

|  |
| --- |
| Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer |
| Rapport  IS-XXXX |

|  |  |
| --- | --- |
| Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer | Utgitt 10/2019  Revidert: 08/2013 09/2014 12/2015 10/2016 09/2018 01/2019  Bestillingsnummer IS-XXXX  ISBN XXXXX  Utgitt av Helsedirektoratet  Avdeling spesialisthelsetjenester  Postadresse  Pb. 220 Skøyen  0213 Oslo  Besøksadresse  Vitaminveien 4, 0485 Oslo  Telefon 810 20 050  Faks 24 16 30 01  E-post postmottak@helsedir.no  Forsidefoto  [Krediteres]  Design Itera as  [www.helsedirektoratet.no](https://www.helsedirektoratet.no)  Nettadresse  [www.helsedirektoratet.no/publikasjoner](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner)  Forfattere 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2018 og 2019: se kapittel 14 Prosess og metode |

Innhold

[Forord 11](#_Toc21872172)

[1 Innledning 12](#_Toc21872173)

[2 Forløpstider 14](#_Toc21872174)

[2.1 Om Pakkeforløp for kreft 15](#_Toc21872175)

[2.2 Forløpstider for blodkreft i pakkeforløp 15](#_Toc21872176)

[2.3 Forløpstider for blodkreftsykdommer som ikke har definert pakkeforløp 16](#_Toc21872177)

[3 Diagnostikk 17](#_Toc21872178)

[3.1 Prøvetaking og transport 18](#_Toc21872179)

[3.1.1 Perifert blod 19](#_Toc21872180)

[3.1.2 Beinmargsaspirat 19](#_Toc21872181)

[3.1.3 Beinmargsbiopsi 20](#_Toc21872182)

[3.1.4 Lymfeknutebiopsi 20](#_Toc21872183)

[3.1.5 Annet materiale 20](#_Toc21872184)

[3.1.6 Forsendelse av prøver 20](#_Toc21872185)

[3.2 Morfologisk diagnostikk i blod og beinmargsaspirat 21](#_Toc21872186)

[3.3 Morfologisk diagnostikk i biopsi 21](#_Toc21872187)

[3.4 Genetisk diagnostikk 21](#_Toc21872188)

[3.4.1 Hvor skal prøven sendes 22](#_Toc21872189)

[3.4.2 Prøvebehandling/transport 22](#_Toc21872190)

[3.4.3 Prøvemateriale 23](#_Toc21872191)

[3.4.4 Problemstillinger for genetiske analyser 23](#_Toc21872192)

[3.4.5 Hvilke analyser kan/bør utføres 24](#_Toc21872193)

[3.4.6 Svarrapport 27](#_Toc21872194)

[3.5 Flowcytometrisk immunfenotyping 28](#_Toc21872195)

[3.5.1 Prøvebehandling/transport 28](#_Toc21872196)

[3.5.2 Prøvemateriale 28](#_Toc21872197)

[3.5.3 Problemstillinger for immunfenotyping 29](#_Toc21872198)

[3.5.4 Resultater 29](#_Toc21872199)

[3.6 Behandlingsrespons, ninimal rest sykdom og monitorering av sykdomsprogresjon 30](#_Toc21872200)

[4 Akutt myelogen leukemi (AML) 32](#_Toc21872201)

[4.1 Utredning og diagnostikk ved akutt myelogen leukemi 33](#_Toc21872202)

[4.2 Behandling av akutt myelogen leukemi (ikke-APL-varianter 33](#_Toc21872203)

[4.3 Håndtering av pasienter med akutt promyelocyt leukemi (APL) 35](#_Toc21872204)

[4.4 Definisjoner 36](#_Toc21872205)

[4.5 Epidemiologi og patogenese 37](#_Toc21872206)

[4.6 Diagnostikk og klassifisering av AML 37](#_Toc21872207)

[4.7 Prognostisk vurdering av pasienter med AML 42](#_Toc21872208)

[4.8 Generelle retningslinjer for intensiv AML terapi 44](#_Toc21872209)

[4.9 Intensiv induksjonsbehandling ved ikke-APL varianter av AML 45](#_Toc21872210)

[4.10 Konsoliderende AML terapi etter oppnådd komplett remisjon 47](#_Toc21872211)

[4.11 Allogen stamcelletransplantasjon 50](#_Toc21872212)

[4.12 Minimal restsykdom (MRD, Minimal Residual Disease) 51](#_Toc21872213)

[4.13 Spesielle situasjoner 51](#_Toc21872214)

[4.14 Behandling av primært refraktær og tilbakefall av AML 53](#_Toc21872215)

[4.15 Sykdomsstabiliserende og palliativ behandling av AML 55](#_Toc21872216)

[4.16 Klassifikasjon, fiagnostikk og prognosevurdering ved akutt promyelocytleukemi (APL) 56](#_Toc21872217)

[4.17 Støttebehandling ved akutt promyelocyttleukemi 58](#_Toc21872218)

[4.18 Behandling av pasienter med lavrisiko APL 59](#_Toc21872219)

[4.19 Behandling av pasienter med høyrisiko APL 61](#_Toc21872220)

[4.20 Behandling av høyrisiko APL til pasienter som ikke tåler intensiv behandling OG som har kontraindikasjon mot antracycliner 64](#_Toc21872221)

[4.21 Behandling av APL residiv 65](#_Toc21872222)

[4.22 Komplikasjoner ved behandling med ATRA og ETO 66](#_Toc21872223)

[5 Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom hos voksne 73](#_Toc21872224)

[5.1 Innledning 74](#_Toc21872225)

[5.2 Nyheter i årets handlingsprogram 75](#_Toc21872226)

[5.3 Diagnostisk utredning 76](#_Toc21872227)

[5.3.1 Blod/beinmargsundersøkelse 76](#_Toc21872228)

[5.3.2 Lymfeknutebiopsi 77](#_Toc21872229)

[5.3.3 Øvrig utredning 77](#_Toc21872230)

[5.4 Klassifikasjon 78](#_Toc21872231)

[5.5 Fertilitet 78](#_Toc21872232)

[5.6 Prognostisk viktige undergrupper 78](#_Toc21872233)

[5.7 Responsevaluering 79](#_Toc21872234)

[5.7.1 Minimal restsykdom (Minimal residual disease – MRD) i beinmarg 79](#_Toc21872235)

[5.7.2 Bildeevaluering ved lymfoblastlymfom 80](#_Toc21872236)

[5.8 Anbefalt behandling 80](#_Toc21872237)

[5.8.1 Akutt Ph neg lymfoblastisk leukemi 80](#_Toc21872238)

[5.8.2 Ph pos (BCR-ABL+) ALL / lymfoblastlymfom 81](#_Toc21872239)

[5.8.3 Øvrige indikasjoner for allogen stamcelle transplantasjon 81](#_Toc21872240)

[5.8.4 Behandlingsjustering i spesielle situasjoner/undergrupper 81](#_Toc21872242)

[5.8.5 CNS leukemi 82](#_Toc21872243)

[5.8.6 Residivbehandling 82](#_Toc21872244)

[5.8.7 Lymfoblastlymfom 82](#_Toc21872245)

[5.8.8 Burkitt og Burkitt lik lymfom / Moden B-ALL L3 82](#_Toc21872246)

[5.9 Antiinfeksiøs profylakse 83](#_Toc21872247)

[5.10 Kontroll 83](#_Toc21872248)

[5.11 Registrering / evaluering 83](#_Toc21872249)

[5.12 Vedlegg 83](#_Toc21872250)

[6 Kronisk myelogen leukemi (KML) 102](#_Toc21872251)

[6.1 Bakgrunn 103](#_Toc21872252)

[6.2 Diagnose 103](#_Toc21872253)

[6.2.1 Symptomer og kliniske funn 103](#_Toc21872254)

[6.2.2 Diagnostiske prosedyrer 104](#_Toc21872255)

[6.3 Prognose og risikofaktorer for sykdomsprogresjon 105](#_Toc21872256)

[6.3.1 Definisjoner 105](#_Toc21872257)

[6.4 Førstelinjebehandling i kronisk fase 106](#_Toc21872258)

[6.4.1 Strategi ved debut 106](#_Toc21872259)

[6.4.2 Imatinib 107](#_Toc21872260)

[6.4.3 2TKI (dasatinib, nilotinib og bosutinib) i 1. linje 107](#_Toc21872261)

[6.4.4 Respons og monitorering 108](#_Toc21872262)

[6.5 Håndtering av kategoriene «Svikt» og «Advarsel» 110](#_Toc21872263)

[6.5.1 Håndtering av punktmutasjoner som gir TKI-resistens 110](#_Toc21872264)

[6.5.2 Takling av intoleranse for TKI 111](#_Toc21872265)

[6.5.2.1 Hematologisk toksistet (gjelder alle TKI) 111](#_Toc21872266)

[6.5.2.2 Ikke-hematologisk toksistet 111](#_Toc21872267)

[6.5.3 Valg av 2TKI ved imatinibresistens eller intoleranse 112](#_Toc21872268)

[6.5.3.1 Monitorering av behandling med 2TKI 113](#_Toc21872269)

[6.6 Fertilitet og amming 114](#_Toc21872270)

[6.7 Allogen stamcelletransplantasjon 114](#_Toc21872271)

[6.8 Behandling av akselerert fase 114](#_Toc21872272)

[6.9 Behandling av blastfase 114](#_Toc21872273)

[6.10 Andre behandlingsregimer 115](#_Toc21872274)

[6.11 Seponering-Behandlingsfri remisjon (TFR) 116](#_Toc21872275)

[7 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 120](#_Toc21872276)

[7.1 Forekomst 122](#_Toc21872277)

[7.2 Diagnose og utredning 123](#_Toc21872278)

[7.2.1 Morfologi 123](#_Toc21872279)

[7.2.2 Immunfenotyping 123](#_Toc21872280)

[7.2.3 Klinisk undersøkelse 124](#_Toc21872281)

[7.2.4 Andre undersøkelser 124](#_Toc21872282)

[7.2.5 Stadieinndeling 124](#_Toc21872283)

[7.2.6 Differentialdiagnoser 125](#_Toc21872284)

[7.2.7 Prognose 125](#_Toc21872285)

[7.2.7.1 Stadieinndeling 125](#_Toc21872286)

[7.2.7.2 Alminnelig tilgjengelige undersøkelser 125](#_Toc21872287)

[7.2.7.3 Cytogenetiske avvik 126](#_Toc21872288)

[7.2.7.4 Molekylærgenetiske avvik 126](#_Toc21872289)

[7.2.7.5 IGHV-genets mutasjonstatus 126](#_Toc21872290)

[7.2.7.6 Immunfenotypiske karakteristika 126](#_Toc21872291)

[7.2.7.7 Bruk av prognostiske markører 127](#_Toc21872292)

[7.3 Behandling 127](#_Toc21872293)

[7.3.1 Asymptomatiske pasienter 127](#_Toc21872294)

[7.3.2 Indikasjon for behandling 127](#_Toc21872295)

[7.3.3 Undersøkelser før behandlingsstart 129](#_Toc21872296)

[7.3.4 Førstelinjebehandling 130](#_Toc21872297)

[7.3.5 Andrelinjebehandling og seinere behandling 131](#_Toc21872298)

[7.3.6 Allogen stamcelletransplantasjon 132](#_Toc21872299)

[7.3.7 Strålebehandling 133](#_Toc21872300)

[7.3.8 Splenektomi 133](#_Toc21872301)

[7.3.9 Behandlingsregimer 133](#_Toc21872302)

[7.4 Komplikasjoner 137](#_Toc21872303)

[7.4.1 Infeksjoner 137](#_Toc21872304)

[7.4.1.1 Infeksjonsbehandling 137](#_Toc21872305)

[7.4.1.2 Immunglobulinbehandling 138](#_Toc21872306)

[7.4.1.3 Vaksinasjon 138](#_Toc21872307)

[7.4.1.4 Infeksjonsprofylakse 138](#_Toc21872308)

[7.5 Autoimmune cytopenier 139](#_Toc21872309)

[7.6 Transformasjon til høymalignt lymfom 140](#_Toc21872310)

[8 Andre indolente lymfoproliferative sykdommer 141](#_Toc21872311)

[8.1 Waldenströms makroglobulinemi 142](#_Toc21872312)

[8.1.1 Innledning 142](#_Toc21872313)

[8.1.2 Diagnose 142](#_Toc21872314)

[8.1.3 Behandling 143](#_Toc21872315)

[8.1.3.1 Behandlingsanbefalinger 144](#_Toc21872316)

[8.1.3.2 Behandlingsregimer 144](#_Toc21872317)

[8.1.4 Oppfølging 145](#_Toc21872318)

[8.2 Hårcelleleukemi 145](#_Toc21872319)

[8.3 B-prolymfocyttleukemi (B-PLL) 146](#_Toc21872320)

[8.4 T-prolymfocyttleukemi (T-PLL) 146](#_Toc21872321)

[8.5 Storcellet granulær lymfocyttleukemi (LGL) 147](#_Toc21872322)

[8.5.1 T-LGL leukemi 147](#_Toc21872323)

[8.5.2 NK-LGL leukemi 148](#_Toc21872324)

[9 Myelomatose 150](#_Toc21872325)

[9.1 Anbefalinger 151](#_Toc21872326)

[9.2 Diagnostiske kriterier 151](#_Toc21872327)

[9.2.1 Definisjon av behandlingskrevende myelomatose 151](#_Toc21872328)

[9.2.2 Definisjon av ulmende myelomatose 152](#_Toc21872329)

[9.2.3 Definisjon av MGUS 152](#_Toc21872330)

[9.2.4 Solitært skjelettplasmacytom 152](#_Toc21872331)

[9.2.5 Solitært ekstramedullært plasmacytom 152](#_Toc21872332)

[9.2.6 Plasmacelleleukemi 152](#_Toc21872333)

[9.2.7 Avgrensing mot andre relevante sykdommer 153](#_Toc21872334)

[9.2.7.1 Mb Waldenström 153](#_Toc21872335)

[9.2.7.2 AL Amyloidose 153](#_Toc21872336)

[9.3 Utredning av myelomatose 153](#_Toc21872337)

[9.3.1 Klonale undersøkelser og immunglobuliner 153](#_Toc21872338)

[9.3.2 Bildediagnostikk ved myelomatose 154](#_Toc21872339)

[9.3.3 Cytogenetikk 154](#_Toc21872340)

[9.3.4 Anbefalinger for utredning 155](#_Toc21872341)

[9.3.4.1 Standardutredning blod og urin 155](#_Toc21872342)

[9.3.5 Nivåer og rekkefølge på utredning 155](#_Toc21872343)

[9.3.5.1 Lavrisikoutredning (MGUS mer sannsynlig diagnose) 155](#_Toc21872344)

[9.3.5.2 Høyrisikoutredning 155](#_Toc21872345)

[9.3.5.3 Fullutredning 156](#_Toc21872346)

[9.3.6 Oppfølging av MGUS, ulmende myelomatose og plasmacytomer 156](#_Toc21872347)

[9.3.6.1 MGUS 156](#_Toc21872348)

[9.3.6.2 Plasmacytomer etter behandling og ulmende myelomatose 156](#_Toc21872349)

[9.4 Stadieinndeling og prognose 156](#_Toc21872350)

[9.4.1 Internasjonalt prognostisk stadium (ISS) 156](#_Toc21872351)

[9.4.2 Revidert-Internasjonalt prognostisk stadium (R-ISS) 157](#_Toc21872352)

[9.5 Behandling 157](#_Toc21872353)

[9.5.1 Beslutningsforum 157](#_Toc21872354)

[9.5.2 Behandling ved nyresvikt 157](#_Toc21872355)

[9.5.3 Generelt om behandlingsdoser, dosereduksjoner og seponering 158](#_Toc21872356)

[9.5.4 Førstegangsbehandling av myelomatose 159](#_Toc21872357)

[9.5.4.1 Pasienter < 70 år 159](#_Toc21872358)

[9.5.4.1.1 Induksjonsbehandling 160](#_Toc21872359)

[9.5.4.1.2 Perifer stamcellehøsting 160](#_Toc21872360)

[9.5.4.1.3 Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte 160](#_Toc21872361)

[9.5.4.1.4 Konsolideringsbehandling 161](#_Toc21872362)

[9.5.4.1.5 Vedlikeholdsbehandling 161](#_Toc21872363)

[9.5.4.2 Pasienter > ca 70 år 161](#_Toc21872364)

[9.5.4.3 Plasmacelleleukemi 162](#_Toc21872365)

[9.5.4.4 Allogen stamcelletransplantasjon 162](#_Toc21872366)

[9.5.5 Behandling av tilbakefall 162](#_Toc21872367)

[9.5.5.1 Når skal man starte behandling ved tilbakefall 162](#_Toc21872368)

[9.5.5.2 Aspekter og prinsipper for valg av behandling 163](#_Toc21872369)

[9.5.5.3 2. gangs HMAS 163](#_Toc21872370)

[9.5.5.4 Råd for valg av regimer (for dosering, se 1.5.5.6) 163](#_Toc21872371)

[9.5.5.5 Anbefalt behandling ved tilbakefall 165](#_Toc21872372)

[9.5.5.6 Regimer fra punkt 1.5.5.4 165](#_Toc21872373)

[9.6 Tromboseprofylakse 167](#_Toc21872374)

[9.7 Veiledende dosejusteringer ved benmargs- og nyresvikt 168](#_Toc21872375)

[9.8 Strålebehandling 168](#_Toc21872376)

[9.9 Kirurgisk behandling 169](#_Toc21872377)

[9.10 Situasjoner hvor strålebehandling, kirurgisk behandling og kjemoterapi vurderes opp mot hverandre 169](#_Toc21872378)

[9.10.1 Solitært plasmacytom i ben 170](#_Toc21872379)

[9.10.2 Ekstramedullært plasmacytom 170](#_Toc21872380)

[9.10.3 Anbefalinger plasmacytomer (i ben eller ekstramedullært) 170](#_Toc21872381)

[9.11 Profylaktisk behandling 171](#_Toc21872382)

[9.11.1 Bisfosfonater 171](#_Toc21872383)

[9.11.2 Anbefaling infeksjonsprofylakse 171](#_Toc21872384)

[9.12 Behandling av hypercalcemi 172](#_Toc21872385)

[9.13 Vurdering av behandlingsrespons og kontroll 172](#_Toc21872386)

[9.13.1 Responskriterier 172](#_Toc21872387)

[9.14 «Minimal residual disease» (MRD) 173](#_Toc21872388)

[10 AI – Amyloidose 175](#_Toc21872389)

[10.1 Introduksjon og epidemiologi 176](#_Toc21872390)

[10.2 Diagnostikk og screening 177](#_Toc21872391)

[10.2.1 Valg av biopsisted 177](#_Toc21872392)

[10.2.2 Verifisering av AL amyloid i biopsi 178](#_Toc21872393)

[10.3 Evaluering av organaffeksjon 178](#_Toc21872394)

[10.3.1 Screening mtp amyloidose hos pasienter med MGUS 179](#_Toc21872395)

[10.4 Prognose og stadie inndeling 179](#_Toc21872396)

[10.5 Førstegangsbehandling av amyloidose 180](#_Toc21872397)

[10.5.1 Lokalisert amyloidose 180](#_Toc21872398)

[10.5.2 Behandling av systemisk AL-amyloidose 180](#_Toc21872399)

[10.5.3 Behandlingsmål, behandlingslengde og evaluering av respons 181](#_Toc21872400)

[10.6 Pasienter som er kandidater for HMAS 181](#_Toc21872401)

[10.6.1 Induksjonsbehandling 182](#_Toc21872402)

[10.6.2 Pasienter med Mayo stadium I 183](#_Toc21872403)

[10.6.3 Mayo stadium II 183](#_Toc21872404)

[10.6.4 Mayo stadium III med eller og uten ortostatisk hypotensjon 183](#_Toc21872405)

[10.6.5 Vedlikeholdsbehandling 183](#_Toc21872406)

[10.6.6 Adjuvant behandling 184](#_Toc21872407)

[10.6.7 Behandling av residiv 184](#_Toc21872408)

[10.6.8 Generelle retningslinjer for støttebehandling ved hjerteamyloidose 184](#_Toc21872409)

[10.7 Oppsummering av de forskjellige behandlingsregimene 186](#_Toc21872410)

[11 Myelodysplastisk syndrom (MDS) og kronisk myelomonocyttleukemi (KMML) 190](#_Toc21872411)

[11.1 MDS 191](#_Toc21872412)

[11.1.1 Definisjon 191](#_Toc21872413)

[11.1.2 Forekomst og etiologi 192](#_Toc21872414)

[11.1.3 Diagnostikk/ utredning 192](#_Toc21872415)

[11.1.4 Diagnostiske kriterier 193](#_Toc21872416)

[11.1.5 Morfologisk undersøkelse 195](#_Toc21872417)

[11.1.6 Flowcytometrisk analyse (FMC) ved utredning av MDS 197](#_Toc21872418)

[11.2 Vurdering av benmargsfunn/ oppfølgning ved usikker MDS‑diagnose 198](#_Toc21872419)

[11.2.1 Prognose 199](#_Toc21872420)

[11.3 Behandling og oppfølging ved MDS – resyme 202](#_Toc21872421)

[11.3.1 Behandlingsalgoritmer 202](#_Toc21872422)

[11.3.1.1 Lav risiko- / intermediær risk MDS 202](#_Toc21872423)

[11.3.1.2 Høy risiko-MDS 203](#_Toc21872424)

[11.3.1.3 Lav- og intermediær risiko MDS 203](#_Toc21872425)

[11.3.2 Anemi 203](#_Toc21872426)

[11.3.2.1 Bakgrunn 203](#_Toc21872427)

[11.3.2.2 Behandling med erytropoiese-stimulerende legemidler (Epo) 203](#_Toc21872428)

[11.3.2.3 Kriterier for erytroid respons 204](#_Toc21872429)

[11.3.3 Lenalidomid 205](#_Toc21872430)

[11.4 Immunsupprimerende terapi (IST) 206](#_Toc21872431)

[11.4.1 Bakgrunn 206](#_Toc21872432)

[11.4.2 Indikasjon 207](#_Toc21872433)

[11.4.3 Forutsetning for IST 207](#_Toc21872434)

[11.5 Jernchelering 208](#_Toc21872435)

[11.5.1 Bakgrunn 208](#_Toc21872436)

[11.5.2 Indikasjon for jernchelering 208](#_Toc21872437)

[11.5.3 Parenterale chelatorer 209](#_Toc21872438)

[11.5.4 Orale chelatorer 209](#_Toc21872439)

[11.5.4.1 Deferasirox behandling 209](#_Toc21872440)

[11.5.4.2 Deferiprone behandling 209](#_Toc21872441)

[11.6 Trombocytopeni 209](#_Toc21872442)

[11.6.1 Platetransfusjoner 210](#_Toc21872443)

[11.6.2 Trombopietin receptor agonister 210](#_Toc21872444)

[11.6.3 Infeksjonsprofylakse 210](#_Toc21872445)

[11.7 Høy- og veldig høy risiko MDS 211](#_Toc21872446)

[11.7.1 Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) 211](#_Toc21872447)

[11.7.1.1 Bakgrunn 211](#_Toc21872448)

[11.7.2 Indikasjon for allo-SCT ved MDS- og vurderinger rundt dette 212](#_Toc21872449)

[11.7.2.1 Hvilke pasienter med MDS er aktuelle for allo-SCT – faktorer av betydning 212](#_Toc21872450)

[11.7.2.2 Cytoreduktiv kjemoterapi før allo-SCT hos pasienter med intermediær, høy og veldig høy risiko MDS i henhold til IPSS-R 212](#_Toc21872451)

[11.7.3 Hypometylerende behandling 213](#_Toc21872452)

[11.7.3.1 Bakgrunn 213](#_Toc21872453)

[11.7.3.2 Indikasjon for Vidaza 214](#_Toc21872454)

[11.7.3.3 Behandling med azacitidine 214](#_Toc21872455)

[11.7.4 Lavdosert kjemoterapi 216](#_Toc21872456)

[11.7.4.1 Bakgrunn 216](#_Toc21872457)

[11.7.4.2 Melfalan 216](#_Toc21872458)

[11.8 Kronisk myelomonocyttleukemi (KMML) 216](#_Toc21872459)

[11.8.1 Innledning 216](#_Toc21872460)

[11.8.1.1 Definisjon 216](#_Toc21872461)

[11.8.1.2 Årsak og forekomst 217](#_Toc21872462)

[11.8.1.3 Diagnostisk utredning 217](#_Toc21872463)

[11.8.1.4 Symptomer og kliniske funn 218](#_Toc21872464)

[11.8.2 Diagnostikk ved KMML 218](#_Toc21872465)

[11.8.3 Prognose 220](#_Toc21872466)

[11.8.3.1 Prognostiske scoringssystemer 220](#_Toc21872467)

[11.9 Anbefaling for diagnose og prognose av pasienter med KMML 222](#_Toc21872468)

[11.9.1 Behandling 222](#_Toc21872469)

[11.10 Behandling og oppfølging ved KMML – resyme 223](#_Toc21872470)

[11.10.1 Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) ved KMML 224](#_Toc21872471)

[11.10.2 Indikasjoner for allo-SCT ved KMML 224](#_Toc21872472)

[11.10.2.1 Azacitidin (AZA) 225](#_Toc21872473)

[11.10.2.2 Hydroxurea (HU) 225](#_Toc21872474)

[11.11 Manusforfattere 226](#_Toc21872475)

[12 Myeloproliferative neoplasier (MPN) 227](#_Toc21872476)

[12.1 Introduksjon 230](#_Toc21872477)

[12.2 Diagnostiske kriterier (1) 230](#_Toc21872478)

[12.2.1 Hovedkriterier 231](#_Toc21872479)

[12.2.2 Bikriterium 231](#_Toc21872480)

[12.2.3 Hovedkriterier 231](#_Toc21872481)

[12.2.4 Bikriterium 231](#_Toc21872482)

[12.3 Prefibrotisk myelofibrose 232](#_Toc21872483)

[12.3.1 Hovedkriterier 232](#_Toc21872484)

[12.3.2 Bikriterier 232](#_Toc21872485)

[12.4 Fibrotisk primær myelofibrose i.h.t WHO 2016 232](#_Toc21872486)

[12.4.1 Hovedkriterier 232](#_Toc21872487)

[12.4.2 Bikriterier 232](#_Toc21872488)

[12.5 Risikoklassifisering og behandlingsanbefalinger 233](#_Toc21872489)

[12.5.1 Risikoklassifisering og behandlingsmål ved ET 233](#_Toc21872490)

[12.6 Risikoklassifisering og behandling ved PV 234](#_Toc21872491)

[12.7 PREpmf (prefibrotisk myelofibrose) 234](#_Toc21872492)

[12.7.1 Risikoklassifisering og behandling ved primær myelofibrose (PMF) 235](#_Toc21872493)

[12.8 Gjennomføring av behandling 237](#_Toc21872494)

[12.8.1 Hydroxyurea 237](#_Toc21872495)

[12.8.2 Interferon 238](#_Toc21872496)

[12.8.3 Anagrelid (Xagrid®) 238](#_Toc21872497)

[12.8.4 Ruxolitinib (Jakavi®) 239](#_Toc21872498)

[12.9 Graviditet ved MPN 239](#_Toc21872499)

[12.10 Trombotiske komplikasjoner ved MPN 240](#_Toc21872500)

[12.11 Blødningskomplikasjoner ved MPN 240](#_Toc21872501)

[12.12 Elektiv kirurgi 240](#_Toc21872502)

[12.13 Kløe 241](#_Toc21872503)

[13 Blodkreft i allmennpraksis 242](#_Toc21872504)

[13.1 Generelle betraktninger 243](#_Toc21872505)

[13.2 Primærhelsetjenestens viktigste rolle for denne pasientgruppen 243](#_Toc21872506)

[13.3 Utredning i allmennpraksis 243](#_Toc21872507)

[13.4 Henvisningsrutiner til sykehus 245](#_Toc21872508)

[13.5 Oppfølging av blodkreft i allmennpraksis (kliniske tips) 245](#_Toc21872509)

[13.5.1 Under aktiv behandling 245](#_Toc21872510)

[13.5.2 Etter avsluttet behandling i sykehus 246](#_Toc21872511)

[13.5.3 Overføring av kontrollene til primærhelsetjenesten 246](#_Toc21872512)

[13.6 Nyttige adresser / referanser for allmennpraktikere 247](#_Toc21872513)

[14 Psykososiale forhold, hjelpetiltak og fysioterapi 248](#_Toc21872514)

[14.1 Psykososiale forhold: kartlegging og støtte før og under behandling 249](#_Toc21872515)

[14.1.1 Viktige rettigheter og hjelpeordninger 250](#_Toc21872516)

[14.1.2 Aktuelle lover og forskrifter 251](#_Toc21872517)

[14.2 Retningslinjer for fysioterapi til blodkreftpasienter 252](#_Toc21872518)

[14.2.1 Fysioterapitiltak i forbindelse med diagnose og oppstart av behandling 253](#_Toc21872519)

[14.2.2 Fysioterapitiltak i forbindelse med høydosebehandling og induksjonsbehandling av akutt leukemi 253](#_Toc21872520)

[14.2.3 Fysioterapi ved myelomatose 253](#_Toc21872521)

[15 Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene 254](#_Toc21872522)

[15.1 Kunnskapsbasert prosess 255](#_Toc21872523)

[15.2 Gradering av kunnskapsgrunnlaget 256](#_Toc21872524)

[15.3 Arbeidsgruppe ved første utgave 2012 256](#_Toc21872525)

[15.4 Habilitet og ressursmessige konsekvenser 258](#_Toc21872526)

[15.5 Oppdatering 2013, 2014, 2015: Oppdateringer av handlingsprogrammet 258](#_Toc21872527)

[15.6 Oppdatering 2016: Femte utgave av handlingsprogrammet 258](#_Toc21872528)

[15.7 Oppdatering 2018: Sjette utgave av handlingsprogrammet 259](#_Toc21872529)

[15.8 Oppdatering januar 2019: Syvende utgave av handlingsprogrammet 260](#_Toc21872530)

[15.9 Oppdatering september 2019: Åttende utgave av handlingsprogrammet 260](#_Toc21872531)

[15.10 Oppdatering av retningslinjene 260](#_Toc21872532)

[Referanser 261](#_Toc21872533)

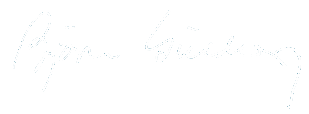
Forord

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppenes anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppenes anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for dette handlingsprogrammet er først og fremst leger og legespesialister innen indremedisin og hematologi som har ansvar for utredning og behandling av pasienter med maligne blodsykdommer. Det vil også være av interesse for andre legespesialister og faggrupper som møter pasientgruppen, som fastleger og sykepleiere og pasienter og pårørende.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med maligne blodsykdommer. Innholdet i de nasjonale retningslinjene vurderes årlig for oppdatering. Første utgave kom i 2012 og dette er åttende oppdatering. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer er publisert den XX oktober 2019.



Bjørn Guldvog

helsedirektør

# Innledning

Maligne blodsykdommer er en fellesbetegnelse på blodkreftsykdommer. Dette handlingsprogrammet omhandler blodkreftsykdommer som tradisjonelt behandles av spesialister i blodsykdommer (hematologi). Når det gjelder lymfekreft, som i Norge for det meste behandles av spesialister i kreftsykdommer (onkologi), vises det til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer (1). Når det gjelder blodkreft hos barn, vises det til det til [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-hos-barn) (2).

Leukemi brukes ofte som del av navnet på blodkreftsykdom hvor kreftcellene sirkulerer i betydelig antall i blodet. Ved andre blodkreftsykdommer sirkulerer cellene ikke eller i liten grad.

De enkelte blodkreftsykdommene er til dels svært ulike. Handlingsprogrammet har derfor egne kapitler for hver sykdom.

Formålet med handlingsprogrammet er å sikre alle voksne norske pasienter med maligne blodsykdommer like muligheter for oppdatert diagnostikk og behandling basert på internasjonale, nasjonale og i størst mulig grad evidensbaserte behandlingsprinsipper. Handlingsprogrammet skal sikre korrekt klassifikasjon og subklassifikasjon av maligne blodsykdommer, spesielt i den gruppe der det er grunnlag for å gi behandling med tanke på å oppnå komplett remisjon og helbredelse.

Målgrupper for dette handlingsprogrammet er først og fremst leger og legespesialister innen indremedisin, hematologi, radiologi og andre medisinske fagområder som har ansvar for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer. Det vil også være av interesse for andre legespesialister og faggrupper som møter pasientgruppen, som fastleger og sykepleiere og pasienter og pårørende.

Behandlingsmetoder som er vurdert i Nye Metoder (det nasjonale systemet for metodevurdering i spesialisthelsetjenesten) er omtalt i handlingsprogrammet. På grunn av et stort omfang av nye medikamenter på dette fagområdet, vil ikke det nasjonale handlingsprogrammet til enhver tid kunne være fullstendig oppdatert med siste status for hvert medikament som er sendt til behandling i Nye Metoder. Vi viser derfor til [Nye Metoder sine nettsider](https://nyemetoder.no/) for en fullstendig oppdatert informasjon om status for alle nye medikamenter i Nye Metoder.

Maligne blodsykdommer er alvorlige sykdommer. Behandling og omsorg stiller store krav til helsepersonellet for å ivareta pasienters og pårørendes behov for informasjon, støtte og symptomlindring på en god måte. Vi viser til [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen.pdf) (3) for omtale og anbefalinger om denne delen av omsorgen.

Når det gjelder seneffekter etter kreftbehandling, vises det til [Rapport om seneffekter etter kreft](https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/seneffekter-etter-kreft) (4).

# Forløpstider

Fra 1. september 2015 ble Pakkeforløp for KLL, myelomatose og Akutt leukemi/høyrisiko MDS tatt i bruk. Da ble tidligere forløpstider erstattet av nye sykdomsspesifikke tider for KLL, Myelomatose og Akutt leukemi/høyrisiko MDS.

Pakkeforløpene ble revidert og nye versjoner tatt i bruk fra 1. september 2016. En mindre endring ble foretatt 1. mars 2017.

## Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvarsplassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2‑2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenters i pasientjournalen.

## Forløpstider for blodkreft i pakkeforløp

I Pakkeforløp for KLL, myelomatose og Akutt leukemi/høyrisiko MDS er det utarbeidet følgende forløpstider (kalenderdager)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | KLL | Myelomatose | Akutt leukemi/høyrisk MDS |
| Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling | 14 | 7 | 2 |
| Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas) | 10 | 20 | 5 |
| Fra avsluttet utredning til start behandling | 8 | 3 | 1 |
| Fra henvisning mottatt til start behandling | 32 | 30 | 8 |

Pakkeforløp for kreft finnes på Helsedirektoratets nettsider og er også publisert som webversjon og i trykt utgave. Se [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no/)

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløpene og om kriterier for henvisning til Pakkeforløp for kreft. Diagnoseveileder finnes på [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no/)

## Forløpstider for blodkreftsykdommer som ikke har definert pakkeforløp

For pasienter med blodkreft men som ikke har eget pakkeforløp skal de ulike forløpstidene basere seg på medisinskfaglig vurdering i hvert enkelt tilfelle.

# Diagnostikk

Diagnostikk ved maligne blodsykdommer vil oftest være et samarbeid mellom kliniker, patolog, immunolog og genetiker. Diagnostikken følger WHO klassifikasjonen (5). Morfologisk undersøkelse av blod og beinmarg er sentral, og suppleres med data fra immunologiske, genetiske og molekylære undersøkelser.

I Norge vurderes tradisjonelt morfologi i utstrykspreparater fra blod og beinmarg av kliniker (hematolog) og i biopsier av patolog. Nært samarbeid mellom kliniker, patolog, immunolog og genetiker er nødvendig for å integrere resultatene av klinikk og alle undersøkelser til en endelig diagnose i henhold til WHO-klassifikasjonen.

Pasientansvarlig kliniker har det endelige ansvar for å samle resultatene av alle de diagnostiske prøvene og tolke dem slik at det settes korrekt WHO-diagnose, og pasienten plasseres i rett prognostisk gruppe, spesielt der dette har betydning for behandlingsvalg. I fremtiden er det ønskelig å etablere hemato-onkologiske sentre som integrerer kliniske, morfologiske, immunologiske og genetiske funn.

Alle pasienter der intensiv behandling er aktuelt bør derfor som hovedregel henvises til universitetsklinikk for diagnostikk og planlegging av behandlingen. Større sykehus med erfaren hematolog og adekvat infrastruktur kan også påta seg diagnostiske oppgaver, men da alltid i nært samarbeid med universitetsklinikkene, både hva gjelder laboratorie vurdering og klinisk evaluering.

Prøvetaking og transport

Diagnostisk prøvetaking bør om mulig gjøres tidlig i arbeidsuken (mandag til torsdag) slik at prøven kan nå laboratoriet før helg. Prøven bør om mulig tas før behandlingstart. Hvis dette ikke er mulig, og utsettelse av prøvetaking innebærer helserisiko for pasienten, må det forsøkes sikret diagnostisk materiale fra ubehandlet pasient til supplerende undersøkelser (immunfenotyping, cytogenetikk, molekylærpatologi) ved vitalfrysing med kryoproteksjon, evt fiksering før behandlingstart. Hvis mulighet for vitalfrysing mangler, oppbevares ufikserte prøver som må sendes ved romtemperatur inntil første arbeidsdag. Lufttørkede, ufikserte utstryk/rullepreparat er holdbare i mange dager. Gi eventuelt laboratoriet beskjed om at prøve er sendt, spesielt gjelder dette prøver som tas på fredag og/eller hvor prøvesvaret haster.

Relevant klinisk informasjon som det bør opplyses om på rekvisisjonen:

* Pasientdata, prøvetidspunkt, innleggelsesstatus, kjønn, rekvirent med navn og direkte telefonnummer / bemannet vakttelefon
* Type prøvemateriale
* Tentativ diagnose
* Hensikt med undersøkelsen: diagnostisk prøve, oppfølging, mistanke om hematologisk malignitet eller residiv
* Kort sykehistorie, langvarig medikamentell behandling, mistanke om tidligere kreftsykdom, evt annen eksponering som kan være relevant
* Kliniske data: perifere blodverdier, % blaster i blod, organ infiltrasjon
* Informer alltid om kjent smittefare: Hepatittvirus, HIV

Ved rekvirering av genetiske analyser:

* Behandling: kurativt siktemål? Behandling etter forskningsprotokoll?
* Hvilke andre genetiske analyser er rekvirert ved andre laboratorier?
* Ved oppfølgning: hvilke genetiske avvik som forelå tidligere
* Etter allogen stamcelletransplantasjon: hvilke genetiske avvik som forelå tidligere, donors kjønn.
* Dersom andre undersøkelser bekrefter eller endrer diagnosen bør laboratoriet informeres.

Klargjør før prøvetaking av blod og beinmarg prøverør/beholder med riktig antikoagulans/​transportmedium/fikseringsvæske for:

* immunfenotyping: heparin(beinmarg), evt EDTA
* cytogenetikk: heparinisert prøve, evt i transportmedium
* molekylær patologi: EDTA eller heparin i transportmedium. For RNA baserte analyser (translokasjoner) ved HUS må PAX rør benyttes. Disse fås ved henvendelse til avdelingen.

### Perifert blod

Bruk EDTA-blod til utstryk, immunfenotyping og genetiske undersøkelser med PCR. For cytogenetisk analyse benyttes heparin.

7mL blod sikrer vanligvis nok materiale. Ved lave celletall bør man øke prøvevolumet. Ved akutt leukemi bør det om mulig vitalfryses separererte celler med DMSO for senere supplerende undersøkelser.

### Beinmargsaspirat

Klargjør først prøverør og sprøyter fylt med riktig antikoagulans til ønskede prøver.

Til morfologi: Bruk fettfrie objektglass. Legg en liten dråpe blod/beinmarg på den ene enden av glasset. Man bør forsikre seg om at beinmargselementer er inkludert. Enkelte ganger kan det hjelpe å skylle ut sprøyten i EDTA for man aspirerer. Dette kan hindre at aspiratet klumper seg før utstryket lages.

Dra glasset til å lage utstryket (slepet utstryksglass) mot dråpen i en vinkel på 30 grader til det berører blod/ beinmargsdråpen. Blodet vil spre seg bak utstryksglasset ved hjelp av kapillarkraft, og man bør la det spre seg utover i glassets fulle bredde. Dra utstryksglasset lett og raskt nedover glasset slik at det dannes en fin hale. Lufttørk utstryket. Merk glasset med pasientens fulle navn.

Fiksering med metanol er å anbefale ved forsendelse. Utstryk til cytogenetiske analyser sendes ufiksert.

Til immunfenotyping og cytogenetikk: heparin (5000IE/mL uten konserveringsmiddel) tilsatt sprøyten før aspirasjon (minimum 500IE/mL aspirat).

Prøvevolum: 1–3mL til hvert laboratorium (avhengig av leukocyttall og problemstilling). Antikoagulert prøve overføres til transportmedium (McCoy eller RPMI tilsendt fra laboratoriet).

