učiniti brzi FISH kako bi se identificirali bolesnici s CBF-AML

- **Bolesnici <65 godina s non-CBF AML niskog rizika (mut. NPM1+FLT3-) s CD33+AML također su kandidati za dodatak GO**
- Kod bolesnika na GO, mandatorno je praćenje MRD prema shemi

## Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)

- Indikacija EMA:

Mylotarg je odobren u kombinaciji s daunorubicinom i citarabinom za liječenje bolesnika starih 15 i više godina s novodijagnosticiranom neliječenom CD33-pozitivnom AML, osim APL

- Nije na listi HZZO-a

- Doziranje

Treatment course	MYLOTARG	daunorubicin	cytarabine
Induction <sup>a</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (up to a maximum of one 5 mg vial) on Days 1, 4, and 7	60 mg/m <sup>2</sup> /day on Day 1 to Day 3	200 mg/m <sup>2</sup> /day on Day 1 to Day 7
Second induction (if required)	MYLOTARG should not be administered during second induction.	35 mg/m <sup>2</sup> /day on Day 1 to Day 2	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 hours on Day 1 to Day 3
Consolidation Course 1 <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (up to a maximum of one 5 mg vial) on Day 1	60 mg/m <sup>2</sup> /day on Day 1	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 hours on Day 1 to Day 4
Consolidation Course 2 <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (up to a maximum of one 5 mg vial) on Day 1	60 mg/m <sup>2</sup> /day on Day 1 to Day 2	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 hours on Day 1 to Day 4

<sup>a</sup>. See Table 3 and Table 4 for dose modification information.

<sup>b</sup>. For patients experiencing a complete remission (CR) following induction.

## Mut. NPM1+ AML

### ○ UVODNA TERAPIJA

- Indukcija 3+7 + GO 3 mg/m<sup>2</sup> D1, D4, D7
- Drugi indukcijski ciklus u slučaju nepostizanja citomorfološke KR bez GO (3+7 ili kemoterapija s višim dozama citarabina)

### ○ POSTREMISIJKSA TERAPIJA

- IDAC 2 ciklusa s GO , do ukupno 4 konsolidacijska ciklusa ( 2 s GO+ 2 bez GO)
- U slučaju postizanja KR MRD negativne nakon indukcije, 1.konsolidaciju je moguće iskoristiti za prikupljanje transplantata auto KMS te nastaviti liječenje autotransplantacijom uz preuvjet negativnog NPM1mut prijepisa iz prikupljenog pripravka KMS

## **Preporuke za praćenje razine NPM1mut transkripta:**

- **Minimalno nakon (dokazane točke praćenja za gore navedene prediktore postizanja KR MRD-):**
  - Prvog kemoterapijskog ciklusa
  - Dva ciklusa kemoterapije
  - Završetka liječenja gentuzumab ozogamicinom
  - Prva 3 mjeseca nakon završetka liječenja gentuzumab ozogamicinom 1x mjesечно, a dalje minimalno svaka 3 mjeseca prvi 12 mjeseci od završetka liječenja
  - Daljnja praćenja po nahođenju ordinarijusa i u slučaju kliničke indikacije
- **Moguće dodatne vremenske točke praćenja:**
  - Prema nahođenju ordinarijusa i u slučaju kliničke indikacije

## Procjena odgovora na kemoterapiju + GO ; izostanak kompletne remisije bez mjerljive ostatne bolesti (MRD)

- **Nakon 2 ciklusa kemoterapije (dva uvodna ciklusa ili po jedan uvodni i konsolidacijski ciklus)**
  - NPM1mut  $\geq$  200 ili
  - porast  $\geq$  1 log<sub>10</sub> ili
- **Nakon uvodne kemoterapije**
  - Nije došlo do smanjenja od  $\geq$  4 log<sub>10</sub>
- **Nakon završenog liječenja uz GO:**
  - NPM1mut  $\geq$  200 ili
  - porast  $\geq$  1 log<sub>10</sub>
- *Preporučuje se u slučaju nepovoljnih prediktora postizanja KR MRD-, liječenje nastaviti bez GO, te u nastavku liječenja razmotriti transplantaciju alogeničnih KMS.*

