

*Preporuke za liječenja bolesnika nepodobnih za intenzivno liječenje s
novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML)
Za KROHEM skupinu akutnih leukemija*

Rončević P, Mikulić M, Prka Ž , Duraković N, Ostojić A, Krišto Radić D, Desnica L, Perić Z
Čaržavec D, Sertić D, Lozić D, Blaslov V, Coha B, Holik H, Krečak I, Grohovac D, Periša V,
Vrhovac R, Serventi Seiwert R

Prosinac 2020.

- Hematolog procjenjuje koji bolesnik s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom nije podoban za liječenje intenzivnom kemoterapijom (u daljnjem tekstu : unfit)
- Dijagnoza AML prema WHO (2016)
- Obrada uključuje citologiju, imunofenotipizaciju, kariogram, FISH, molekularnu obradu te bi idealno trebala uključivati NGS (pitanje između ostalog TP53, ASXL1 te IHD mutacijskog statusa)- materijal koštana srž
- U većini slučajeva nije potreban hitan početak liječenja
- Početak liječenja venetoklaxsom (VCLX): podizanje doze lijeka ukoliko je moguće uputno je organizirati u bolničkim uvjetima ako su vrijednosti leukocita u perifernoj krvi $L < 25 \times 10^9 / l$ (Prethodna citoredukcija hidrokisueom ili citarabin u slučaju rezistencije na hidrokisueju).

- Zajedno u ciklusu primijeniti hipometilirajući agens (HMA)i VCLX
- HMA koristiti izvan kriterija HZZO za PSL, odnosno prema SMPC azacitidina
- Procjena odgovora prema ELN smjernicama iz 2017.
- Ukoliko dođe do poboljšanja “performance statusa”(PS) pacijenta, može biti naknadno razmotren za intenzivnije načine liječenja, uključujući transplantaciju alogeničnih krvotvornih matičnih stanica azacitidin (AZA); Decitabin (DEC))

Complete remission (CR)	Bone marrow blasts <5%; absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μL); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/ μL)	MRD ⁺ or unknown
CR with incomplete hematologic recovery (CR _i)	All CR criteria except for residual neutropenia ($< 1.0 \times 10^9/L$ [1000/ μL]) or thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$ [100 000/ μL])	
Morphologic leukemia-free state (MLFS)	Bone marrow blasts <5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required	Marrow should not merely be "aplastic"; at least 200 cells should be enumerated or cellularity should be at least 10%
Partial remission (PR)	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pretreatment bone marrow blast percentage by at least 50%	Especially important in the context of phase 1-2 clinical trials

Progressive disease (PD)*,†	Evidence for an increase in bone marrow blast percentage and/or increase of absolute blast counts in the blood:
	<ul style="list-style-type: none"> • >50% increase in marrow blasts over baseline (a minimum 15% point increase is required in cases with <30% blasts at baseline; or persistent marrow blast percentage of >70% over at least 3 mo; without at least a 100% improvement in ANC to an absolute level ($>0.5 \times 10^9/L$ [500/μL], and/or platelet count to $>50 \times 10^9/L$ [50 000/μL] nontransfused); or
	<ul style="list-style-type: none"> • >50% increase in peripheral blasts (WBC \times % blasts) to $>25 \times 10^9/L$ (>25 000/μL) (in the absence of differentiation syndrome)†; or
	<ul style="list-style-type: none"> • New extramedullary disease

- *Izostankom odgovora smatra se progresivna bolest (PR) nakon analize koštane srži u zadanim vremenskim točkama.*

1. Linija liječenja – prethodno neliječeni

- HMA (Azacitidin 75 mg/m² d. 1.-7.D ili Decitabin 20 mg/m² d.1-5/10*) + VCLX 400 mg/d 1.-28.D
- Citarabin 20 mg/m² sc d. 1.-10.D + VCLX 600 mg/d 1.-28.D
- Citarabin 20 mg s.c. 2x dnevno + glasdegib 100 mg/d
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja
- * kod prisustva TP53 mutacije

1. Linija liječenja – započeto liječenje AML HMA uz prisutan dobar odgovor

- Ukoliko se na primjenu HMA postigne KR bez mjerljive ostatne bolesti (MRD, measurable residual disease;MRD) :
 - Nastavlja se s primjenom HMA bez dodavanja VCLX
- Ukoliko se na primjenu samog HMA **NE** postigne MRD negativna KR:
 - Dodati VCLX 400 mg/d 1-28 uz postojeći HMA
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja s VCLX