Første aspirat har minst blodtilblandling og bør prioriteres for den viktigste analysen.

### Beinmargsbiopsi

Beinmargsbiopsi bør være minst 1.5 cm lang, helst 2 cm, og fikseres snarest i formalin (4 %) eller i en zinkholdig fikseringsvæske (B+ væske). Unngå å klemme vevet ved biopsitaking. Biopsien fjernes fra nålen ved å føre sonden inn mot stikkretningen. Rullepreparater bør lages og kan brukes til FISH dersom det er dry tap. Kontakt lokalt patologilaboratorium for opplysninger om hvilken fiksering de foretrekker. Det er ønskelig at det sendes 2 ufargede beinmargsutstryk sammen med benmargsbiopsien til patologilaboratoriet.

Det er viktig med tynne snitt (4 μm) for å oppnå best mulig morfologi. Som standard farges 3 snitt hvorav ett med hematoxylin/eosin, ett med Giemsa og ett med Gomori (sølvbasert farging av retikulinfibere).

Hvis flowcytometriske analyser ikke utføres, komplementeres morfologisk vurdering ofte med immunhistokjemiske farginger. Antistoffpanel er avhengig av morfologiske funn og kliniske opplysninger.

Ved dry tap kan en del av biopsien også holdes ufiksert for å lage en cellesuspensjon til flowcytometri og cytogenetikk. Hvis slik undersøkelse ønskes, må det på forhånd avtales. Slike biopsier legges i Ringer’s væske og sendes umiddelbart til laboratoriet.

### Lymfeknutebiopsi

En biopsi bør vare så representativ som mulig. Ikke ta ut vev for diagnose kun fordi det er enklere å fjerne enn mer utbredt vevsaffeksjon på et vanskeligere tilgjengelig sted. Ta i stedet den biopsien som mest sannsynlig inneholder den mistenkte tumor. Ved generell perifer glandelsvulst er lyskebiopsi minst egnet for histologisk diagnostikk fordi lymfeknutene her oftere har reaktive forandringer enn i andre lokalisasjoner.

Ved mistanke om sykdom hvor flowcytometriske- og/eller genetiske undersøkelser er avgjørende (f eks lymfoblastisk lymfom/Burkitt lymfom), og det ikke er tumorceller i blod eller beinmarg, bør ferskt, ufiksert vev sendes direkte til et patologilaboratorium med spesialkompetanse innenfor hemato-onkologisk diagnostikk. Laboratoriet kan så fordele og videresende materialet til relevante undersøkelser.

### Annet materiale

Spinalvæske, ascites, BAL og finnålsaspirat: Antikoagulans unødvendig, volum er avhengig av celletall (minst 1 mL). Bør analyseres innen 8 timer; rask celledød. Ved mistanke om CNS-affeksjon kan cytospinpreparater av spinalvæske farget med MGG og bedømt av erfaren hematolog gi diagnose. Preparatene kan evt. brukes til immuncytokjemi. Ved lave celletall (celletall <20 x 106/l) kan cytospinpreparater av cellesediment fra forsiktig sentrifugert spinalvæske (40 g, 5 min) være nyttig.

### Forsendelse av prøver

Alt vev som kan nå laboratoriet samme dag, med unntak av beinmargsbiopsier, bør fortrinnsvis sendes ufiksert.

Vevsbiter legges i avkjølt Ringers væske i en mindre beholder, evt. kan benyttes fysiologisk saltvann eller annet transportmedium etter avtale med laboratoriet. Dersom materialet ikke forventes å nå fram til laboratoriet innen 30 minutter, bør beholderen med prøven holdes avkjølt på isbiter i egnet beholder (f.eks. termosflaske). NB! Tørris må ikke brukes. Maksimal transporttid 24 timer.

Dersom det er usikkert om en biopsi når laboratoriet i tide, er det hensiktsmessig å sikre noe av materialet for histologisk (innbefattet immunhistologisk) undersøkelse ved at deler av biopsien fikseres på 4 % bufret formaldehyd. Dersom ikke annet er mulig, kan hele biopsien sendes laboratoriet på 4 % bufret formaldehyd. I så tilfelle, bør kirurgen dele opp vevet i tynne skiver (ikke tykkere enn 3 mm) på langs for å sikre god fiksering.

Prøver sendes på raskeste måte (f.eks. med Postens Over Natten service).

For prøvehåndtering og forsendelse av prøver for genetiske analyser se 3.4.2.

## Morfologisk diagnostikk i blod og beinmargsaspirat

I Norge vurderes utstryk fra blod og beinmarg vanligvis av kliniker, oftest spesialist i hemat­ologi. Diagnosen må kvalitetssikres ved vurdering ved sykehus med tilstrekkelig kompetanse (universitetssykehus og sykehus med spesialist i hematologi). Differensialtelling av beinmarg bør optimalt omfatte 500 kjerneholdige celler ved problemstilling hvor nøyaktige andeler er bestemmende for diagnose eller klassifikasjon. Det vises ellers til spesial­littera­tur (6).

## Morfologisk diagnostikk i biopsi

Vurderes av patolog med erfaring i hematopatologi. Se spesiallitteratur (6).

## Genetisk diagnostikk

Hensikten med genetisk analyse ved malign blodsykdom er å undersøke forekomst av og karakterisere genetiske avvik i den maligne klon. Påvisning av kreftspesifikke avvik kan bidra til å skille malign fra benign tilstand, og bidra til å klassifisere neoplasien etter WHOs retningslinjer for diagnostikk (6).

Mutasjonsstatus er assosiert med forventet behandlingsrespons og prognose og kan også påvirke valg av behandling. Påvist genetisk endring kan i mange tilfeller benyttes for vurdering av behandlingsrespons og minimal rest sykdom (MRD). Ved mistanke om residiv kan genetisk analyse benyttes for å skille et residiv fra en behandlingsrelatert leukemi.

Undersøkelse for alle synlige kromosomale avvik kan gjøres ved bruk av G-båndsanalyse.

Målrettet undersøkelse på definerte avvik kan gjøres ved hjelp av fluorescens in situ hybridisering (FISH) eller ved PCR- baserte teknikker. PCR er rask og sensitiv (≥1x10–4). FISH derimot har lavere sensitivitet: 5–15 % avhengig av probe. FISH er mer anvendbar i tilfeller hvor samme gen kan inngå i flere ulike translokasjoner, eller hvor det er uvanlige bruddpunkt.

Mutasjoner i enkeltgener undersøkes med PCR. Hovedsakelig benyttes DNA, men analysen kan også utføres på RNA.

Deteksjon av tap eller tillegg av genmateriale og tap av heterozygositet kan gjøres med DNA matriser. Måling av genekspresjonsstatus i enkeltgener eller i hele transkriptomet kan gjøres ved hjelp av ekspresjonsmatriser. Disse matrisebaserte analysene inngår pt. ikke i noe diagnostisk tilbud i Norge.

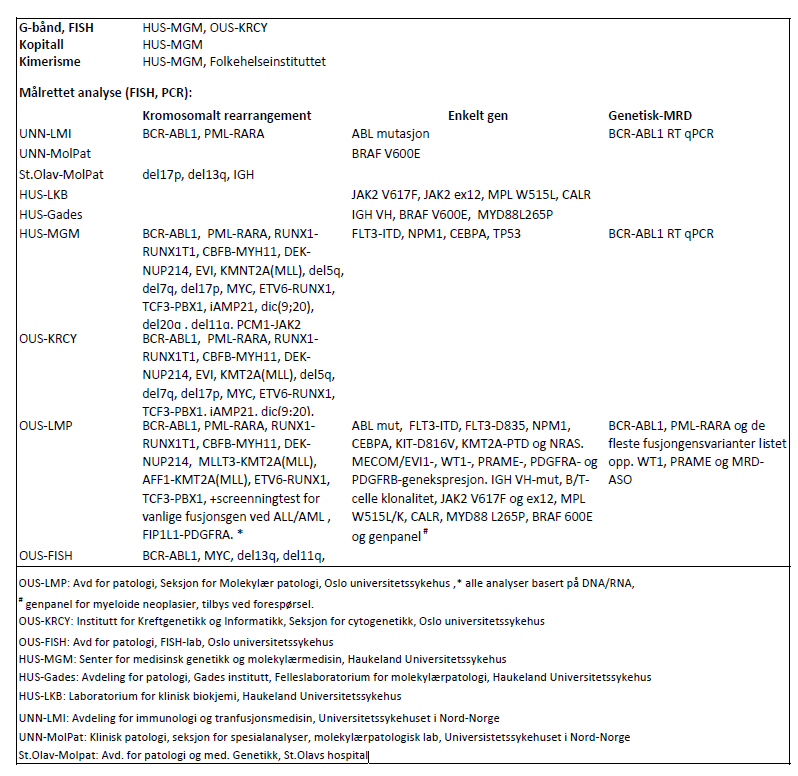
Hver av de ulike klassene innen hematologiske maligniteter har sine spesifikke genetiske avvik. Det er derfor essensielt at det gis kortfattede kliniske opplysninger med klar problemstilling og dersom tentativ diagnose endres etter svar fra andre undersøkelser bør dette videreformidles.

Bruken av genetiske analyser ved prognosesetting og behandlingsplanlegging ved maligne blodsykdommer er i meget rask utvikling, og dette handlingsprogrammet gir ikke komplett informasjon. Behovet for flere og mer kompliserte analyser og korte responstider er økende og kostnadskrevende.

### Hvor skal prøven sendes

For genetiske analyser som beskrives i handlingsprogrammet: se tabell 3.1.

Tabell 3.1 Oversikt over analyser og tilhørende laboratorier



Laboratoriene har flere analyser i sitt tilbud enn det som fremkommer av tabellen og det henvises for fullstendig analyseoversikt og oppdaterte adresser til [www.genetikkportalen.no](http://www.genetikkportalen.no/). Her vil en også finne oversikt over andre aktuelle genetiske analyser som utføres i Norge.

### Prøvebehandling/transport

For diagnostiske prøver bør prøven tas før behandlingen starter.

Cytogenetisk analyse (G-bånd og FISH) krever levende celler. Prøven må derfor alltid oppbevares ved romtemperatur; mellom 16–22 °C (unngå temperaturer under 4 °C og over 30 °C). Spesielle forbehold må tas på vinterstid for å unngå nedkjøling (isolasjon). Dersom transportfirma benyttes, må de gjøres oppmerksom på dette. Kortest mulig transporttid direkte til laboratoriet er nødvendig, maks 2 døgn. mRNA for RNA-basert diagnostikk er ustabilt og bør være på laboratoriet innen 24 timer. Ved HUS benyttes spesialrør (PAX) som stabiliserer RNA slik at den kan oppbevares inntil 72 timer i romtemperatur.

DNA-basert diagnostikk krever ikke viable celler. DNA er mer stabilt og tåler lenger transport­tid.

Laboratoriene som utfører disse analysene har stengt i helgen og på helligdager. Cytogenetisk analyse krever dyrkning av celler og bør derfor tas mandag-torsdag. Med mindre annet er avtalt vil prøver som mottas fredag bli dyrket over helg, noe som ofte medfører færre metafaser som kan analyseres. Prøver for RNA-basert diagnostikk bør også tas mandag-torsdag dersom prøven må transporteres over lengre avstand, evt benytte spesialrør (PAX). Dersom behandling må påbegynnes utenfor åpningstiden bør det tas representative prøver før oppstart. Disse bør oppbevares i romtemperatur inntil de oversendes til laboratoriet. Hvis spesielle genetiske avvik kan utelukkes med FISH, vil dette kunne utføres på beinmargsutstryk.

Presis og korrekt merking av alle glass, rekvisisjon og forsendelsespapirer er viktig. Anfør om prøvesvaret haster. Gi eventuelt laboratoriet beskjed om at prøve er sendt, spesielt gjelder dette prøver som tas på fredag/før helligdager eller i tilfeller hvor prøvesvaret haster.

### Prøvemateriale

For de fleste maligne sykdommer omfattet i dette handlingsprogrammet er det ønskelig med beinmargsmateriale, primært aspirat. Ved akutte leukemier kan perifert blod benyttes dersom det er påvist over 10 % blaster. Ved kroniske tilstander kan blod benyttes dersom aspirat er vanskelig å gjennomføre. Blod foretrekkes ved KLL. For MRD undersøkelser er det spesielt ønskelig med beinmarg, unntatt ved KML. Spinalvæske, ascites og finnålsaspirat ved mistanke om infiltrasjon i aktuelt organ kan også benyttes. Ved dry tap kan beinmargsbiopsi benyttes.

### Problemstillinger for genetiske analyser

Normalt bør alltid blod- eller beinmargsutstryk vurderes før rekvirering for klarest mulig problemstilling. Dersom diagnose er usikker ved forsendelse må informasjon videreformidles til laboratoriet ved endringer eller bekreftelse av diagnose.

G-båndsanalyse benyttes for screening etter alle mulige kromosomale avvik. Metoden er tidkrevende og har begrenset sensitivitet. Den maligne klon må utgjøre så stor andel i prøvematerialet at den oppdages i minst 2–3 celler ved analyse av 20 metafaser.

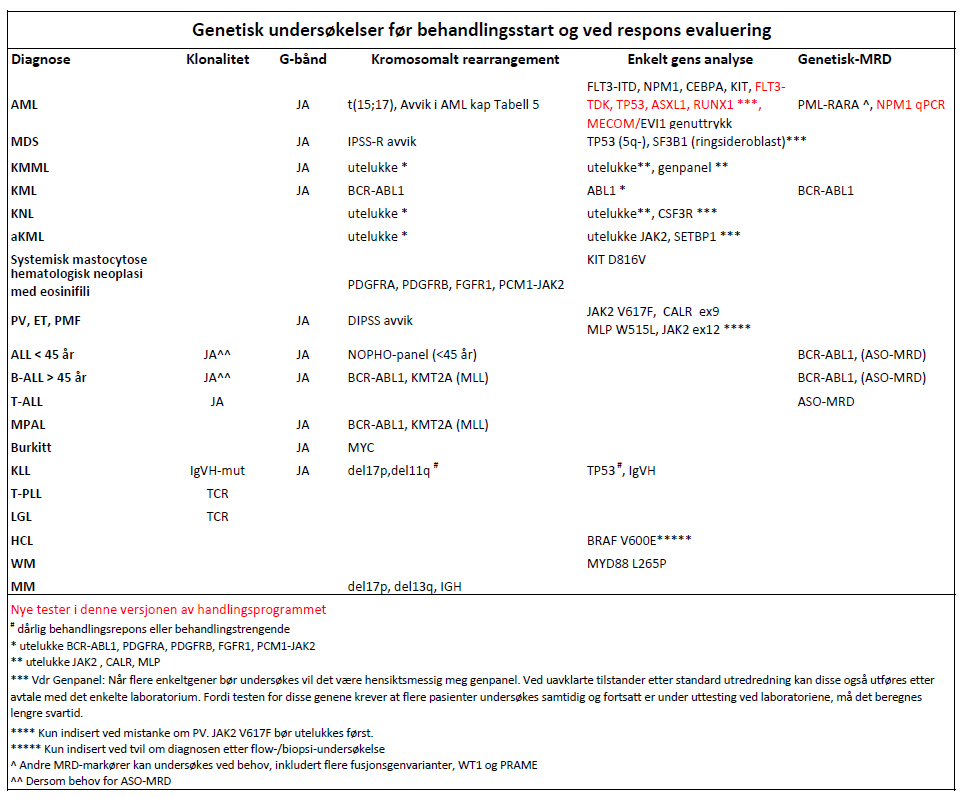
Målrettet undersøkelse etter spesifikke genetiske avvik gjøres enten med bruk av FISH eller PCR. PCR er mest sensitiv. FISH har en fordel fordi et gen kan ha flere translokasjonspartnere, eller bruddstedet i genet kan variere mellom pasienter. Tap og tillegg av genområder eller kromosomer kan påvises med FISH.

For å benytte målrettet genetisk analyse for monitorering av behandlingsrespons (minimal restsykdom, MRD) må det foreligge et kjent avvik. Indikasjon for slik analyse foreligger dersom resultatet kan få praktisk konsekvens for behandlingen av pasienten, eller dersom undersøkelsen gjøres som ledd i en vitenskapelig undersøkelse. Det er stor forskjell i sensitivitet mellom de ulike genetiske metodene.

* Genetisk diagnostikk er indisert ved berettiget mistanke om akutt og kronisk leukemi, MDS, MPN og myelomatose (7).

### Hvilke analyser kan/bør utføres

Tabell 3.2 Analyser ved de enkelte maligne hematologiske neoplasier



B-linje-ALL

Pasienter ≤ 45 år i NOPHO protokoll (vil endres ila 2018 ved oppstart av ALLtogether):

Analysen kan utføres på beinmarg, blod kan benyttes ved dersom >30 % blaster

G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser. Ved avvikende funn bør minst 10 metafaser analyseres (8).

Målrettet analyse ved FISH eller RT-PCR: t(9;22) / BCR-ABL1, t(12;21) / ETV6-RUNX1, t(1;19) / TCF3-PBX1, dic(9;20), 11q23 / KMT2A (MLL) rearrangement, ic21amp.

Dersom RT-PCR er benyttet for KMT2A og ingen andre kromosomale rearrangement er påvist bør FISH mot KMT2A utføres (nær 200 ulike KMT2A rearrangement er beskrevet og RT-PCR assayene er kun mot de vanligste).

Kopitallsanalyse anbefales dersom avvik ikke påvises ved de andre analysene eller det er behov for verifikasjon av mistenkte ubalanserte avvik.

Hypodiploiditet måles ved flowcytometri og ved kopitallsanalyse.

Farmakogenetikk: Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotyping av minimum G460A og A719G (EDTA blod, St. Olav, Avd for medisinsk genetikk, Medisinsk Genetisk laboratorium).

Pasienter ≥ 45 år:

G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser

Målrettet analyse: t(9;22) / BCR-ABL1, 11q23 / KMT2A (MLL) rearrangement.

Dersom RT-PCR er benyttet for KMT2A og ingen andre kromosomale rearrangement er påvist bør FISH mot KMT2A utføres (nær 200 ulike KMT2A rearrangement er beskrevet og RT-PCR assayene er kun mot de vanligste).

Burkitt lymfom

Analysen bør utføres på beinmarg evt lymfeknute

G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser (8).

Målrettet analyse: 8q24 / MYC rearrangement

KLL

Analysen kan utføres på blod.

Ved diagnose:

* PCR: IGVH mutasjonsstatus
* Før behandling eller ved progresjon:
* G-båndsanalyse
* FISH minst 200 interfaser: del(17p13) / TP53
* Evt. del(11q22), del(6q), del(13q14.3) og trisomi 12
* PCR: TP53 (ekson 4–10) mutasjonsstatus
* del17p/TP53 bør gjentas ved hver behandlingslinje.

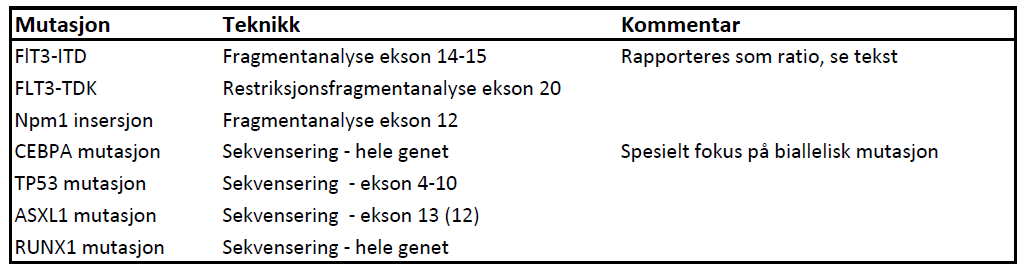
MDS

* Analysen bør utføres på beinmarg.
* G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser (8).
* Målrettet analyse: Dersom det ikke er 20 analyserbare metafaser av brukbar kvalitet, alternativt interfase FISH undersøkelse for -5/5q / EGR1, -7/7q /D7S486, +8 og del(20q) / D20S108, i(17q / TP53), 3q26 / EVI rearrangement
* Dersom ringsideroblaster: sekvensering av SF3B1 ekson 14–15 (5)
* MDS med isolert del(5q): sekvensering av TP53 mutasjon ekson 4–10 (5)

AML

* Analysen kan utføres på beinmarg, blod kan benyttes ved >30 % blaster.
* G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser (8).
* Ved normal karyotype eller mislykket analyse bør målrettet analyse utføres på: t(15;17) / PML-RARA, t(8;21) / RUNX1-RUNX1T1, inv(16) / CBFB, t(9;22) / BCR-ABL1, 11q23 / KMT2A (MLL) rearrangement, 3q26 / MECOM (EVI) rearrangement, 5q- / EGR1, 7q-/-7 /D7S486, t(6;9) / DEK-NUP214, se figur 1 nedenfor.

Tabell 3.3 Målrettet analyse/gen panel



Genpanel vil kunne benyttes der det tilstrekkelig til deteksjon av 5 % av cellepopulasjonen og calling algoritmene klarer å identifisere mutasjonen. Denne analysen er kun tilgjengelig ved OUS-LMP.

For FLT3-ITD: semikvantiativ endepunkts PCR stoppet i eksponentiell fase separert på kapilærelektroforese. Ved påvist ITD beregnes ratio ut fra anbefaling fra ELN: areal under kurvene for FLT3-ITD (summert ved flere topper) over FLT3-normal allel. Det må gjøres oppmerksom på at HOVON beregner FLT3 ratio som areal FLT3-ITD (hovedtopp) / FLT3-ITD+FLT3-normal.

APL-mistanke: t(15;17) / PML-RARA, evt andre 17q21 / RARA rearrangement med RT-PCR. FISH kan benyttes dersom RNA ikke foreligger. MRD ved real time RT-PCR.

AML t(8;21): KIT ekson 8 med sekvensering og ekson 17 mutasjoner med sekvensering eller allelspesifikk analyse.

KML

Beinmarg sendes til cytogenetisk analyse («G-banding», karyotypering) og blod sendes til molekylær genetisk analyse (RT-PCR).

Cytogenetisk analyse bør utføres på beinmarg, men blod kan benyttes dersom >10 % blaster.

G-båndsanalyse ved diagnose: minst 3 celler med translokasjon som involverer kromosom 9q34 og 22q11, men helst 20 metafaser for å undersøke for klonale evolusjon (8).

BCR-ABL1 fusjon skal verifiseres med målrettet analyse. RT-PCR basert analyse bør benyttes for å identifisere hvorvidt e13a2/e14a2 eller andre alternative transkript foreligger. Dette resultatet vil være av betydning for valg av analyse for å måle respons av behandling. FISH vil være aktuelt der vanlig t(9;22) ikke foreligger eller fusjon ikke er påvist med RT-PCR men kliniske symptomer stemmer med KML.

MPN (Polycytemia vera, Essensiell trombocytose, Primær Myelofibrose, Kronisk nøytrofil leukemi)

JAK2V617F mutasjon med allelspesifikk metode. Dersom negativ, vurderes mutasjonsanalyse for CALR (exon 9) og MPL W515L/K ved essensiell trombocytose og primær myelofibrose samt JAK2 ekson 12 ved polycytemia vera. Dersom de tre førstnevnte markørene er negative ved mistanke om primær myelofibrose, kan påvisning av andre hyppig forekommende mutasjoner (f.eks. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) støtte at det foreligger klonal sykdom (5).

For JAK2V617F er det anbefalt å ha en analytisk sensitivitet på minimum 1 %, men testen må ikke være for sensitiv da vært lave JAK2V617F mutasjon er funnet i friske individer (<0,1 %) (9;10).

(Blod kan benyttes.)

For risikostratifisering ved primær myelofibrose: G-båndsanalyse. Sekvensering av ASXL1, EZH2, SRSF2 eller IDH1/2 kan vurderes.

Kronisk nøytrofil leukemi:

CSF3R T618I mutasjon eller annen aktiverende mutasjon av CSF3R (5)

Systemisk mastocytose

PCR: KITD816Vmutasjon med allelspesifikk metode med minimum 0,1 % sensitivitet (blod eller benmarg kan benyttes).

Myeloide og lymfoide neoplasmer assosiert med eosinofili

FISH/RT-PCR: PDGFRB, PDGFRA, FGFR1 rearrangement, PCM1-JAK2-fusjon (5) (analysen bør utføres på beinmarg)

MDS/MPN

JMML omtales ikke.

Det kreves fravær av BCR-ABL1 fusjonstranskript, rearrangering av PDGFRA/-B eller FGFR1 og PCM1-JAK2 (5).

Ved MDS/MPN med ringsideroblaster og trombocytose kreves fravær av (3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) og del(5q). Det er da aktuelt å undersøke på SFRB1 mutasjon (5) og for mutasjon i JAK2 V617F, CALR eller MPL genene.

Dersom man ikke kan stille en sikker diagnose ved mistanke om KMML/aKML med tradisjonelle metoder (inkludert morfologi, flowcytometri og cytogenetikk), kan påvisning av de hyppigst assosierte mutasjonene støtte diagnosen (inkludert hhv. TET2, SRSF2, ASXL1 og SETBP1, samt SETBP1 og ETNK1) (5).

Myelomatose

Analysen bør utføres på CD138 celler isolert fra heparin-beinmarg. Standard oppsett tilstrekkelig for prognose og evt behandlingsvalg: FISH t(4;14)/IGH-FGFR3/MMSET, t(11;14)/ IGH-CCND1, del17p13/TP53. Se 9.3.3 (St. Olav, Avdeling for patologi og medisinsk genetikk).

Hårcelleleukemi

Analysen bør utføres på benmarg.

BRAF V600E (kun indisert dersom man ikke kommer i mål immunfenotyping og morfologi)

### Svarrapport

Rapporten skal inneholde følgende (8):

* Hvilke analyser som er utført og resultatene på disse.
* Ved G-båndsanalyse skrives karyotype i henhold til ISCN nomenklatur 2016 (11).
* Antall celler som er analysert
* Ved sekvensering skrives sekvensvarianter ihht HGVS nomenklatur (15.11) (<http://varnomen.hgvs.org/>)
* Kort beskrivelse av klinisk relevante funn.
* Forhold mellom de enkelte funn og den kliniske problemstilling, evt andre mulig diagnoser (12).
* Ved normale resultater ved FISH/PCR analyse må deteksjonsgrense bemerkes (13).
* Eventuelle begrensinger ved analysen eller nødvendige tilleggsanalyser bør bemerkes.
* Dersom det foreligger informasjon om forventet behandlingsrespons eller prognose bør dette også kommenteres, gjerne med prognosegruppe ihht til det gjeldende handlingsprogram.

## Flowcytometrisk immunfenotyping

Hensikten med immunfenotyping ved leukemi og lymfom er å identifisere de(n) neoplastiske celletype(r). Mengde, linjetilhørighet og modningsnivå skal bestemmes, i tillegg til eventuelle unormale fenotyper som kan brukes til vurdering av minimal residual sykdom (MRD).

Det er essensielt at det gis kortfattede kliniske opplysninger med klar problemstilling slik at laboratoriet kan avgjøre hva som skal gjøres. Oppgi/rekvirer også leukocyttallet.

### Prøvebehandling/transport

Immunfenotyping krever levende celler; prøven må derfor alltid oppbevares ved romtemperatur; mellom 16–22 °C (unngå temperaturer under 4 °C og over 30 °C). Kortest mulig transporttid direkte til laboratoriet er viktig. Presis og korrekt merking av alle glass, rekvisisjon og forsendelsespapirer er viktig. Gi eventuelt laboratoriet beskjed om at prøve er sendt.

### Prøvemateriale

Vanligvis blod og/eller beinmargsmateriale. Ved akutt leukemi er beinmargsaspirat å foretrekke, men ved betydelig andel blaster i blod (ca >10 %) kan det anvendes. Finnålsaspirat, spinalvæske, ascites ved mistanke om infiltrasjon i aktuelt organ.

Perifert blod: Antikoagulans; EDTA, (citrat går også), 3mL vanligvis nok. Bør analyseres innen 2 døgn.

Beinmargsaspirat: Antikoagulans; heparin (5000IE/mL uten konserveringsmiddel) tilsatt sprøyten før aspirasjon (min 500 IE/mL aspirat) eller citrat. Bør analyseres raskest mulig, helst innen 1 døgn. (Spesielt AML celler forringes betydelig i løpet av første døgn). Prøvevolum; 1–3mL (avhengig av leukocyttall og problemstilling).

Spinalvæske: Antikoagulans unødvendig, volum er avhengig av celletall (minst 1 mL). Celledød skjer meget raskt (>90 % etter 1 time). Spinalvæsken bør tilsettes stabiliserende transportmedium ved prøvetaking (for spesialmedium; kontakt laboratorium).

Ascites: BAL og finnålsaspirat: Antikoagulans; som for spinalvæske

Biopsier: Antikoagulans unødvendig. Tilsettes 1 mL isoton saltvann.

### Problemstillinger for immunfenotyping

Meningsfylte resultater fra immunfenotyping forutsetter en klar problemstilling. Et utstryk bør normalt alltid være vurdert før immunfenotyping, med mindre indikasjonen er sterk. Immunfenotyping er indisert ved (14;15):

Klar indikasjon:

* Utredning av akutt leukemi
* Mistanke om CNS-affeksjon ved akutt leukemi
* Utredning av kronisk lymfoproliferativ lidelse
* Utredning av lymfom
* Mistanke om paroksysmal nokturnal hemoglobinuri (perifert blod)
* MRD ved ALL.

Immunfenotyping kan være nyttig:

Diagnosen vil i disse tilfellene ofte baseres på andre kriterier enn immunfenotyping, og undersøkelsen bør da utgå når den ikke er diagnostisk nødvendig. Behandlende lege bør vurdere i hvert enkelt tilfelle om immunfenotyping er indisert.

* Mistanke om blastkrise ved KML; diagnosen blastkrise stilles uten immunfenotyping, men etter at diagnosen eventuelt er stilt kan det utføres immunfenotyping for å avgjøre om det er en myeloid eller lymfatisk blastkrise.
* Kvantitering av CD34+ celler i perifert blod ved diagnose av myelofibrose og myelodysplasi dersom man mener dette er avgjørende for den prognostiske vurderingen. Ellers har immunfenotyping ingen plass ved kontroll av myelofibrose og myelodysplasi.
* Myelomatose; kun ved tvil om diagnosen
* Mistanke om Richters transformasjon, ellers har immunfenotyping ingen plass ved kontroll av KLL
* Diagnose av KMML
* Diagnose av KML (ikke nødvendig ved typiske funn ellers)
* MDS

### Resultater

Linjetilhørighet kan en sjelden gang være vanskelig å bestemme da det ikke finnes helt spesifikke markører. Det henvises til gjeldende WHO klassifikasjon for kriterier for tilkjenning av linjetilhørighet og også for modning. Det er viktig å vite at andel «blaster» ved immunfenotyping ikke nødvendigvis vil være identisk med blaster observert ved mikroskopi.

Mengden av en populasjon angis som prosent av viable leukocytter eller som andel av alle viable kjerneholdige celler. Vær oppmerksom på at grad av blodtilblanding vil influere resultatet av immunfenotyping sammenliknet med utstryk (med mindre man bruker materiale fra samme uttrekk til begge undersøkelsene).

Populasjoners immunfenotypiske normalitet vurderes ut fra om de har aberrant ekspresjon av linjemarkører de normalt ikke skal ha (f.eks. CD7 på myeloide celler), eller om de har for lite/for mye av en markør (f.eks. for mye CD10 på B precursor celler), eller om de uttrykker markører som normalt ikke skal være tilstede samtidig (f.eks. CD10++ og CD20 på B celler).

Rapport:

Den immunfenotypiske rapport bør blant annet inneholde (14;15):

* Hva som er analysert
* Celletetthet og kvaliteten (viabilitet) av materialet
* Hvilke populasjoner som er vurdert og % andelen av abnormale
* Med hvilke markører og intensiteten av disse:
* Positiv, negativ og delvis positiv i forhold til en intern negativ populasjon
* Sterkt, normalt, svakt, heterogent i forhold til normal populasjoner
* Antigen som kan bli nyttige til eventuell MRD nevnes
* De viktigste funnene oppsummeres og en eventuell konklusjon gis
* WHO-basert klassifikasjon skal tilstrebes. Evt. avvik fra gjeldende WHO-klassifikasjon bør bemerkes.

## Behandlingsrespons, ninimal rest sykdom og monitorering av sykdomsprogresjon

ALL

Leukemispesifikke markører med immunfenotypisk eller molekylærgenetisk metode ved diagnosetidspunkt benyttes til å bestemme MRD markør. B-ALL brukes vanligvis flowcytometri, og ved T-ALL PCR av T-celle reseptor. Dersom man ikke finner MRD markør ved anbefalt metode, brukes alternativ metode (PCR for B-ALL og væskestrømcytometri for T-ALL). MRD vurderes som negativ ved verdier mindre enn 10–3 (<0,1 % leukemiceller) for flow og mindre enn 10–4 ved PCR.

Beinmargsaspirat benyttes. For Flow cytometri lyseres røde blodceller og for kvantivativ PCR isoleres mononukleære celler. Se NOPHO ALL-2008 MRD-flow and MRD-PCR guidelines

Kontroll etter dag 29 og dag 80–100 etter oppstart av behandling. Hos eldre kan man tilpasse individuelt, men man vil vanligvis nøye seg med MRD dag 29, dag 79 og etter 12 måneder.

Hos MRD-negative høyrisk pasienter med donor som ikke transplanteres, bør MRD måles hver 3. måned det første året etter avsluttet konsolidering

Ved mistanke om residiv bør det sendes ny prøve til flow cytometri og genetisk analyse. Målet med genetisk analyse er å kunne skille mellom residiv og behandlingsrelatert leukemi, samt ved residiv undersøke for genetisk evolusjon. Alle genetiske analyser utført ved diagnose er derfor ikke nødvendig.

AML

Leukemispesifikke markører med immunfenotypisk eller molekylærgenetisk metode ved diagnosetidspunkt benyttes til å bestemme MRD markør. MRD bør utføres for markørene nedenfor. For andre markører er det vist å ha uavhengig prognostisk betydning, men det er foreløpig få studier. Vektleggingen bør da individualiseres og utføres etter andre kur.

APL: behandlingsrespons måles ved PML-RARA ved kvantitativ RT-PCR etter 3. kur for lavrisk og 2 uker etter avsluttet konsolidering ved høyrisk. For høyrisk utføres MRD også hver 3. måned i 2 år etter avsluttet behandling.

Npm1 mutasjon uten andre mutasjoner: kvantitativ PCR etter 2. kur.

Ved mistanke om residiv bør det sendes ny prøve til flow cytometri og genetisk analyse.

KML

Behandlingsrespons måles både ved cytogenetisk (beinmarg) og molekylær genetisk (blod) analyse.

Cytogenetisk analyse: G-banding av minimum 20 metafaser. Kontroll utføres etter 3 og 6 måneder. behandling, senere hver 6. måned til stabil CCgR er oppnådd, deretter årlig til stabil MMR. Dersom stabil MMR, behøves ikke cytogenetisk undersøkelse såframt ikke den molekylære monitoreringen viser tegn til tap av respons. Analysen bør utføres på beinmarg. Dersom BCR-ABL1 fusjonen skyldes ett kryptisk rearrangement bør kontroll analysene utføres med FISH utfra FISH mønster påvist i diagnoseprøven.

Molekylær genetisk analyse: Fusjonstranskriptet påvist ved diagnose bestemmer hvilket assay som benyttes for kvantitativ RT-PCR. Ved alternative transkript: se tabell … for hvilket laboratorium som tilbyr analysen.

Da testens sensitivitet bestemmes utfra kopitallet av referansegenet bør det foreligge minst 10 000 ABL kopier eller 24 000 GUS kopier per replikat. Testens sensitivitet bør fremgå av svaret. Svaret bør beregnes ut fra summen av verdiene og besvares i internasjonal standard og respons kurve bør være tilgjengelig (16).

Kontroll utføres hver 3. måned til stabil MMR, deretter hver 6. måned. Ved «advarsel» bør ABL1 mutasjonsanalyse utføres. Ved seponering månedlig de første 6 måneder, hver 2. måned de neste 6 og deretter hver 3. måned. Ved rebehandling kontrolleres de hver 3. måned.

Myelomatose

Per i dag er det uklart hvorledes MRD-analyser bør brukes i praksis. Vi anser MRD ved flow eller sekvensering som et relevant endepunkt i kliniske studier. I vanlig klinisk praksis utenom studier er det imidlertid fullgodt per i dag å bruke de tradisjonelle responskriteriene.

Etter allogen stamcelletransplantasjon

Analysen bør utføres på beinmarg.

Transplantasjon etter BCR-ABL1 positiv akutt lymfatisk leukemi som ikke behandles med imatinib. måler BCR/ABL i blod hver 3.–4. uke og i marg hver 6.–8. uke det første året.

Andre maligniteter monitoreres med kimerisme undersøkelse.

(ved Folkehelseinstituttet, Område for rettsmedisinske fag og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland sykehus). Laboratoriet må ha mottatt prøve fra donor og pasient før transplantasjon.

# Akutt myelogen leukemi (AML)

|  |
| --- |
| Anbefalinger |

## Utredning og diagnostikk ved akutt myelogen leukemi

For sikker diagnostikk av akutt myelogen leukemi (AML) kreves:

* Morfologisk undersøkelse av beinmargsutstryk etter MGG fargning.
* Flowcytometrisk undersøkelse av beinmarg, alternativt cytokjemisk farging.

Hos pasienter der man vurderer å gi AML rettet behandling (både intensiv induksjonsbehandling men også leukemi-stabiliserende kjemoterapi) kreves:

* Cytogenetisk undersøkelse av beinmargceller
* Molekylærgenetisk undersøkelser av leukemicellene
* AML diagnostikk skal skje ved eller i samarbeid med universitetssykehus.
* Man benytter European Leukemia Nets klassifisering av AML-assosierte genetiske avvik og HOVONS prognosemodell som grunnlag for den prognostiske vurderingen av pasienter med AML.
* Fra 2015 er det utformet pakkeforløp for diagnostikk og behandling av akutt leukemi i Norge basert på dette handlingsprogrammet. Se [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)
* Alle pasienter opp til 70 år og deres søsken og foreldre bør vevstypes (evidensgrad D).