## Posebitosti uvodne terapije – sekundarna AML i mijeloidni sarkom

- **Sekundarna AML nakon kemo ili radioterapije ili MRC (Myelodysplasia Related Changes)-AML**
  - CPX-351 - DNR 44 mg/m<sup>2</sup> i citarabin 100 mg/m<sup>2</sup> iv kroz 90' D1,3,5
  - Odobren od FDA i EMEA, nije na listi HZZO
  - TP53+ bolesnici – decitabin 20 mg/m<sup>2</sup> D1-10 u ciklusima po 28 dana + venetoclax (off-label); ukoliko nalaz TP53 nije poznat prije započinjanja indukcije, kao prvi ciklus liječenja primijeniti „3+7“
  - Kod bolesnika prethodno liječenih antraciklinima provjeriti koja je maksimalno dozvoljena ukupna doza – tablica ( str.15)
- **Izolirana ekstramedularna bolest – mijeloidni sarkom**
  - sistemska terapija – indukcija „3+7“+ radioterapija ostatne mase

## Preporuke za maksimalne doze antraciklina - preuzeto od London Cancer

Table 1 - Recommended cumulative maximum anthracycline doses

Drug	Maximum recommended cumulative dose (mg/m <sup>2</sup> )
Daunorubicin <sup>1</sup>	600
Doxorubicin <sup>2,3</sup>	450
Epirubicin <sup>4</sup>	900
Idarubicin – IV <sup>5</sup>	150
Idarubicin – PO <sup>6</sup>	400
Mitoxantrone <sup>7</sup>	160

NB Aside from the cumulative anthracycline dose, other risk factors for cardiotoxicity should be taken into account. These include any underlying cardiovascular disease, prior mediastinal irradiation and older age.

<http://www.londoncancer.org/media/75901/140214-Maximum-Anthracycline-doses-Guideline-v1.pdf>

## Procjena odgovora nakon uvodne terapije 1

### 1. Citološka punkcija koštane srži D21 (samo citologija):

- <5% blasta – ponoviti na D28 radi potvrde KR
- $\geq 5\%$  blasta (perzistiranje blasta) –
  - kod značajnog smanjenja blasta za  $>50\%$  (na 5-25%) primijeniti drugi ciklus uvodne terapije – isti kao prvi  
(bolesnici koji su u 1. ciklusu primili GO, drugi ciklus uvodne terapije bez GO)
  - $\geq 25\%$  blasta – srednje visoke doze citarabina – citarabin 500-1500 mg/m<sup>2</sup> svakih 12h D1-6 + antraciklin koji nije primijenjen u prvom ciklusu: idarubicin 8-10 mg D 3-5 ili daunorubicin 45-60 mg D 1-3. D
  - progresija – th. za R/R AML
- hipoplazija: pričekati oporavak i ponoviti punkciju
- graničan nalaz – ponoviti za 5-7 dana
- TP53+ bolesnici – nastaviti terapiju decitabinom 20 mg/m<sup>2</sup> D1-10 u ciklusima po 28 dana + venetoclax

## Procjena odgovora nakon uvodne terapije 2

### 2. Citološka punkcija koštane srži D28 (citologija, imunofenotipizacija, PCR):

- morfološki značajna rezidualna bolest bez hipocelularne KS : terapija za R/R AML (>50% bl. u odnosu na ranije)
- značajna citoredukcija s niskim % rezidualnih blasta – pričekati oporavak i ponoviti punkciju
- hipoplazija – pričekati oporavak i ponoviti punkciju
- kompletan remisija (KR) – postremisijska terapija

## Postremisijska terapija – konsolidacija

- **Mlađi bolesnici** do 65 – srednje visoke doze citarabina (citarabin  $1500 \text{ mg/m}^2$  iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili  $1500 \text{ mg/m}^2$  iv kroz 3 h D1-6)
- **Stariji bolesnici** >65 g. – srednje visoke doze citarabina (citarabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  iv kroz 3 h svakih 12h, D1-3; ili  $1000 \text{ mg/m}^2$  iv kroz 3 h D1-6)
- **Bolesnici s AML flt 3+** – srednje visoke doze citarabina  $1500 \text{ mg/m}^2$  iv (ili  $1000 \text{ mg/m}^2$  >65 g.) kroz 3h D1-6 ili D1,3,5 svakih 12h + midostaurin 2x50 mg po D8-D21. Terapija održavanja midostaurinom (prema odobrenju HZZOa)
- **CBF AML i NPM1+FLT3-:** GO  $3 \text{ mg/m}^2$  (do max. 5 mg) GO D1 u prvom i drugom konsolidacijskom ciklusu, uz citarabin  $1000 \text{ mg}$  svakih 12h D1-4 i daunorubicin  $60 \text{ mg/m}^2$  D1 u prvom konsolidacijskom ciklusu te D1-2 u drugom konsolidacijskom ciklusu, uz obavezno praćenje MRD, ukoliko je pozitivna izostaviti GO (slika/slide 10)

## Broj ciklusa konsolidacije

- Povoljni rizik: 2-4 ciklusa (2 ciklusa s GO + 2 ciklusa bez GO) uz molekularno praćenje – u slučaju MRD+ nakon 2 ciklusa konsolidacije uputiti na transplantaciju alogeničnih KMS
- Povoljni rizik bez terapije GO i MRD neg. - mogu se mogu nastaviti liječiti autolognom TKMS
- Intermedijarni rizik – 1-2 ciklusa konsolidacije ili više ciklusa, ovisno o vremenu do pronađaska darivatelja, potom transplantacija alogeničnih KMS
- Nepovoljni rizik – 1-2 ciklusa ili više ciklusa , ovisno o vremenu do pronađaska darivatelja, transplantacija alogeničnih KMS.