1. Linija liječenja – MDS liječen HMA u progresiji u AML

- VCLX 400 mg/d 1.-28. d nadodan uz postojeći HMA
- VCLX 400 mg/d 1.-28. d nadodan uz izmjenu HMA (azacitidin -> decitabin*, decitabin -> azacitidin)
- VCLX 600 mg/d 1-28 uz citarabin 20 mg/m² sc/d 1.-10. D
- Citarabin 20 mg sc 2x dnevno + glasdegib 100 mg/d
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja s VCLX
- * samo kod prisustva TP53 mutacije

2. linija liječenja – AML prethodno liječena bez postignutog odgovora, bez provedenog liječenja inhibitorom bcl2 proteina

- Ako je inicijalno liječenje provedeno citarabinom:
 - HMA (AZA 75 mg/m² d. 1.-7. d ili DEC 20 mg/m² d.1.-5./10.* D) + VCLX 400 mg/d 1.-28. D
- Ako je inicijalno liječenje provedeno HMA:
 - Citarabin 20 mg/m² sc d. 1.-10. D + VCLX 600 mg/d 1.-28. D
 - VCLX 400 mg/d 1.-28. D nadodan uz postojeći HMA
 - VCLX 400 mg/d 1.-28. D uz izmjenu HMA (AZA -> DEC*, DEC -> AZA)
- Liječenje se nastavlja do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja VCLX
- * samo kod prisustva TP53 mutacije

2. Linija liječenja – AML s FLT3 ITD/TKD mutacijom

- Gilteritinib 120-200 mg dnevno
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija najkasnije nakon 3. ciklusa liječenja, uz mogućnost evaluacije nakon 1. ciklusa zbog potrebe eskalacije terapije na 200 mg

2. linija liječenja – AML s IDH1/2 mutacijom

- IDH1 mutacija: Ivosidenib 500 mg po
- IDH 2 mutacija: Enasidenib 100 mg po
- Liječenje se provodi do izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti
- Kontrolna evaluacija nakon 3 ciklusa liječenja

2. linija liječenja – AML bez odgovora na VCLX

- Ukoliko nema odgovora na HMA+VCLX, prekida se primjena VCLX, a nastavlja se ili HMA (uz izmjenu preparata ako je moguće), ili se provodi liječenje niskim dozama citarabina
- Ukoliko nema odgovora na citarabin + VCLX, prekida se liječenje VCLX, a nastavlja se s primjenom HMA
- Kontrola bolesti tioguaninom i HU, primjena BSC (najbolje dostupne terapije, best supportive care)

Literatura

- The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, Daniel A. Arber et al., *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405
- Venetoclax Combined With Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naive, Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia, Courtney di Nardo et al., *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7-17.
- Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study, Wei et al., *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1277-1284
- Randomized Comparison of Low Dose Cytarabine With or Without Glasdegib in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome Cortes et al., *Leukemia*. 2019 Feb;33(2):379-389
- Venetoclax in patients with AML refractory to HMA-s, a multicenter historical prospective study, *Ann Hematol* 98, 1927-1932
- Clinical Experience With the BCL2-inhibitor Venetoclax in Combination Therapy for Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia and Related Myeloid Malignancies, DiNardo et al., *Am J Hematol*. 2018 Mar;93(3):401-407
- Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML, Perl et al., *N Engl J Med* 2019; 381:1728-1740
- Evidence for selective benefit of sequential treatment with azanucleosides in patients with myelodysplastic syndromes (MDS)., [Rami S. Komrokji](#) et al, *JCO*, Vol 31, No15
- Treatment of Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes After Failure of Hypomethylating Agents, Rami Kromokji, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2015-06-01, Volume 15, Pages S56-S59
- Ivosidenib (AG-120) Induced Durable Remissions and Transfusion Independence in Patients with *IDH1*-Mutant Untreated AML: Results from a Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study, *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 561.
- Enasidenib, an inhibitor of mutant *IDH2* proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia, Pollyea et al, *Leukemia*, 33, p. 2575–2584(2019)
- Durable Remissions with Ivosidenib in *IDH1*-Mutated Relapsed or Refractory AML, DiNardo et al, *N Engl J Med* 2018; 378:2386-2398
- Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, Dohner et al, *Blood* 2017 Jan 26; 129(4): 424–447.
- *TP53* and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes, Welch et al, *N Engl J Med* 2016; 375:2023-2036
- Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia, Courtney D. DiNardo et al, *N Engl J Med* 2020; 383:617-629, DOI: 10.1056/NEJMoa2012971