## Behandling av akutt myelogen leukemi (ikke-APL-varianter

|  |
| --- |
| * Man tilrår følgende for intensiv induksjonsbehandling:   Ved induksjonsbehandling hos pasienter opp til 65 år skal gis daunorubicin ≥60 mg/m2/d. Anbefalingen er daunorubicin 90 mg/m2 daglig i 3 dager eller idarubicin 12 mg/m2 daglig i 3 dager, begge kombinert med cytarabin 200 mg/m2 kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn (evidensgrad A).   * 1. Induksjonsbehandling hos pasienter i alderen 66–80 år etter individuell vurdering er daunorubicin 60 mg/m2/dag i 3 dager og cytarabin 200 mg/m2/dag i 7 døgn (evidensgrad A).   2. Induksjonsbehandling bør startes så snart som mulig og senest 5 døgn etter at leukemi-diagnosen er stilt (evidensgrad C).   Pasienter i første remisjon tilbys konsolidering i samsvar med ett av følgende anbefalte regimer:  Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos pasienter opp til 70–75 år (evidensgrad B).   * 1. Pasienter inntil 65 år kan behandles i samsvar med HOVON-SAKK protokoll som hos noen pasienter vil inkludere autolog stamcelletransplantasjon (evidensgrad B).   2. Alternativt kan pasienter inntil 60 år behandles med høydose cytarabin 3 g/m2 to ganger daglig dag 1, 3 og 5 i gjentatte kurer med om lag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer (evidensgrad B).   3. Alternativt kan pasienter over 60–65 år tilbys et regime med enten (i) en konsolideringskur basert på cytarabin intermediær dose; eller (ii) gjentatte kurer med lavdosert daunorubicin og subkutan cytarabin (evidensgrad B).   Allogen stamcelletransplantasjon (SCT) i CR1:  Høy residivrisiko opp til 70–75 år: aktuelt med familie- (evidensgrad A) eller ubeslektet giver (evidensgrad B).   * 1. Intermediær residivrisiko under 40 år: aktuelt med familiegiver (evidensgrad B). Med ubeslektet giver aktuelt ved genomisk HLA-A, B, C, DRB1, DQB1-identitiet (10/10 match) og lav risiko for prosedyrerelatert mortalitet (evidensgrad C).   2. Intermediær residivrisiko 40–75 år: kan være aktuelt med familie- eller 10/10 match ubeslektet giver, men nøye vurdering av gevinst vs risiko sammen med pasienten (evidensgrad C).   Analyse av Minimal residual disease (MRD, minimal restsykdom) kan forbedre risikovurderingen i forhold til om man skal tilby konsolidering med allogen stamcelletransplantasjon. Foreløpig anbefales kun MRD analyse hos pasienter som har NPM1 mutasjon som eneste påviste genetiske avvik (evidensgrad C).  Anbefalinger ved spesielle situasjonene:   * 1. Ved AML i svangerskapet skal behandling skje ved Regionsykehus (evidensgrad D).   2. Ekstramedullær sykdom diagnostiseres og behandles i samsvar med generelle retningslinjer for AML behandling. Man kan vurdere lokal strålebehandling mot eventuell restlesjon (evidensgrad D).   3. CNS affeksjon: Man gir ikke rutinemessig profylakse, behandling skjer ved intratekal cytostatika; initialt cytarabin monoterapi og ved utilfredsstillende respons kombinasjonsbehandling (evidensgrad D).   4. Hyperleukocytose: Intensiv induksjonsbehandling startes snarest mulig, leukaferese vurderes kun dersom man har symptomgivende leukostase. Hos pasienter som ikke skal ha intensiv kjemoterapi benyttes subcutan cytarabin som blastreduserende behandling (evidensgrad D).   Anbefalinger for behandling av primært refraktær sykdom og residiv av AML opp til 65–75 år:  Alternativer for behandling av residiv under pågående behandling eller innen 9–12 måneder etter avsluttet behandling:  Induksjonsbehandling med alternativt kombinasjonsregime av cytostatika (evidensgrad C).  Alternativt kan vurderes allogen stamcelletransplantasjon uten at man har oppnådd komplett remisjon (evidensgrad C).  Allogen stamcelletransplantasjon som konsolidering etter oppnådd remisjon (evidensgrad A).  Palliativ behandling (evidensgrad D).  Residiv mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling  Induksjonsbehandling med anthracyklin/cytarabin (evidensgrad C)   * 1. Allogen SCT som konsolidering ved oppnådd remisjon (evidensgrad B)   2. Alternativt vurdere allogen stamcelletransplantasjon uten oppnådd remisjon (evidensgrad B).   Palliativ behandling (evidensgrad D).  Anbefaling, behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi:  Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdom-stabiliserende terapi; azacitidin bør foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilineær dysplasi. Decitabine kan være et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon (evidensgrad C). |

## Håndtering av pasienter med akutt promyelocyt leukemi (APL)

|  |
| --- |
| * Anbefaling for den umiddelbare håndtering av pasienter med mistenkt APL:   Alle norske sykehus skal ha all-trans-retin syre (Vesanoid/ATRA) tabletter tilgjengelig for umiddelbar bruk.   * 1. Hos pasienter med akutt leukemi og der man ut fra klinisk bilde, morfologiske funn eller væskestrømcytometrisk undersøkelse mistenker APL, skal man umiddelbart starte med ATRA 45 mg/m2 fordelt på to doser daglig. Pasientene skal snarest mulig overføres sykehus med tilstrekkelig kompetanse for endelig rask diagnostisk avklaring og eventuell start av APL behandling.   2. Ved klinisk mistanke om APL kontinueres behandling med ATRA frem til mistanken er endelig avkreftet med genetiske analyser.   3. Ved mistanke om APL gjøres genetisk utredning som for andre former for AML. Imidlertid må genetisk laboratorium varsles slik at svar på analyse av PML-RARA fusjonstranskript kan foreligge snarest mulig, det vil si innen et par dager.   Generelle retningslinjer for behandling av APL:  Hos pasienter med nydiagnostisert APL skal man gi transfusjoner av trombocytt- og fibrinogen konsentrat for å holde trombocytter over 30–50x109/l og fibrinogen over 1,5 g/l fram til koagulopatien ikke lengre er tilstede (evidensgrad A).   * 1. Pasienter som etter oppstart av ATRA og eller arsenikk-trioksid (ATO) utvikler tegn på differesieringssyndrom skal umiddelbart starte behandling med intravenøs dexametason 10 mg morgen og kveld (evidensgrad A).   2. Vi anbefaler generelt ikke profylaktisk behandling med dexamethason, men det kan overveies hos pasienter med nyresvikt og/ eller leukocytter over 10 x 109/l (evidensgrad C)   3. Pasienter med APL klassifiseres enten som lavrisiko-sykdom ved LPK <10 x 109/l eller som høyrisikosykdom ved LPK på diagnosetidspunktet ≥ 10x109/l (evidensgrad A).   Behandling av pasienter med lavrisiko APL:  Pasienter med lavrisiko-sykdom behandles uansett alder med ATRA og ATO (evidensgrad A).   * 1. Hos pasienter med lavrisikosykdom er det ikke aktuelt med vedlikeholdsbehandling ut over 4 konsolideringskurer med ATRA og ATO. Det er kun anbefalt 1 MRD prøve som tas etter 3. konsolideringskur (evidensgrad B).   Behandling av pasienter med høyrisiko APL:   * 1. Behandling av pasienter med høyrisikosykdom under 60 år og uten betydelig komorbiditet behandles etter AIDA regimet (evidensgrad B).   2. Pasienter med høyrisiko sykdom som har fått behandling med kjemoterapi og ATRA skal ha 2 års vedlikeholdsbehandling med ATRA, metotrexat og 6-mercaptopurin (evidensgrad C).   3. Pasienter med høyrisiko sykdom skal følges hver 3. måned i 2 år etter avsluttet sykdom med MRD status i benmarg (evidensgrad A).   4. Pasienter med høyrisiko sykdom som ansees til ikke å kunne tåle intensiv behandling etter AIDA regimet eller kontraindikasjon mot anthracycliner kan behandles med ATRA/ATO. Hos utvalgte pasienter kan det være aktuelt med tillegg av anthracycliner eller gemtuzumab (evidensgrad C).   Behandling av APL tilbakefall:   * 1. Pasienter under 70–75 år som etter primærbehandlingen opplever residiv (molekylærgenetisk eller morfologisk) bør få reinduksjon og påfølgende stamcelletransplantasjon (evidensgrad B).   2. Pasienter som etter induksjonsbehandlingen oppnår MRD negativ status er kandidat for autolog stamcelletransplantasjon, mens pasienter som er vedvarende MRD positive bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon så sant det ikke foreligger kontraindikasjon (evidensgrad B). |

## Definisjoner

Følgende definisjoner er nødvendige å kjenne til når man skal diagnostisere og behandle AML (17).

Hematologisk AML tilbakefall: Blaster i beinmarg ≥5 %, eller igjen påvisbare blaster i perifert blod, eller ekstramedullær sykdom. Dersom man har blaster mellom 5 og 10 % i beinmargen må funnet verifiseres i kontrollprøve.

Induksjonskur: Intensiv kur gitt for å oppnå komplett remisjon.

Komplett remisjon (CR): Blaster i beinmarg <5 %, ingen blaster med Auer-staver og ingen blaster i perifert blod, ingen ekstramedullær sykdom, nøytrofile i perifert blod ≥1.0 x 109/L, platetall i perifert blod ≥100 x 109/L.

Komplett remisjon uten MRD: Komplett remisjon som definert ovenfor og i tillegg ikke påvist minimal rest-sykdom (MRD, minimal residual disease)

Komplett remisjon med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi). Oppfyller kriteriene for komplett remisjon bortsett fra at man har vedvarende nøytropeni i perifert blod <1.0 x 109/L eller vedvarende trombocytopeni <100 x 109/L.

Konsolideringskur: Intensiv kur gitt etter oppnådd komplett remisjon for å utrydde restsykdom.

Morfologisk AML-fri status: Blaster i beinmarg <5 %, ingen blaster med Auer-staver, ingen ekstramedullær sykdom (ingen krav til hematologisk rekonstitusjon).

MRD (minimal residual disease, minimal restsykdom): Sykdomsceller som bare kan påvises med svært følsomme metoder og som ikke kan påvises ved morfologiske undersøkelser.

Primært refraktær sykdom: Ingen komplett remisjon eller komplett remisjon med ufullstendig regenerasjon etter 2 sykluser med intensiv induksjonsbehandling.

Progredierende sykdom: Definisjonene er ikke allment akseptert, men de er foreslått av ELN og kan fungere som en rettesnor i forbindelse med AML-stabiliserende behandling:

* Beinmargskriterier: (i) >50 % økning av blaster i beinmarg og dersom <30 % blaster i utgangspunktet kreves en stigning svarende til minst 15 %; alternativt vedvarende blaster i beinmargen over 70 % i minst 3 måneder; og (ii) uten at man samtidig har dobling av nøytrofile eller stigning av blodplater til >50 x 109/L. Eller:
* Kriterier i perifert blod aleine: >50 % økning av blast konsentrasjon i perifert blod til >25 x 109/L uten at dette skyldes differensieringssyndrom. Eller:
* Nytilkommen ekstramedullær sykdom.

## Epidemiologi og patogenese

Akutt myelogene leukemi (AML) er en gruppe sjeldne sykdommer; det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller årlig i Norge. Svært få av disse er barn, median alder ved diagnosetidspunktet er snaut 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (17). Årsaken til AML hos den enkelte pasient er oftest ukjent (17). Tidligere stråleterapi og cytostatikabehandling øker risikoen for AML gjennom deres genotoksiske effekter, og i disse tilfellene kan man ofte påvise bestemte genetiske avvik i AML cellene som indikerer en slik årsakssammenheng. En beskrivelse av det genomiske landskap ved AML og hvordan dette danner et grunnlag for klassifisering og prognosevurdering er nylig publisert (18).

I forhold til de behandlingsmessige konsekvenser kan AML inndeles i to hovedgrupper, akutt promyelocytleukemi (APL) og ikke-APL. APL har spesielle genetiske avvik og krever spesiell håndtering i forhold til andre AML typer. Så sant noe annet ikke er spesielt presisert bruker vi derfor i disse retningslinjene begrepet AML for ikke-APL variantene og omtaler disse sammen, mens APL omtales for seg i egne kapitler.

Man vil også presisere at de anbefalinger og retningslinjer som gis i denne gjennomgangen bare må oppfattes som veiledende i forhold til den individuelle vurdering som kreves for hver enkelt pasient.

## Diagnostikk og klassifisering av AML

Definisjon. Det generelle kriteriet for diagnosen AML er minst 20 % myeloblaster blant totalt antall kjerneholdige celler i beinmargen. Det er 5 unntak der diagnosen kan stilles uten at kravet om 20 % blaster må oppfylles; dette er ved de genetiske avvikene t(8;21) (q22;q22), t(16;16) (p13.1;q22), inv(16) (p13.1q22), t(15;17) (q22;q12) (akutt promyelocytleukemi) og i to spesielle tilfeller der man har overvekt i margen av erytroide forstadier (se tabell 4.1) (5).

Morfologisk vurdering i May-Grünwald-Giemsa farget beinmargsutstryk. Det eneste entydige morfologiske funn for å skille AML og akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) ved mikroskopi av May-Grünwald-Giemsa (MGG) farget beinmargsutstryk er påvisning av Auer-staver i cytoplasma; dette finnes bare ved AML men kun hos et mindretall av pasientene. Akutt erytroleukemi ble tidligere inndelt i to undergrupper. Denne inndelingen er nå forlatt i revidert utgave av WHO klassifikasjonen. Tabell 4.1 angir diagnose når kjerneholdige erytrocytforstadier utgjør minst 50 % av kjerneholdige beinmargceller (tilpasset fra Aber og medarbeidere (5)).

Tabell 4.1 Morfologisk diagnostikk

Morfologisk diagnostikk når andel kjerneholdige erytrocytforstadier utgjør mer enn 50 % av kjerneholdige beinmargsceller (grå markering indikerer at kravet om minst 20 % blaster av alle kjerneholdige celler ikke kreves oppfylt).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Diagnose  (WHO-2016) | Kjerneholdige røde | Blaster av alle kjerneholdige | Tidligere cellegift­terapi | WHO genetisk endring\* | Myelodysplasi­relaterte endringer |
| Terapi-relatert myeloid neoplasi\*\* | ≥50 % | Ingen krav | Ja | Ingen krav | Ingen krav |
| AML with recurrent genetic abnormality | ≥50 % | ≥20 % | Nei | Ja | Ingen krav |
| AML with myelodysplasia-related changes | ≥50 % | ≥20 % | Nei | Nei | Minst 50 % dysplastiske celler i 2 linjer |
| AML, NOS  (ikke-erytroid subtype) | ≥50 % | ≥20 % | Nei | Nei | Nei; oppfyller ikke kravene ovenfor |
| MDS | ≥50 % | <20 % av ikke-erytroide celler | Nei | Nei | Ingen krav |
| AML NOS, acute erytroid leukemia  (pure erythroid type) | >80 % umodne erytroide for­stadier men  ≥30 % pro-erytroblaster | <20 % | Nei | Nei | Ingen krav |

\* Tilfeller av AML med t(8;21) (q22;q22); Runx1-RUNX1T1, t(16;16) (p13.1;q22), inv(16) (p13.1q22);CBFB-MYH11 eller APL med t(15;17) (q22;q12) påvises i sjeldne tilfeller og blir da avgjørende for klassifiseringen.

\*\* WHO 2016 angitt Terapi-relatert myeloid neoplasi som en ny hovedgruppe. Morfologisk sett kan de undergrupperes i terapirelatert myelodysplastisk syndrom (t-MDS), MDS/myeloproliferativ neoplasi (t-MDS/MPN) og AML (t-AML). De har likevel skilt terapi-relatert myeloid neoplasi ut som en egen hovedgruppe som inkluderer alle disse tre undergruppene.

Beinmargsbiopsi er sjelden nødvendig for å stille diagnosen AML, men det er helt nødvendig når man ikke får aspirert beinmarg på grunn av fibrose eller svært høy cellularitet. Dersom man mistenker erytroleukemi må man utelukke vitamin B12 og folatmangel. Diagnosen akutt megakaryoblast-leukemi krever immunfenotyping.

Cytokjemiske og biokjemiske undersøkelser av AML cellene. Disse undersøkelsene er stort sett erstattet av immunfenotyping. Diamin-benzidin peroxydase (DAB) farging er et supplement til MGG fargning; et alternativ er farging med Sudansvart. Esterasefarging kan være nyttig for diagnosen monocytt-myelomonocytt AML.

Immunfenotyping av AML celler med væskestrømcytometri. Flowcytometri benyttes til å avgjøre blastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad; det regnes som en rutinediagnostikk hos alle AML pasienter. Diagnosen akutt megakaryoblastleukemi krever immunfenotyping med væskestrømcytometri og/eller immunhistokjemi (CD61 og/eller CD41 positive blaster). Denne undergruppen kan ofte ha fibrose i margen, slik at man ikke får adekvat aspirat og diagnosen må baseres på funn ved biopsi og flowcytometri.

Tabell 4.2 Immunfenotyping for diagnose av AML (17)

|  |  |
| --- | --- |
| Differensiering | Markører |
| Prekursorceller | CD34, CD117, HLA-DR (CD38, CD123 og/eller CD133 kan også inkluderes som stamcellemarkører men er ikke avgjørende for diagnose). |
| Granulocytt | CD65, cytoplasmatisk myeloperoksidase (cMPO)  Celler som er differensiert i retning granulocytter kan i varierende grad beholde uttrykk av CD13 og CD33.  CD11b og CD15 kan være nyttig mens CD16 bare er uttrykt på modne granulocytter.  Fravær av MPO men med andre myeloide markører skiller AML med minimal differensiering fra AML uten modning. |
| Monocytt | CD14, CD36, CD34. Celler med monocytoid differensiering vil ofte ha bevart uttrykk av CD13 og CD33. Analyse av CD64 og CD11b kan gi tilleggsinformasjon spesielt for promonocytter |
| Megakaryocytt | CD41 (glykoprotein IIb/IIIa), CD42 (glykoprotein 1b), CD61 (glykoprotein IIIa) |
| Erytroide markører | CD36, CD235a (glykophorin A) |

Akutt udifferensiert leukemi (AUL) og akutt leukemi med blandet fenotype (mixed phenotype acute leukemia, MPAL). En sjelden gang uttrykker blastene ingen linjemarkører (akutt udifferensiert leukemi, AUL), eller de uttrykker samtidig markører som vanligvis regnes som linjespesifikke for myeloide og T/B lymfoide celler, eller de har flere subpopulasjoner som uttrykker ulik linjetilhørighet (mixed phenotype acute leukemia, MPAL). Disse klassifiseres i undergruppen akutte leukemier med usikker linjetilhørighet (tabell 4.3) og bør sannsynligvis ha induksjonsbehandling som ved ALL (5;19;20;21). Noen pasienter med MPAL har t(9;22) (q34.1;q11.2) eller BCR-ABL1 translokasjonen; fordi det for dette genetiske avviket finnes målrettet behandling bør man alltid ved MPAL undersøke for dette avviket.

Diagnosen MPAL kan være vanskelig, ytterligere detaljer gis også i [European Group for the Immunological Classification of Leukaemias](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389334) (EGIL klassifikasjonen) (22).

Tabell 4.3 Akutt leukemi med usikker linjetilhørighet

Acute undiffentiated leukemia (AUL) eller Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) (5)

|  |
| --- |
| DIAGNOSTISKE KRAV som må oppfylles for å angi mer enn en linje-tilhørighet for en enkelt blastpopulasjon |
| Myeloid  (i) Myeloperoksydase (flowcytometri, histokjemi, cytokjemi); eller  (ii) monocytdifferensiering definert som minst to av følgende: Ikke-spesifikk esterase, CDC11c, CD14, CD64 eller lysozym |
| T celle linje  (i) Cytoplasmatisk CD3 (flowcytometri med antistoff mot CD3 epsilon kjeden); eller  (ii) Overflateuttrykk av CD3 (sjelden) |
| B celle linje  (i) Sterkt uttrykt CD19 og i tillegg sterkt uttrykk av minst en av følgende tre markører: CD79a, cytoplasmatisk CD22, CD10;  eller  (ii) Svakt uttrykk av CD19 og sterkt uttrykk av minst 2 av CD79a, cytoplasmatisk CD22, CD10 |
| KLASSIFISERING |
| Akutt udifferensiert leukemi (AUL): Ofte uttrykk av HLA-DR, CD34 og/eller CD38 (inntil en membranmarkør uttrykt for hver linje, men ikke uttrykk av myeloperoksydase, cytoplasmatisk CD3 eller B-celle markører som cCD22, cCD79a eller sterkt uttrykt CD19) |
| MPAL med t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 og ikke tidligere kjent KML. Som regel en dobbelt-positiv blastpopulasjon |
| MPAL med t(v;11q23.3); KMT2A rearrangert; ofte en myeloid og en lymfoid cellepopulasjon men kan også ha dobbeltpositiv enkeltpopulasjon. |
| MPAL: B/myeloid, NOS (ofte to subpopulasjoner) |
| MPAL: T/myeloid, NOS (ofte dobbelt-positiv blastpopulasjon) |
| MPAL, ikke ellers klassifisert |

Cytogenetiske og molekylærgenetiske undersøkelser. De genetiske analysene benyttes for prognostiske vurderinger, men de er avgjørende for diagnosen i de tilfellene der man fraviker det diagnostiske kravet om minst 20 % myeloblaster i beinmargen inv(16); t(16;16), t(8;21), t(15;17). Man bør hos alle pasienter sikre seg den genetiske diagnostikk som kreves for HOVONs risikoklassifisering, se også kapittel 3, Diagnostikk, avsnitt 1.4.5.

Ved karyotyping påvises kromosomforandringer (det vil si samme forandring i to eller flere mitoser fra beinmargceller) hos vel halvparten av pasientene med AML. Visse cytogenetiske forandringer er assosiert med spesielle morfologiske forandringer. Inversjon av kromosom 16, inv(16)(p13.1q22), eller translokasjon mellom kromosom 16p og 16q, t(16;16) (p13.1;q22), ses ved myelomonocyttleukemi med samtidig eosinofili i beinmargen. Molekylærgenetisk finner man her fusjonsgenet CBF beta/MYH11. En del pasienter med AML med modning har translokasjonen t(8;21)(q22;q22) som gir fusjonsgenet RUNX1-RUNX1T1, også kalt AML1-ETO. Hos disse pasientene ses ofte en tydelig oppklaring i Golgi-sonen i MGG-preparat av beinmargsutstryk. Ved APL finner man hos de fleste pasienter translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2) som gir fusjonsgenet PML-RARA (se eget kapittel).

Annen diagnostikk. Bildediagnostikk er bare unntaksvis av betydning ved AML. Ved mistanke om leukemi utenfor beinmarg/blod er CT eller MR undersøkelser aktuelle; påviste lesjoner bør undersøkes cytologisk/histologisk og genetisk. CNS-manifestasjoner er svært uvanlig på diagnosetidspunktet, men kan forkomme seinere i forløpet spesielt ved monocytt/monoblast varianter av AML. Pasienter med CNS- symptomer skal derfor spinalpunkteres, men først når det ikke lenger er sirkulerende blaster i blodet. Det utføres da MGG-fargning av cytospinpreparat samt væskestrømcytometri av spinalvæsken.

|  |
| --- |
| Anbefaling for diagnostikk av AML  For sikker diagnostikk av akutt myelogen leukemi kreves:   * Morfologisk undersøkelse av beinmargsutstryk etter MGG fargning. * Væskestrømcytometrisk undersøkelse av beinmarg, alternativt cytokjemisk farging.   Hos pasienter der man vurderer å gi AML-rettet behandling (både intensiv induksjonsbehandling men også leukemi-stabiliserende kjemoterapi) kreves i tillegg:   * Cytogenetisk undersøkelse av beinmargceller * Molekylærgenetisk undersøkelser av leukemicellene   Denne integrerte diagnostikken krever nært samarbeid mellom kliniker og laboratorium med spesialkompetanse, og vurderingene skal derfor skje ved universitetsklinikk eller i samarbeid med universitetssykehus. |

Tabell 4.4 Klassifisering av akutte leukemier

Akutt myelogen leukemi (AML) og akutt leukemi med usikker linjetilhørighet.

WHO 2016 (5).

|  |
| --- |
| Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities |
| AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX-RUNX1T1 |
| AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 |
| APL with PML-RARA |
| AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A |
| AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 |
| AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM |
| AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 |
| AML with mutated NPM1 |
| AML with biallelic mutations of CEBPA |
| Provisional entity: AML with BCR-ABL1 |
| Provisional entity: AML with mutated RUNX1 |
| Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes |
| Therapy-related myeloid neoplasms |
| Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified (NOS) |
| AML with minimal differentiation |
| AML without maturation |
| AML with maturation |
| Acute myelomonocytic leukaemia |
| Acute monoblastic and monocytic leukemia |
| Acute erytroid leukaemia – Pure erythroid type |
| Acute megakaryoblastic leukemia |
| Acute basophilic leukaemia |
| Acute panmyelosis with myelofibrosis |
| Myeloid sarcoma |
| Myeloid proliferations related to Down syndrome |
| Transient abnormal myelopoiesis |
| Myeloid leukaemia associated with Down syndrome |
| Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms |
| Acute leukemias of ambiguous lineage (se også tabell 4.5) |
| Acute undifferentiated leukemia (AUL) |
| Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22); BCR-ABL1 |
| MPAL with t(v;11q23.3); KMT2A rearraged |
| MPAL, B/myeloid, NOS |
| MPAL, T/myeloid, NOS |

## Prognostisk vurdering av pasienter med AML

Prognosen for den enkelte AML pasient avhenger av sykdommens karakteristika og pasientrelaterte faktorer som alder og komorbiditet (tabell 4.5 og 4.6, vedlegg 1–4). I Norge har man benyttet risikostratifiseringen etter European Leukemia Net (ELN) av de genetiske avvikene; alternativt kan man benytte prognosemodellen fra den nederlandsk-belgiske-sveitsiske studiegruppen (HOVON) der man vektlegger de genetiske avvik sammen med respons på første induksjonskur og grad av leukemisering. ELN har de tre risikonivåene god, intermediær og dårlig, mens HOVON har de fire nivåene god, intermediær, dårlig og svært dårlig prognose.

De genetiske avvikene inv(16)(p13.1q22), t(16;16) (p13.1;q22) og t(8;21)(q22;q22) er assosiert med en relativt god prognose; omlag 80 % av disse pasientene oppnår komplett remisjon og mindre enn 35 % får residiv etter kjemoterapi alene. Residivfrekvensen ved t(8;21) og leukocyttall over 20 x 109/L på diagnosetidspunktet er imidlertid høyere. Av de molekylær-genetiske avvikene er intern tandemduplikasjon (ITD) i FLT3 genet assosiert med dårligere prognose mens mutasjon i NPM1- og biallelisk mutasjon i CEBPA-genet har også uavhengig prognostisk utsagnskraft og er assosiert med god prognose (for ytterligere informasjon, se tabell 4.5 og 4.6). Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon er vanligvis ikke aktuell hos pasienter med «gunstige» kromosomavvik av de typene som er beskrevet tidligere, fordi prognosen ved kjemoterapi alene er relativt god (17;23).

For pasienter i intermediær og ugunstig prognosegruppe skal man som hovedregel alltid overveie allogen stamcelletransplantasjon for pasienter inntil 70–75 år. Disse pasientene bør søkes til vurdering ved Norsk gruppe for allogen stamcelletransplantasjon. Nytte ved allogen stamcelletransplantasjon må alltid veies opp mot risiko for terapirelatert mortalitet Dette gjelder spesielt eldre pasienter med komorbiditet eller påviste genetiske avvik som predikerer svært dårlig overlevelse.

Tabell 4.6 viser risikogruppering slik den brukes i samarbeidsgruppen HOVON/SAKK. I tillegg til cytogenetiske og molekylærgenetiske endringer i leukemicellene er de kliniske parameterne leukocyttall og respons på første induksjonskur tatt med. I Norge er det enighet om å benytte denne prognosemodellen som grunnlag med tanke på indikasjonsstillingen for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Man benytter European Leukemia Nets klassifisering av AML-assosierte genetiske avvik sammen med HOVONS prognosemodell som grunnlag for den prognostiske vurderingen av pasienter med AML. |

Tabell 4.5 ELN klassifiseringen av molekylærgenetiske og cytogenetiske avvik med prognostisk utsagnskraft ved AML (APL er utelatt) (17)

|  |  |
| --- | --- |
| Genetisk gruppe | Avvik |
| Gunstige | t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1  inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11  Mutert NPM1 og ikke mutert FLT3-ITD eller med Flt3-ITDlavt allel ratio (definert som allel ratio <0,5\*)  Biallelisk mutert CEBPA |
| Intermediær | Mutert NPM1 og mutert FLT3-ITDhøyt allel ratio (allel ratio ≥0,5\*)  Ikke-mutert NPM1 og ingen FLT3-ITD eller med FLT3-ITDlavt allel ratio\* (ingen ugunstige cytogenetiske avvik)  t(9;11)(p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A (MLL); påvist t(9;11) er avgjørende dersom det samtidig påvises sjeldne, høy-risiko mutasjoner.  Cytogenetiske avvik ikke klassifisert som gunstige eller ugunstige |
| Ugunstige | t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214  t(v; 11q23.3); KMT2A (MLL) rearrangert  t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL  Inv(3)(q21.3q26.2) eller t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1)  -5 eller del(5q); -7 -17/abnl(17p).  Kompleks karyotype; defineres som ≥3 kromosomforandringer men ikke dersom man har t(8;21), inv(16), t(16;16) og t(9;11).  Monosomal karyotype, defineres som en enkelt monosomi (ikke tap av X eller Y) sammen med minst en tilleggs-monosomi eller et strukturelt kromosomavvik (ikke core-binding factor AML).  Ikke-mutert NPM1 med FLT3-ITDhøyt allel ratio.  Mutert RUNX1 eller ASXL når man ikke samtidig har gunstig klassifisering.  TP53 mutasjon (ofte samtidig kompleks eller monosomal karyotype). |

\* FLT3-ITD allel ratio er i ELN definret som FLT3-ITD/ FLT3-WT.

Tabell 4.6 Risikogruppering i den nederlandsk-sveitsiske samarbeidsgruppen HOVON/SAKK (APL er her utelatt) (HOVON132)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Risikogruppe | Definisjon | Forventet overlevelse 4 år hos yngre pasienter |
| Gunstig | t(8;21) eller AML1-ETO, WBC≤20 og umutert c-kit  inv(16)/t(16;16) eller CBFB-MYH11  CEBPA-biallelisk mutert+  FLT3-ITD-/NMP1+ | > 60 % |
| Intermediær | CN –X –Y, WBC≤100, CRe  t(8;21) eller AML1-ETO, pluss WBC>20 eller mutert KIT | 40 % |
| Dårlig | CN –X –Y, WBC≤100, ikke CRe  CN –X –Y, WBC>100  CA, non CBF, MK-, ingen abn3q26, EVI1- | 26 % |
| Svært dårlig | MK+  abn3q26  Non CBF, EVI1 ekspresjon  Non CBF, mutert p53  Non CBF, mutert ASXL1  Biallelisk FLT3-ITD med FLT3-ITD/FLT3wt ratio >0.6 | 3–4 % uten allo-transplantasjon |
| c-kit: stem cell factor receptor  MK+: Monosomal karyotype (dvs: ≥2 klonale monosomier, eller en monosomi + ytterligere minst et strukturelt cytogenetisk avvik)  CRe: Tidlig remisjon, dette defineres som remisjon etter én cytostatikakur  WBC: White blood cell, leukocyttall i perifert blod  CBF: Core binding factor: RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO) og CBFB-MYH11 fusjonsgener  CA: Cytogenetisk avvik  CN: Cytogenetisk normal  FLT3-ITD: Fms-like tyrosine kinase receptor 3 intern tandem duplikasjon  NPM1+: Nucleophosmin 1 – mutasjon  CEBPA+: Biallelisk CCAAT-enhancer-binding protein alpha mutasjon  EVI1: Ecotropic virus integration site 1 ekspresjon  ASXL1: Additional sex combs-like 1  wt: wild type  FLT3-ITD/FLT3wt ratio: FLT3-ITD/FLT3-ITD+FLT3wt | | |

## Generelle retningslinjer for intensiv AML terapi

Definering av behandlingsmål. Når diagnosen AML er stilt må det for alle pasienter med alder inntil omlag 80 år tas stilling til om pasienten er tjent med intensiv induksjonsbehandling. For å oppnå komplett remisjon må man gi cytostatika med så høy doseintensitet at behandlings-relaterte komplikasjoner kan bli livstruende selv ved optimal oppfølging. Terapi-relatert mortalitet er med optimal støtteterapi under 5 % ved god utvelgelse av yngre pasientene. Diagnostikk og behandling av pasienter som gis induksjonsbehandling, skal derfor alltid skje ved hematologisk seksjon på regionsykehus eller velutstyrt sentralsykehus med egen seksjon for blodsykdommer, gode blodbankressurser, forsvarlig vaktkompetanse og adekvat intensivkapasitet. Eldre pasienter har mer komorbiditet, tåler behandlingen dårligere og sykdommen responderer ofte dårligere på behandling enn hos de yngre.

Praktisk gjennomføring av intensiv AML behandling. Behandlingen fører til 2–4 ukers beinmargsaplasi med livstruende granulocytopeni og trombocytopeni. Pasientene trenger regelmessig erytrocyttransfusjoner og profylaktiske blodplatetransfusjoner for å holde platetallet over 10 x 109/L. De fleste vil trenge bredspektret intravenøs antibiotikabehandling, ofte også behandling mot mistenkt eller verifisert invasiv soppinfeksjon og total parenteral ernæring. Pasientene må derfor få lagt inn tunnelert sentralt venekateter helst før behandlingsstart.

Pasienter som ikke bør ha intensiv behandling. Hos enkelte pasienter står ikke risikoen forbundet med intensiv terapi i rimelig forhold til muligheten for å oppnå meningsfylt effekt av behandlingen. Dette kan være pasienter over 80 år eller yngre pasienter med andre alvorlige sykdommer. Man bør også være mer tilbakeholden hos eldre pasienter med AML der man av erfaring vet at man oftest ikke oppnår remisjon, for eksempel kompleks eller monosomal karyotype, AML sekundær til myelodysplastisk syndrom, kronisk myeloproliferativ neoplasi eller tidligere cytostatika/strålebehandling. Et alternativ for disse er ikke-intensiv behandling som sjelden gir komplett remisjon, men med et håp om en tidsbegrenset stabilisering og dermed akseptabel livskvalitet.

Fertilitet. Yngre pasienter kan fortsatt være fertile etter ordinær kjemoterapi. Stamcelletransplantasjon med myeloablativ forbehandling vil i de aller fleste tilfelle føre til infertilitet. For yngre pasienter og deres partnere bør man ta opp spørsmålet om nedfrysing av sæd, men dette må avveies i forhold til om det er medisinsk forsvarlig før behandling startes. Uttak, nedfrysing og bruk av nedfryst ovarialvev fra pasienter med nydiagnostisert AML eller etter oppnådd remisjon er en eksperimentell prosedyre som kan overveies hos yngre kvinner med bevart ovarialfunksjon og i komplett remisjon før myeloablativ allogen stamcelletransplantasjon.

Støttebehandling. Kvalmeprofylakse og behandling gis i tråd med vanlige retningslinjer (24). For å unngå tumorlyse-syndrom gis rikelig væske (minimum 2–3 liter i.v. hvert døgn), og allopurinol 300 mg daglig under induksjonsbehandlingen. Rasburicase er sjelden indisert ved AML, men kan overveies ved høyt blasttall i beinmarg og/eller blod.

Kontroll av remisjonsstatus. Blodtellinger og beinmargsutstryk med tanke på remisjonsstatus gjøres før start av hver konsolideringskur og før kondisjoneringen for både autolog og allogen stamcelletransplantasjon.

## Intensiv induksjonsbehandling ved ikke-APL varianter av AML

Bakgrunn. Flere randomiserte studier har vist at daunorubicin gitt i tre dager med dagsdoser 90 mg/m2 kroppsoverflate gir høyere remisjonsfrekvens og bedre langtidsoverlevelse enn dagsdoser på 45 mg/m2 når daunorubicin kombineres med cytarabin infusjon (25). Dette er vist i flere studier for pasienter opp til 65 år, mens effekten av økte daunorubicindoser er langt dårligere dokumentert for pasienter over 65 år, og en studie viste ingen sikker gevinst av økt daunorubicindose for denne aldersgruppen (26). En randomisert studie har vist ingen forskjell mellom dagsdoser 60 mg/m2 og 90 mg/m2, men disse pasientene fikk alle også neste kur som inneholdt daunorubicin 50 mg/m2 i tre dager (27). En siste og mindre studie viste heller ingen forskjell mellom daunorubicin dagsdoser på 60 mg/m2 og 80 mg/m2, men også her inkluderte man antracyclin i konsolideringen (28).

En stor randomisert studie viste likeverdige resultater for daunorubicin i dagsdoser 90 mg/m2 og idarubicin 12 mg/m2 når begge medikamentene ble gitt i tre dager kombinert med cytarabin 200 mg/m2/døgn som infusjon i 7 dager (29). En annen studie gav ingen overbevisende holdepunkter for at økning av idarubicin 12 mg/m2/dag fra tre til fire dager gav bedre resultater i kombinasjon med cytarabin for pasienter i alderen 50–70 år (30).

To større studier har undersøkt om forsinkelse av behandlingsstart påvirker prognosen. I den ene studien var mediantid fra diagnose til behandlingsstart 8 dager og man fant ingen effekt på prognosen (31), i den andre studien var mediantiden 4 dager fra diagnose til behandlingsstart og man fant en dårligere overlevelse for pasienter under 60 år ved forsinket behandlingsstart ut over 4 dager (32).

Gjennomføring av induksjonsbehandling. Det tas beinmargsaspirat på dag 14–17 etter start av behandlingen. Dersom det er over 15 % blaster i beinmargsutstryket må man gi ny cytostatikaterapi. De fleste vil i dag regne at en kur som inneholder høy/intermediær dose cytarabin er beste alternativ for pasienter som ikke går i komplett remisjon etter første induksjonskur. I en slik situasjon vil man tilrå følgende alternativer:

* HOVON-protollen: Man tar beinmargsprøve på dag 17 og deretter ukentlig inntil regenerasjon. Dersom man på dag 17 eller på et seinere tidspunkt påviser økte blaster over 15 % starter man umiddelbart andre kur (se nedenfor).
* Mayer-protokollen: Behandlingen bygger på konsolidering med høydose cytarabin. Dersom man har økte blaster i beinmarg på dag 14–17 bør man gi enten andre kur som ved HOVON-regimet (se nedenfor) eller gi kur etter FLAG-Ida (se kapitlet om resistens/tilbakefall).

Dosejustering ved lever og nyresvikt. Cytarabin i doser som benyttes ved induksjonsregimene ovenfor trenger ingen justering ved lever eller nyresvikt. Det er ingen enighet om man skal justere antracyclindoser ved nyresvikt; noen store sentre gjør ikke dette mens andre justerer basert på kreatinin ved behandlingsstart:

|  |  |
| --- | --- |
| Anthracyclin  S-kreatinin (mmol/L) | % dose |
| Normal kreatinin | 100 % dose |
| <250 | 75 % dose |
| >250 | 50 % dose |

Ved påvirket leverfunksjon bør man vurdere å dosejustere anthracyclin etter følgende retningslinjer basert på bilirubinverdi ved behandlingsstart:

|  |  |
| --- | --- |
| S-Bilirubin (mmol/L)  Anthracyclin | % dose |
| Normal bilirubin | 100 % |
| <50 | 75 % |
| >50 | 50 % |

Det må understrekes at flere HOVON studier har hatt som et krav at estimert GFR skal være over 60 for at pasientene skulle kunne inkluderes.

|  |
| --- |
| Akutt udifferensiert leukemi (AUL) og mixed phenotype acute leukemia (MPAL) bør sannsynligvis ha induksjonsbehandling som beskrevet i kapittel 5 om ALL (20;21) |

Inklusjon av et tredje medikament i induksjonsbehandlingen?

Midostaurin kan bli aktuelt å vurdere som et tredje medikament i induksjonsbehandlingen hos pasienter med Flt3-ITD og som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon; medikamentet bør i så fall brukes som del av et helhetlig behandlingsopplegg (33). Gemtuzumab kan også bli aktuelt spesielt for pasienter med CD33+ AML celler og lav eller intermediær risiko der man vet at stamcelletransplantasjon ikke vil være aktuelt i første remisjon (34).

|  |
| --- |
| Anbefaling  Man tilrår følgende for intensiv induksjonsbehandling:   * Ved induksjonsbehandling hos pasienter opp til 65 år skal gis daunorubicin ≥60 mg/m2/d. Anbefalingen er daunorubicin 90 mg/m2 daglig i 3 dager eller idarubicin 12 mg/m2 daglig i 3 dager, begge kombinert med cytarabin 200 mg/m2 kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn. * Induksjonsbehandling hos pasienter i alderen 66–80 år etter individuell vurdering er daunorubicin 60 mg/m2/dag i 3 dager og cytarabin 200 mg/m2/dag i 7 døgn. * Induksjonsbehandling bør startes så snart som mulig og senest 5 døgn etter at leukemi-diagnosen er stilt. |

## Konsoliderende AML terapi etter oppnådd komplett remisjon

Generelle retningslinjer. Man bør så langt mulig velge et helhetlig regime med veldokumen­tert effekt og toksisitet og ikke en individuell sammensetning av enkeltkurer. Man bør prøve å gjennomføre behandlingen i tråd med det originale regimet. Begrunnede individuelle tilpas­ninger kan likevel bli nødvendige spesielt hos eldre pasienter samt pasienter med tilbakefall uten mulighet for kurasjon (se eget kapittel). Pasienter opp til 70–75 år skal vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon, og det er viktig at man velger et regime der de prognostiske parametrene er best mulig dokumentert og utprøvd i en pasientgruppe som er relevant for den enkelte pasient. Bruk av MRD undersøkelser blir drøftet i et eget kapittel; prøver tas før induksjon og etter andre kur.

Alder under 65 år – konsolidering etter HOVON kontrollarm. Man viser til tabell 4.5 og 4.6 for risikostratifisering. Pasienter som tilhører gruppen med relativt gunstig prognose er vanligvis ikke kandidater for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon. Pasienter som er kandidater for allotransplantasjon og har donor bør transplanteres så raskt som mulig etter oppnådd full remisjon (17). Dette bør skje slik at pasienten slipper å få mer enn 1–2 konsoliderende cytostatikakurer for å unngå at toksiske effekter bygger på seg (17).

Første kur HOVON regime:

Induksjon 1: Idarubicin kombinert med cytarabin, se avsnitt om induksjonsterapi.

Andre kur HOVON regime:

Konsolidering 1/Induksjon 2 (ad modum HOVON 102) gis med:

Amsakrin 120 mg/m2 dag 4–6

Cytarabin 1 g/m2 x 2 dag 1–6 (totalt 12 doser over 6 påfølgende dager)

Konsolidering 1/Induksjon 2 (ad modum HOVON 132) gis alternativt som:

Daunorubicin 60 mg/m2 dag 1, dag 3, dag 5

Cytarabin 1 g/m2 x 2 dag 1–6 (totalt 12 doser over 6 påfølgende dager).

Andre kur gis så snart som mulig hvis det er mer enn 15 % blaster i beinmargsutstryk på dag 17 etter start av induksjonsbehandling. Samme kur gis også ved blasttall under 15 %, men da gis kuren først etter hematopoietisk regenerasjon med platetall >100 x 109/L og nøytrofile >1.0 x 109/L.

Andre kur etterfølges av G-CSF som stamcellemobilisering før høsting og kryopreservering av stamcellegraft med unntak av pasienter som man allerede vet skal til allotransplantasjon i første remisjon.