## **FLT3 ITD/TKD poz. AML terapija održavanja**

- Na listi HZZO - midostaurin
  - HZZO smjernica:
  - Novodijagnosticirana FLT3+AML, u kombinaciji sa standardnom indukcijskom kemoterapijom daunorubicinom i citarabinom i konsolidacijskom kemoterapijom visokom dozom citarabina te za bolesnike s potpunim terapijskim odgovorom na kombinacije u monoterapiji održavanja
  - 1-2 ciklusa indukcije dodatak midostaurina od 8. do 21. dana cikusa u dozi 2 x 50 mg na dan
  - 2-4 ciklusa konsolidacije dodatak midostaurina 2 x 50 mg na dan od 8. do 21. dana ciklusa
  - Terapija održavanja u trajanju od 12 mjeseci u kontinuitetu
- U održavanju nakon transplantacije alogeničnih KMS u prisustvu MRD – sorafenib  
Sorafenib nije na listi HZZO u ovoj indikaciji
- U relapse I refraktornoj FLT 3 pozitivnoj bolesti: gilteritinib  
Nije na listi HZZO

## **Suportivna terapija uz intenzivnu kemoterapiju**

- **Antiemetici** – granisetron u tijeku i neposredno nakon primjene kemoterapije 2x3 mg iv ± deksametazon 2x8 mg iv
- **Antimikrobna profilaksa** – u indukciji od početka kemoterapije, a u konsolidacijskim ciklusima po završetku kemoterapije; ukoliko nije već u tijeku antibiotsko/antifungalno liječenje
  1. U uvodnoj terapiji ili kod refraktorne bolesti - aciklovir 3x400 mg po, ciprofloksacin 2x500 mg po, posakonazol 2x300 mg loading, zatim 300 mg po
  2. Za vrijeme postremisijske kemoterapije - aciklovir 3x400 mg po, ciprofloksacin 2x500 mg po, flukonazol 400 mg po
- **Transfuzijsko liječenje**
  - transfuzije KE kod Hb<70-80 g/L
  - transfuzije KT kod T<10x10E9/L ili ranije u slučaju hemoraške dijateze, sepse ili krvarenja
  - U slučaju hiperleukocitoze održavati T>35, i po redukciji broja leukocita
- **Profilaksa kemijskog konjunktivitisa**  
U tijeku primjene srednje visokih ili visokih doza citarabina, steroidne kapi za oči 4x na dan

## Reference

1. Dohner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447
2. NCCN Guidelines Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2019
3. Heuser M et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>.
4. Sanz AM et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15):1630-1643
5. Walter RB et al. Prediction of early death following induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4417-4424
6. <https://cstaging.fhcrc-research.org/TRM/Default.aspx>
7. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_en.pdf)
8. Sorror ML et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia—Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1675-1682
9. Bewersdorf JP et al. Leukapheresis for the management of hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia—A systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2020;60:2360–2369
10. <http://www.londoncancer.org/media/75901/140214-Maximum-Anthracycline-doses-Guideline-v1.pdf>
11. Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J, Weber D, Kapp-Schwoerer S, Gaidzik VI, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: Early Results From the Prospective Randomized AMLSG 09-09 Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):623-32.
12. Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Kronke J, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in NPM1 mutated AML patients: results from the AMLSG 09-09 Trial. *Blood.* 2020.
13. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Bene MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018;131(12):1275-91.
14. Hubmann M, Kohnke T, Hoster E, Schneider S, Dufour A, Zellmeier E, et al. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse. *Haematologica.* 2014;99(8):1317-25.
15. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med.* 2016;374(5):422-33.
16. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):185-93.
17. Lambert J, Lambert J, Nibourel O, Pautas C, Hayette S, Cayuela JM, et al. MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin. *Oncotarget.* 2014;5(15):6280-8.
18. Welch JS et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2016;375(21):2023-2036.

## Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u bolesnika oboljelih od akutne mijeloične leukemije.