I samsvar med HOVON 132 skal alle pasienter som ikke er i god prognosegruppe eller som ikke er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon konsolideres med høydose-behandling med autolog stamcellestøtte (HMAS)-behandling dersom dette lar seg gjennomføre (35). Pasienter i god prognosegruppe får konsoliderende behandling med kur 3 som inneholder mitoksantron og etoposid (se neste avsnitt).

Tredje kur HOVON regime (for prognosevurdering se tabell 4.5 og 4.6).

Basert på en prognostisk vurdering må man ta stilling til om pasienten skal ha en konvensjonell intensiv cytostatikakur, autolog stamcelletransplantasjon eller allotransplantasjon.

Gruppen med god prognose

* HMAS-behandling, kondisjonering med busulfan og cyklofosfamid.
* Dersom ikke HMAS er mulig gir man kombinasjonskur med mitoksantron 10 mg/m2/dag for dag 1–5 og etoposid 100 mg/m2/dag for dag 1–5.

Gruppene med intermediær, dårlig og svært dårlig prognose

* Allogen stamcelletransplantasjon med familie- eller ubeslektet giver anbefales så sant mulig (se eget kapittel om allotransplantasjon).
* Dersom ikke allotransplantasjon gir man HMAS-behandling (se avsnitt ovenfor).
* Dersom heller ikke HMAS er mulig gir man som en tredje kur mitoksantron + etoposid slik som det er beskrevet ovenfor for pasienter med god prognose.

Alder til og med 60 år – konsolidering etter Mayer-protokollen med høydose cytarabin i gjentatte kurer.

Dette regimet bygger på Mayer et al. sin studie der man benyttet induksjonskur basert på daunorubicin pluss cytarabin og med gjentatte kurer med høydose cytarabin (HDAC, 3 g/m2/dose) som konsolidering (36). Basert på risikofaktorer for alvorlig nevrologisk toksisitet beskrevet i den kliniske studien gis denne behandlingen bare til pasienter i første remisjon som samtidig ikke er eldre enn 60 år, har kreatinin under 105 μmol/L og alkalisk fosfatase under 3 ganger øvre normalgrense:

Høydosert cytarabin (HDAC) 3 g/m4 x 2 gitt i.v. over 3 timer dag 1, dag 3 og dag 5, i gjentatte kurer med omlag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer totalt (36;37)

Ved nyresvikt gjøres dosereduksjon av cytarabin til 1–1,5 g/m2. Dette regimet gir en 4 års residivfri overlevelse på 40–45 %, behandlingen er best dokumentert hos pasientene med gunstig og til dels intermediær risikogruppe (se tabell 4.5 og 4.6). Det må gis profylakse mot keratitt med dexametason øyendråper under og to dager etter avsluttet behandlingen. Når man følger retningslinjene er cerebellar toksisitet sjelden Imidlertid vil cerebellar toksisitet ofte være irreversibel og kuren må ved tegn på nevrotoksisitet avbrytes umiddelbart. Før hver kur gjøres blodtellinger, samt blod- og beinmargsutstryk for å sikre fortsatt remisjon.

Det er ikke et absolutt krav å gjennomføre 4 kurer; antall kurer og doseintensitet vurderes ut fra toksisitet etter tidligere kurer. Noen grupper hevder at 1–2 kurer med HDAC er tilstrekkelig. Andre mener at cytarabin doser på 2–3 g/m2 gir for høy toksisitet og at en intermediær dose cytarabin (IDAC) på 1 g/m2 er tilstrekkelig, men de studiene som ligger til grunn for det siste synspunktet benyttet cytarabin kombinert med andre cytostatika og ikke monoterapi. De norske erfaringene med HDAC regimet er gode (37) og det er derfor rimelig fortsatt å anbefale dette.

Alder over 60–65 år – konsolidering med en kur intermediær cytarabin. Verdien av konsoliderende behandling hos denne pasientgruppen er omdiskutert. Gevinsten er i beste fall marginal. Hver enkelt eldre pasient må vurderes individuelt også under konsoliderende behandling som må avpasses etter pasientens respons og etter den toksisitet man har sett under induksjonsbehandlingen, og eventuelle toksiske skader som opptrer senere. Man bør unngå flere kurer ved alvorlig toksisitet.

Med utgangspunkt i studien HOVON-SAKK-AML 103 (HOVON103) for pasienter over 65 år kan man benytte studiens standard-arm for konsolidering med kun en enkelt kur med intermediær dose cytarabin (26):

Cytarabin 1 g/m2 som infusjon over 6 timer, 2 ganger daglig i 6 påfølgende dager (dag 1–6, totalt 12 doser.

Denne konsolideringskuren gis på bakgrunn av respons-evaluering på dag 17 etter start av induksjonskur. Ved tegn til persisterende sykdom (>15 % blaster) på dette tidspunktet gis IDAC-kuren umiddelbart. Beinmargsundersøkelse gjentas ukentlig og ved fortsatt lave blast-tall venter man med denne IDAC-kuren inntil man har oppnådd regenerasjon av perifere blodverdier. Denne IDAC-kuren må gis seinest 8 uker etter start av induksjonskuren.

Alder over 65–70 år – konsolidering med inntil 7 lavdose-kurer. Man benytter et regime med inntil 7 kurer med mer lavdosert kjemoterapi; denne behandlingen har vist overlevelsesgevinst i en randomisert undersøkelse sammenlignet med mer intensiv behandling (38).

Behandlingen må imidlertid avpasses etter respons og toksisitet.

Behandlingen består av inntil 7 kurer med daunorubicin og cytarabin gitt hver 4. uke:

Dag 1 Daunorubicin 45 mg/m2 intravenøst

Dag 1–5 Cytarabin 60 mg/m2 som subkutan 12 timers infusjon på pumpe

Kuren kan gis poliklinisk. Antibiotika, transfusjoner og sykehusinnleggelse kan bli nødvendig, men behovet er mindre enn ved vanlig aplasibehandling (38).

|  |
| --- |
| Pasienter i første remisjon tilbys konsolidering i samsvar med ett av følgende anbefalte regimer:   * Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos pasienter opp til 70–75 år. * Pasienter inntil 65 år kan behandles i samsvar med HOVON-SAKK protokoll som hos noen pasienter vil inkludere autolog stamcelletransplantasjon. * Alternativt kan pasienter inntil 60 år behandles med høydose cytarabin 3 g/m2 to ganger daglig dag 1, dag 3 og dag 5 i gjentatte kurer med om lag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer. * Alternativt kan pasienter over 60–65 år tilbys et regime med enten (i) en konsolideringskur basert på cytarabin intermediær dose; eller (ii) gjentatte kurer med lavdosert daunorubicin og subkutan cytarabin. |

## Allogen stamcelletransplantasjon

Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon er aktuelt for pasienter som har minst 35–40 % risiko for tilbakefall uten transplantasjon. Det betyr at pasienter med relativt gunstig prognose vanligvis ikke er kandidater for allotransplantasjon i første remisjon mens pasienter i intermediær og alvorlig prognosegruppe bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon. I de tilfellene det er aktuelt med transplantasjon bør dette planlegges snarest mulig etter indusert remisjon slik at pasienten slipper å få mer enn 1–2 konsoliderende cytostatikakurer for å unngå en stadig påbygging av behandlings-indusert toksisitet som kan øke risikoen ved transplantasjon og i verste fall umuliggjøre transplantasjon (17;23).

Allogen stamcelletransplantasjon har i utgangspunktet en risiko for transplantasjons-relatert mortalitet (TRM) på 15–20 % i første remisjon selv hos yngre pasienter. Det er gode holdepunkter for at man ved bruk av meget godt matchet ubeslektet giver (såkalt 10/10 match) oppnår like gode resultater som med bruk av HLA-identisk familiegiver. Til pasienter over 40 år og for yngre pasienter med høy komorbiditet brukes ofte doseredusert forbehandling, såkalte RIC (Reduced Intensity Conditioning) eller non-myeloablative transplantasjoner, som gir lavere risiko for mortalitet. Det er utarbeidet score-systemer (HCT-CI, EBMT og en egen RIC score) som vektlegger komorbiditet, alder og type donor for å predikere risikoen for TRM (se Vedlegg 1–3). Komorbiditetsvurderingen tar sikte på å avklare risiko for TRM, dvs. risikoen for å dø av komplikasjoner relatert til selve prosedyren. De to årsaksgruppene som bidrar til dette er (i) faktorer som er relatert til pasientens generelle helsetilstand og (ii) transplantasjons-relaterte faktorer inkludert sykdomsstadium og -varighet, alder og valg av donor. For å vurdere disse kan man bruke henholdsvis HCT-Comorbidity Index (HCT-CI) (39) og EBMT score (40). Allotransplantasjon benyttes når man vurderer den økte muligheten for residivfri overlevelse ved allotransplantasjon å være større enn risikoen for TRM, men samtidig må man også ta hensyn til muligheten for langtidskomplikasjoner, spesielt kronisk GVHD (41;42).

Pasienter med intermediær risiko for residiv, med lav komorbiditetsindeks og med lav risiko for transplantasjonsrelatert død kan også være transplantasjonskandidater. Pasienter som har egnet familiegiver og likevel ikke transplanteres i første remisjon, kan være kandidater for allogen stamcelletransplantasjon ved begynnende residiv og bør derfor følges nøye mens de er i første remisjon.

## Minimal restsykdom (MRD, Minimal Residual Disease)

Minimal restsykdom (Minimal residual disease, MRD) kan måles med ulike metoder, blant annet væskestrømcytometrisk immunfenotyping eller molekylærgenetiske metoder/kvantitativ revers transkriptase PCR (qRT-PCR). Undersøkelsene kan gjøres både i beinmarg og perifert blod. Bruk av flowcytometri ved diagnosetidspunktet kan påvise en såkalt leukemiassosiert fenotype hos ca. 90 % som kan følges videre med en sensitivitet på 10–3 eller bedre. Ved qRT-PCR følges molekylær-genetiske avvik, f.eks. mutert NPM1 eller ulike translokasjoner.

I to store kliniske studier brukte man MRD analyse basert på påvisning av mutert NPM1 etter andre cytostatikakur; i den ene undersøkelsen brukte man ikke påvisbar MRD i beinmarg etter 2 kurer mens den andre brukte minst 4-log reduksjon i perifert blod av transkripter sammen­lignet med diagnosetidspunkt for å gruppere pasientene (43;44). Begge undersøkel­sene viste at pasienter med restsykdom hadde en betydelig større risiko for tilbakefall enn pasienter uten restsykdom; pasienter uten restsykdom hadde tilbakefallsrisiko på 30–40 % og en samlet langtidsoverlevelse på 75–85 % mens tilsvarende tall for pasienter med restsykdom var for tilbakefall 60–80 % og langtidsoverlevelse 35–40 %. Væskestrømcytometrisk påvisning av MRD er undersøkt i prospektive studier, bla HOVON/SAKK AML 42A studien (HOVON 42A) der MRD ble vist å ha uavhengig prognostisk betydning (45).

Det er vanskelig å gi sterke anbefalinger for bruken av MRD undersøkelser så lenge man ikke har resultater fra flere prospektive undersøkelser. Resultatene er likevel så overbevisende at dersom MRD diagnostikk er tilgjengelig bør man sikre prøver før start av behandling, og det bør gjøres MRD undersøkelse etter andre cytostatikakur. Det understrekes at man bare kan benytte standardisert metodikk utviklet spesielt for MRD analyser, og tolkningen av svarene må skje i nært samråd med laboratoriet som tilbyr diagnostikken. Vektleggingen av resultatet bør individualiseres, med det kan være nyttig å ha MRD resultater som en del av beslutnings­grunnlaget når man skal avgjøre spørsmålet om allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter med god og intermediær prognose (jfr. tabell 4.5 og 4.6). Stigende verdier i målinger etter avsluttet terapi kan eventuelt være en tidlig indikasjon på senere residiv.

Pasienter med normal karyotype med isolert påvist NPM1 mutasjon har tidligere vært klassifisert i god prognosegruppe. Nylige studier tyder imidlertid på at pasienter der man etter andre kur kan påvise NPM1 har betydelig risiko for residiv (se ovenfor), og de bør derfor vurderes for allogen stamcelletransplantasjon. Hos pasienter med NPM1 som eneste påviste avvik bør man derfor gjøre MRD analyse.

## Spesielle situasjoner

AML i svangerskapet

AML i svangerskap skal behandles ved regionsykehus; pasientene krever en individuell vurdering og et tverrfaglig samarbeid mellom fødselslege, nyfødtmedisiner og spesialist i blodsykdommer med spesiell erfaring i AML behandling. Man må ta hensyn til om pasienten har førstegangs-diagnose eller residiv av AML. I første trimester er svangerskapsavbrudd ofte blitt anbefalt. Intensiv AML behandling i andre trimester har økt risiko for komplikasjoner, men det er av flere beskrevet vellykket gjennomføring av AML terapi i denne delen av svangerskapet. I siste del av svangerskapet blir det en individuell avveining av behov for leukemiterapi opp mot mulighet for trygg forløsning (46;47).

Isolert myeloid sarkom

Dette er en sjelden manifestasjon som kan forekomme både primært eller som isolert tilbakefall også etter allogen stamcelle-transplantasjon. Man bør tilstrebe diagnostikk og behandling i samsvar med de retningslinjer som gis for ordinær AML behandling; dette gjelder både ved primær diagnose og tilbakefall som isolert sarkom ved allotransplantasjon. Effekten av strålebehandling er dårlig undersøkt; man kan etter individuell vurdering eventuelt gi stråleterapi mot området for primærtumor spesielt om man har en restlesjon (48;49).

CNS profylakse og CNS sykdom

CNS sykdom er sjelden og rutinemessig spinalvæske-diagnostikk anbefales ikke. Risikofaktorer for CNS affeksjon er hyperleukocytose, visse cytogenetiske avvik som inv(16) og kromosom 11 avvik, monocytoid differensiering og yngre pasienter. Ved klinisk mistanke om CNS affeksjon ved nyoppdaget AML gjøres cerebral CT eller MR og en diagnostisk spinalpunksjon etter start av behandling når pasienten ikke lengre har sirkulerende blaster. Det bør gjøres både cytologisk og væskestrømcytometrisk undersøkelse.

Det anbefales ikke rutinemessig CNS profylakse, men det kan være grunnlag for individuell vurdering hos enkeltpasienter med risikofaktorer dersom disse ikke konsolideres med høy eller intermediær dose cytarabin. Ved påvist CNS sykdom anbefaler man følgende (50):

* Intratekal cytarabin 40–50 mg gis ved lumbalpunksjon to til tre ganger i uken inntil normal spinalvæske i to påfølgende prøver ved både cytologisk og væskestrømcytometrisk under­søkelse. Etter normalisering av spinalvæsken gis ytterligere 3 injeksjoner med samme dose.
* Dersom manglende effekt etter 2 uker vurderes overgang til trippel intratekal behandling med metotrexat 12 mg og dexamethason 4 mg i tillegg til cytarabin.
* Hvis behandlingsintensjonen er kurativ kan man vurdere å avslutte med CNS-bestråling (24 Gy mot hjerne, 18 Gy mot medulla) dersom man ikke planlegger allostamcelletransplantasjon og kondisjonering med helkroppsbestråling.

Hyperleukocytose og leukostase

Hyperleukocytose blir vanligvis definert som AML blaster i blod over 50 eller 100 x 109/L (51). Leukostase defineres som kliniske symptomer på grunn av hyperleukocytose, det forekommer vanligvis først ved leukocytter over 50–100 x 109/L men kan unntaksvis ses ved lavere verdier. Dersom man har pasienter med (i) markert redusert allmenntilstand, (ii) dyspne i hvile, (iii) nevrologiske forstyrrelser i form av synsreduksjon/lesevansker, konfusjon, delir, somnolens eller hjerneblødning, eller (iv) organsymptomer forenlig med vaskulær okklusjon (f.eks. priapisme, myokardinfarkt) og disse symptomene ikke har noen annen forklaring, må man regne at dette skyldes leukostase. Hyperleukocytose behandles etter følgende retningslinjer (evidensgrad D):

* Pasienter som planlegges å få intensiv induksjonsbehandling skal starte med denne behandlingen samme dag etter at nødvendig diagnostikk er sikret.
* Pasienter som ikke skal ha intensiv induksjonsbehandling starter straks med lavdose cytarabin subkutant.
* Pasienter med sannsynlig symptomgivende leukostase slik det er beskrevet ovenfor får leukaferese så sant ingen kontraindikasjoner.
* Leukaferese skal ikke benyttes ved APL fordi det kan forverre koagulopati.
* Man er tilbakeholden med blodtransfusjon ved hyperleukocytose/leukostase.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Anbefalinger ved disse spesielle situasjonene:   * Ved AML i svangerskapet skal behandling skje ved Regionsykehus. * Ekstramedullær sykdom diagnostiseres og behandles i samsvar med generelle retningslinjer for AML behandling. * CNS affeksjon: Man gir ikke rutinemessig profylakse, behandling skjer ved intratekal cytostatika; initialt cytarabin monoterapi og ved utilfredsstillende respons kombinasjonsbehandling. * Hyperleukocytose: Intensiv induksjonsbehandling startes snarest mulig, leukaferese kan vurderes men kun dersom man har symptomgivende leukostase. Hos pasienter som ikke skal ha intensiv kjemoterapi benyttes subcutan cytarabin som blastreduserende behandling. |

## Behandling av primært refraktær og tilbakefall av AML

Høydose cytostatikaterapi ved primært refraktær sykdom. Omlag 20–35 % av pasienter under 65 år oppnår ikke komplett remisjon på første induksjonskur. Disse pasientene bør som andre induksjonskur ha en kombinasjonsterapi som inkluderer intermediær dose cytarabin (det vil si Flag-Ida eller MEC). Pasienter som trenger to induksjonskurer for å nå remisjon har en dårligere prognose.

Primært refraktær sykdom defineres som ikke oppnådd komplett remisjon etter to intensive induksjonskurer. Ut fra en individuell vurdering av den enkelte pasient må man da avgjøre om man skal forsøke videre å oppnå komplett remisjon. Det er ikke allmenn enighet om hvilket terapiregime som er best i en slik situasjon. I praksis vil det i aldersgruppen under 65–70 år som oftest bli aktuelt å forsøke å indusere remisjon, men da med et annet regime enn cytarabin-anthracyklin. Følgende alternativer kan være aktuelle (17;52;53;54;55;56):

Regime 1: 5 dagers MAE kur (M5A5E5)

Amsakrin 150 mg/m2 kroppsoverflate gitt daglig i 5 dager på dag 1–5

Cytarabin 200 mg/m2/døgn som kontinuerlig døgninfusjon, dag 1–5

Etoposid 110 mg/m2/dag, gitt daglig dag 1–5.

Regime 2: MEC

Mitoxantron 8 mg/m2 gitt daglig, dag 1–5

Etoposid 100 mg/m2 gitt daglig, dag 1–5

Cytarabine 1000 mg/m2 gitt daglig, dag 1–5

Dexametason øyendråper daglig som keratitt-profylakse t.o.m. dag 5.

Regime 3: FLAG-Ida

Fludarabin 30 mg/m2 daglig, dag 1–5

Cytarabin 2000 mg/m2 daglig, dag 1–5

G-CSF 300 µg/m2 daglig, dag 0–6

Idarubicin 12 mg/m2 daglig dag 1–3

Dexametason øyendråper daglig som keratitt-profylakse t.o.m. dag 5.

Disse pasientene har høy risiko for residiv; i praksis vil den eneste behandling som gir realistisk håp om helbredelse være allogen stamcelletransplantasjon. Det er viktig å komme raskt i gang med familietyping, eventuelt søk etter ubeslektet giver, fordi transplantasjon bør skje så raskt som mulig etter oppnådd remisjon.

Allogen stamcelletransplantasjon uten oppnådd første remisjon

Pasienter med primært refraktær sykdom kan vurderes for allotransplantasjon uten å ha oppnådd komplett remisjon (57;58;59). Transplantasjon bør i så fall skje etter totalt 2–3 forsøk på remisjonsinduksjon, og avgjørelsen må baseres på en individuell vurdering av den enkelte pasient der man blant annet vektlegger komorbiditet, alder og tidspunkt i gjenvekst av leukemiceller.

Residiv under pågående konsolideringsterapi. Pasienter som får residiv under pågående konsolideringsbehandling eller i løpet av få måneder etter at denne er avsluttet, har svært dårlig prognose. Man oppnår sjelden ny remisjon, og en eventuell remisjon blir kortvarig. Dersom man i samråd med pasienten vil forsøke å indusere remisjon er regimene M5A5E5, MEC eller FLAG-Ida aktuelle å bruke dersom de ikke er gitt tidligere. Palliativ behandling med transfusjoner, antibiotika ved infeksjoner, og lav-toksiske cytostatika-kombinasjoner med sikte på å bremse sykdommen er ofte det beste alternativet. Ved oppnådd remisjon er allogen stamcelletransplantasjon den eneste behandling som kan gi realistisk håp om helbredelse. Dersom man velger å forsøke å indusere remisjon, må man raskt starte prioritert søk etter ubeslektet giver hos pasienter som ikke har familiegiver.

Residiv etter avsluttet konsolideringsbehandling. Ved residiv som oppstår mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling kan man prøve det opprinnelige induksjonsregimet med anthracyklin og cytarabin dersom dette er forsvarlig i forhold til maksimaldose av anthracyklin og risiko for kardiotoksisitet. Alternativet kan ved slik risiko være M5A5E5 (se ovenfor). Pasienter som får residiv i løpet av de første 9 måneder etter avsluttet behandling vil sjelden oppnå remisjon på det opprinnelige induksjonsregimet, og man kan da velge ett regimene som er nevnt under primært refraktær sykdom hvis de ikke er gitt tidligere. Allogen stamcelletransplantasjon er eneste realistiske mulighet for kurasjon (17;60).

Residiv etter allogen stamcelletransplantasjon. Pasienter med residiv etter allogen stamcelle­transplantasjon har en alvorlig prognose. Behandling i denne situasjonen er avhengig av tid fra transplantasjonen til residiv og om pasienten har manifest GVDH. For noen pasienter med remisjon minst 6–12 måneder etter transplantasjon og hvor det er fravær av GVHD kan man vurdere ny transplantasjon hvis man oppnår komplett hematologisk remisjon etter ny induk­sjonsbehandling (61). For pasienter med komorbiditet, kortere remisjonsvarighet etter transplantasjon eller som ikke er i remisjon kan donor-lymfocytt infusjoner (DLI) være et alternativ hvis pasienten ikke har GVHD. DLI kan enten gis alene, etter induksjonsbehandling eller eventuelt kombinert med azacitidin (62;63). Man vil som regel også samtid forsøke reduksjon/seponering av eventuell immunosuppresjon. En pågående klinisk studie (64) baserer seg på erfaringene fra en større retrospektiv studie (62) og man gir i denne studien azacitidin enten som 100 mg/m2 i 5 dager eller 75 mg/m2 i 7 dager med 28 dagers intervall. Denne behandlingen kan kombineres med DLI og i studien gis dette direkte i etter­kant av tredje, femte og syvende azacitidinkur. Studiene har vist at omlag 20 % av pasientene oppnår hematologisk remisjon, men 2-års overlevelse er kun 10–15 %. Kortere overlevelse synes assosiert med tidlig tilbakefall (<6 måneder fra transplantasjonen) og høy prosent AML-blaster i beinmargen. Når DLI gis sammen med azacitidin administreres DLI etter andre behandlingsperiode med azacitidin; DLI infusjonen gis da 48 timer etter siste dose azacitidin.

For pasienter som opplever residiv etter langvarig remisjon, men som ikke er aktuelle for retransplantasjon eller DLI, kan ny induksjonskur vurderes etter de samme retningslinjer som for andre residivpasienter (se ovenfor) Disse pasienten vil ikke kunne kureres og intensjonen vil være å forsøke å oppnå en ny langvarig remisjon.

Behandling av residiv hos pasienter over 65–70 år. Intensiv kjemoterapi vil her ofte ha liten effekt og ofte vil pasienten være best tjent med ikke-intensiv eller palliativ behandling som sikrer best mulig livskvalitet nærmest mulig eller i hjemmet. Unntak kan være pasienter som har vært i remisjon lenger enn ett år, som er i god allmenntilstand uten komorbiditet, og som selv sterkt ønsker forsøk på å indusere ny remisjon etter nøye og nøktern informasjon. Man bør da spesielt vurdere å bruke regimer uten anthracycliner (se ovenfor).

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Anbefalinger for behandling av primært refraktær sykdom og residiv av AML opp til 65–70 år:   * Alternativer for behandling av residiv under pågående behandling eller innen 9–12 måneder etter avsluttet behandling:   1. Induksjonsbehandling med alternativt kombinasjonsregime av cytostatika.   2. Alternativt allogen stamcelletransplantasjon uten at man har oppnådd komplett remisjon.   3. Allogen stamcelletransplantasjon som konsolidering etter oppnådd remisjon.   4. Palliativ behandling. * Residiv mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling   1. Induksjonsbehandling med anthracyklin/cytarabin.   2. Allogen SCT som konsolidering ved oppnådd remisjon.   3. Alternativt vurdere allogen stamcelletransplantasjon uten oppnådd remisjon. * Palliativ behandling. |

## Sykdomsstabiliserende og palliativ behandling av AML

AML-rettet terapi. Ikke-intensiv behandling er ofte det beste alternativ til eldre pasienter og pasienter som forventes ikke å tåle intensiv behandling, dvs. har en uakseptabelt høy risiko for behandlingsrelatert mortalitet. Med denne type behandling er muligheten for å oppnå remisjon liten, men man kan oppnå en bedret overlevelse. Demetylerende behandling med Azacitidin er i flere studier vist å være minst likeverdige med beste alternative terapi (primært lavdose cytarabin, LDAC) hos eldre pasienter (65;66;67;68;69), spesielt pasienter med høyrisiko cytogenetikk eller multilineær dysplasi i henhold til WHO klassifikasjon har bedre overlevelse med denne type behandling enn med lavdose cytarabin (66).

Azacitidin (75 mg/m2/dag sc., daglig i 7 dager dag 1–7, sykluslengde 28 dager) regnes som førstevalg i forhold til lavdose cytarabin spesielt ved hvite i perifert blod ≤15 x 109/L, høyrisiko cytogenetikk eller multilineær dysplasi forhold til WHO-klassifiseringen (66).

Decitabine (20 mg/m2/dag, daglig i 10 påfølgende dager dag 1–10, sykluslengde 28 dager) viste i en studie å ha en stabiliserende effekt spesielt hos pasienter med høyrisiko karyotype og hos pasienter med TP53 mutasjon; denne behandlingen kan derfor være et alternativ for denne pasientgruppen (70).

Lavdose cytarabin gir inntil 20 % komplett remisjon, men forventet 1-års overlevelse ligger bare på omlag 25 % og 8 ukers overlevelse er 60 %. Behandlingen må regnes å være uten effekt hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk. Behandlingen tolereres oftest bra og kan gis poliklinisk. Det kan være hensiktsmessig at pasientene utstyres med tunnelert sentralt venekateter pga. muligheten for alvorlig infeksjon i aplasifasen med behov for i.v. væske, antibiotika og transfusjon.

Subkutane injeksjoner med lavdosert cytarabin (LDAC), 20 mg x 2 sc. daglig i 10 dager, eventuelt gjentatt hver 4–6 uke (evidensgrad A) (65).

Ved svikt av azacitidin kan noen pasienter ha nytte av decitabine; de publiserte erfaringene er imidlertid at de fleste pasienter får ingen respons, rapporterte responser i litteraturen er ofte kortvarige og tvilsomme, og alvorlige bivirkninger er relativt hyppige (71).

Understøttende/palliativ behandling alene. En del av pasientene vil ut fra en helhetlig vurdering ikke være aktuelle for verken intensiv eller non-intensiv behandling. Forventet levetid vil være kort. Pasientene bør kunne tilbringe mest mulig tid hjemme, delvis følges av fastlege/hjemmebaserte tjenester, og få behandling poliklinisk med blodprodukter og antibiotika.

Kliniske studier har vist at lavdose cytarabin, hydroxyurea eller 6-merkaptopurin kombinert med valproat og ATRA kan gi en stabilisering av sykdom vurdert etter MDS kriteriene med stigning spesielt av trombocytter også hos pasienter med høyrisiko sykdom etter konvensjonelle kriterier. Behandlingen gir lite bivirkninger og kan følges poliklinisk, den kan derfor være et supplement til annen palliativ terapi (72;73).

Almenntilstanden blir gjerne gradvis dårligere og det er behandlende leges ansvar å avslutte den palliative behandling. Dette må imidlertid gjøres i samråd med annet involvert helsepersonell og med pasient og pårørende.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi:  Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdom-stabiliserende terapi; azacitidin bør foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilineær dysplasi. Decitabine er et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon. |

## Klassifikasjon, fiagnostikk og prognosevurdering ved akutt promyelocytleukemi (APL)

Introduksjon. Akutt promyelocyttleukemi (APL) skiller seg fra andre leukemier ved uttalt blødningstendens som ubehandlet innen kort tid fører til fatal lunge eller hjerneblødning. Tidlig behandling med all-trans-retin syre (ATRA) og/eller arsenikk (arsentrioxid, ATO) reverserer koagulopatien, og langtidsoverlevelsen er over 80 %. Rask identifisering og umiddelbar behandling er avgjørende for å redusere tidlig mortalitet og dermed sikre god langtidsoverlevelse. Lavt platetall og blødningstendens er IKKE kontraindikasjon mot benmargsaspirasjon.

Hos de aller fleste pasienter med APL påvises translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2) som medfører fusjon av vitamin A reseptor genet (RARA) med promyelocytic-leukemia-protein genet (PML). I WHO 2016 klassifikasjonen er leukemi med denne translokasjonen definert som en egen identitet; APL med translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2);PML-RARA. Hos noen pasienter vil man ikke kunne påvise translokasjonen, men kun påvise fusjonsgenet PML-RARA. RARA kan imidlertid ha andre translokasjonspartner enn PML, for eksempel t(11;17) PZLF-RARA, t(5;17) NPM1-RARA eller t(17;17) STAT5b-RARA. Disse leukemiene har ofte et lignende klinisk og cytomorfologisk bilde som ved APL med PML-RARA, men effekten av ATO/ATRA er avhengig av RARA’s translokasjonspartner og behandling for disse variantene vil ikke bli nærmere omtalt i dette kapittelet.

APL utgjør omlag 5 % av alle akutte leukemiene, forekomsten av APL er lik i alle aldersgrupper og 5–20 % av APL-tilfellene er sekundære til tidligere cellegift eller strålebehandling. Pasienter med APL beholder sin gode prognose uavhengig av alder og om tilstanden er sekundær.

Den umiddelbare diagnostiske tilnærming. Behandling med ATRA skal startes umiddelbart ved klinisk mistanke, denne behandlingen skal fortsette inntil svar på genetisk diagnostikk har avkreftet diagnosen (ikke påvist translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2) eller PML-RARA fusjonsproteinet). Undersøkelse med tanke på DIC skal gjøres umiddelbart (INR, APTT, fibrinogen, D-dimer, antitrombin) i tillegg til vanlige blodtellinger og blodutstryk. Typiske funn er hud- og slimhinneblødninger, betydelig trombocytopeni, økt d-dimer, nedsatt antitrombin og lavt fibrinogen. Normale verdier og fravær av blødinger utelukker imidlertid ikke APL.

Morfologisk diagnostikk. Omlag 75 % av pasientene har hypergranulær APL, svarende til tidligere FAB M3. Rikelig med blaster og promyelocytter med Auerstaver i benmarg forekommer hos de fleste men ikke alle pasientene. Auerstaver hos pasienter med hypergranulær APL er ofte større og mer tallrike enn ved andre former for akutt leukemi. Omlag 25 % av pasientene har imidlertid en hypogranulær variant av APL (svarende til tidligere FAB M3var). Denne siste varianten har ofte ikke leukocytose, den er ofte vanskelig eller umulig å skille fra andre former for akutt leukemi basert på morfologi alene, men kan enkelte ganger ha karakteriske bilobære eller hjerteformete kjerner og eventuelt små blå granula i cytoplasma.

Væskestrømcytometri. Ved væskestrømcytometri finner man ofte karakteristiske trekk i forward/sidescatter. Den typiske immunfenotypen for blaster/promyelocytter er CD33+, CD34-, CD11b-/svak, HLA-DR- og CD117svak/ negativ; ingen av disse funnene ved væskestrømcytometri er imidlertid spesifikke eller sensitive nok til å utelukke APL, Den kliniske mistanken skal derfor være avgjørende for om man starter behandling med ATRA i påvente av endelig diagnostisk avklaring.

Cytogenetisk og molekylærgenetisk diagnostikk. Diagnosen APL verifiseres ved å påvise den spesifikke translokasjonen eller fusjonsgenet ved konvensjonell karyotyping, FISH eller PCR baserte analyser. Hvis laboratorium gjøres oppmerksom på problemstillingen vil svar på enten FISH eller PCR analyser foreligger som regel innen 2 dager. Gullstandard er påvisning av PML-RARA med revers transkriptase PCR (RT-PCR) og dette skal alltid utføres ved diagnose. RT-PCR analysen ved de forskjellige laboratoriene er optimalisert for et spesifikk antikoagulans i prøvene. Laboratoriet ved universitetssykehuset i Nord Norge og Radiumhospitalet benytter seg av EDTA-glass, Haukeland Universitetssykehus av PAX rør.

Etter avsluttet behandling benyttes kvantitativ RT-PCR av PML-RARA i benmarg som MRD markør etter avsluttet behandling; dvs. det er ikke nødvendig å utføre denne analysen før etter tredje konsolideringskur ved lavrisikosykdom og 2 uker etter avsluttet konsolideringsbehandling ved høyrisikosykdom.

Tilleggsdiagnostikk. Både CNS affeksjon og ekstramedullær sykdom forekommer hos pasienter med APL uten at dette ser ut til å endre prognosen. Det er kontraindisert å utføre spinalpunksjon eller biopsi før behandling er startet og man er helt sikker på at pasienten ikke lenger har koagulopati.

Prognostisk vurdering av pasienter med APL. Tidligere risikovurdering var basert på trombocytt og leukocyttverdi ved diagnosetidspunktet. Ved behandling med ATO har ikke trombocyttverdien prognostisk verdi og man benytter nå to risikokategorier.

* Lavrisiko APL: Leukocyttall ved diagnose ≤10 x 109/L
* Høyrisiko APL: Leukocyttall ved diagnose LPK >10 x 109/L

Ved APL har ca. 30 % FLT3-ITD mutasjonen, og andre cytogenetiske avvik i tillegg til t(15;17)(q24.1;q21.2 forekommer hos omlag 20 %. Både FLT3-ITD og/eller andre cytogenetiske avvik påvirker prognosen i så liten grad at det er bred konsensus om at slike tilleggsfunn ikke skal endre behandlingsopplegget.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Den umiddelbare håndtering av pasienter med mistenkt APL:   * Alle norske sykehus skal ha all-trans-retin syre (Vesanoid/ATRA) tabletter tilgjengelig for umiddelbar bruk. * Hos pasienter med akutt leukemi og der man ut fra klinisk bilde, morfologiske funn eller væskestrømcytometrisk undersøkelse mistenker APL, skal man umiddelbart starte med ATRA 45 mg/m2 fordelt på to doser daglig. Pasientene skal snarest mulig overføres sykehus med tilstrekkelig kompetanse for endelig rask diagnostisk avklaring og eventuell start av APL behandling. * Ved klinisk mistanke om APL kontinueres behandling med ATRA frem til mistanken er endelig avkreftet med genetiske analyser. * Ved mistanke om APL gjøres genetisk utredning som for andre former for AML. Imidlertid må genetisk laboratorium varsles slik at svar på analyse av PML-RARA fusjonstranskript kan foreligge snarest mulig, det vil si innen et par dager. |

## Støttebehandling ved akutt promyelocyttleukemi

Koagulopati. Å erkjenne tilstanden basert på en klinisk mistanke er avgjørende. Man starter da behandling med ATRA basert på klinisk mistanke alene. ATRA sammen med tidlig og tilstrekkelig substitusjon av blod og plasmaprodukter er avgjørende for å forhindre livstruende blødninger og dermed redusere den tidlige mortaliteten.

Fram til det ikke lengre er tegn til koagulopati skal man gi fibrinogenkonsentrater for å holde fibrinogen over 1,5 g/dl og transfusjoner av trombocyttkonsentrater for å holde trombocyttverdien over 30–50 x 109/L. I den første del av behandlingsperioden må fibrinogen og trombocyttverdi kontrolleres 3 til 4 ganger daglig.

Så langt fins det ikke data som støtter rutinemessig bruk av cyclokapron eller heparin.

Sentralvenøst kateter. Hos pasienter som er klinisk stabile og der man har god perifer venøs tilgang er det anbefalt ikke å legge sentralvenøst kateter eller Hickmannkateter før koagulopatien er under kontroll. Dette gjelder spesielt pasienter med lavrisiko APL hvor intravenøs behandling med ATO kan administreres via perifer venflon ettersom infusjonstiden av ATO kun er 2 timer.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Generelle behandlingsretningslinjer ved APL:   * Hos pasienter med nydiagnostisert APL skal man gi tranfusjoner av trombocytt- og fibrinogen konsentrat for å holde trombocytter over 30–50x109/l og fibrinogen over 1,5 g/l fram til koagulopatien ikke lengre er tilstede. * Pasienter som etter oppstart av ATRA og eller arsenikk-trioksid (ATO) utvikler tegn på differesieringssyndrom skal umiddelbart starte behandling med intravenøs dexamethason 10 mg morgen og kveld. * Vi anbefaler generelt ikke profylaktisk behandling med dexamethason, men det kan overveies hos pasienter med nyresvikt og/ eller leukocytter over 10 x 109/l. * Pasienter med APL klassifiseres enten som lavrisiko-sykdom ved LPK <10 x 109/l eller som høyrisikosykdom ved LPK på diagnosetidspunktet ≥ 10x109/l. |

## Behandling av pasienter med lavrisiko APL

To randomiserte studier har vist at behandling med arsenikk og ATRA gir bedre resultater enn ATRA kombinert med kjemoterapi (74;75). Behandling med ATRA og arsenikk gir både lavere terapirelatert mortalitet og morbiditet initialt og synes å gi høyere leukemifri overlevelse. ATRA og ATO er derfor førstevalg ved behandling av lavrisiko APL uavhengig av alder, og man bruker det samme behandlingsregime uavhengig av alder.

Induksjonsbehandling. Denne behandlingen bygger på en kombinasjon av peroral ATRA og intravenøs ATO.

Tabell 4.7 Induksjonsbehandling ved lavrisiko APL

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Medikament | Dosering | Dag |
| ATRA  Peroralt fra og med dag 1 | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Fra og med dag 1 og kontinuerlig inntil komplett remisjon, men maksimalt 60 dager |
| ATO intravenøst  Dag 1–5: | 0,3 mg/kg/dag | Dag 1 til 5, deretter dosert som angitt nedenfor |
| ATO intravenøst  Fra og med dag 6:  \* | 0,25 mg/kg/dag | Doseres 2 ganger i uken med 3/4 dagers mellomrom inntil 60 dager etter behandlingsstart.  I tråd med dette gis altså ATO  dag 8, dag 11, dag 15, dag 18, dag 22,  dag 25, dag 29, dag 32, dag 36 dag 39,  dag 43, dag 36, dag 50, dag 53 og dag 57 |

Hvis leukocytter stiger over 10 x 109/L startes hydroxyurea; se avsnitt om hyperleukocytose.

\* Behandling med ATO avsluttes når pasienten oppnår komplett remisjon.

Ved APL reduseres andelen blaster og promyelocytter i beinmarg betydelig saktere enn ved andre former for AML og det kan ta inntil 60 dager før man oppnår komplett remisjon. Responsevaluering med benmargsdiagnostikk er derfor anbefalt først på dag 28 etter behandlingsstart. Hvis andel blaster/promyelocytter ikke er under 5 % på dag 28 kontinueres induksjonsbehandlingen og man gjør deretter ukentlige beinmargsundersøkelser. Induksjonsbehandlingen kontinueres fram til det er oppnådd komplett remisjon, eller til dag 60. Manglende remisjon etter induksjonsbehandling er svært sjelden ved lavriskosykdom (mindre enn 1 %). Spesielt i forbindelse med første uker av induksjonsbehandlingen må man være oppmerksom på risikoen for differensieringssyndrom.

Ved lavrisiko-APL er det ikke indisert med diagnostisk spinalpunksjon med mindre det foreligger kliniske symptomer på CNS sykdom. Det er ikke indisert med RT-PCR analyse av PMR-RARA for minimal restsykdom før etter 3. konsolideringskur.

Konsolideringsbehandling. Konsolideringsbehandlingen starter etter at pasienten har oppnådd komplett remisjon. Konsolidering 1, 2 og 3 er like med en sykluslengde på 8 uker, det betyr at påfølgende syklus starter 57 dager etter start av den foregående. Konsolidering 4 er litt kortere (4 ukers varighet) og inneholder noe mindre ATRA enn de tre første. MRD status tas etter konsolidering 3 før konsolideringssyklus 4.

Tabell 4.8

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| KONSOLIDERINGSSYKLUS 1–3 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA peroralt | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–14 og dag 29–42 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO intravenøst dag 1–5 | 0,3 mg/kg/dag | Dag 1–5 |
| ATO intravenøst etter dag 6; 2 ganger ukentlig i uke 2–4 | 0,25 mg/kg/dag | To ganger ukentlig med 3/4 dagers mellomrom, altså dag 8, dag 11, dag 15, dag 18, dag 22 og dag 25. |
| KONSOLIDERINGSSYKLUS 4 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–14 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO intravenøst dag 1–5 | 0,3 mg/kg/dag | Dag 1–5 |
| ATO intravenøst etter dag 6; 2 ganger ukentlig i uke 2–4 | 0,25 mg/kg/dag | To ganger ukentlig med 3/4 dagers mellomrom, altså dag 8, dag 11, dag 15, dag 18, dag 22 og dag 25 |

Oppfølging etter behandling med ATO og ATRA. MRD evaluering med RT-PCR fra benmarg skal tas etter konsolideringskur 3. Pasienter som er MRD positive etter tredje konsolideringssyklus skal vurdere for allogen stamcelletransplantasjon. Pasienter som er MRD negative er ikke aktuelle for vedlikeholdsbehandling.

For pasienter med lavrisiko-APL er sannsynligheten for residiv svært lav. Nytten av MRD er omdiskutert.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Behandling av pasienter med lavrisiko APL:   * Pasienter med lavrisiko-sykdom behandles uansett alder med ATRA og ATO. * Hos pasienter med lavrisikosykdom er det ikke aktuelt med vedlikeholdsbehandling ut over 4 konsolideringskurer med ATRA og ATO. Det er kun anbefalt 1 MRD prøve som tas etter tredje konsolideringskur. |

## Behandling av pasienter med høyrisiko APL

For pasienter med høyrisiko APL er behandling med ATRA og ATO antagelig underlegen kombinasjons av cytostatika, ATO og ATRA. Apollo studien er en pågående randomisert studie der resultatene forventes først å foreligge etter 2022. Inntil videre anbefaler man et regime basert på ATRA og cytostatika som tilpasses alder og komorbiditet. For pasienter under 60 år anbefaler vi at pasientene skal følge kontrollarmen LPA2005 regimet (76) som er likt kontrollarmen i Apolle studien. Hvis man ønsker å benytte seg av det regimet som tidligere ble angitt i handlingsprogrammet (77) for høyrisiko APL bør man merke seg at også behandlingen etter dette regimet skal inneholde CNS profylakse med intratekale metotrexat injeksjoner.

Behandling av APL til pasienter under 60 år. Regimet inneholder en induksjonskur og tre konsolideringskurer etterfulgt av vedlikeholdsbehandling (se tabell 4.9).

Tabell 4.9 Induksjon og konsolidering hos pasienter under 60 år med høyrisiko APL

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Induksjonsbehandling | | | |
| Medikament | Dosering | | Dag |
| Peroralt |  | |  |
| ATRA peroralt fra dag 1 | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | | Dag 1 til komplett remisjon, maksimalt 60 dager |
| Intravenøst |  | |  |
| Idarubicin, i alt 4 dager | 12 mg/m2/dag | | Dag 2, dag 4, dag 6, dag 8 |
| Konsolideringskur 1 | | | |
| Medikament | Dosering | | Dag |
| Peroralt |  | |  |
| ATRA 14 dagers | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | | Dag 1–14 |
| Intravenøst |  | |  |
| Cytarabin, i alt 4 dager | 3000 mg/m2 | | Dag 1–4 |
| Idarubicin, i alt 4 dager | 5 mg/m2/dag | | Dag 1–4 |
| Intratekalt |  | |  |
| Metotrexat, en injeksjon | 12 mg | | Dag 1 |
| Konsolideringskur 2 | | | |
| Medikament: | Dosering | | Dag |
| Peroralt |  | |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | | Dag 1–15 |
| Intravenøst |  | |  |
| Mitoxantron, 5 doser | 10 mg/m2/dag | | Dag 1–5 |
| Intratekalt |  | |  |
| Metotrexat, 2 injeksjoner | 12 mg | | Dag 1 og dag 5 |
| Konsolideringskur 3 | | | |
| Medikament | | Dosering | Dag |
| Peroralt | |  |  |
| ATRA, 14 dager | | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–14 |
| Intravenøst | |  |  |
| Cytarabin, i alt 4 doser | | 150 mg/m2/dag | Dag 1–4 |
| Idarubicin, i alt 4 doser | | 10 mg/m2/dag | Dag 1–4 |
| Intratekalt | |  |  |
| Metotrexat, 1 injeksjon | | 12 mg | Dag 1 |

Tabell 4.10 Vedlikeholdsbehandling hos pasienter med høyrisiko APL og alder under 60 år

|  |  |
| --- | --- |
| Vedlikeholdsbehandling høyrisiko APL under 60 år | |
| Oppstart | 2 uker etter full beinmargsrekonstitusjon etter siste konsolideringskur |
| Undersøkelser før oppstart | Beinmargsundersøkelse med morfologi og i tillegg MRD av marg med undersøkelse for PML-RARA transkripter |
| Varighet | 2 år |
| Behandlingsregime | 6-merkaptopurin 90 mg/m2 daglig peroralt  Metotreksat 15 mg/m2 en dag hver uke peroralt  ATRA 45 mg/m2/dag peroralt, dag 1–15 hver 3. måned |
| Dosetilpasning | Dosereduksjon ved nøytropeni:   |  |  | | --- | --- | | Nøytrofile | Dosereduksjon | | 1,5 x 109/L | Full dose metotreksat og 6-merkaptopurin | | 1,0–1,4 x 109/L | 50 % dosereduksjon | | <1,0 x 109/L | Seponering inntil nøytrofile over 2,0 x 109/L, videre behandling med 50 % dosereduksjon så sant ikke beinmargsundersøkelse viser residiv |   Stigning av levertransaminaser:  Ved økning av ASAT og ALAT til mer enn tre ganger øvre normalverdi eller bilirubin mer enn 1,5 ganger øvre normalgrense stoppes behandlingen før man gjenopptar behandling med redusert dose |
| Infeksjonsprofylakse | Pneumocystis-profylakse anbefales. |
| MRD undersøkelse under behandling | Før oppstart av hver vedlikeholdskur (det vil si hver 3. måned) gjøres morfologisk vurdering av blod- og benmargsutstyrk samt undersøkelse på PML-RARA transkripter i beinmarg. Påvises PML-RARA transkripter på disse tidspunkter skal funnet kontrolleres på nytt etter 2–3 uker. |
| MRD undersøkelse etter fullført behandling | Etter avsluttet vedlikeholdsbehandling kontrolleres PML-RARA transkripter i beinmargsprøve hver 3. måned i 1 år. |
| Vurdering av MRD funn | Hvis man på noe som helst tidspunkt ved MRD undersøkelse påviser gjenværende eller tilkommet transkripter skal funnet kontrolleres. Hvis de fortsatt påvises må tilstanden oppfattes som et molekylært residiv. Disse pasientene skal vurderes for ny induksjonsbehandling og eventuelt autolog eller allogen stamcelletransplantasjon |

Behandling av høyrisiko APL hos pasienter over 60 år og uten betydelig komorbiditet. Hos disse pasientene må behandlingen ofte individualiseres, men de tåler stort sett ATRA på linje med yngre pasienter. Studier som sammenligner ATO, ATRA og Idarubicin med ATRA og kjemoterapi er pågående. I Sverige har man allerede ATRA/ATO basert regime som anbefalt førstelinjebehandling for pasienter over 60 år. Hos pasienter over 60 år uten komorbiditet anbefales inntil videre behandling etter intermediær risiko-gruppe i APL2005 studie (78).

Tabell 4.11 Behandling av høyrisiko APL hos pasienter over 60 år uten betydelig komorbiditet.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Induksjonsbehandling | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1 til komplett remisjon, maksimal 60 dager |
| Intravenøst |  |  |
| Idarubicin | 12 mg/m2 | Dag 2, 4,6 og 8\* |
| \* Hos pasienter over 70 års gis kun 3 doser Idarubicin; dag 8 sløyfes. | | |
|  | | |
| Konsolidering 1 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser | Dag 1–14 |
| Intravenøst |  |  |
| Idarubicin | 7 mg/m2 | 1, 2, 3 and 4. |
|  |  |  |
| Konsolidering 2 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–14 |
| Intravenøst |  |  |
| Mitoxantron | 10 mg/m2 | Dag 1, 2 og 3. |
| Konsolidering 3 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–14 |
| Intravenøst |  |  |
| Mitoxantron | 12 mg/m2 | Dag 1 og 2. |

Vedlikeholdsbehandling i 2 år som beskrevet for pasienter under 60 år (se tabell 4.10).

## Behandling av høyrisiko APL til pasienter som ikke tåler intensiv behandling OG som har kontraindikasjon mot antracycliner

Noen pasienter med høyrisiko APL vil på grunn av komorbiditet, kontraindikasjon mot antracyclin eller alder ikke ansees å kunne følge behandling med ATRA og kjemoterapi som skissert over. For disse pasientene er det tre muligheter.

ATRA, ATO og idarubicin. Dette regimet stammer fra en enarmet australsk studie (79). Resultatene i denne studien er gode og sammenlignbare med kjemoterapi kombinert med ATRA/kjemoterapi. Behandlingen består av en induksjonskur, 2 påfølgende konsolideringskurer og en avsluttende vedlikeholdsbehandling.

Tabell 4.12 Behandling av høyrisiko APL basert på ATRA, ATO og idarubicin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Induksjonskur | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–36 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO | 0,15 mg/kg | Dag 9–36 |
| Idarubicin; i alt 4 dagsdoser dosert etter alder | |  |  | | --- | --- | | Alder | Dose | | <60 år | 12 mg/m2/dag | | 61–70 år | 9 mg/m2/dag | | >70 år | 6 mg/m2/dag | | Dag 2, dag 4, dag 6, dag 8 |
| Konsolideringskur 1 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–28 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO | 0,15 mg/kg/dag | Dag 1–28 |
| Konsolideringskur 2 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–7, 15–21 og 29–35 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO | 0,15 mg/kg/dag | Dag 1–5, 8–12, 15–19, 22–26 og 29–33. |

Vedlikeholdsbehandling som skissert over (tabell 4.10).

ATRA, ATO og Gemtuzumab-ozogamicin. For pasienter med absolutt kontraindikasjon mot antracycliner kan man vurdere behandling med ATRA, ATO og gemtuzumab-ozogamicin etter AML-17 protokollen (80). Behandlingen er da lik som skissert for lavrisiko APL, men kun med tillegg av en infusjon av gemtuzumab-ozogamicin 6 mg/kg i løpet av de første 4 dagene av induksjonskuren.

Behandling med ATRA og ATO som skissert for lavrisiko APL. Disse pasientene har økt risiko for både differensieringssyndrom og hyperleukocytose. Behandlingen bør derfor alltid initialt kombineres med hydroxyurea, og profylaktisk behandling med steroider bør overveies.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Behandling av pasienter med høyrisiko APL:   * Behandling av pasienter med høyrisikosykdom under 60 år og uten betydelig komorbiditet behandles etter AIDA regimet. * Pasienter med høyrisiko sykdom som har fått behandling med kjemoterapi og ATRA skal ha 2 års vedlikeholdsbehandling med ATRA, metotrexat og 6-mercaptopurin. * Pasienter med høyrisiko sykdom skal følges hver 3. måned i 2 år etter avsluttet sykdom med MRD status i benmarg. * Pasienter med høyrisiko sykdom som ansees til ikke å kunne tåle intensiv behandling etter AIDA regimet eller kontraindikasjon mot antracycliner kan behandles med ATRA/ATO. Hos utvalgte paseienter kan det være aktuelt med tillegg av antracycliner eller gemtuzumab. |

## Behandling av APL residiv

Pasienter som får påvist hematologisk eller molekylært residiv etter primærbehandlingen vil være aktuelle for re-induksjon. Pasienter under 70–75 år som på nytt blir MRD negative etter induksjon bør vurderes for autolog stamcelletransplantasjon mens pasienter som forblir MRD positive bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon (81;82;83;84). Som hovedregel bør alle pasienter med påvist residiv søkes til vurdering ved norsk gruppe for allogen stamcelletransplantasjon.

Valg av regime til reinduksjon er avhengig av hvilket regime de fikk som primærbehandling. Pasienter som fikk ATRA kombinert med cytostatika som første behandling bør få ATRA og ATO mens de som primært fikk behandling med ATRA og ATO bør få ATRA+kjemoterapi. Gemtuzumab i monoterapi gir en høy andel komplette remisjon ved APL. Pasienter som ikke er kandidat for ATRA/ATO eller ATRA+kjemoterapi-baserte regimer kan vurderes for gemtuzumab-basert behandling (85).

Pasienter som grunnet alder eller komorbiditet ikke er kandidat for allogen stamcelletransplantasjon vil også være kandidat for reinduksjon. Konsoliderende behandling må da diskuteres på individuell basis.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Behandling av APL tilbakefall:   * Pasienter under 70–75 år som etter primærbehandlingen opplever residiv (molekylærgenetisk eller morfologisk) bør få reinduksjon og påfølgende stamcelletransplantasjon. * Pasienter som etter induksjosnbehandlingen oppnår MRD negativ status er kandidat for autolog stamcelletransplantasjon, mens pasienter som er vedvarende MRD positive bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon så sant det ikke foreligger kontraindikasjon. |

## Komplikasjoner ved behandling med ATRA og ETO

Differensieringssyndrom (Retinoic acid syndrom, RAS). Differensieringssyndrom sees ved induksjonsbehandling med ATRA og ATO. Det er kjennetegnet med væskeretensjon, hypotensjon, nyresvikt, serositt (pleura og/eller perikardvæske), lungeinfiltrater og lungesvikt. Moderat til alvorlig differensieringssyndrom sees hos opp til 30 % av pasientene, og ubehandlet kan alvorlig differensiringssyndrom bli livstruende. Det eksisterer ingen aksepterte diagnostiske kriterier eller graderingssystem, og tilstander er ofte ikke mulig å skille fra sepsis. Følgende symptomer kan forkomme og noen angir at man skal mistenke tilstanden dersom man har minst tre av symptomene feber, vektøkning, lungeinfiltrater på rtg. thorax, pleura/perikardvæske, hypotensjon eller nyresvikt.

Ved mistanke om differensieringssyndrom (uansett alvorlighetsgrad) skal man starte behandling med Dexamethason 10 mg intravenøst morgen og kveld (86). Denne behandling kontinueres frem til symptomene er borte og pasienten har oppnådd komplett remisjon. Det er ikke nødvendig med profylakse ved påfølgende kurer.

Ved alvorlig differensieringssyndrom skal behandling med ATRA og ATO stanses inntil tilstanden bedres; behandling med ATRA og ATO kan da gjenopptas. Noen studier har benyttet profylaktisk behandling med steroider, men det er uenighet om dette er godt nok dokumenter til å innføres rutinemessig. Risiko for alvorlig differensieringssyndrom ser ut å være avhengig av leukocyttall ved diagnose og om det foreligger nyresvikt. Generelt anbefaler vi ikke profylaktisk behandling med steroider. Hos pasienter med høyrisiko APL (Lpk over 5–10 x 109/L) eller nyresvikt (kreatinin over 120 mmol/L) kan man imidlertid overveie profylaktisk behandling med dexamethason 10 mg intravenøst morgen og kveld (87;88).

Forlenget QT tid. Behandling med ATO kan gi forlenget QT tid og potensielt livstruende arytmier; QTc skal derfor monitoreres før hver infusjon. Hos pasienter med betydelig kardiogen komorbiditet bør man også overveie telemetri under behandling. Før infusjon av ATO skal nivå av kalium være over 4,0 mmol/L og magnesium over 0,7 mmol/L. Man bør unngå bruk av andre medikamenter som også kan forlenge QT tiden (for eksempel kinoloner eller visse antiemetika som ondansetron). Ved beregning av QTc skal man ikke benytte Bazzets formel. I den Italienske studien med ATRA og ATO ble følgene formel benyttet:

QTc=QT+0.154 x (1000 – RR)

ATO skal ikke startes hvis QTc er over 500 ms. Etter behandling med ATO kan QTc være forlenget i opptil en uke etter avsluttet infusjon.

Hyperleukocytose. Under behandling med ATRA og arsenikk er det ikke uvanlig at det tilkommer leukocytose. Fordi man er redd for at dette kan forverre koagulopatien eller utløse differensieringssyndrom er det anbefalt å starte med hydroxyurea etter følgende doseringstabell:

Lpk 10–50 x 109/L: 500 mg fire ganger daglig

Lpk over 50 x 109/L: 1000 mg fire ganger daglig

Alternativet er repeterte enkeltdoser cytarabin eller idarubicin. Ved APL er det ikke anbefalt å utføre leukaferese fordi det kan forverre koagulopatien.

Hepatotoksisitet. Stigning av ALAT, bilirubin og/eller ALP til mer enn 5 ganger øvre referanseområde observeres hyppig under induksjonsbehandling med ATO. Hepatotoksisitet er sjelden under konsolideringsbehandlingen. ATRA og ATO kan kontinueres frem til ALAT, bilirubin eller ALP stiger over 5 ganger øvre normalgrense. Når disse verdiene faller under 4 ganger øvre normalgrense kan man starte igjen med ATRA og ATO i halv dosering. Hvis man etter 4 dager (to doser ATO) ikke observerer ny stigning av leverprøvene, kan man igjen øke til full dose ATRA/ ATO.

Pseudotumor cerebri. Pseudotumor cerebri er en kjent bivirkning av ATRA. Tilstanden er karakterisert ved kvalme, svimmelhet, hodepine, synstap og funn av papilleødem og forhøyet intraspinalt trykk uten at man kan påvise annen åpenbar intracerebral årsak. Spinalpunksjon/intraspinal trykkmåling vil som regel være kontraindisert på grunn av økt blødningsrisiko. Diagnosen stilles klinisk etter at man har utelukket andre årsaker. Ved sterk mistanke om pseudotumor cerebri skal behandling med ATRA stoppes frem til symptomene har gått tilbake. Når dette har skjedd kan ATRA startes i halv dose, etter ytterligere en uke bør man forsøke å trappe opp til full dose.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Generelle behandlingsretningslinjer ved APL:   * Hos pasienter med nydiagnostisert APL skal man gi tranfusjoner av trombocytt- og fibrinogen konsentrat for å holde trombocytter over 30–50x109/l og fibrinogen over 1,5 g/l fram til koagulopatien ikke lengre er tilstede. * Pasienter som etter oppstart av ATRA og eller arsenikk-trioksid (ATO) utvikler tegn på differesieringssyndrom skal umiddelbart starte behandling med intravenøs dexamethason 10 mg morgen og kveld. * Vi anbefaler generelt ikke profylaktisk behandling med dexamethason, men det kan overveise hos pasienter med nyresvikt og/ eller leukocytter over 10 x 109/l. |

Vedlegg 1. HCT-comorbidity index (39)

Kriteriene som skal vektlegges er gitt i tabellen nedenfor; de enkelte tilstander som skal vurderes er definert og vektleggingen av den enkelte faktor er også angitt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HCT-KOMORBIDITETSINDEKS (HCT-CI): POENGBEREGNING | | |
| Komorbiditet | Definisjon | Poeng |
| Hjerterytmeforstyrrelse | Atrieflimmer eller flutter  SIC sinus syndromer  Ventrikulær arytmi | 1 |
| Annen hjertesykdom | Koronarsykdom med stenose i en eller flere arterier som krever behandling i form av medikamentell terapi, stenting eller bypass.  Hjertesvikt, hjerteinfarkt  Ejeksjonsfraksjon ≤0.50 | 1 |
| Cerebrovaskulær sykdom | Kjent TIA  Gjennomgått apopleksi | 1 |
| Inflammatorisk tarmsykdom | Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt | 1 |
| Leveraffeksjon, mild | Kronisk hepatitt  Bilirubinstigning inntil 1.5 ganger øvre normalgrense  ASAT/ALAT forhøyet inntil 2.5 ganger øvre normalgrense | 1 |
| Diabetes | Sykdom behandlet med insulin eller perorale antidiabetika (sykdom behandlet med diett alene skal ikke vektlegges) | 1 |
| Overvekt | Voksne pasienter med BMI >35 | 1 |
| Infeksjon | Dokumentert infeksjon eller feber av ukjent årsak som vil kreve terapi før, under eller etter start av kondisjonering | 1 |
| Psykiatrisk sykdom | Angst eller depresjon som krever psykiatrisk vurdering eller terapi på transplantasjons-tidspunktet | 1 |
| Revmatologisk sykdom | SLE, rheumatoid artritt, polymyositt, MCTD, polymyalgia rheumatica | 2 |
| Ulcus-sykdom | Behandlingstrengende sykdom | 2 |
| Nyresvikt | Kreatinin > 170 μmol/L, dialysekrevende nyresvikt eller før nyretransplantasjon. | 2 |
| Moderat lunge-funksjonsnedsettelse | CO-diffusjonskapasitet eller FEV1 redusert til 66–80 %, dyspne ved lett aktivitet | 2 |
| Hjerteklaffsykdom | Alle typer klaffefeil bortsett fra asymptomatisk mitralprolaps | 3 |
| Tidligere solid tumor | Tidligere behandlet, unntatt hudkreft som ikke er melanom | 3 |
| Alvorlig lunge-funksjonsnedsettelse | CO-diffusjonskapasitet eller FEV1 redusert til ≤65 %, dyspne i hvile, oksygen-krevende lungesykdom | 3 |
| Leversykdom, moderat og alvorlig | Levercirrhose  Bilirubinstigning >1,5 ganger øvre normalgrense  ASAT/ALAT forhøyet >2,5 ganger øvre normalgrense | 3 |

Bruk av HCTI-CI i forbindelse med allotransplantasjon

Man legger sammen pasientenes samlede poengsum. Undersøkelser i samlemateriale som inkluderer pasienter med ulike diagnoser, tyder på at den transplantasjons-relaterte mortaliteten begynner å øke spesielt når pasientene får en score på 3 eller høyere. Tabellen nedenfor angir funn i et materiale av AML pasienter transplantert i første komplette remisjon hovedsakelig med familiegiver (medianalder omlag 40 år):

|  |  |
| --- | --- |
| HCTI-CI: Mortalitet uten relasjon til tilbakefall av grunnsykdom | |
| Poeng | Transplantasjonsrelatert mortalitet etter 2 år |
| 0 | Omlag 10 % |
| 1–2 | Omlag 20 % |
| ≥3 | 35–40 % |

Dette er altså data for hvordan faktorer relatert til den generelle helsetilstanden vil påvirke risikoen for transplantasjonsretalert mortalitet. Tallene i tabellen ovenfor er relevante for en gruppe pasienter med relativt lav risiko for transplantasjonsrelatert død (relativt unge AML pasienter i første remisjon transplantert med familiegiver). I tillegg til dette vektlegges risikofaktorer assosiert med transplantasjonen som vurderes ut fra den såkalte EBMT-score der vektlegging av alder antyder overlapping mellom disse vurderingene (Vedlegg 2). Forskjeller i risiko for transplantasjonsrelatert mortalitet som har sammenheng med den hematologiske grunnsykdommen er bare delvis definert inn i EBMT-score.

Bruk av HCTI-CI hos pasienter som får intensiv induksjonsbehandling

Tallene bygger på en undersøkelse av 177 pasienter over 60 år som ble gitt intensiv induksjonsbehandling; om lag halvparten av pasientene hadde en score tilsvarende ≥3. Tidlig død ble definert som død innen 4 uker etter start av kjemoterapi (89).

|  |  |
| --- | --- |
| HCTI-CI: Tidlig død ved induksjonsbehandling av nydiagnostisert AML | |
| Poeng | Forekomst av tidlig død |
| 0 | 3 % |
| 1–2 | 11 % |
| ≥3 | 29 % |

Vedlegg 2. EBMT score (40)

Denne risikovurderingen supplerer HCT-CI klassifiseringen ved å vektlegge transplantasjons-assosierte faktorer Risikoen assosiert med EBMT-score representerer derfor delvis/hovedsakelig en tilleggsrisiko i forhold til HCT-CI vurderingen. Tabellene nedenfor viser (i) hvilke faktorer og hvordan de vektlegges, (ii) definisjon av sykdomsstadium for de vanligste sykdommene, og (iii) hvordan poengene gjenspeiler mortalitetsrisiko.

|  |  |
| --- | --- |
| EBMT SCORE | |
| Risikoparameter | Poeng |
| Pasientens alder  <20 år  20–40 år  >40 år | 0  1  2 |
| Donortype  HLA-identisk søskengiver  Annen donor | 0  1 |
| Kjønnskombinasjon pasient-giver  Kvinnelig giver til mannlig pasient  Annen | 1  0 |
| Tid fra diagnose til transplantasjon  <12 mnd  >12 mnd | 0  1 |
| Sykdomsstadium  Tidlig  Intermediær  Sein | 0  1  2 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| DEFINISJON AV SYKDOMSTADIUM I EBMT SCORE | | | |
| Sykdom | Tidlig | Intermediær | Sein |
| Akutt leukemi | Første komplette remisjon | Andre komplette remisjon | Alle andre stadier |
| Myelodysplastisk syndrom | Ubehandlet eller i første komplette remisjon | Andre remisjon eller partiell remisjon | Alle andre stadier |
| KML | Første kroniske fase | Alle stadier unntatt første kroniske fase og blastkrise | Blastkrise |
| Non-Hodgkins lymfom og myelomatose | Ubehandlet eller første komplette remisjon | Andre komplette remisjon, partiell remisjon, stabil sykdom | Alle andre stadier |

Basert på klassifiseringen er det mulig å oppnå maksimalt 7 poeng for høyrisiko-pasienter. Ut fra totaldata kan man anslå at transplantasjonsrelatert mortalitet basert på denne klassifiseringen blir:

|  |  |
| --- | --- |
| EBMT RISIKO | |
| Poeng | Forventet mortalitet (%) |
| 0 | 12 |
| 1 | 16 |
| 2 | 26 |
| 3 | 30 |
| 4 | 37 |
| 5 | 41 |
| 6, 7 | 45 |

Vedlegg 3. RIC-score (90)

Dette systemet inkluderer parametre både fra HCTI-CI og EBMT score og med en differensiert vektlegging av parametrene. Systemet bygger på en undersøkelse av AML pasienter transplantert med redusert kondisjonering i første remisjon, medianalder 58 år (variasjonsbredde 20–76 år).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Definisjon | Poeng |
| Infeksjon | Krever kontinuering av antibiotika etter transplantasjonen | 1 |
| Lungesykdom | DLco og/eller FEV1≤65 % eller dyspne i hvile eller behov for oksygen | 1 |
| Ubeslektet giver | Matched unrelated donor | 1 |
| Donor CMV | Donor CMV IgG serologi positiv | 1 |
| Leversykdom | Cirrhose, bilirubin >1.5 ganger øvre normalgrense, ASAT/ALAT >2.5 ganger øvre normalgrense | 1 |
| Tid til transplantasjon | Tid fra diagnose til transplantasjon ≥6 måneder | 1 |
| Ulcussykdom | Behandlingskrevende | 2 |
| Inflammatorisk tarmsykdom | Chrons sykdom eller ulcerøs kolitt | 2 |
| Hjerteklaffsykdom | Alle klaffesykdommer unntatt mitralprolaps | 2 |
| Psykiatrisk sykdom | Depresjon eller angst som krever psykiatrisk konsultasjon eller behandling | 2 |
| Alder | ≥60 år | 2 |
| Arytmi | Atrieflimmer eller flutter, syk sinusknute-syndrom, ventrikkelarytmi | 2 |
| Pasient CMV | Pasient CMV IgG serologi positiv | 2 |
| Overvekt | Pasient med body mass index >35 kg/m2 | 2 |
| Rheumatisk sykdom | SLE, rheumatoid artrit, polymyosit, MCTD, polymyalgia rheumatica | 2 |
| Nyresykdom | S-kreatinin> 177 μmol/L, dialyse eller tidligere nyretransplantasjon | 2 |

For å estimere risiko for transplantasjonsrelatert mortalitet kan følgende tabell benyttes:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Poeng | Transplantasjonsrelatert mortalitet | Totaloverlevelse |
| 0–3 | 8 % | 69 % |
| 4–6 | 17 % | 60 % |
| ≥7 | 38 % | 43 % |

Vedlegg 4. Estimering av tidlig mortalitet hos pasienter over 70 år som får intensiv induksjonsbehandling for AML (91)

Man undersøkte 446 pasienter med alder over 70 år som ble behandlet med intensiv cytarabin-basert kjemoterapi. Tidlig induksjons-relatert mortalitet ble definert som død innen 8 uker etter start av kjemoterapi. I multivariat-analyse identifiserte man 4 risikofaktorer:

* Alder over 80 år
* Kompleks karyotype (≥3 avvik)
* Redusert performance status (2–4 ECOG score)
* Nyresvikt (S-kreatinin 115 μmol/l)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Antall risikofaktorer | % pasienter i denne gruppen | % pasienter tidlig død |
| 0 | 28 % | 16 % |
| 1 | 40 % | 31 % |
| 2 | 23 % | 55 % |
| ≥3 | 9 % | 71 % |

# Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom hos voksne

## Innledning

Lymfekreftsykdom som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler, har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller lymfoblastisk lymfom. Etter WHO 2008/16-klassifiseres tilstander med mer enn 25 % lymfoblaster i beinmarg som akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Hvis beinmargskriteriet er oppfylt, kalles tilstanden altså leukemi selv ved stor mediastinal tumor. Ved lymfoblastisk lymfom (LB) i biopsi fra tumor eller lymfeknute og mindre enn 25 % blaster i beinmarg kalles tilstanden lymfoblastisk lymfom.

ALL kan deles inn i tre hovedgrupper; Philadelphiakromosom (Ph) positive, Ph negative og Burkitt lymfom/leukemi. Sistnevnte utgår fra mer modne B-lymfocytter og trenger spesiell behandling. Behandlingen avgjøres av typen tumorceller, og ikke om sykdommen manifesterer seg som leukemi eller lymfom.

For behandlingsvalget er det helt avgjørende med en mest mulig fullstendig morfologisk, immunologisk og cytogenetisk/molekylærgenetisk karakterisering av tumorcellene.

Disse sykdommene er ofte meget rasktvoksende, særlig Burkitt lymfom/leukemi og T-lymfoblast lymfom. Rask utredning med behandlingsstart i løpet av 1–2 døgn kan være vesentlig for å redde pasienter med stor tumormasse, f.eks. i mediastinum.

|  |
| --- |
| Ved mistanke om akutt lymfatisk leukemi/lymfom bør universitetssykehus kontaktes umiddelbart med tanke på overføring til øyeblikkelig-hjelp utredning og behandlings­start. Dette er sjeldne sykdommer og det anbefales at behandlingen styres fra Universitetssykehus. |

Spesielt ved Burkitt lymfom/leukemi foreligger det høy risiko for utvikling av tumor lyse-syndrom. Så snart diagnosen er klar, bør pasienten hydreres (ca 3000 mL/ /døgn) og få allopurinol (300 mg x 2/døgn til dag 7). Ved Burkitt lymfom/leukemi, samt andre andre typer ALL med stort tumorvolum eller økt kreatinin bør det i stedet for allopurinol gis rasburicase (3 mg i.v. som engangsdose). Kjemoterapi ved ALL medfører sterilitet hos mange, og det er viktig å huske sædbanking før behandlingsstart hos menn i fertil alder.

Alle pasienter skal registreres prospektivt i web baserte databaser og det må innhentes samtykke fra alle pasienter.

For aldersgruppen 18–45 år med Ph neg ALL har NOPHO 2008 protokollen vist gode resultater med omlag 75 % 5 års overlevelse, som er ca. 25 % bedre enn den gamle Hammersmith protokollen for tilsvarende aldersgruppe (92;93).

For pasienter mellom 45 og 65 år har det vært ca. 25 % langtidsoverlevelse i Norge (93). Hammersmith 82 har hatt høy behandlingsrelatert dødelighet i denne aldersgruppen (93). Særlig induksjonen med høye doser i.v. Asparaginase har vært forbundet med høy toksisitet (93;94). Behandlingen for Ph neg ALL i denne aldersgruppen ble for noen år siden endret til doseredusert NOPHO 2008 med gode erfaringer så langt (19 pasienter er per utgangen av 2018 inkludert i Norden og EFS er 100 % med median oppfølging 19 måneder). Doseringene er utarbeidet i nordisk gruppe for ALL, og godkjent i alle nordiske nasjonale grupper. Man må innhente samtykkeerklæring fra pasientene og de skal registreres i NOPHO 2008 databasen på samme måte som pasienter < 45 år.

Pasienter over 65 år har også hatt høy risiko for behandlingsrelatert død. Ved bruk av dosereduserte pediatriske protokoller kan man oppnå lavere toksisitet og over 30 % langtidsoverlevelse (95;96). Intensiteten på cytostatikabehandlingen bør vurderes individuelt. Siktemålet for denne aldersgruppen er oftest livsforlengelse uten for høy behandlingsrelatert toksisitet. Behandlingsopplegg skal individuelt tilpasses etter alder, allmenntilstand, komorbiditet og behandlingstoksisitet. Norsk eldreprotokoll anbefales som et utgangspunkt.

Philadelphia-kromosom-positiv ALL. Disse kan ikke inkluderes i NOPHO eller ALLtogether. Det anbefales et regime med imatinib kombinert med cytostatika etterfulgt av allotransplantasjon i første remisjon hvis mulig (evidensgrad B (97)). Det er uklart hva som er beste cytostatika. Det viktigste er trolig å oppnå MRD negativitet før transplantasjonen. Allogen transplantasjon kan unnlates hos pasienter over 50 år som oppnår MRD<10–4 innen tre måneder (evidensgrad B) (97;98). Men det er ikke noe sikkert platå på overlevelseskurvene uten allogen transplantasjon. Man må gjøre individuelle avveininger etter pasientens ønske, komorbiditet, alder og respons. Men for dem under 50 år anbefales allotransplantasjon til alle. TKI og asparaginase interagerer og gir høy toksisitet, bør ikke gis samtidig i induksjonen (94).

GMALL B-ALL/NHL 2002 med Rituximab representerer den best dokumenterte behandlingen hos voksne med Burkitt lymfom/leukemi med 80 % 5-års overlevelse (90 % for de unge og 60 % ved alder>55). Behandlingsindusert død i forløpet av første kur var høy hos dem med Burkitt leukemi og alder>55 år, og man kan vurdere å doseredusere A1 blokk til disse pasientene (99). For de aller eldste pasientene og pasienter med HIV/AIDS er dosejustert R-EPOCH et godt alternativ

## Nyheter i årets handlingsprogram

Den nye ALLtogether protokollen vil starte i løpet av 2019, og pasienter mellom 18 og 45 år bør inkluderes i denne.

Vi har fra dette handlingsprogrammet valgt å anbefale nyere immunterapi. Til pasienter under 25 år som får residiv etter allotransplantasjon anbefales CAR-T behandling med tisagenlecleucel/Kymriah til dem med CD 19 positiv sykdom (100). Behandlingen er godkjent av Beslutningsforum og gjøres på avdeling for blodsykdommer, Rikshospitalet. For dem med CD 19 positiv sykdom og sen behandlingsrespons (MRD>0.1 % dag 29 og <0.1 % dag 79) anbefales en kur med Blinatumomab etter konsolidering 1/blokk B1 (101). Bakgrunnen for dette er at disse pasientene ofte får sene tilbakefall og bare har ca. 50 % hendelsesfri overlevelse etter 5 år med NOPHO 2008 protokollen (upubliserte data fra publikasjonskohort 2). Blinatumomab kan også brukes som bro til transplantasjon for å oppnå MRD negativitet (101;102). Bruken av blinatumomab på disse indikasjonen er enda ikke vurdert av Beslutningsforum. Plassen til Inotuzumab i ALL behandlingen er fortsatt uavklart og er foreløpig ikke tatt inn i handlingsprogrammet.

For lymfoblastisk lymfom (LBL) har det vært tradisjon for å gi Hammersmith 82 der vedlikeholdsbehandlingen har vært erstattet med høydosebehandling (BEAM) med autolog stamcellestøtte (103). Studier viser at pediatriske protokoller gir meget god prognose ved LBL, bedre enn ved ALL (104). Fra og med dette handlingsprogrammet er behandlingen ved LBL endret til intermediær risiko armen av NOPHO 2008 (evidens grad C). Man unngår da HMAS-relatert sterilitet og sekundær AML/MDS, samt den ekstreme toksisiteten knyttet til asparaginase i Hammersmith.

Få randomiserte undersøkelser foreligger, og ingen av anbefalingene i dette handlingsprogrammet kan sies å være baserte på evidensgrad A (basert på en eller flere gode randomiserte undersøkelser). De fleste er grad B (basert på enkeltundersøkelser med historiske eller selekterte kontrollgrupper) og grad C (basert på ukontrollerte undersøkelser og ekspertkonsensus). Det faktum at ALL-behandlingen i mindre grad er evidensbasert, gjør at vi anbefaler at alle ALL pasienter registreres i våre prospektive web CRF systemer. Dette gjelder også de eldste pasientene.

## Diagnostisk utredning

Blod/beinmargsundersøkelse

* Beinmargsaspirat for cytologi og beinmargsbiopsi gjøres på alle pasienter.
* Cytogenetikk (G-båndsanalyse): Ved mistanke om beinmargsaffeksjon (leukemi, perifer cytopeni) sendes 5 mL ufiksert beinmargsaspirat antikoagulert med helst konserveringsfritt heparin (100 mikroliter av en løsning på 1000 U/mL) på McCoys/RPMI medium (Seksjon for cytogenetikk, Institutt for Kreftgenetikk og informatikk, Oslo universitetssykehus, eller Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus).
* Molekylærgenetiske (målrettet) undersøkelser: Dersom pasienten inkluderes i NOPHO 2008 skal det med FISH eller PCR undersøkes for følgende avvik: t(9;22) / BCR-ABL1, t(12;21) / ETV6-RUNX1, t(1;19) / TCF3-PBX1, dic(9;20), 11q23 / KMT2A (MLL) rearrangment, ic21amp. For ALLtogether gjelder eget prøvesett, se protokollen.

2x5 mL ufiksert beinmargsaspirat antikoagulert med konserveringsfritt heparin til molekylærgenetisk undersøkelse sendes til Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet, Avd for patologi, Enhet for molekylærpatologi, Hovedinngang, resepsjon, Ullernchausseen 70, 0379 Oslo eller Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus, 5021 Bergen eller

Raskt svar på ETV6-RUNX1 (<1 uke) er ønskelig ved LPK >100.

Hos alle pasienter med leukemi sendes beinmargsaspirat og blod til PCR/FISH-analyse av BCR-ABL og KMT2A (MLL):

PCR-analyse kan gjøres på materialet innsendt til cytogenetikk. Raskt svar på BCR-ABL (<1 uke) er ønskelig.

Ved mistanke om Burkitt bør MYC-rearrangement undersøkes. Dette kan gjøres med FISH på tilsendt materiale for cytogenetikk, på utstryk eller på biopsi.

* Thiopurin methyl transferase (TPMT) genotyping: Det bør enten testes for de tre vanligste mutasjonene av TPMT genet, eller gjøres funksjonstesting. Flere laboratorier i Norge kan brukes (St Olavs Hospital, UNN, Rikshospitalet (felles rekvisisjon).
* Immunfenotyping/DNA-ploiditet: EDTA-blod og antikoagulert beinmargsaspirat sendes til lokalt laboratorium for immunfenotyping ved flowcytometri. Ved inklusjon i NOPHO skal det også gjøre DNA-ploiditet (indeks) ved flowcytometri. Sistnevnte gjøres ved DNR. Ved leukemi sendes i tillegg perifert blod. Klassifikasjon iht. WHO-kriteriene.
* Minimal restsykdomsmonitorering (MRD): Når MRD-monitorering planlegges, må Enhet for molekylærpatologi ved Avd for patologi, OUS, Radiumhospitalet, få opplyst dette på remissen når diagnostisk materiale sendes inn. Ved B-forstadie-ALL er immunfenotypisk undersøkelse tilstrekkelig som markør på framtidig restsykdom. MRD ved T-cellesykdom krever bestemmelse av pasient-og sykdomsspesifikke markører i genet for T-cellereceptor. Om slike markører ikke lar seg fremstille, gjøres immunfenotypisk monitorering.
* Vevstyping av pasienten og søsken/foreldre gjøres når det er klart at allogen transplantasjon kan bli aktuelt

### Lymfeknutebiopsi

Lymfeknutebiopsi utføres ved lymfeknutesvulst hvor det er mistanke om B- eller T-lymfoblastisk lymfom eller Burkitts lymfom hos pasient under 60 år, men er ikke nødvendig ved leukemi:

* En del formalinfikseres og sendes lokal avd. for patologi.
* En del av lymfeknuten sendes ufiksert til lokal avd. for patologi for vanlig diagnostikk, immunfenotyping og nedfrysing.
* En del av lymfeknuten sendes ufiksert til Avdeling for Patologi, Radiumhospitalet, til utvidet lymfomundersøkelse (med tanke på cytogenetisk og molekylærgenetisk undersøkelse, se separat veiledning).
* Det bør om mulig lages cellesuspensjon som krypreserveres med DMSO for eventuelle senere kompletterende undersøkelser.