- U donošenju odluke je li u određenog bolesnika pogodno liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (KMS) u obzir treba uzeti:
- da li je alogenična transplantacija optimalan pristup liječenju leukemije
- da li je liječenje transplantacijom moguće uzimajući u obzir ukupno zdravlje oboljelog, komorbiditete, stanje leukemije (ostatna bolest), dostupnog darivatelja i izvor transplantata.
- U procjeni ukupnog zdravlja i značajnih komorbiditeta oboljelog najčešće koristimo indeks kormobiditeta za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (HCT-CI od engl. Hematopoietic cell transplantation comorbidity indeks) prema kojem smrtnost planirane transplantacije značajno raste ukoliko bolesnik ima zbroj bodova  $\geq 3$ .  
<sub>1</sub>

## HCT-CI indeks

<b>Comorbidity</b>	<b>Definitions of comorbidities included in the HCT-CI</b>	<b>HCT-CI weighted scores</b>
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or EF < 50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 x ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 x ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m <sup>2</sup>	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatic	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV1 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV1 < 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 x ULN, or AST/ALT > 2.5 x ULN	3

Sorror, M. et al Blood 2005;106: 2912-2919

## Bolesnici u prvoj kompletnoj remisiji:

- 1. Pacijenti s povoljnom prognozom prema ELN 2017 kriterijima (CBF leukemije, t(8;21) ili inv(16), CEBPAdm ili NPM1+FLT3ITD- mutacijski status)
  - a) trebaju biti razmotreni za autolognu transplantaciju KMS u prvoj kompletnoj molekularnoj remisiji ukoliko nisu liječeni gemtuzumab-ozogamicinom, a u prikupljenom transplantatu se ne detektira biljeg bolesti<sup>4,5</sup>
  - b) ukoliko ne postignu molekularnu remisiju nakon drugog ciklusa kemoterapije trebaju biti upućeni na alogeničnu transplantaciju
  - c) ukoliko im za postizanje citološke remisije treba više od dva ciklusa indukcije trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju KMS

## Bolesnici s intermedijarnom prognozom prema ELN 2017 kriterijima

- Trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju KMS u prvoj kompletnoj remisiji od HLA identičnog srodnog darivatelja ili zadovoljavajuće HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja (10/10 ili 9/10).
- Prihvatljiva terapijska opcija je učiniti autolognu transplantaciju ukoliko je bolesnik MRD negativan.

## Bolesnici s nepovoljnom prognozom prema ELN 2017 kriterijima

- Trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju u prvoj kompletnoj remisiji od HLA-podudarnog srodnog, zadovoljavajuće HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja ili haploidentičnog darivatelja.

## Bolesnici u drugoj kompletnoj remisiji

- Bez obzira na rizik prema ELN trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju od HLA-podudarnog srodnog, zadovoljavajuće HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja ili haploidentičnog darivatelja. Autologna transplantacija se u ovom slučaju ne preporučuje.

## Bolesnici s akutnom promijelocitnom leukemijom

- a) u drugoj kompletnoj remisiji trebaju biti razmotreni za autolognu transplantaciju ukoliko su postigli molekularnu remisiju
- b) ukoliko nisu postigli molekularnu remisiju, trebaju biti razmotreni za alogeničnu transplantaciju

## Bolesnici koji nisu u remisiji

- Ukoliko se prethodnim terapijama ne uspije bolesnika uvesti u kompletну remisiju, može se razmotriti alogenična transplantacija uz sekvencijsko kondicioniranje ukoliko postoji podoban i dostupan HLA-podudarni srodnji, zadovoljavajuće HLA-podudarni nesrodnji ili haploidentični darivatelj, ukoliko se procijeni da je bolesnik podoban za liječenje transplantacijom te ukoliko bolest nije visoko-proliferativna (nema ubrzane proliferacije blasta u perifernoj krvi bolesnika).
- Autologna transplantacija se u ovom slučaju ne preporuča.

## Reference

1. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE et al. Comorbidity and Disease Status-Based Risk Stratification of Outcomes Among Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *JCO* 2007; 25:4246-4254.
2. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525-1552. doi:10.1038/s41409-019-0516-2
3. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *BBMT* 2015;21(11):1863-1869.
4. Carpenter, Paul A Gorin NC, Labopin M, Frassoni F, Milpied N, Attal M, Blaise D, et al. Identical outcome after autologous or allogeneic genoidentical hematopoietic stem-cell transplantation in first remission of acute myelocytic leukemia carrying inversion 16 or t(8;21): a retrospective study from the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008;26:3183–8.
5. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, Krauter J, Ganser A, Bullinger L, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood.* 2013;122:1576–82.