Nødvendige undersøkelser:

* Vanlig lysmikroskopisk undersøkelse
* Immunfenotypisk undersøkelse (flowcytometri ved ALL, flowcytometri og immunhistokjemi ved Burkitt lymfom)
* Cytogenetisk undersøkelse gjøres fortrinnsvis på blod og beinmarg dersom disse inneholder tumorceller. Hvis det er usikkert om tumorceller finnes i blod/beinmarg, bør materiale fra lymfeknute sikres for cytogenetisk undersøkelse om mulig.

Dersom karyotyping ikke lar seg gjennomføre bør det utføres spesifikke molekylærgenetiske undersøkelser (FISH eller PCR) med tanke på:

* t(9;22)(q34;q11)/(BCR-ABL)
* Burkitt-assosierte translokasjoner t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) eller t(8;22)(q24;q11)
* Rearrangementer som involverer 11q23 / KMT2A (MLL)
* Translokasjoner som involverer MYC, BCL2 og BCL6

Slike undersøkelser utføres bl.a. ved Avd for patologi, OUS (Radiumhospitalet), Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland sykehus og Avdeling for immunologi og tranfusjonsmedisin, Universitetssykehuset i Nord-Norge.

### Øvrig utredning

Øvrig undersøkelse følger vanlige retningslinjer for lymfom/leukemiutredning, inkludert stadieinndeling (staging) av lymfoblastisk lymfom eller Burkitt lymfom. Spesielt viktig er:

* CT (evt MR) thorax /abdomen/bekken ved mistanke om lymfoblastisk lymfom eller Burkitt lymfom. 18F-FDG-PET-CT anbefales ved responsevaluering dag 79 av lymfoblast lymfom. Man bør ideelt sett ha PET også fra før behandlingsstart, men ikke hvis det utsetter behandlingsoppstart hos pasienter der det er viktig å komme raskt i gang med behandling.
* Spinalvæskeundersøkelse med celletelling, morfologisk og evt. immunfenotypisk undersøkelse av cellene ved første intraspinale profylaksebehandling.
* LD, lever/galle-prøver.
* Virusserologi: EBV, CMV, HIV, HBV, HCV.
* Blodprøver ved behandlingsstart med tanke på utvikling av tumor lyse-syndrom (urat, Ca++, Mg++, K+, fosfat, karbamid, kreatinin).

Husk sædbanking.

## Klassifikasjon

|  |
| --- |
| WHO 2008/16 klassifikasjonen (5) deles ALL inn slik: B lymphoblastisk leukemi/lymfom |
| Lymfoblastisk leukemi/lymfom, ikke nærmere spesifisert |
| B lymfoblastisk leukemi/lymfom med t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1 |
| B lymfoblastisk leukemi/lymfom med t(v;11q23); KMT2A (MLL) rearrangert |
| B lymfoblastisk leukemi/lymfom med t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) |
| B lymfoblastisk leukemi/lymfom med hyperdiploiditet |
| B lymfoblastisk leukemi/lymfom med hypodiploiditet |
| B lymfoblastisk leukemi/lymfom med t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH |
| B lymfoblastisk leukemi/lymfom med t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 |
| B-lymfoblastisk leukemi/lymfom med iamp21 |
| B-lymfoblastisk leukemi/lymfom, BCR-ABL1–lik |
| T lymfoblastisk leukemi/lymfom |
| Tidlig T-ALL (Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia) |

## Fertilitet

Nedfrysing av sæd før behandlingsstart bør tilbys alle menn i relevant alder når dette praktisk lar seg gjennomføre og utsettelse av behandlings start 1–2 dager kan forsvares medisinsk sett. Hvis dette ikke kan forsvares kan man sædbanke etter noen få dagers induksjonsbehandling.

Nedfrysing av laparoskopisk uthentet ovarialvev kan vurderes i samråd med fertilitetsklinikk, men dette er sjelden aktuelt ved diagnosetidspunkt pga. fare for leukemicellekontaminering. Hos pasienter med lymfoblastisk lymfom uten benmargsaffeksjon kan dette være aktuelt hvis det er forsvarlig å utsette behandlingsoppstart.

## Prognostisk viktige undergrupper

ALL pasienter kan ved diagnosetidspunktet inndeles i standardrisk og høyrisk pasientgrupper.

Risikoinndelingen brukes sammen med MRD-status i vurderingen av indikasjonen for allogen stamcelletansplantasjon. I tillegg til BCR-ABL og MLL er MRD den viktigste faktor å vektlegge med hensyn på prognose og indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon.

Kriterier for høyrisiko ALL ved diagnosetidspunkt

* t(9;22)(q3;q11), dvs Ph+ og BCR-ABL+ PCR
* 11q23-translokasjoner KMT2A (MLL) som for eksempel t(4;11)
* Hypodiploid karyotype (<45 kromosomer ved cytogenetikk eller DNA indeks <0.85 ved flow cytometri) eller nær triploid
* Komplekse avvik (≥5)
* Leukocytter i blod > 30 x 109/L ved B-forstadie-ALL og >100 ved T-ALL
* Alder over 35 år

De fire sistnevnte faktorene vil i stor grad overstyres av MRD.

NOPHO ALL-2008 og ALLtogether protokollen benytter egne risikofaktorer.

Langsom eller manglende behandlingsrespons er sterkt assosiert med økt risiko for residiv, uavhengig av hvilke risikofaktorer som forelå på diagnosetidspunktet. Behandlingsrespons etter oppnådd remisjon vurderes ved å bestemme restsykdom (MRD) (se neste avsnitt).

## Responsevaluering

Minimal restsykdom (Minimal residual disease – MRD) i beinmarg

Man bør forsøke å definere leukemispesifikke markører med immunfenotypisk eller molekylærgenetisk metode ved diagnosetidspunkt, og følge MRD-nivået under behandlingen. De viktigste målepunktene er etter induksjonen (dag 29) og etter konsolideringen (dag 70–90). I HR armen i NOPHO følger man MRD før hver blokk-kur. Hos eldre kan man tilpasse individuelt, men man vil vanligvis nøye seg med MRD dag 29, dag 79 og etter 6 måneder. Hvis det er aktuelt med allogen transplantasjon og pasienten har høy risiko for tilbakefall anbefales MRD hver tredje måned i 1–2 år.

I NOPHO 2008 vurderes MRD som negativ ved verdier mindre enn 10–3 (<0.1 % leukemiceller). Ved BCR-ABL positiv ALL settes grensen til 10–4. For ALLtogether gjelder egne grenser, se protokoll. Ved B-forstadie-ALL brukes vanligvis flowcytometri, og ved T-ALL PCR av T-celle reseptor. Dersom man ikke finner MRD markør ved anbefalt metode, brukes alternativ metode.

Negativ MRD både dag 29 og 79 gir god prognose (ca 80 % langtidsoverlevelse både for B og T ALL med Nopho 2008). Positiv MRD status etter konsolidering dag 70–90 eller senere er knyttet til dårlig prognose, og gir indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon (105). Positiv MRD dag 29 og negativ dag 70–90 gir middels prognose. I sistnevnte gruppe er det i aldersgruppen 18–45 år i NOPHO sett mange sene tilbakefall ved B ALL og hendelsesfri overlevelse er ca. 50 % etter 5 år (upubliserte data). For T-ALL har det vært ca. 60 % langtidsoverlevelse i denne gruppen med NOPHO 2008 behandling.

Økende MRD (1 log eller mer) tyder på svært høy risiko for tilbakefall.

Ved positiv prøve på MRD gjentas prøven så snart det er praktisk mulig, dersom beslutning om stamcelletransplantasjon skal baseres på prøveresultatet.

Ved overgang fra tidligere negativ til positiv status som ikke skyldes variasjon i test-sensitivitet bør pasienten om mulig bringes tilbake i MRD negativ status før allogen SCT. Kontakt Avdeling for Blodsykdommer, OUS, Rikshospitalet for planlegging av videre behandling.

### Bildeevaluering ved lymfoblastlymfom

Man bør evaluere respons med CT/MR etter induksjonen (dag 29) og etter konsolideringen (dag 79). Etter induksjonen bør man ha oppnådd god tumor reduksjon, men minst 2/3 vil ikke være i komplett remisjon (KR). Etter konsolideringen bør det foreligge KR/KRu.

PET kan være en viktig undersøkelsesmodalitet for å bestemme viabilitet i mediastinal resttumor etter konsolideringen (evidensgrad C). Biopsi bør tas ved usikkerhet.

Ved benmargsaffeksjon kan man også bruke MRD i benmarg for responsevaluering ved lymfoblastlymfom.

## Anbefalt behandling

Akutt Ph neg lymfoblastisk leukemi

18–45 år

NOPHO 2008 protokoll. ALLtogether vil erstatte NOPHO 2008 protokollen når man kommer i gang med denne i løpet av 2019.

46–65 år

Doseredusert NOPHO 2008 protokoll.

>65 år, norsk eldreprotokoll

De aller fleste vil ha nytte av cytostatikabehandling. Individualisering med dosereduksjoner etter behov og klinisk skjønn er viktig.

I induksjonen bør man unngå asparaginase pga. høy toksisitet, og hos eldre bør man velge pegylert asparaginase, som vanligvis tåles godt når det gis i konsolideringen. Stopp vinkristin ved uttalt nevropati/ileus. Høydose metotrexat tåles dårlig, max 500 mg/m2 hos eldre. Ved høy komorbiditet eller mye komplikasjoner kan man etter oppnådd remisjon overveie direkte overgang til forenklet vedlikehold (POMP eller 6-merkaptopurin/metotrexat alene) uten konsolidering.

B-celle terapeutiske antistoff tolereres godt i denne aldersgruppen, og anti-CD20 behandling (rituximab) bør kombineres med kjemoterapi ved CD20 positiv sykdom uansett regime. Ved Ph+ ALL kan man legge til imatinib 400–600 mg daglig. Pga interaksjon med asparaginase utelates asparaginase ved Ph+ sykdom. Hos de aller eldste og mest komorbide kan man gi induksjon bare med imatinib, steroider og vinkristin, og deretter vedlikehold med imatinib, 6-mercaptopurin og metotrexat.

Alle pasienter bør registreres i eget online CRF system (<https://webcrf.medisin.ntnu.no>) slik at man får fulgt med på effekt og toksisitet fortløpende. En ansvarlig lege ved hvert Universitetssykehus/stort sentralsykehus bør ha ansvaret for dette, med oppdatering minst tre ganger årlig. Samtykkeerklæring må innhentes. Kontakt petter.quist-paulsen@stolav.no for nærmere informasjon.

### Ph pos (BCR-ABL+) ALL / lymfoblastlymfom

|  |  |
| --- | --- |
| 18–50 år: | HyperCVAD kombinert med imatinib 600 mgx1 til MMR, så allogen SCT i KR1 (evidens grad B). |
| 51–65 år: | HyperCVAD kombinert med Imatinib 600 mgx1. Ved MRD<10–4 innen tre måneder kan SCT unnlates så lenge man har MMR (evidens grad C). Etter 2 år med POMP fortsettes TKI varig. Ved molekylært eller hematologisk relaps; allogen SCT. |
| >65 år: | Norsk eldreprotokoll uten asparaginase og med imatinib 400–600 mgx1. Sistnevnte fortsettes på ubestemt tid etter avsluttet kjemoterapi (2.5 år) (evidens grad C). |

EBMT anbefaler at man enten gir imatinib 400 mg/d i ett år eller måler BCR/ABL i blod hver 3.–4. uke og i marg hver 6.–8. uke det første året, og starter TKI ved detekterbar MRD (evidens grad C) (106).

Dasatinib er trolig mer effektiv enn imatinib ved CNS-affeksjon (107).

KMT2A (MLL)-ALL

Pasienter med 11q23 avvik kan transplanteres i KR1, men ved god MRD respons tidlig (dag 29) kan man velge høy risk kjemoterapi (NOPHO 2008 blokker) (evidens grad C).

Allogen stamcelletransplantasjon er standardbehandling ved oppnådd annen remisjon.

### Øvrige indikasjoner for allogen stamcelle transplantasjon

* Persisterende leukemi >5 % i beinmarg dag 29 etter behandlingsstart.
* Dag 70–90 MRD>10–3
* Vedvarende positivt eller stigende MRD signal > dag 70–90.
* KR≥2.

Alle som skal transplanteres bør ha MRD<10–3 før kondisjoneringen. Som bro til transplantasjon kan man enten bruke NOPHO 2008 blokker eller en kur blinatumomab.

Ved alder 46–65 er det samme indikasjoner for SCT som ved alder 18–45. Men i denne aldersgruppen bør RIC kondisjonering velges.

For pasienter behandlet etter NOPHO 2008 protokollen (18–65 år):

B-ALL med leukocytter <100 x 109/l:

Dag 29 benmarg med >5 % leukemiske blaster. Dag 79 benmarg MRD>10–3

T-ALL og/eller leukocytter >100 x 109/l:

Dag 15 benmarg med >25 % leukemiske blaster, og >5 % etter blokk A1. Dag 29 benmarg >5 % leukemiske blaster. Post blokk B1 benmarg MRD>10–3

### Behandlingsjustering i spesielle situasjoner/undergrupper

* Rituximab 375 mg/m2 ved CD 20 positiv sykdom (8 doser med fire ukers intervall, legges oppå aktuell protokoll, evidens grad B) (108). Gjelder for alle aldre og både ved Ph pos og Ph neg ALL.
* CD 19 pos B-ALL og MRD>10–3 dag 29 og <10–3 dag 70–90: Høy risiko for tilbakefall. Det bør gis en kur blinatumomab etter konsolidering 1/blokk B1, se oversikt nedenfor (evidensgrad C).
* Ved residiv etter allo SCT og alder<25 år og CD 19 positiv sykdom: CAR-T behandling med tisagenlecleucel ved OUS, Rikshospitalet.

### CNS leukemi

Ved leukemiske blaster i spinalvæske gis intratekal trippelbehandling med metotrexat 12 mg, cytarabin 30 mg og prednisolon 16 mg. Dette gis to ganger per uke til spinalvæsken er blastfri, deretter ukentlig fire ganger. Deretter gjenopptas vanlig profylakse. Systemisk behandling fortsettes etter protokoll. Ved hjernenerveaffeksjon overveies CNS-bestråling 24 Gy når remisjon er oppnådd. Ved Ph+ ALL har dasatinib god overgang til CNS. Se også NOPHO 2008 og ALLtogether protokollen for behandlingsforslag ved CNS leukemi.

### Residivbehandling

Ny remisjon og allogen stamcelletransplantasjon er nødvendig for kurasjon.

* ABC-blokkene i høyrisikoarmen i NOPHO 2008 protokollen kan være et godt valg ved residiv til dem under 65 år (evidensgrad C)
* HyperCVAD kan være et alternativ (evidensgrad C).
* Blinatumomab gir 40 % remisjonsrater ved resistent/relapsert ALL og er et aktuelt valg som bro til allogen stamcelletransplantasjon ved CD19 positiv sykdom ved manglende respons på kjemoterapi, men er ikke vurdert av Beslutningsforum med denne indikasjonen.

Hos pasienter som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon blir behandlingen palliativ. Ofte kan man holde sykdommen i sjakk relativt lenge ved å gi ALL-aktive medikamenter som vinkristin, steroider, asparaginase, metotrexat og purinethol. Aktuelle cytostatikaregimer som kan modifiseres er OPAL, HyperCVAD eller NOPHO 2008.

### Lymfoblastlymfom

18–65 år

NOPHO 2008, IR arm (doseredusert ved alder 46–65).

Ved manglende respons dag 29 eller manglende KR dag 79 anbefales eskalering til Nopho blokker (A1, B1 og evt C1, med responsevaluering etter B1) og deretter allogen stamcelletransplantasjon hvis man oppnår remisjon. Hvis man ikke oppnår remisjon på tre blokk kurer anbefales strålebehandling mot resttumor før SCT. Utover dette anbefales ikke bruk av stråling ved LBL.

>65 år

Norsk eldreprotokoll.

### Burkitt og Burkitt lik lymfom / Moden B-ALL L3

GMALL B-ALL/NHL 2002 med Rituximab (evidensgrad B).

For de aller eldste pasientene og pasienter med HIV/AIDS er dosejustert R-EPOCH et godt alternativ. Se nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer. Ved HIV-assosiert sykdom er det vesentlig å gi effektiv antiviral behandling sammen med cytostatikabehandlingen.

## Antiinfeksiøs profylakse

Valtrex 250 mgx2 og Bactrim 1 tblx1 gis rutinemessig til alle fra behandlingsstart og til 3 måneder etter avsluttet behandling. Flukonazol 100–200 mg x1 gis i perioder med neutropeni og/eller steroider tilsvarende døgndoser >10 mg Prednisolon. Høyere doser Flukonazol og alle doser av Posakonazol interagerer med vinkristin og kan føre til uttalt nevropati. Posakonazol profylakse gis i neutropeniperiodene etter blokkene i HR armen i NOPHO 2008. Man bør ha lav terskel for CMV PCR måling ved feber hos pasienter i HR armen i NOPHO2008.

## Kontroll

Det henvises til NOPHO 2008 og ALLtogether protokollen for tidspunkt for benmarg/MRD målinger. Under vedlikeholdsbehandlingen bør pasientene kontrolleres hver 2.–3. uke med måling av hematologi og lever/galle/nyre/pankreas (hvis asparaginase) prøver.

Hos MRD-negative pasienter med donor hvor man velger å ikke transplantere i KR1, og hvor det var høyrisikofaktorer til stede ved diagnosetidspunkt, bør man måle MRD hver 3. måned det første året etter avsluttet konsolidering.

Etter avsluttet behandling gjøres månedlige kontroller det første året med rutinehematologiske blodprøver, deretter kontroll hver 3. måned i to påfølgende år. Det anbefales ikke rutineprøve av beinmarg eller spinalvæske, og heller ikke rutine radiologiske undersøkelser etter avsluttet behandling.

## Registrering / evaluering

Alle pasienter skal registreres prospektivt i web CRF. Pasienter 18–65 registreres i NOPHO 2008 databasen, mens pasienter >65 registreres i web CRF utarbeidet ved Enhet for anvendt klinisk forskning ved NTNU (PEPALL, <https://webcrf.medisin.ntnu.no>). Kontakt petter.quist-paulsen@stolav.no for brukernavn/passord.

Pasientene bør også registreres også i Norsk Kreftregister.

## Vedlegg

Behandlingsoversikt for sent responderende B ALL

Kurskjema NOPHO 2008 18–65 år. Fullstendig protokoll kan lastes ned fra NOPHO hjemmeside: [www.NOPHO.org](http://www.nopho.org)

Norsk eldreprotokoll ALL >65 år

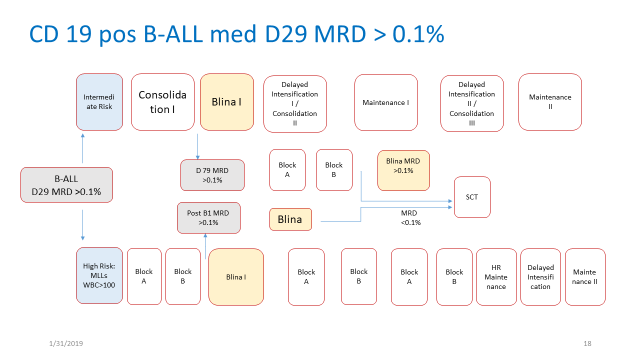
HyperCVAD del 1 og 2

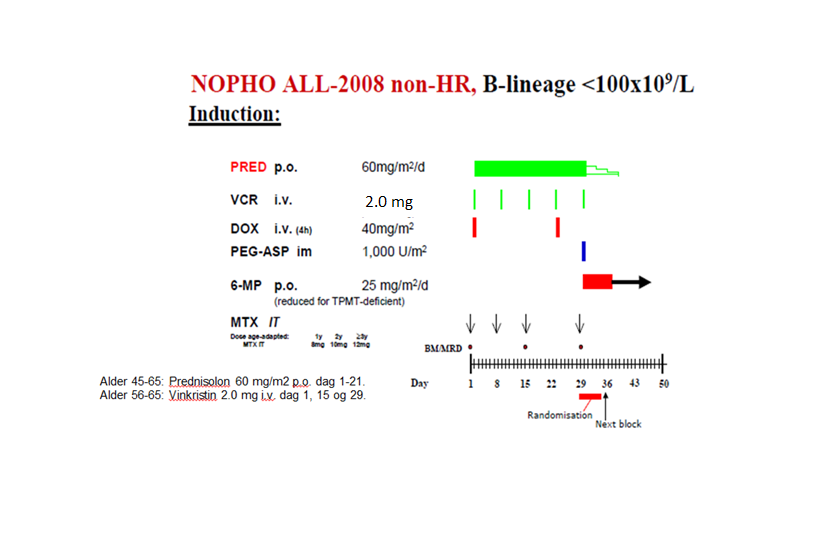
HyperCVAD vedlikehold (POMP)

OPAL kur

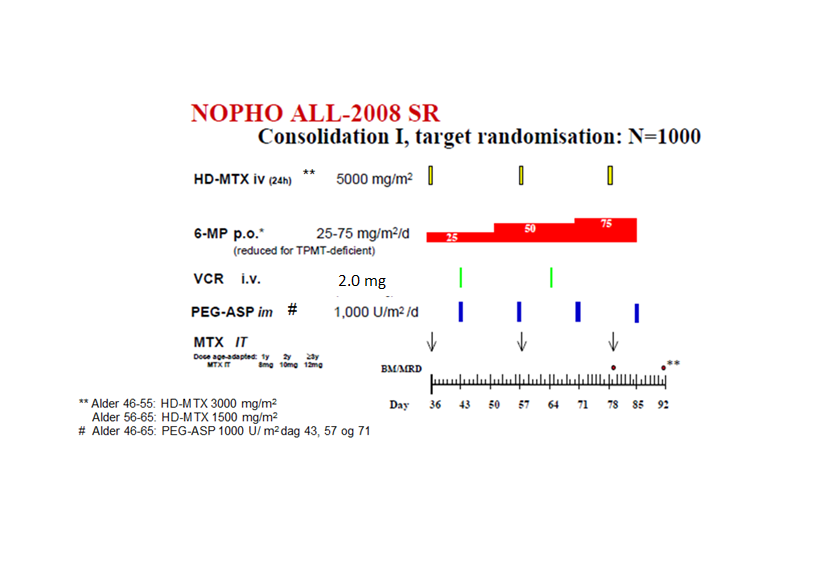
GM-ALL B-ALL/NHL2002 for Burkitt Lymfom/leukemi

For mer informasjon kontakt nasjonalt ansvarlige Hilde Skuterud Wik (ALLtogether) ved OUS Rikshospitalet eller Petter Quist-Paulsen (NOPHO/eldreprotokoll) ved St. Olavs Hospital.

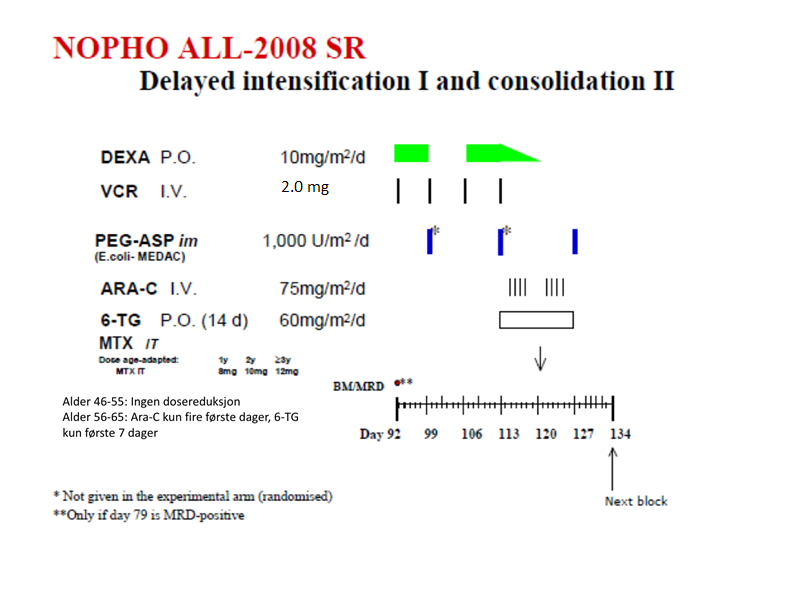




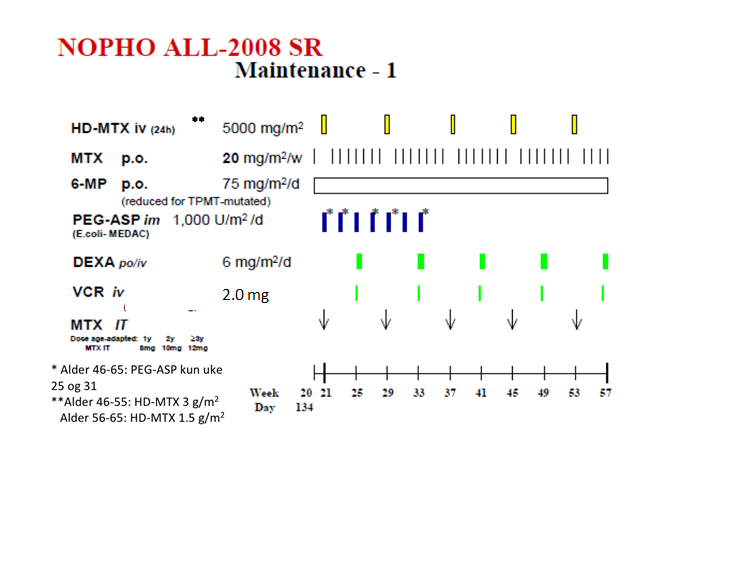
Profylakser: Allopurinol 300 mgx2 uke 1, Flukonazol 100–200 mgx1, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1



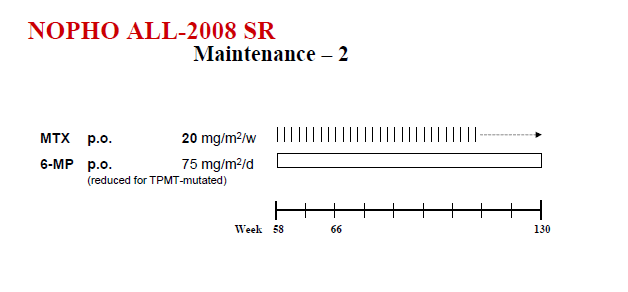
Stopp salicylater, phenytoin, Bactrim, penicilliner, protonpumpehemmere og NSAID før HD‑MTX.

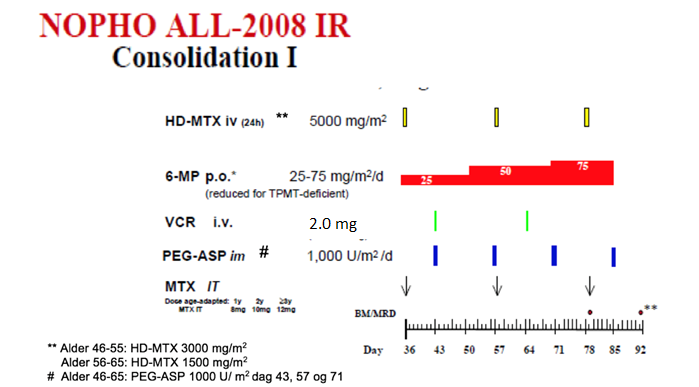


Profylakser: Flukonazol 100–200 mgx1, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1

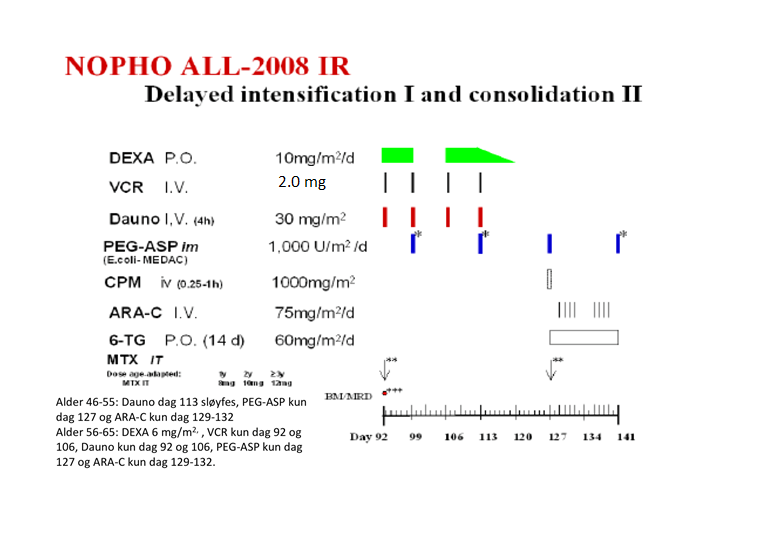


Stopp salicylater, phenytoin, Bactrim, penicilliner, protonpumpehemmere og NSAID før HD‑MTX.

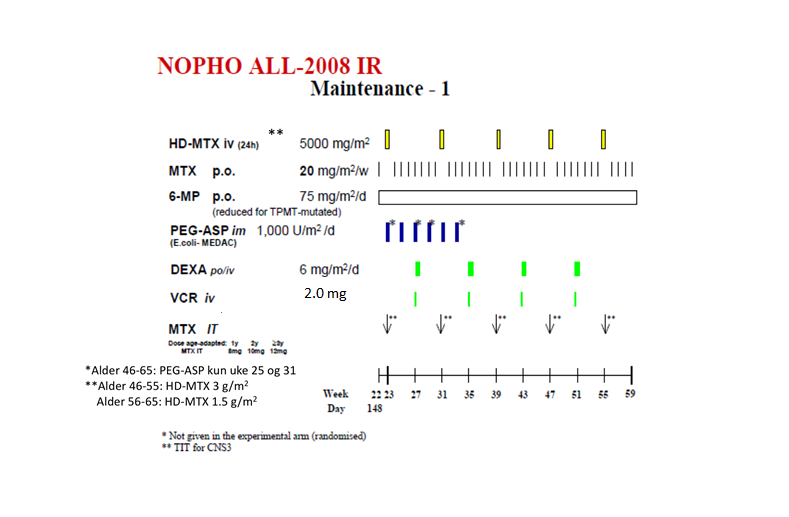




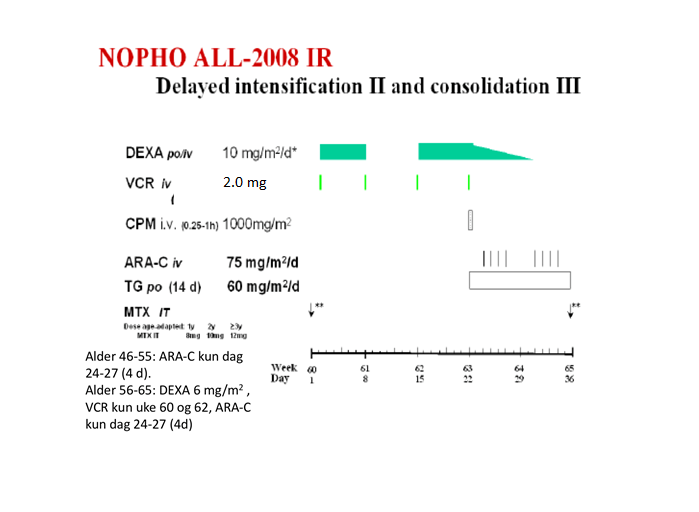
Stopp salicylater, phenytoin, Bactrim, penicilliner, protonpumpehemmere og NSAID før HD‑MTX.



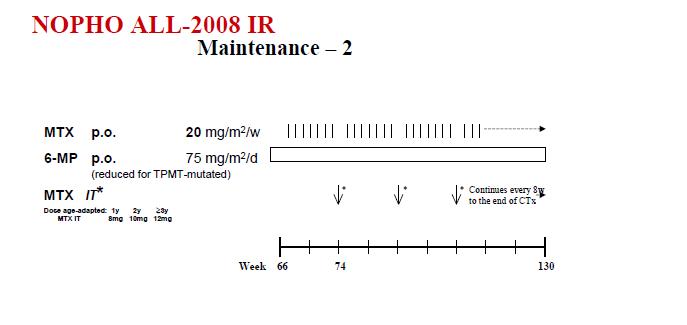
Profylakser: Flukonazol 100–200 mgx1, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1

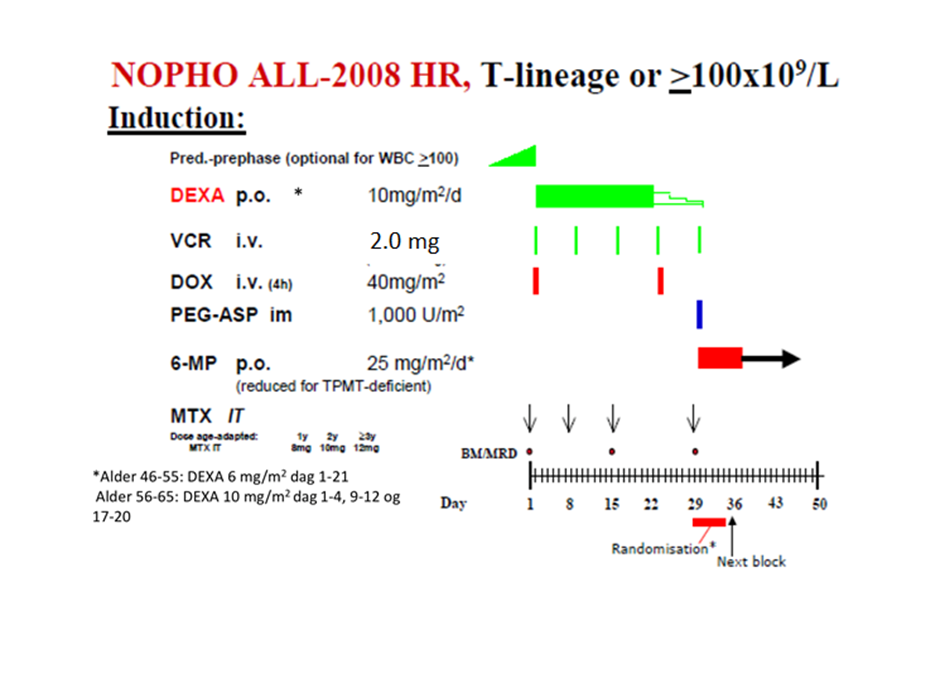


Stopp salicylater, phenytoin, Bactrim, penicilliner, protonpumpehemmere og NSAID før HD‑MTX.



Profylakser: Flukonazol 100–200 mgx1, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1





Profylakser: Allopurinol 300 mgx2 uke 1, Flukonazo 100–200 mgx1, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1

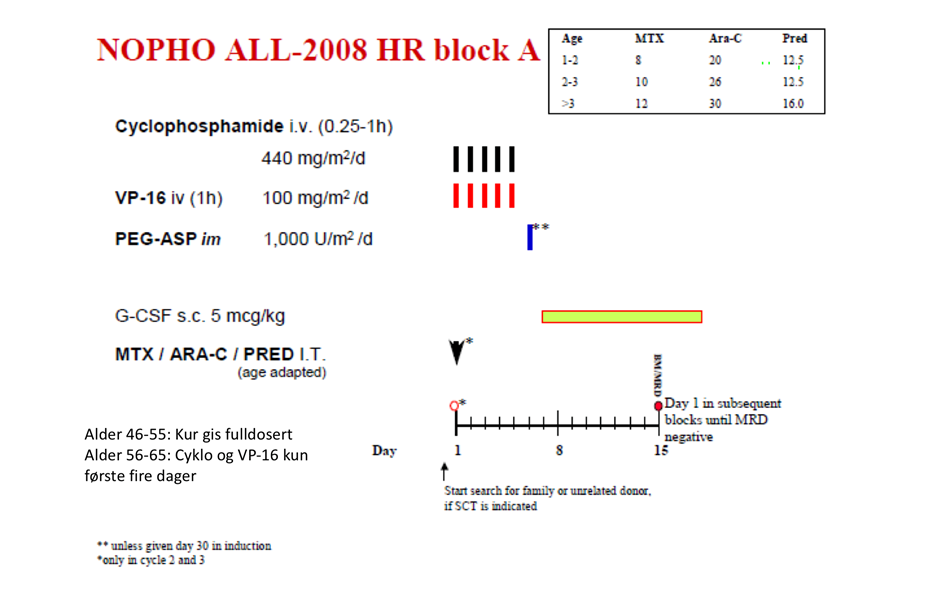
HR-Kjemoterapi

Alder 0–45: A1-B1-C1 alltid, deretter er standard A2-B2-C2-A3-B3-C3, men man kan individualisere etter de tre første blokkene. Ved MRD<10–3 etter A1 gis kun 7 blokker

(A1-B1-C1-A2-B2-A3-B3).

Alder 46–55: Seks blokker; A1-B1-C1-A2-B2-A1 med mulighet for individualisering etter første tre blokker. MTX 3 g/m2 i vedlikeholdsfasen, ellers som for 0–45 år.

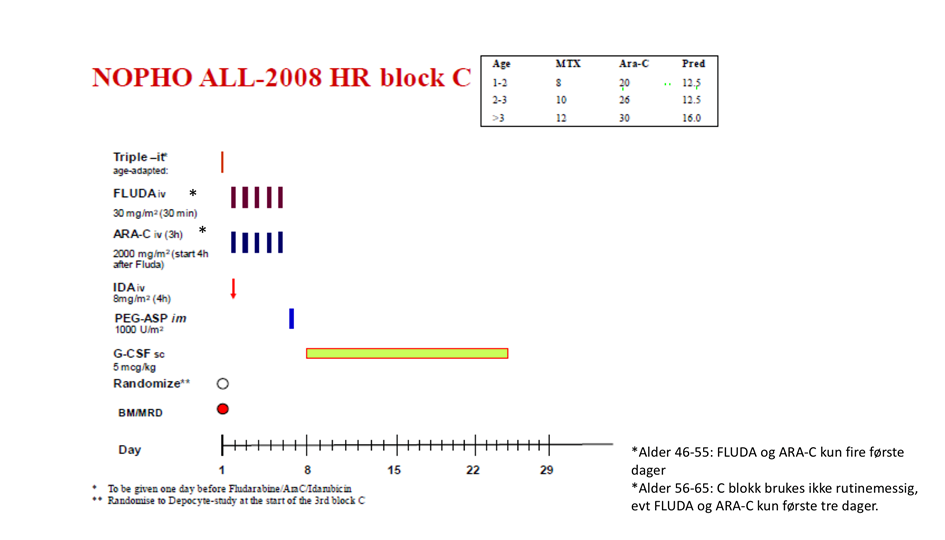
Alder 56–65: Seks blokker; A1-B1-A2-B2-A3-B3. Individualisering mulig, inkluder C blokk ved resistent sykdom. MTX 1.5 g/m2 i vedlikeholdsfasen, ellers som for 0–45 år.



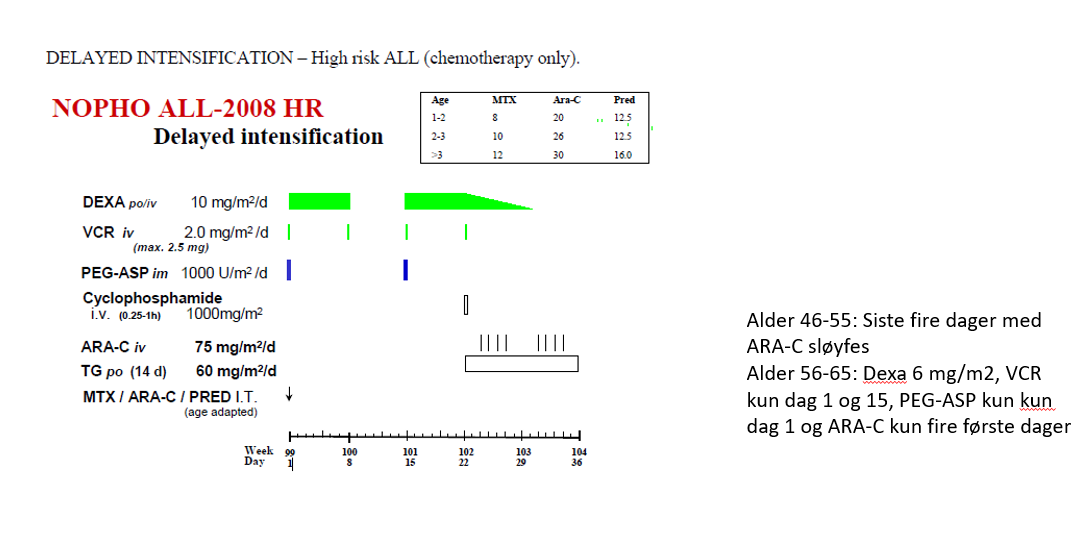
Fra dag 8: Posakonazol profylakse, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1, GCSF

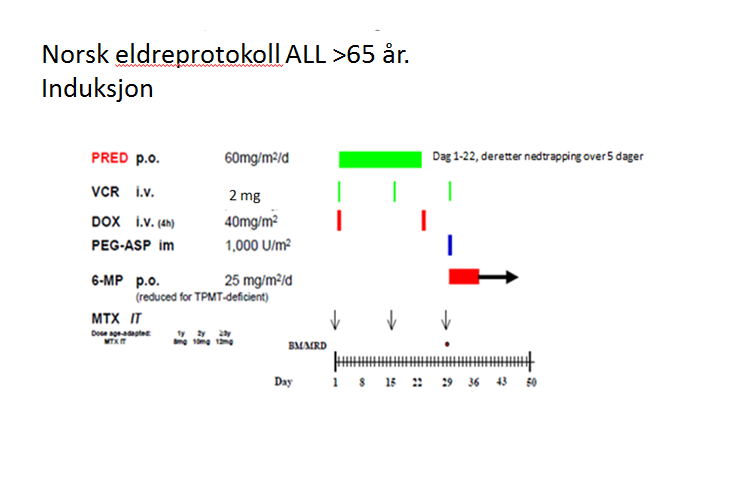


Fra dag 8: Posakonazol profylakse, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1, GCSF



Fra dag 8: Posakonazol profylakse, Valtrex 250 mgx2, Bactrim 1 tblx1, GCSF



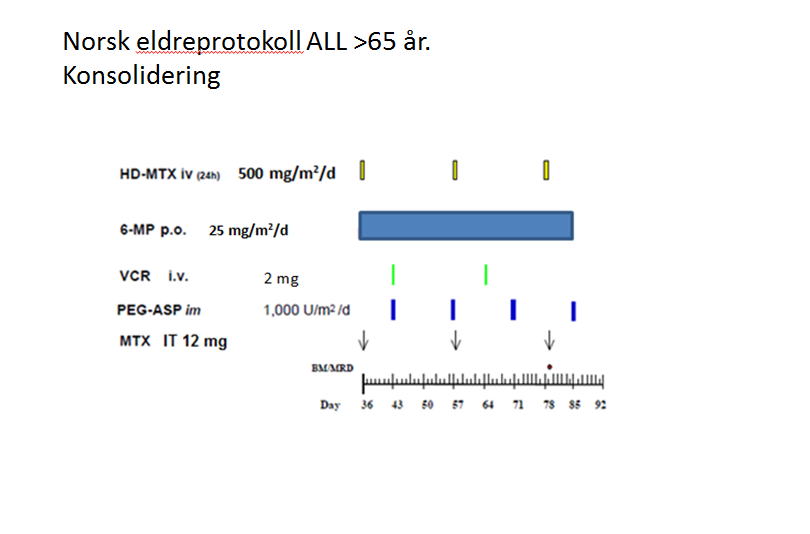


Doxorubicin dag 22 vurderes individuelt. Rituximab 375 mg/m2 kan gis dag 8 ved CD20 positiv sykdom, og gjentas hver 4. uke til 6–8 doser er gitt. Imatinib 400 mgx1 kontinuerlig ved Ph+ sykdom. Asparaginase utgår ved Ph+ sykdom.

Sjekk tå/hælgang før Vinkristin. Undersøk blodsukker jevnlig. Trc>50 før i.t. MTX.

Profylakse: Allopurinol 300 mgx2 uke 1, Valtrex 250 mgx2, Flukonazol 100–200 mgx1 (høyere doser/andre azoler interagerer med Vinkristin), vurder Bactrim 1 tblx1 og Laktulose (vinkristin-ileus).

Overvåking og anafylaksiberedskap etter asparaginase.



Rituximab hver 4. uke x 6–8 ved CD20 pos sykdom. Imatinib 400 mgx1 kontinuerlig ved Ph+ sykdom. Asparaginase utgår ved Ph+ sykdom. Stopp Asparaginase ved pankreatitt, hepatitt eller alvorlig allergi. Overvåking og anafylaksiberedskap ved første to Asparaginaser.

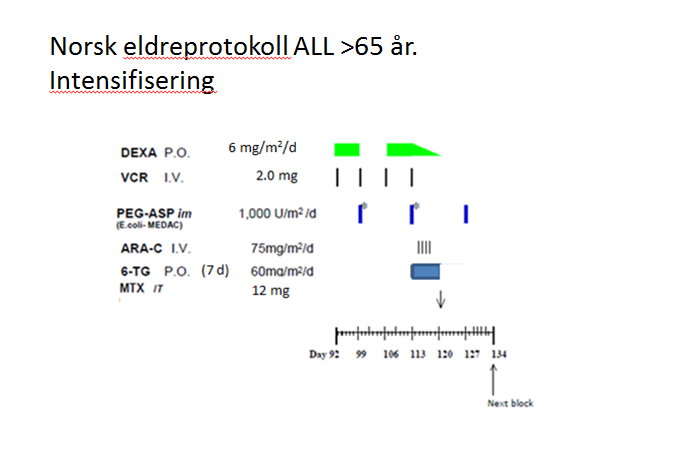
Trc>50 før i.t. MTX. Sjekk tå/hælgang før vikristin.

HD MTX kan startes ved normal nyrefunksjon og granulocytter >0.5 og gis over 24 t med hydrering og alkalinisering av urin, Leukovorin startes etter 42 t og gis hver 6. time til konsentrasjon <0.2 umol/l.

6-MP (Puri-nethol) tas om kvelden utenom melkeprodukter. Cave Allopurinol ved 6-MP behandling.

Valtrex profylakse 250 mgx2. Vurder Bactrim 1 tblx1.

Vurder direkte overgang til POMP vedlikehold (som etter Hyper-CVAD) fra dag 36 til de eldste og mest komorbide.

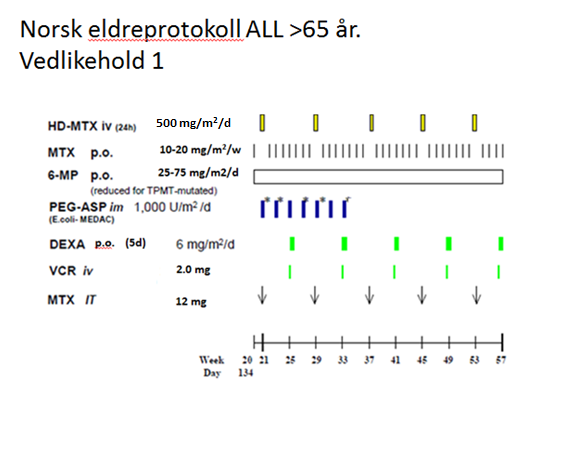


Rituximab hver 4. uke x 6–8 ved CD20 pos sykdom. Imatinib 400 mgx1 kontinuerlig ved Ph+ sykdom. Asparaginase utelates ved Ph+ sykdom. Dexametason fordeles på tre daglige doser. Stopp Asparaginase ved pankreatitt, hepatitt eller alvorlig allergi.

Undersøk tå/hælgang før Vinkristin. Trc>50 før i.t. MTX. Sjekk blodsukker under Dexametason.

Valtrex 250 mgx2, Flukonazol 100–200 mgx1 (høyere doser/andre azoler interagerer med Vinkristin), vurder Bactrim 1 tblx1 og Laktulose (vinkristin-ileus). 6-TG (Lanvis) tas om kvelden utenom melkeprodukter.

Vurder direkte overgang til POMP vedlikehold dag 92 hos de eldste/mest komorbide eller ved høy toksisitet.



6-MP og MTX doseres med siktemål 0.7–1.5 i neutrofile granulocytter, dosene reduseres ved hyperbilirubinemi. 6-MP tas om kvelden utenom melkeprodukter.

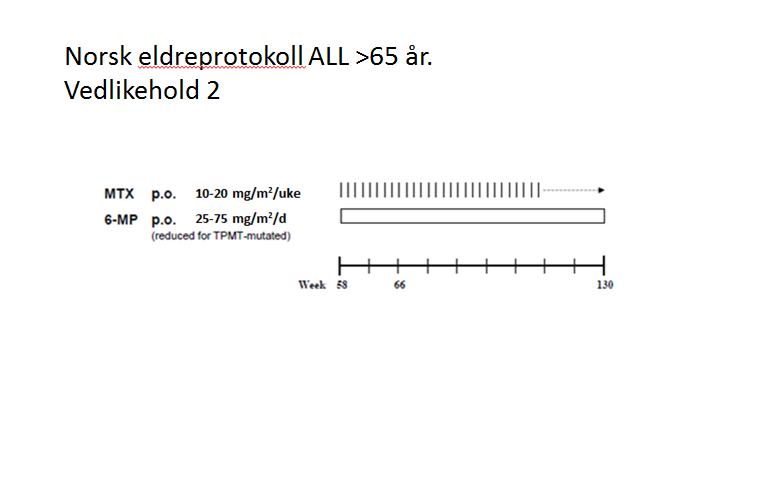
HD MTX kan startes ved normal nyrefunksjon og granulocytter >0.5 og gis over 24 t med hydrering og alkalinisering av urin, Leukovorin startes etter 42 t og gis hver 6. time til konsentrasjon <0.2 umol/l. Trc>50 før i.t. MTX.

Dexametason fordeles på tre daglige doser. Stopp Asparaginase ved pankreatitt, hepatitt eller alvorlig allergi. Undersøk tå/hælgang før vinkristin.

Rituximab hver 4. uke x 6–8 ved CD 20 pos sykdom. Imatinib 400 mgx1 kontinuerlig ved Ph+ sykdom. Asparaginase utgår ved Ph+ sykdom.

Valtrex 250 mgx2. Vurder Bactrim 1 tblx1. Vurder Flukonazol 100–200 mgx1 i uker med Dexametason.

Vurder direkte overgang til POMP vedlikehold (som etter Hyper-CVAD) fra dag 134 hos de eldste/mest komorbide eller ved høy toksisitet.



6-MP og MTX doseres med siktemål 0.7–1.5 i neutrofile granulocytter, dosene reduseres ved hyperbilirubinemi. 6-MP tas om kvelden utenom melkeprodukter. Standard behandlingstid er 2.5 år fra diagnose, men man kan vurdere å forlenge dette til 3.5 år.

HYPER-CVAD del 1

1. del (HyperCVAD) og 2. del (Metotrexate-AraC) gis alternerende i alt 8 ganger (4 av hver type kur), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling. Neste kur startes ved hvite >3 og trc>60 x 10 9/l. Dosereduksjoner ved hyperbilirubinemi, kreatininstigning, alder >60 eller alvorlig toksisitet i tidligere kur. Originalprotokoll bruker G-CSF fra dag 5 til granulocyttrecovery, og oral profylakse med ciprofloxacin, fluconazol og acyclovir.

Ved Philadelphia-kromosom-positiv/BCR-ABL+ ALL gis Imatinib 400–600 mg /dag kontinuerlig fra diagnosetidspunkt.

Ved CD20 positiv sykdom (>20 %) gis Rituximab 375 mg/m2 iv dag 1 og 11 av Hyper CVAD og dag 1 og 8 ved Metorexat-Ara-C ved de fire første syklusene, til sammen 8 doser.

1. blokk: Hyper CVAD

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 | Dag 8 | Dag 11 | Dag 12–14 |
| Cyklofosfamid 300 mg/m2 iv over 3 timer x 2 (hver 12. time) | Cyklofosfamid 300 mg/ m2 iv over 3 timer x 2 (hver 12. time) | Cyklofosfamid 300 mg/ m2iv over 3 timer x 2 (hver 12. time) | Vinkristin  2 mg iv |  | Vinkristin  2 mg iv  Evt Rituximab |  |
| Mesna 300 mg iv/ m2 x 2 kontinuerlig inf  Start 1t før cyklo­fosfamid, til 6 timer etter siste dose | Mesna 300 mg iv/ m2 x 2 kontinuerlig inf.  Start 1t før cyklofosfamid, til 6 timer etter siste dose | Mesna 300 mg iv/ m2x 2 kontinuerlig inf.  Start 1 t før cyklo­fosfamid, til 6 timer etter siste dose |  |  |  |  |
| Evt Rituximab |  |  | Doxorubicin 50 mg/ m2 iv/2t |  |  |  |
| Dexame­thason  40 mg x1 po | Dexame­thason  40 mg x1 po | Dexame­thason  40 mg x1 po | Dexame­thason  40 mg x1 po |  | Dexame­thason  40 mg x1 po | Dexame­thason 40 mg x1 po |
|  | Metotrexat  12 mg it |  |  | Ara-C 100 mg it |  |  |

Hyper-CVAD del 2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Dag1 | Dag2 | Dag3 | Dag8 |
| Metotrexat 200 mg/ m2iv over 2 timer fulgt av 800 mg/m2 iv over 22 timer1 |  | Folininsyre 15 mg iv hver 6. time, 8 doser.  Start 36 timer etter start av MTX-infusjon2 | Evt Rituximab |
| Evt Rituximab | Ara-C 3 g/m2over 2 timer x2 (hver 12. time)3 | Ara-C 3 g/m2 over 2 timer x2 (hver 12. time)3 |  |
| Metylprednisolon  50 mg iv x2 | Metylprednisolon  50 mg iv x2 | Metylprednisolon  50 mg iv x2 |  |
|  | Metotrexat  12 mg it |  | Ara-C  100 mg it |

Dosereduksjoner:

|  |  |
| --- | --- |
| 1: | Metotrexate reduseres med 25 % hvis kreatinin er mellom 130 og 170 umol/l, med 50 % for høyere nivåer. |
| 2: | Doseøkning av folinsyre ved forsinket eliminering: se egen Mtx instruks. |
| 3: | Ara-C reduseres til 1 g/m2 ved alder >60 år, kreatinin >170 umol/l, eller forsinket Mtx-utskillelse i tidligere kur. |
| 4: | Hyperbilirubinemi: Vinkristin 1 mg ved bilirubin>34 umol/l, doxorubicin reduseres med 25 % ved bilirubin 34–51 mol/l, 50 % ved 51–68 mol/l, og med 75 % ved høyere verdier. |
| 5: | Alvorlig toksisitet i tidligere kur: Vurder 25–50 % reduksjon særlig av Mtx og Ara-C. |

Vedlikehold POMP

1. Kontinuerlig peroral behandling med

* 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol) tbl 50–150 mg x 1 po/ dag. Tas om kvelden utenom melkeprodukter.
* Metotrexat tbl 20 mg/m2 po én dag hver uke

Det anbefales å starte med 6-MP og finne tolerabel dose over 2–3 uker før metotrexat legges til en dag/uke.

Det tilstrebes moderat beinmargshemning (neutrofile 0,5–1,5x 109/l). Ved problemer anbefales å redusere metotrexat først.

Ved større neutropeniproblemer bør pasientens TPMT aktivitet bestemmes (hereditær polymorfisme).

Forslag til dosereduksjon:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Neutrofile | Trombocytter | Dose |
| 1.0–1.5 | 100–150 | 2/3 MP 2/3 MTX |
| 0.5–1.0 | 50–100 | ½ MP ½ MTX |
| <0,5 | <50 | Seponer til verdiene går over 1.0 og 100. |

Ved behandlingstrengende infeksjoner bør behandlingsintensiteten dempes noe. Metotrexatdosen reduseres ved plagsom munnsårhet. Cave allopurinol (interaksjon med merkaptopurin).

2. En gang/mnd

* Vinkristin 2 mg iv,
* Prednisolon 200 mg po/dag i 5 dager

Vinkristin seponeres ved pareser. Steroiddosen reduseres ved høy alder/komorbiditet/intoleranse. Vedlikeholdsbehandlingen avsluttes etter to år.

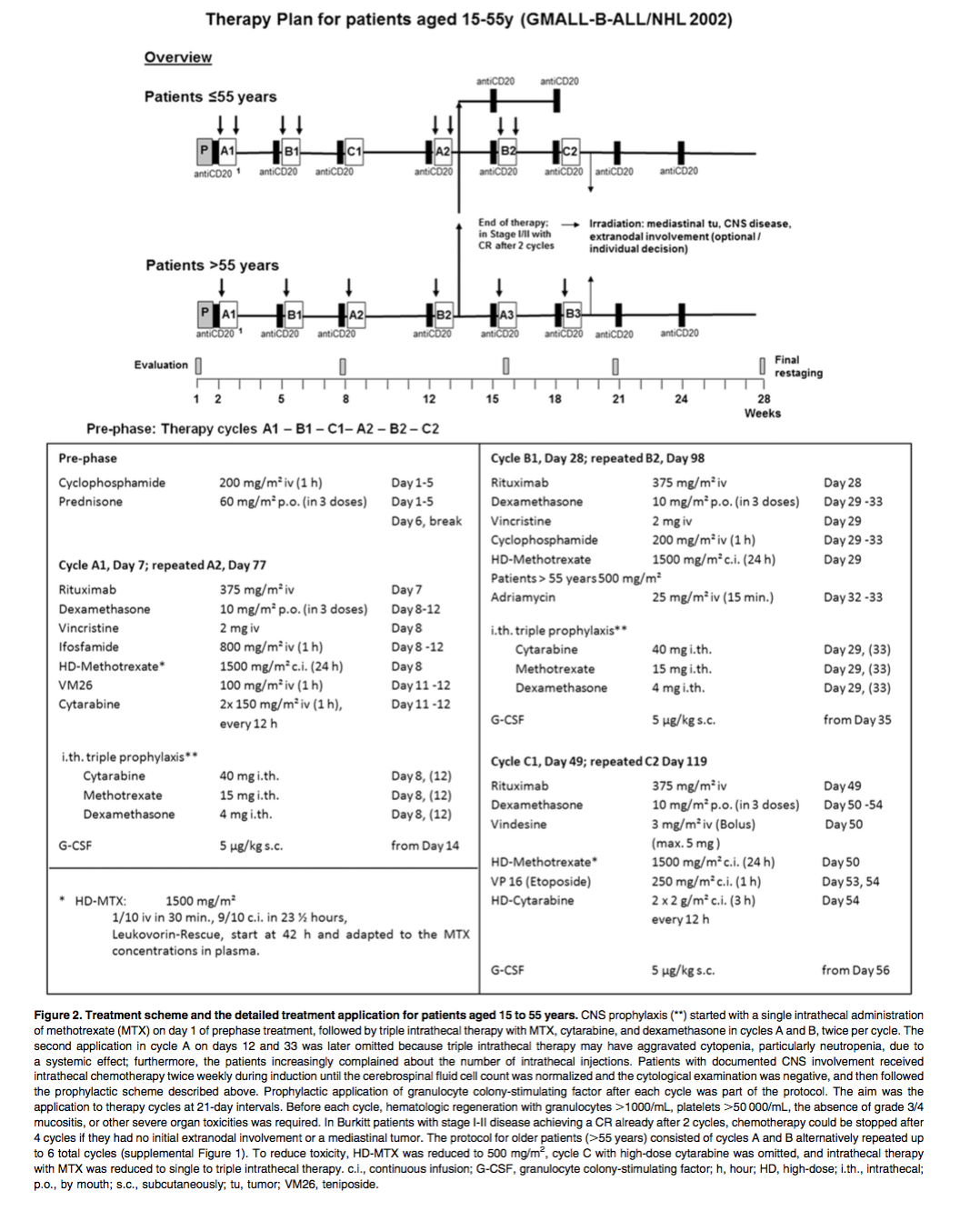
Palliativ ALL-behandling: OPAL

Vinkristin 2 mg iv dag 1

* Prednisolon tbl 50 mg x 4 dag 1–6
* Adriamycin (doxorubicin) 40 mg iv dag 1
* Pegylert Asparaginase 1000 IE/m2 i.m. dag 1

Kurene gis med ca 3 ukers mellomrom. Ved oppnådd maksimaldose antracyklin eller ved redusert ejeksjonsfraksjon kan Adriamycin erstattes med Cytosar 100 mg sc dag 1–6. Etter oppnådd remisjon kan man gå over til POMP vedlikehold.

GM-B-ALL 2002: Behandling av Burkitt lymfom/leukemi



# Kronisk myelogen leukemi (KML)

|  |
| --- |
| Anbefalinger   * Ved behandlingsoppstart er det viktig å bestemme et mål for behandlingen, blant annet basert på pasientens alder, komorbiditet og evt fertilitetsønske. TKIene imatinib, nilotinib, dasatinib og bosutiniber førstevalgsbehandling for pasienter med KML (evidensgrad A). * 2TKIene dasatinib, nilotinib og bosutinib er førstevalg ved imatinib-resistens eller ‑intoleranse (evidensgrad B). 2TKI induserer varige responser hos noe mindre enn halvparten av pasienter med resistens og allo-SCT bør overveies om andrelinjebehandlingen ikke er optimal (evidensgrad C). Ponatinib er indisert ved visse punktmutasjoner i BCR-ABL og ved resistens mot 2TKI. * Diskuter alle nydiagnostiserte pasienter med KML med kolleger ved universitetssykehus, slik at et oppdatert kontroll- og behandlingsopplegg kan iverksettes og at pasientene kan få tilbud om deltakelse i studier (evidensgrad C) * Effekten av TKI ved milepæler er prognostisk viktig. Oppfølging av karyotype i benmarg og RT-qPCR (se avsnitt 6.4.4). * Ved diagnose/debut i blastfase vil man oftest oppfatte tilstanden som akutt myelogen eller lymfatisk leukemi og behandle etter handlingsprogram for hhv. AML/ALL. Påvises BCR-ABL eller Ph+, bør man i tillegg samtidig gi høydosert TKI (evidensgrad B). Enkelte pasienter med debut i akselerert fase har optimal respons på TKI, resten bør vurderes for stamcelletransplantasjon opp til 70–75 års alder. |

## Bakgrunn

Retningslinjene følger i stor grad anbefalinger fra European LeukemiaNet (ELN) 2013 og ESMO (109;110;111). Det diagnostiseres omtrent 45 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er knapt 1:100 000 og er høyest omkring 60 års alder. Flere enn 90 % av pasientene har et abnormt lite kromosom 22, det såkalte Philadelphia-kromosomet (Ph), som oppstår ved en balansert trans­lokasjon mellom kromosom 9 og 22. Resultatet av translokasjonener et hybridgen, BCR-ABL, som koder for et fusjonsprotein, bcr-abl, med høy tyrosinkinaseaktivitet. Dannelsen av onko­genet BCR-ABL er nødvendig og tilstrekkelig for å utvikle KML. Det finnes enkelte pasienter med klinisk og morfologisk typisk KML som mangler Ph, men hvor hybridgenet BCR-ABL likevel kan påvises i leukemicellene. Disse har ofte en varianttranslokasjon som involverer flere kromo­somer. KML er definert ved påvisning av BCR-ABL som t(9; 22) og/eller BCR-ABL fusjonsgenet (112).

## Diagnose

Symptomer og kliniske funn

KML er en aktuell diagnose ved leukocytose, trombocytose, splenomegali eller allmenn­symp­tomer. Ofte mangler symptomer helt og diagnosen stilles i forbindelse med blodprøve­taking av andre grunner. Symptomer kan mangle eller være uttalte, med slapphet, feber, nattesvette, blødningstendens, vekttap og eventuelt skjelettsmerter og tyngdefornemmelse under venstre kostalbue. Mange pasienter har palpabel milt og lever. Lymfeknutesvulst er sjelden.

Ubehandlet KML gjennomgår vanligvis tre faser, kronisk fase (gjennomsnitt 3–4 år), akselerert fase (1/2–1 år) og blastfase (kort levetid). Progresjon er forbundet med økende behandlings­resis­tens og symptomer. Laboratoriemessig øker antall blaster og basofile granulocytter i peri­fert blod og ofte oppstår behandlingsrelaterte cytopenier. Blastfase er morfologisk og klinisk en akutt leukemi der immunfenotypen kan være lymfoblastisk eller myeloblastisk (lymfoid eller myeloid blastkrise). Median overlevelse er da kort (112). Enkelte pasienter debuterer i avansert fase.

### Diagnostiske prosedyrer

Miltens størrelse vurderes klinisk i antall cm vinkelrett på ribbensbuen. Nesten alle pasientene har leukocytose, oftest 100–300 x109/L. I tidlig fase kan det bare være lett venstreforskyvning i blodutstryket, men vanligvis sees metamyelocytter, myelocytter og enkelte promyelocytter og myeloblaster. Kjerneholdige erytrocytter er vanlig. Konsentrasjonen av basofile granulocytter er nesten alltid økt. Eosinofile granulocytter og monocytter er som regel også økt i antall, mens lymfocyttallet er normalt. Lett dysplasi er ikke uvanlig. Prosent blaster, eosinofile og basofile granulocytter i perifert blod skal registreres fordi det har prognostisk betydning. Ca. 50 % av pasientene har trombocytose, som kan være isolert, og derfor gjør det nødvendig å utelukke KML i utredning av MPN. Anemi er vanlig og kan være uttalt. Forandringene i blodutstryket er vanligvis diagnostiske. Beinmargen er hypercellulær og dominert av venstreforskjøvet myelopoese, men blasttall over 5 % er sjeldent i kronisk fase. I biopsimateriale sees det ofte megakaryocytthyperplasi og av og til fibrose.

Beinmarg sendes til cytogenetisk analyse («G-banding», karyotypering) og perifert blod til molekylærgenetisk undersøkelse på hybridgenet BCR-ABL med polymerasekjedereaksjon (PCR).

Kvalitativ BCR-ABL-PCR påviser p210/major BCR-ABL1 fusjoner (varianter av e13a2 og e14a2) som forekommer i 95 % av KML tilfellene. I sjeldne tilfeller kan det foreligge «kryptiske» BCR-ABL gener (dvs usynlige ved cytogenetisk undersøkelse) som ikke fanges opp av rutine PCR testen. Passer det kliniske bildet godt med KML, men cytogenetisk us og PCR er negative, bør man i tillegg rekvirere BCR-ABL fluorescerende in situ-hybridiserings analyse (FISH) for å finne uvanlige fusjoner. Dersom positiv FISH test, kan man eventuelt identifisere BCR-ABL translokasjonsgenets variant (e1a2, e6a2, e8a2, e13a3 eller e14a3) ved mer målrettet PCR undersøkelse. e1a2 er vanligst ved Ph+ ALL og er sjeldent ved KML.

Kvantitativ BCR-ABL PCR (RT-qPCR) benyttes til «measurable residual disease» (MRD) oppfølging av pasienter ved behandling med tyrosinkinasehemmere (TKI) og etter allo-SCT (113;114). Mutasjoner i BCR-ABL kan forårsake behandlingsresistens og kan detekteres med sekvensering.

Supplerende utredning i spesielle tilfeller:

Beinmargsbiopsi: Kun ved dry tap

Immunfenotyping (beinmarg/blod): Kun ved blastfase (lymfoid vs myeloid).

Minimumsutredning:

Anamnese: B-symptomer? Blødning? Plager fra milt? Skjelettsmerter?

Klinisk undersøkelse: Splenomegali (målt i cm vinkelrett på arcus)? Ekstramedullær sykdom?

* Blodprøver: Hemoglobin, hvite, trombocytter, manuell diff, RT-qPCR for BCR-ABL analyse
* Beinmargsaspirat: Morfologisk vurdering + cytogenetisk undersøkelse (G-båndsanalyse)
* Risikostratifisere: Beregne Sokal og ELTS skår [http://www.leukemia-net.org/content/​leukemias/cml/cml\_score/index\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html)
* Melding til Kreftregisteret via KREMT
* Studie? Kontakt universitetssykehus

Prognose og risikofaktorer for sykdomsprogresjon

Alder, miltstørrelse platetall, prosentandel basofile, eosinofile og myeloblaster i perifert blod har prognostisk betydning og danner grunnlag for forskjellige skåringssystemer for pasientens risiko for sykdomsprogresjon. Sokal og ELTS skår [https://www.leukemia-net.org/content/​leukemias/cml/euro\_\_and\_sokal\_score/index\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/index_eng.html) anses å være best egnet ved TKI-behandling og brukes mest. [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/​cml/​elts\_score/index\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html) angir risko for død av KML og representerer en vanskelig gruppe pasienter med usikre leveutsikter. Behandlingsresponsen er allikevel den mest prediktive prognostiske faktor; Også pasienter med høy risikoskår og optimal respons har gode langtidsresultater (115). Noen, men ikke alle cytogenetiske tilleggsabnormiteter til Ph er forbundet med dårligere prognose (116).

Definisjoner

|  |  |
| --- | --- |
| WHO | European LeukemiaNet (ELN) |
| Kronisk fase (CP, chronic phase) | |
| Blaster i benmarg < 10 %.  Ingen av kriteriene for AP/BC angitt under. | Blaster i benmarg < 15 %.  Ingen av kriteriene for AP/BC angitt under. |
| Akselerert fase (AP, accelerated phase) | |
| * Blaster i blod eller benmarg 10–19 %. * Basofile i blod ≥20 %. * Persisterende trombocytopeni (<100) ikke relatert til behandling. * Nytillkomne cytogenetiske avvik under behandling. * Trombocytose (>1 000) som ikke responderer på behandling. * Økede miltstørrelse og stigende leukocytter som ikke responderer på behandling. | * Blaster i blod eller benmarg 15–29 %. * Basofile i blod ≥20 %. * Persisterende trombocytopeni (<100) ikke relatert til behandling. * Nytillkomne cytogenetiske avvik, under behandling. * Blaster pluss promyelocytter i blod eller benmarg >30 %, med blaster <30 %. |
| Blastkrise (BP, blast phase) | |
| Blaster i blod eller benmarg ≥20 %.  Extramedullær blastproliferation (ikke i milten).  Store foci eller aggregater av blaster i margen. | Blaster i blod eller benmarg ≥30 %.  Extramedullær blastproliferation (ikke i milten). |

Vi velger å benytte ELN kriteriene fordi disse er anvendt framfor WHO-kriteriene i de fleste publiserte studiene som vurderer behandlingseffekter av Imatinib.

Hematologisk respons (HR) forutsetter Hb >11 g/dl, leukocytter innenfor referanseområdet med < 5 % metamyelocytter og stavkjernede nøytrofile granulocytter, ingen blaster i blod, normalt blodplatetall, ikke palpabel milt.

Cytogenetisk respons (CgR) kan være komplett (0 % Ph positive metafaser, CCgR), partiell (1–35 % Ph positive metafaser, PCgR) eller minor (36–65 % Ph positive metafaser, mCgR). Begrepet «major» cytogenetisk respons (MCgR) omfatter både komplett og partiell respons. Ved RT-qPCR motsvarer CCgR ca 1 % og 35 % Ph+ metafaser ca 10 %

Molekylær respons (MR): Måling av RT-qPCR for BCR-ABL-transkriptet må brukes for høysensitiv kvantifisering av minimal restsykdom (MRD). Svaret angis som antall BCR-ABL transkripter dividert med antall transkripter av et kontrollgen (på OUS-Gaustad er det GUS) uttrykt som prosent. Det understrekes at utgangspunktet (100 %) ikke er den enkelte pasients diagnoseverdi, men gjennomsnittet av en standardpopulasjon og uttrykkes på en internasjonal skala (IS), slik at resultater verden over skal bli sammenlignbare (114). Det er en forutsetning for klinisk bruk av analysesvar at laboratoriet deltar i internasjonale kvalitetskontroller med akseptable resultater. Begrepet «major molekylær remisjon» (MMR) benyttes dersom mengden transkript er redusert med 3 log (tilsvarende >1000 ganger reduksjon) fra utgangspunktet for en referansepopulasjon av KML-pasienter ved debut (tilsvarer < 0,10 % og omtales heretter som MR3). Ved oppnådd MR3 er sjansen for progresjon svært lav.

Begrepet komplett molekylær remisjon (CMR) kreves at man ikke kan påvise transkript overhode. Begrepet blir nå forlatt, fordi sensitiviteten i prøven angir hvor negativ en negativ prøve er, og derigjennom reflekteres responsdypet. Begrepene MR4 ≤0,01 %, MR4.5≤0,032 % og MR 5≤0,001 % er mer presise

BCR-ABL mutasjonsanalyse: Resistens mot imatinib kan skyldes amplifisering eller punktmutasjoner i BCR-ABL genet. Relevante punktmutasjoner fører til utbytte av enkelt-aminosyrer, og denne forandringen innebærer noen grad av hindring av imatinibbinding.

|  |
| --- |
| * Det anbefales at klinikeren bestiller mutasjonsanalyse ved stigning av BCR-ABL-transkript med mere enn 5 ganger tidligere nivå dersom pasienten ikke har MR3, eller ved tap av behandlingsrespons cytogenetisk eller hematologisk (evidensgrad D). |

Denne analysen kan etterbestilles på telefon og utføres i samme prøvemateriale som ble tatt til RT-qPCR for BCR-ABL. Ved funn av punktmutasjoner som gir imatinibresistens: se avsnittet 6.5.3, Valg av 2TKI ved imatinibresistens eller intoleranse.

Førstelinjebehandling i kronisk fase

Strategi ved debut

|  |
| --- |
| * Alle pasienter med nydiagnostisert KML bør diskuteres med universitetssykehus, for å lage en individuell behandlingsplan og gi tilbud om studieinklusjon (evidensgrad D). * Behandling med TKI bør startes når diagnosen er sikker, selv om pasienten ikke har symptomer (evidensgrad A). Det er i hovedsak to strategier for TKI-behandling.   1. Imatinib fra start og raskt bytte ved dårlig respons.   2. Dasatinib, Nilotinib eller Bosutinib for å oppnå rask og dyp respons.   Bivirkningsprofilen på disse midlene er ulik og må veies inn i valget av strategi. |

Selv pasienter med kort forventet overlevelse uavhengig av leukemien, behandles med imatinib evt Hydroxyurea (HU)). Dersom det er indikasjon for å starte behandling før diagnosen er bekreftet (leukostase, kraftig trombocytose), kan man velge å starte med HU. HU kan også gis parallelt med TKI initialt om det er behov for å redusere celletallet raskt (dosering se under). Ved start av leukemibehandling oppfordres pasienten til rikelig væskeinntak som tumorlyse-profylakse.

Målet med behandlingen er først og fremst å hindre progresjon av sykdommen og å opprettholde god livskvalitet. I dette handlingsprogrammet innføres nå seponering av TKI hos pasienter med spesifisert god respons. og som derfor kan tenkes å være kurert (117). Gir man 2TKI ved diagnose, vil flere oppnå dypere responser raskt og det er rimelig å regne med at denne strategien vil øke andelen pasienter som på sikt kan avslutte behandlingen uten tilbakefall. Uavhengig av TKI-valg ved diagnose, vil allikevel de fleste pasienter måtte behandles livslangt med TKI.

Behandlingsresponsen er en sterk prognostisk faktor og data fra kliniske studier viser at behandlingsmålet best kan oppnås ved å starte TKI ved diagnose, indusere PCgR (tilsvarer 10 % BCR-ABL transcriptmengde, MR1) ved 3 mnd, CCgR (tilsvarer 1 % BCR-ABL transcriptmengde, MR2) ved 6 mnd, og 0,1 %, MR3 ved 12 mnd (110;113;118). (evidensgrad A). Også molekylære responsdata tidlig i forløpet er nå validert. (Se tabell 6.1 og tekst nedenunder.)

### Imatinib

Fusjonsproteinet bcr-abl er en konstitutivt aktiv tyrosinkinase som fosforylerer en rekke substrater involvert i KML-cellers vekst, differensiering og apoptose. Hemming av bcr-abl griper i motsetning til cytostatika og interferon (IFN), direkte inn i sykdommens årsak. Den best utprøvde hemmeren er imatinib. Den har revolusjonert behandlingen av KML, tolereres godt og er godt dokumentert førstelinje-behandling (evidensgrad A) (113).Ikke alle pasienter har optimal behandlingsrespons, en tredjedel vil trenge annen behandling i et 5-års perspektiv, grunnet resistens eller intoleranse/ bivirkninger (113;118).

Imatinib er registrert i Norge til behandling av voksne pasienter med Ph+ og / eller BCR-ABL-positiv KML i alle sykdomsfaser og er nå et generisk legemiddel med betydelig gunstigere prisivå enn før. Anbefalt dose er 400 mg/dag i kronisk fase. Det foreligger data som viser at høyere initialdose enn 400 mg gir raskere responser i kronisk fase, men andelen gode respondere blir like i gruppene med tiden.

### 2TKI (dasatinib, nilotinib og bosutinib) i 1. linje

Effekt og bivirkninger av både dasatinib nilotinib og bosutinib er sammenlignet med imatinib ved nydiagnostisert KML i kronisk fase (119;120;121). Alle midler gir raskere og dypere responser enn imatinib, molekylært og cytogenetisk. 2TKI øker andel pasienter med udetekterbar sykdom. Dette kan være et poeng hos pasienter med høyrisiko sykdom, eller yngre pasienter der behandlingsfri remisjon (TFR) er et viktig mål. Spesielt unge kvinner med fertilitetsønske er gode kandidater for å få 2TKI fremfor imatinib for å ha størst mulig sjanse til å gjennomføre graviditet. Det er ingen sikker overlevelsesforskjell sammenliknet med imatinib, men litt færre progresjoner til avansert fase (ca 1–2 % mot ca 4 % første år). Alle midler er godkjent av Statens legemiddelverk til bruk i første linje, og er alternativer til imatinib. Begge medikamentene har noen mulig alvorligere langtidsbivirkninger (se avsnitt under). Man står altså relativt fritt (evidensgrad A) i valg av behandling i 1. linje med dasatinib, imatinib, nilotinib og dasatinib. Imatinib er fortsatt meget effektivt, sikkert og velkjent for hematologer, forutsatt nøye oppfølging av terapieffekten.

Om pris for legemidler: Imatinib er generisk. I siste anbudsrunde til april 2019 var «Imatinib Sandoz» rimeligst og foretrukket. Forskrivere skal være oppmerksom på at det ved H-resept ikke er noen ordning for utlevering av billigste alternativ, slik at man må skrive resepten på det preparatet man mener at pasienten skal ha. Apotekene tjener bedre på å utlevere andre imatinib-varianter. Bare spesielle grunner må foreligge for å velge annet enn rimeligste alternativ. Landskapet vil sannsynligvis endres ved neste anbud. Foreløpig er nilotinib, bosutinib og dasatinib betydelig dyrere med priser over 300.000/år. Dasatinib blir generisk innen et års tid iflg informerte kilder, og derfor betydelig rimeligere snart.

Nilotinib (Tasigna®, Novartis): Nilotinib er registrert på indikasjonen KML i alle faser med imatinib intoleranse eller resistens, og også godkjent som førstelinjebehandling av KML i kronisk fase i dosen 300 mg x 2 (120). I Norge er Nilotinib godkjent i 2. linje ved intoleranse eller resistens og forskrives på H- resept. Det er 200 mg kapsel som er godkjent for dette formålet til dosen 400 mgx2. Erfaring fra 1. linje viser at 300 mg x2 har tydelig færre bivirkninger, er vel så effektivt og er billigere. Vi anbefaler derfor dosen 300 mg x2 i 2. linje som i 1. linje.

Dasatinib. (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb): Dasatinib er registrert på indikasjonen KML i alle faser med imatinibintoleranse eller -resistens. Dasatinib er ca 300 ganger mer potent enn imatinib og er effektivt in vitro ved langt de fleste mutasjoner assosiert med imatinibresistens unntatt T315I, F317L og V299L. Dasatinib hemmer i tillegg til abl også flere kinaser i src-familien, samt TEC-kinaser, c-kit og PDGFR. Dasatinib doseres i kronisk fase 100 mg x 1, i akselerert fase og blastfase 140 mg x 1. Erfaringsmessig finnes noen pasienter som har vanskelig for å tåle 100 mg daglig over lang tid, men som kan ha god effekt av lavere dose, f.eks. 50–70 mg x1. H-resept.

Bosutinib. (Bosulif, Pfizer): Godkjent i første linje av EMA. Litt raskere respons enn imatinib. Virksom ved mange imatinib-mutasjoner. Mindre tendens til pleuraeffusjon enn dasatinib til tross for at Bosutinib hemmer to av Src-kinasene. Doseres 400 mg daglig i kronisk fase og 500 mgx1 i avansert fase. I likhet med dasatinib finnes mange pasienter med god effekt på lavere dosenivå. H-resept.

### Respons og monitorering

|  |
| --- |
| * Effekten av TKI ved gitte tidspunkter (milepæler) er prognostisk viktig. |

Følg hematologiske tellinger og biokjemi for overvåkning av organfunksjoner til stabil hematologisk respons. Erfaringsmessig er det vanligst med myelosuppresjon i 2. eller 3. behandlings måned. Støtte-behandling med G-CSF og/eller transfusjoner bør foretrekkes fremfor dosereduksjon.

|  |
| --- |
| * Cytogenetisk undersøkelse av benmarg gjøres etter 3 og 6 mnd. behandling, senere hver 6 mnd til stabil CCgR er oppnådd, deretter årlig til stabil MR3. * RT-qPCR måles i perifert blod hver 3. måned til bekreftet (stabil) MR3, deretter hver 6. måned. Ved oppnådd MR3 er benmargsundersøkelse for cytogenetisk analyse ikke indisert. * Kinetikken i responsen etter 3, 6, 12 og 18 måneder danner grunnlag for å kategori­sere pasientens behandlingsrespons som «optimal», «advarsel» eller «svikt». Kravene til responskinetikken gjelder uavhengig av hvilken TKI som benyttes i første linje. |

Tabell 6.1 Monitorering av førstelinjebehandling

Adaptert fra ELNs retningslinjer 2013 (111). Tabellen gjelder førstelinjebehandling i kronisk og akselerert fase med alle TKI godkjent for førstelinjebehandling, også dersom pasienten har hatt intoleranse for sitt førstevalg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tid | Optimal | Advarsel | Svikt |
| Diagnose |  | Visse cytogenetiske tilleggsavvik  Sokal eller EUTOS HR |  |
| 3 mnd | CHR og  PCgR  (Ph<35 %) | (Ph 35–95 %)  MR>10 % | >95 % Ph+  Ingen CHR |
| 6 mnd | CCgR  og/eller MR <1 % | <PCgR  (Ph% >1–35 %)  MR=1–10 % | Ingen CgR  (Ph% > 35)  MR>10 % |
| 12 mnd | MR<0.1 % | MR=0.1–1 % | Ikke CCgR eller MR >1 % |
| Ved alle senere tidspunkter | MR<0.1 % | Cytogenetiske avvik i Ph- neg celler (-7, del7) | Ethvert tap av hematologisk og cytogenetisk respons.  Bekreftet tap av MR3.0\*  ABL mutasjoner,  Cytogenetiske tilleggsavvik i Ph+ klon |

\* betyr at en av verdiene må være >0,1 %.

– MR = molekylær respons målt med RT-qPCR

– Prognostisk negative kromosomavvik: Trisomi 8; isokromosom 17 dvs. i(17)(q10); trisomi 19; og ulike varianter av øket antall BCR-ABL-kopier som: Ph duplikasjon, +der(22)t(9;22)(q34;q11) og ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) Se ref (116).

– Translokasjoner som involverer tre kromosomer og gir opphav til BCR-ABL eller tap av et Y-kromosom har ikke prognostisk betydning ved TKI behandling.

– Ethvert tap av tidligere respons er et varsel om resistens som må overvåkes nøye (se under). Som regel bør responskategorien baseres på mere enn ett analyseresultat før det gjøres endringer i behandlingen.

«Svikt» betyr at valgt TKI bør byttes til annen TKI samtidig som man gjør mutasjonsanalyse og overveier mulighet for allo-SCT med vevstyping av evt slektninger for transplantable pasienter.

«Advarsel» betyr at pasienten sannsynligvis har nytte av å bruke den valgte TKI, men kan ha dårligere prognose enn en pasient med «optimal respons». Følges nøye med tanke på tegn til «svikt» og responstap. Oppfølgingen bør skje med kortere intervaller

«Optimal» betyr at det ikke er fordeler med endring av behandlingen

Compliance: Det er nå godt dokumentert at heller ikke KML pasienter alltid tar foreskrevet medisindose. Redusert compliance er en av de hyppigste årsakene til at responsene på imatinibbehandling ikke er optimal (122). Ofte er det lavgradige bivirkninger som gjør at pasienter tar behandlingspauser. Overvei skifte av TKI for å bedre compliance. Nilotinib må tas på fastende mage, hvilket oppleves som besværlig av enkelte pasienter

Resistens: Manglende hematologisk eller cytogenetisk respons etter oppstart av TKI er meget sjeldent, mens for treg cytogenetisk respons er mer vanlig. Vanligere opptrer resistens ved at tidligere ervervet respons (hematologisk, CgR eller MR) går tapt unntatt ved compliance-problemer.

Årsakene til TKI-resistens er flere (123). Punktmutasjoner i BCR-ABLs kinasedomene, amplifisering av BCR-ABL genet, økt transkripsjonsaktivitet, farmakokinetiske faktorer, redusert influx av imatinib (polymorfismer i organisk kation transporter (OCT-1), økt efflux gjennom multi drug resistenspumpen MDR1 / P-glycoprotein og klonal evolusjon i Ph+ klon er assosiert med resistensDe andre TKIene er mindre avhengige av membranpumper og færre ABL-mutasjoner gir resistens. Andre resistensmekanismer enn punktmutasjoner er ikke godt kartlagt.

## Håndtering av kategoriene «Svikt» og «Advarsel»

Se tabell 9.2 s. 173 for definisjoner av responskategoriene. Man tilstreber å tidlig identifisere pasienter med lav sannsynlighet for å kunne oppnå CCgR og MR3.0 på TKI, for tidligst mulig å tilby disse annenTKI og å kunne kartlegge muligheten for transplantasjon.

* Ved «advarsel» vurderes:
  + Compliance. Diskuter med pasienten.
  + Farmakokinetiske faktorer / interaksjoner.
  + ABL-mutasjonsanalyse.
  + Tettere oppfølging.
  + Skifte TKI (se avsnitt 6.5.3, Valg av 2TKI ved imatinibresistens eller intoleranse)
  + Doseøkning av imatinib til 600 mg eller 800 mg, men ikke doseøkning ved bruk av annen TKI.
* Primær- eller sekundær «svikt»: Indikasjon for å skifte behandling.
  + Behandling skiftes til hvilken som helst 2TKI dersom første valg var imatinib eller en annen 2TKI dersom førstevalg var dasatinib eller nilotinib. (evidensgrad B). Ta hensyn til evt mutasjoner og evt komorbiditet (124) (se avsnitt 6.5.3, Valg av 2TKI ved imatinibresistens eller intoleranse).
  + Allo-SCT (evidensgrad B) er høyaktuelt dersom respons på 2. linjes behandling er utilfredsstillende.
  + Utprøvende behandling i studie.
  + Palliativ behandling

### Håndtering av punktmutasjoner som gir TKI-resistens

Punktmutasjoner i genet som koder for den ATP-bindende lommen i abl kan føre til TKI-resistens. Det er nå over 100 slike ABL-mutasjoner beskrevet (124). De klinisk relevante mutasjonene fører til bytting av aminosyrer som enten sterisk hindrer TKI-binding (f.eks. T315I) eller påvirker bcr-abl konformasjon slik at TKI ikke kan binde. Dasatinib, nilotinib og bosutinib har mindre krav til konformasjonen av bcr-abl enn imatinib. Derfor er det færre mutasjoner som gir resistens mot 2TKIene. Ponatinib er utviklet for å hemme T315I, som alle andre midler er ineffektive mot. Ponatinib virker godt på T315I men også en rekke andre mutasjoner eller andre resistensmekanismer. ABL-mutasjoner er ansvarlige for imatinibresistens i ca 40 % av tilfellene av behandlingssvikt. De er uvanlige i tidlig kronisk fase, men forekomsten øker med utvikling av sykdommen, sannsynligvis som en manifestasjon av genetisk instabilitet. In vitro data for de forskjellige TKIers effekt ved gitte mutasjoner korrelerer brukbart med klinisk effekt og kan veilede i valg av neste TKI (124). Se tabell i ELNs behandlingsanbefaling (111). Funn av p-loop ABL mutasjon (aminosyre 248–255) under imatinibbehandling er assosiert med utvikling av blastfase om man ikke skifter behandling. Generelt anbefales det å prøve dasatinib om det foreligger andre mutasjoner enn T315I, F317L eller V299L. Nilotinib vil oftest ikke virke om det foreligger bytting av aminosyre i posisjon 248–255, 315 eller 359. Ved mutasjon bør man alltid vurdere, evt utrede mulighetene for allo-SCT.

Påvises mutasjon T315I bør man benytte ponatinib med hensyn til god aterotrombo-profylakse (125). Alternativer ellers er pegylert interferon og omacetaxin (homoharringtonin).

### Takling av intoleranse for TKI

Hematologisk toksistet (gjelder alle TKI)

Hematologisk toksisitet er hyppig ved TKI--behandling, antagelig forårsaket av hemming av den bcr-abl-drevne hematopoiesen, og at det følgelig tar tid å gjenreise Ph-negativ, frisk hematopoese. Toleransegrensene for granulo- og trombocytopeni må ses i forhold til totalrisiko og varighet av cytopeni. Opprettholdelse av doseintensitet uten doseopphold er viktig for et godt resultat. Under forutsetning av tett oppfølging i denne fasen, mener vi at doseintensiteten bør opprettholdes så lenge granulocyttallet er over 0.5 x109 /L og trombocyttallet ikke faller under 30 x109 /L. Kinetikken i fallet av blodlegemer er erfaringsmessig viktig, slik at raske fall ofte vil gi dypere nadir enn langsomme fall. G-CSF / transfusjoner er aktuelt (evidensgrad D). Dersom støttebehandling er nødvendig over lang tid, er det grunn til å reevaluere behandlingsopplegget ved å vurdere dosereduksjon eller bytte til annen TKI ved alvorlige eller mindre alvorlige men langtrukne bivirkninger. Nilotinib har mindrehematologisk toksistet enn imatinib, bosutinib noe mer og dasatinib mest. Anbefalt minimal dose imatinib er 300 mg daglig. Minimal dose er mer usikkert for 2TKIer der doser ned til 200–400 mg x1 (nilotinib) 200 mg x1 (bosutinib)og 20–40 mg x1 (dasatinib) har fått pasienter gjennom cytopenifasen.

#### Ikke-hematologisk toksistet

Imatinib: Tablettene tas til maten for å unngå kvalme. Det er relativt få alvorlige bivirkninger. Fatal levernekrose er rapportert og gjør at hepatotoksisk medikasjon inkludert paracetamol, må brukes med forsiktighet. Imidlertid er et stort antall bivirkninger som kvalme, muskelkramper, hodepine, myalgi, artralgi, og utslett beskrevet. Enkelte tilfeller av alvorlig ødemtendens (lungeødem, pleuravæske, ascites, betydelig vektoppgang) har vært observert. Aktiv symptomatisk behandling av smerter (analgetika), perifere ødemer (diuretika, væskerestriksjon), kramper (tøyninger), utslett (lokale eller systemiske steroider), diaré (antidiarrhotika) og kvalme (tas med mat, Afipran) er aktuelt (evidensgrad D). For praktisk håndtering av imatinibbivirkninger og interaksjoner, se Felleskatalogen og (126).

Nilotinib: Pasientene tåler ofte nilotinib subjektivt bedre enn imatinib. Leveraffeksjon, biokjemisk pankreatitt og stigning av bilirubin hos pasienter med Gilbert’s syndrom genotype er ikke uvanlig (120). Forverring av diabetes og hyperkolesterolemi er rapportert. Akselerert aterosklerose (underekstremiteter, slag, angina og hjerteinfarkt) er beskrevet hos en mindre andel nilotinibbehandlede pasienter og gir en viss grunn til bekymring i forhold til langtids behandling. Pasienter med diabetes, hypertonikere, røykere og med manifest atherosklerose er sannsynligvis mer predisponert. God behandling av diabetes, hypertoni, atherosklerosemanifestasjoner og røykestopp er logisk å tilby. Veiing av nytte mot risiko i forhold til pasientens kliniske situasjon må gjøres. Nilotinibdosen bør være 300 mg x 2, i og med at dosen 400 mg x2 gir en tydelig økning av risiko for bivirkninger.

Dasatinib: Pasientene tåler ofte dasatinib subjektivt bedre enn imatinib. Dasatinib kan utløse kolitt og/eller et pleuropulmonalt syndrom med immunaktivering som kan gi pleuravæske, perikardvæske og dyspné hos så mange som 20 % av pasientene i et treårs perspektiv (119). Høyere alder, hjerte-lungesykdom og pasienter med autoimmune sykdommer synes å være predisponert. Pleuratapping kan bli nødvendig, men syndromet er ofte følsomt for behandlingspause og steroider. Tegn på væskeretensjon og lungesymptomer bør tas alvorlig og raskt utredes med røntgen eller CT thorax. Dasatinib-assosiert lymfocyttær serositt (oftest pleuritt) er assosiert med god antileukemisk respons. Man kan ofte tåle noen ukers pause i behandlingen uten vesentlig responstap. Det er også beskrevet tilfeller av reversibel økning av lungearterietrykket (pulmonal arteriell hypertensjon, PAH). Dersom pasienter har dyspnoe, bør man utelukke pleuritt og utrede mht PAH med ekkokardiografi eller invasiv trykkmåling,

Bosutinib: Bosutinib gir ofte gastrointestinale ubehag med kvalme og diaré, evt brekninger (127). Disse er ofte overgående og kortvarige, men kan være kraftige. Med forsiktig dosering og symptomatisk behandling kan de fleste pasienter fortsette. Leveraffeksjon er sett med bosutinib og må følges opp med blodprøver. Dose 400 mg daglig med mat.

Ponatinib: Ponatinibbehandling har i likhet med nilotinibbehandling en tydelig assosiasjon til atherosklerotiske hendelser men også stigning av lever- og pancreas-enzymer (125). Mange pasienter utvikler hypertoni, diabetes og hyperlipidemi. Dette bør helt klart behandles proaktivt (evidensgrad D). 30 mg ponatinib er anbefalt startdose i kronisk fase.

### Valg av 2TKI ved imatinibresistens eller intoleranse

Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellom 2TKIer ved imatinibresistens eller intoleranse. Basert på 2 års resultater fra fase II studier (120;125;127) synes effekten av medikamentene nærmest ekvivalente og det er rimelig å regne med at man ved imatinibresistens eller intoleranse vil kunne reindusere en varig CCyR hos ca 40–50 % av pasientene i denne situasjonen. Noen ABL mutasjoner gir nedsatt in vivo følsomhet for nilotinib, andre for dasatinib, eller bosutinib. Endelig valg av preparat vil påvirkes av eventuell påvist ABL mutasjon, pasientens komorbiditet og forventet bivirkningsprofil.

Valg basert på ABL-mutasjoner: Se avsnitt 6.5.1 Håndtering av punktmutasjoner som gir TKI-resistens.

Valg basert på bivirkningsprofil, komorbiditet og compliance: Bivirkningsprofilene er ulike for tyrosinkinasehemmerne, spesielt når det gjelder ikke-hematologisk toksisitet.

Lungesyke (f-eks betydelig KOLS), hjertesviktpasienter og pasienter med preeksisterende autoimmun sykdom er grupper som synes å være predisponert for dasatinib-utløst pleuritt. Nilotinib kan evt være mindre egnet hos pasienter med metabolsk syndrom og atherosklerose, og disse bør følges nøye vedrørende vaskulære komplikasjoner. Også pas med leversykdommer bør overvåkes nøye dersom nilotinib, bosutinib eller ponatinib prøves.

Nilotinib kan gi QTc forlengelse, men den kliniske betydningen er usikker. Man gjør oppmerksom på at pasienter med hjertesykdom er ekskludert fra studier med 2TKI, og slike pasienter bør følges opp godt med anamnese og evt EKG med tanke på arytmier og hjertefunksjon hvis de behøver 2TKI.

For compliance kan det være av betydning at dasatinib og ponatinib kun doseres en gang daglig uavhengig av måltid, mens nilotinib skal tas 2 ganger daglig med 2 timer faste før og 1 time faste etter inntak. Bosutinib tas i likhet med imatinib med måltid.

#### Monitorering av behandling med 2TKI

Basert på Sokal score, beste behandlingsrespons på imatinib og forekomst av neutropeni under imatinibbehandling er det utarbeidet en algoritme for å forutsi muligheten til å oppnå CCgR på 2TKI som annenlinjebehandling (128).

Tabell 6.2 Monitorering av andre linjes behandling

Klassifikasjon av respons på 2TKI behandling etter svikt på imatinib eller annen TKI.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Respons | | |
| Tid/ | Optimal | Advarsel | Svikt |
| Start |  | Hematologisk IM resistens, manglende CgR |  |
| 3 mnd | MR ≤ 10 %, og/eller  Ph+ <65 % | MR > 10 %, and/or  Ph+=65–95 %) | Ikke CHR, ikke CgR eller nye mutasjoner |
| 6 mnd | MR≤ 10 %, og/eller  Ph + < 35 % | MR≤ 10 %,  og/eller Ph+ =35–65 % | MR> 10 %, og/eller  Ph + > 65 %, og/eller  nye mutasjoner |
| 12 mnd | MR < 1 %, og/eller  CCgR | MR 1–10 % og/eller  Ph+ = 1–35 % | MR > 10 %, og/eller  Ph + > 35 %, og/eller  nye mutasjoner |
| Senere tidspunkt | ≤ MR3.0 | Kromosomavvik i Ph- celler (‑7 or 7q-) og/eller  myelodysplasi,  eller -MR > 0.1 % | Tap av CHR eller PCgR  nye mutasjoner  bekreftet tap av MR3.0  Andre klonale kromosomavvik i Ph +celler |

Det foreligger ikke data som prospektivt sammenligner resultatene mellom allo-SCT og 2TKI i denne situasjonen.

|  |
| --- |
| * Ved svikt eller intoleranse for førstelinjebehandlingen anbefales først å prøve 2TKI-behandling med monitorering som angitt i tabell 6.2, siden sjansen for god effekt er betydelig (evidensgrad B). Familiedonorsituasjonen bør kartlegges allerede ved behov for annenlinjebehandling hos pasienter med resistens mot første TKI. Pasienter hvis respons er «optimal» behandles med 2TKI inntil videre (evidensgrad C), mens pasienter med respons klassifisert som «svikt» eller «advarsel» diskuteres i forhold til allo-SCT (evidensgrad D). |

## Fertilitet og amming

|  |
| --- |
| * TKIer er teratogene, embryotoksiske og gjenfinnes i brystmelk. Medikamentene er kontraindisert under graviditet og ved amming. (evidensgrad D) * Interferonbehandling er et alternativ ved graviditet. (evidensgrad D) |

Enkelte pasienter har gjennomført graviditet etter å ha seponert imatinib. Velinformerte pasienter med god respons på TKI (minst MR 3 i 2 år) kan være kandidater. Dette bør nøye diskuteres med erfarne kolleger. Det er ikke rapportert noen sikker overhyppighet av misdannelser der far er imatinibbehandlet (evidensgrad C) (129). Et europeisk register for graviditet ved KML er under utarbeidelse (kontakt H Hjorth-Hansen om aktuelt)

## Allogen stamcelletransplantasjon

Allo-SCT er det eneste dokumenterte kurative behandlingsalternativ for KML, men er forbundet med prosedyrerelatert morbiditet og mortalitet samt en ikke ubetydelig risiko for sene tilbakefall. Det er så langt ikke sikre holdepunkter for at forutgående imatinibbehandling påvirker resultatene av allo-SCT (evidensgrad C). Forutsatt vedvarende kronisk fase etter svikt på imatinib og lav EBMT-score (40) (se AML kapittel 4) er resultatene gode (130). De gode resultatene med imatinib har fortrengt allo-SCT som førstelinjebehandling ved KML i kronisk fase.

|  |
| --- |
| * Allo-SCT bør alltid overveies som andrelinjebehandling ved primær- eller sekundær imatinibresistens, (evidensgrad C). |

## Behandling av akselerert fase

|  |
| --- |
| * Ved diagnose/ debut i akselerert fase gis høy dose imatinib (600 mg) (111) eller 2TKI (evidensgrad C) * Pasienter med stamcelledonor under 70–75 år kan være aktuelle for allo-SCT helst etter induksjon av remisjon / kronisk fase (evidensgrad C) * Dersom pasienten iflg. tabell 6.1 responderer «optimalt», kan allo-SCT avventes under forutsetning av tett monitorering (evidensgrad C). |

## Behandling av blastfase

|  |
| --- |
| * Ved diagnose/debut i blastfase vil man oftest oppfatte tilstanden som akutt myelogen eller lymfatisk leukemi og behandle etter handlingsprogram for hhv. AML/ALL. Påvises BCR-ABL eller Ph+, bør man i tillegg samtidig gi høydose imatinib, dvs 600–800 mg daglig eller 2TKI (evidensgrad C). Dasatinib penetrerer blod-hjernebarrieren, noe som kan være et fortrinn i blastfase. Nilotinib er ikke formelt godkjent for behandling i blastfase, men har omtrent like god effekt som dasatinib. Data på ponatinib i kombinasjon med hyper-CVAD er lovende * Ved utvikling av blastkrise under imatinib-behandling gis 2TKI, evt kombinert med konvensjonell induksjonsbehandling for akutt leukemi basert på mutasjonsstatus og immunfenotype (evidensgrad C). |

Det er viktig å skille mellom myeloid og lymfatisk blastfase, ved vanlig mikroskopi supplert med immunfenotyping. Myeloid blastfase er hyppigere enn lymfoid (ca 70 % vs 30 %). All annen behandling enn transplantasjon har kort tidshorisont, men ved lymfoid blastkrise kan man ved oppnådd remisjon kombinere TKI (lovende data med ponatinib (131;132)) og hyper-CVAD, men også annen mild vedlikeholdsbehandling som steroider, vinkristin, metotrexat, merkaptopurin eller asparaginase (f.eks. POMP eller OPAL som er beskrevet i ALL-programmet i palliativ/ transplantasjonsforberedende hensikt). Allo-SCT forutsetter at ny kronisk fase kan oppnås, donor finnes og at det ikke foreligger absolutte kontraindikasjoner. Transplantasjon i blastkrise inngår ikke i transplantasjonsprogrammet fordi resultatene er meget dårlige. Også med bruk av TKI er resultatene dårlige med svært høye tilbakefallsrater.

Tabell 6.3 Oversikt over behandlingsalternativer i de forskjellige sykdomsfasene med forslag til evidensgradering av kunnskapsgrunnlaget A–D i parentes

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Oversikt behandling | TKI | Allo – SCT |
| Kronisk fase 1  Kronisk fase >1 | Imatinib 400 mg x 1 (A)  Nilotinib 300 mg x2 (A)  Dasatinib 100 mg x1 (A) | Unntaksvis (D)  Klinisk mulighet (B) |
| AP ved diagnose  AP på TKI | Høydose imatinib (B)  (annen) 2TKI (B) | Klinisk mulighet (B)  Klinisk mulighet (C) |
| BP ved diagnose | Lymfoid: TKI ev + hyper-CVAD (C)  Myeloid: TKI+AML-induksjon (C) | Dersom ny kronisk fase / komplett remisjon |
| BP på TKI | Lymfoid: (annen) 2TKI ev + hyper-CVAD (D)  Myeloid: (annen) 2TKI + AML induksjon (C) | Dersom ny kronisk fase (C) |

AP og BP er akselerert fase og blastfase.

## Andre behandlingsregimer

Hydroksyurea (HU) erstattet for flere år siden busulfan som det viktigste cytostatikum ved kronisk myelogen leukemi, etter at det ble dokumentert lengre overlevelse ved behandling med HU. I tilfeller ved behov for rask reduksjon av antallet leukocytter ved nydiagnostisert KML, kan HU gis sammen med imatinib før senere overgang til imatinib. Øvrig indikasjon for HU vil være behandling hos gamle og svekkede personer samt som palliativ behandling ved svikt på eller intoleranse for TKI dersom pasienten ikke kan transplanteres. Behandlingsmålet er å bringe pasienten i stabil kronisk fase. Standard startdose er 30–40 mg/kg/døgn justert opp eller ned til nærmeste 500 mg (2–4 g/døgn). Når leukocyttene er <20 x109/l, reduseres HU-dosen til forslagsvis 15–20 mg /kg /dag. Videre dosering er individuell. HU har smal terapeutisk bredde, slik at doseforandringer i klinisk rolig situasjon bør skje i relativt små trinn (for eksempel 10 % av totaldosen) Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose ligger ofte på 1,0–1,5 g daglig der leukocyttall skal holdes mellom 2–5 x 109/l. Laboratoriekontroll anbefales 1–2 ganger per uke initialt, senere 2–4 ukers mellomrom. Etter doseendring bør blodverdiene kontrolleres etter 1–2 uker. De fleste pasientene har lite bivirkninger av HU. Kvalme, brekninger og diaré er imidlertid vanlig ved doser over 2 g/dag. Allergiske utslett, aftøse munnsår og hudulcerasjoner forekommer. Makrocytose og megaloblastisk marg er meget vanlig.

Busulfan (Myleran) er fortsatt aktuelt til noen få pasienter der annen terapi er uegnet. I akselerert fase, der pasienten ikke lenger har effekt av HU, kan busulfan forsøkes. Busulfan brukes også i kondisjonering for allo-SCT.

Interferon: IFN kan prøves ved svikt på TKI, men sjansen for god respons (f.eks. CCgR) er meget lav. Nyere studier gir støtte for at pegylert interferon kan bli et godt tilleggsmedikament til imatinib hos pasienter med KML i kronisk fase men anses fortsatt som eksperimentelt. Det er ingen erfaring med 2TKI og IFN og dette prøves nå i nordiske studier. IFN er et aktuelt medikament om man må behandle KML i graviditet.

## Seponering-Behandlingsfri remisjon (TFR)

Det er nå gjennomført ca 10 studier av seponering av TKI ved dyp respons, og alle viser langtids TFR på ca 40–50% (117). STIM-studien etablerte prinsippet, og i ettertid er ulike inklusjonskriterier brukt. I den største studien EuroSKI, der 27 norske pasienter deltok, inkluderte man pasienter med MR4 med eller uten detekterbar MRD, mens i mange andre studier var det krav om udetekterbar sykdom og minst MR4.5 (133). MR4, med eller uten påvisbar MRD, ser ut til å være tilstrekkelig dypt. Fra EuroSKI og «According to STIM» (aSTIM) har man lært at relaps definert som tap av MR3/MMR er trygt og at pasientene gjenvinner sin respons (134). Man skal huske at disse pasientene er de mest lettbehandlede KML-tilfellene. Man har også sett at noen pasienter har detekterbar restsykdom opp til MR3 over lang tid uten å få tilbakefall, s.k. fluctuators. Dette er i analogi med erfaringer etter SCT og IFN. Tap av MR3 er derfor anbefalt som tidspunkt for rebehandling (134). Etter erfaringene av spesielt EuroSKI (imatinib-behandlede) der man har lett etter optimale cut-off foreslår man at man gjennomfører seponeringsforsøk har behandlet med TKI i 5 år og tentativt minst 2 år i MR4. Fra 3 års behandlingstid vinner man ca 3 % flere relapsfrie pasienter per år man venter. Dette betyr at lege og pasient selv må velge hvor lenge man skal vente før seponeringsforsøk skal gjøres. Subjektive bivirkninger kan spille rolle for denne vurderingen. Vi anbefaler at pasienter som har vært resistente for TKI foreløpig ikke stoppes i klinisk praksis. Pasienter som var intolerante for første TKI og deretter fikk dyp repons på TKI nummer to kan stoppe som angitt ovenfor

Tabell 6.4 Krav til å gjøre seponeringsforsøk

|  |  |
| --- | --- |
| Resistens mot noen TKI før? | Nei |
| Varighet av TKI-behandling | 5 år tentativt |
| Varighet MR4 | 2 år |
| God monitorering | PCR månedlig i 6 mnd, så hver 6.–7. uke til måned 12, så hver 3. mnd. PCR-lab må kunne gi svar innen 4 uker |

Praktiske opplysninger

Transplantasjonsrelaterte problemstillinger: Søknad med problemstilling kan rettes til Norsk gruppe for allogene stamcelletransplantasjoner ved leder Tobias Gedde-Dahl, Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, OUS Rikshospitalet, 0027 Oslo.

Studier

DAStop2: 2. gangs seponeringsforsøk av TKI hos pasienter som har gjennomført stoppforsøk som i EuroSKI studien. Pas byttes til dasatinib og kan stoppe dersom med MR4 i mer enn 1 år og de har fått total TKI-behandling i minimum 3 år fra 1. relaps. Info: [mmawa@sus.no](mailto:mmawa@sus.no) eller regionansvarlig for KML. Inklusjon fra 2018.

BosuPeg: Randomisert studie ved debut. Bosutinib 400 mg x1 +/- Pegylert interferon (Ropeginterferon, Besremi, AOP). Start i 2019.

Hovedansvarlige for KML-behandling inklusive studier i helsforetakene

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bergen | Bjørn Tore Gjertsen | [bjorn.gjertsen@med.uib.no](mailto:bjorn.gjertsen@med.uib.no) |
| Oslo | Tobias Gedde-Dahl | [tgeddeda@ous-hf.no](mailto:tgeddeda@ous-hf.no) |
| Stavanger | Waleed Majeed | [mawa@sus.no](mailto:mawa@sus.no) |
| Tromsø | Anders Vik | [anders.vik@unn.no](mailto:anders.vik@unn.no) |
| Trondheim | Henrik Hjorth-Hansen | [henrik.hjorth-hansen@ntnu.no](mailto:henrik.hjorth-hansen@ntnu.no) |

Adresser for prøveforsendelse

Cytogenetisk undersøkelse (karyotypering) og FISH. 10 mL perifert blod med heparin som anti-koagulant. Fra beinmarg tas 2–5 mL med tilsatt heparin i McCoys medium. Helst ikke på fredager eller dager før helligdager.

Seksjon for Cytogenetikk, Fagområde Kreftgenetikk

OUS-Montebello

N-0310 Oslo

Telefon: 23 93 44 37

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

e-post: [rhov@haukeland.no](mailto:rhov@haukeland.no) eller [MGM@helse-bergen.no](mailto:MGM@helse-bergen.no)

Tel 55 97 54 75 Faks 55 97 54 79

Kvantitativ PCR og mutasjonsanalyse: 10 mL EDTA-blod sendes til:

OUS-Gaustad, Avdeling for Patologi

Laboratorium for molekylærpatologi

PB 124 Blindern

0314 Oslo

Telefon: 23 07 87 82

[www.molpat.no](http://www.molpat.no)

e-post: [dag.andre.nymoen@ous-hf.no](mailto:dag.andre.nymoen@ous-hf.no)

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

e-post: [rhov@haukeland.no](mailto:rhov@haukeland.no) eller [MGM@helse-bergen.no](mailto:MGM@helse-bergen.no)

# Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

|  |
| --- |
| Anbefalinger   * Fra 2015 er det utformet pakkeforløp for diagnostikk og behandling av KLL i Norge basert på dette handlingsprogrammet. Se [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no).   Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter i Binet stadium A (evidensgrad A).  Det anbefales foreløpig ikke å velge behandling basert på risikofaktorer, fordi evidens for dette mangler, med unntak av 17p-delesjon/TP53-mutasjon.  Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, cyklofosfamid og rituximab) når behandlingsmålet er livsforlengelse (evidensgrad A).  Eldre (>65–70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør også behandles med kjemoimmunterapi som førstelinjebehandling når behandlingsmålet er lengst mulig behandlingsfritt intervall (evidensgrad A). For de med god funksjonstatus er BR (bendamustine og rituximab) det mest nærliggende alternativet. For de øvrige pasientene er klorambucil kombinert med anti-CD20 antistoff aktuelt (evidensgrad B).  Det anbefales at behandlingen som ble gitt som førstelinjebehandling gjentas hos pasienter som residiverer etter initialt å ha respondert med lang (>12 mnd) progresjonsfri overlevelse eller >24 mnd til ny behandlingsindikasjon. Anbefalingen baserer seg på klinisk erfaring og er ikke dokumentert ved kliniske studier (evidensgrad D).  Hos pasienter som initialt var refraktære eller som er blitt resistente overfor klorambucil er det nærliggende å behandle med bendamustin i kombinasjon med rituximab (evidensgrad B). Fludarabinbaserte regimer (FCR) kan vurderes ved god funksjonsstatus.  Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 12 måneder etter initial behandling med et fludarabinholdig regime, kan behandles med signalveis­hemmerne ibrutinib eller idelalisib, enten alene eller kombinert med anti-CD20 antistoff (evidensgrad B). Bendamustin i kombinasjon med rituximab kan være et altenativ (evidensgrad B).  Pasienter med fludarabin-resistent sykdom kan behandles med signalveishemmerne ibrutinib og idelalisib, enten alene eller med kjemoimmunterapi (evidensgrad B).  Følgende pasienter <70 år bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon:  Noen av pasientene med del(17p)/TP53 mutasjon er potensielle kandidater for allogen stamcelletransplantasjon, men det er foreløpig ingen enkel måte å identifisere disse pasientene på før de oppviser svikt på behandling.  Pasienter som svikter på behandling med signalveishemmere uavhengig av cytogenetsik eller molekylærgenetisk status kan være aktuelle transplantasjonskandidater.  Autoimmune cytopenier behandles med Prednisolon 50 mg x 2 (eventuelt 1 mg/kg/d) i en uke, 25 mg x 3 i en uke og deretter avtrappende dosering alt etter effekt (evidensgrad C).  Ved hyppige residiverende bakterielle infeksjoner (infeksjoner med kapselkledde bakterier) kan substitusjonsbehandling med immunglobulin være aktuelt hvis vaksinasjon (pneumokokkvaksine) ikke har ført fram og hypogammaglobulinemi forligger (evidensgrad B).  Det er vanlig å anbefale pasienter med KLL influensavaksinasjon og vaksinasjon mot pneumokokker ved gjentatte pneumonier, men nytten er dårlig dokumentert (evidensgrad D).  Profylaktisk behandling mot Pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) med trimetoprim sulfametoxazol 1tbl x 2 3 dager/uke (eller 6–8 tabletter/uke fordelt på annen måte) anbefales under og minst 6 måneder etter avsluttet behandling med alemtuzumab (evidensgrad C).  PCP-profylakse anbefales også under og minst tre måneder etter residivbehandling med fludarabinbaserte kombinasjonsregimer.  Profylaktisk behandling med valaciklovir 250–500 mg x 2 under og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling anbefales for pasienter som behandles med alemtuzumab, til CD4+ celletallet i perifert blod >0,4 x 109/L (evidensgrad C).  Ved alemtuzumab-behandling er det betydelig risiko for CMV-reaktivering. Regelmessig overvåking (2–4 ukers intervall) med PCR undersøkelse og preemptiv behandling ved CMV viremi med ganciklovir anbefales (evidensgrad C).  Rituximab eller rituximab i kombinasjon med cyklofosfamid er aktuelle alternativ ved AIHA, erytroaplasi og andre immunmedierte komplikasjoner som ikke responderer på prednisolon (evidensgrad C).  R-CHOP er et vanlig brukt regime ved DLCBL (Richters transformasjon) (evidensgrad C). Dersom lymfomet ikke er klonalt relatert til KLL anbefales behandling som ved de novo DLBCL (evidensgrad D), mens det anbefales konsolidering med allogen stamcelletransplantasjon eller HMAS når lymfomet er klonalt relatert (evidensgrad D).  R-CHOP kan også være et alternativ ved prolymfocytt leukemi i likhet med fludarabinbasert kjemoimmunoterapi (evidensgrad D). |

## Forekomst

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden og utgjør nær halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. Det er 300–350 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år; 346 nye tilfeller registrert i Kreftregisteret i 2016. Median alder ved diagnosetidspunktet var 72 år i et nasjonalt materiale fra siste halvdel av 1990-årene (135). Om lag 15 % av pasientene var under 60 år og like mange over 80 år ved diagnose­tidspunktet. KLL ses hyppigere hos menn enn kvinner, og mann/kvinne ratio er 1,5.

KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar mange år før sykdom­men blir manifest som KLL (136). Monoklonal B-lymfocytose kan påvises hos drøyt 3 % av antatt friske over 50 år i den vestlige verden, og transformasjonsraten til KLL er anslått til 1 % per år (137). Dette er helt parallelt til monoklonal gammopati og myelomatose både når det gjelder hyppighet og transformasjonsrate.

Det er ingen holdepunkter for at eksposisjon for kjemikalier, stråling, kosthold, røyking, virusinfeksjoner eller autoimmune sykdommer disponerer for KLL. Familiær disposisjon for lymfoproliferativ sykdom er den eneste veldokumenterte risikofaktoren for å få KLL med en relativ risiko på 6–8 (138).

KLL viser også store etniske forskjeller når det gjelder insidens.

## Diagnose og utredning

Sikker diagnose krever vedvarende lymfocytose >5,0 x 109/L i blod med karakteristisk immunfenotype dokumentert ved flowcytometrisk undersøkelse eller tilsvarende (se 7.2.1 og 7.2.2). Ytterligere utredning er ikke nødvendig for å stille diagnosen KLL.

Klonal B-lymfocytose, hvor B-lymfocyttene utgjør <5 x 109/L hos ellers friske personer omtales som monoklonal B-lymfocytose. Småcellet lymfocyttært lymfom (SLL) defineres ved lymfeknutesvulst og/eller splenomegali og klonale B-lymfocytter i blod <5 x 109/L. Diagnosen bør verifiseres ved immunhistokjemisk undersøkelse av lymfeknutebiopsi så sant det er mulig.

Ovenstående diagnostiske kriterier er i tråd med de internasjonale anbefalingene om diagnostikk og behandling av KLL (139;140).

### Morfologi

Leukemicellene ved KLL er små eller mellomstore lymfocytter med kondensert kjernekromatin (furubark-preg), ubetydelig eller ingen nukleolus og svært sparsomt cytoplasma (høy kjerne/cytoplasma ratio). Et stort antall kjerneskygger er svært karakteristisk for KLL (Gumprechtske kjerneskygger). Det finnes dog unntak fra morfologien som beskrevet over; for eksempel er lymfocyttene oftest ganske store og har lavere kjerne/cytoplasmaratio ved KLL med trisomi 12. Det er vanlig å finne et mindre antall litt større lymfocytter (<5 %) med lavere kjerne/cytoplasma ratio og tydelig nukleolus (prolymfocytter). Dersom disse cellene utgjør >55 % av lymfocyttene dreier det seg om prolymfocytt leukemi.

### Immunfenotyping

Immunfenotyping bør som et minimum omfatte undersøkelse av CD5, CD19, CD20, CD23, CD22/CD79β, CD200, kappa og lambda slik at det kan utledes en KLL-skår.

Tabell 7.1 Immunfenotypisk KLL-skår

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Markør | Typisk KLL (skår) | Andre B-celle leukemier/lymfomer (skår) |
| Membran Ig (kappa/lambda) | Svak (1) | Moderat/sterk (0) |
| CD5 | Positiv (1) | Negativ (0) |
| CD23 | Positiv (1) | Negativ (0) |
| CD79β eller CD22 | Svak/negativ (1) | Moderat/sterk (0) |
| CD200 | Positiv (1) | Negativ (0) |

Skår vil være 4–5 i ca. 90 % av tilfellene med KLL og 0–1 i en tilsvarende andel andre primære B-celle leukemier/lymfomer. Henholdsvis 6 % og 2 % av pasientene med KLL har skår 3 og 1–2.

### Klinisk undersøkelse

En fullstendig klinisk undersøkelse med spesiell vekt på om det foreligger lokalisert eller generell lymfeknutesvulst og hepatosplenomegali er obligatorisk. Undersøkelsen bør også dokumentere høyde og vekt.

Anamnesen må avklare om det er dreier seg om asymptomatisk eller symptomatisk KLL og om det foreligger B-symptomer. Hastigheten i sykdomsutviklingen bør forsøkes avdekket ved å innhente tidligere blodprøveresultat hvis slike finnes. Det bør gjøres en grundig infeksjons­anamnese, og forekomst av autoimmune sykdommer bør avdekkes. Anamnesen bør også forsøke å avdekke familiær forekomst av lymfoproliferativ sykdom eller annen hematologisk malignitet.

Anamnesen må også avklare om pasienten har komorbiditet som eventuelt kan få betydning for valg av behandlingsmål og behandlingsstrategi.

### Andre undersøkelser

* Beinmargsaspirat og/eller biopsi kreves ikke for å stille diagnosen. Beinmargsundersøkelse kan være nyttig ved cytopenier for å avklare årsakene til cytopenien(e)-, og undersøkelsen vil dermed være veiledende for behandling. Beinmargsundersøkelse og/eller lymfeknutebiopsi kan bidra med diagnostisk informasjon ved atypisk lymfocyttmorfologi, lav KLL-skår eller ved mistanke om SLL.

CT eller ultralydundersøkelser er ikke nødvendig deler av den diagnostiske utredningen ved KLL, og slike undersøkelser bør ikke gjøres annet enn på spesifikk indikasjon.

Andre undersøkelser som kan være nyttige, men ikke nødvendige for diagnosen

Full blodcelletelling (inkluderer differensialtelling, reticulocytter og erytrocyttindekser)

Proteinelektroforese i serum/plasma, kvantitering av Ig og β2-mikroglobulin

Haptoglobin og direkte antiglobulin test (DAT)

Kreatinin og urinsyre

Bilirubin, LD og transaminaser

### Stadieinndeling

Stadieinndeling etter Binet eller Rai (141;142) er en enkel måte å beskrive tumorvolum og prognose ved KLL (tabell 7.2). Stadium er basert på en kombinasjon av klinisk vurdering av tumorvolum (lymfeknutesvulst og organomegali bedømmes palpatorisk) og graden av leukemisk beinmargaffeksjon (uttrykt som anemi og/eller trombocytopeni). Binets system brukes i Norge og Europa.

Tabell 7.2 Stadieinndeling av KLL etter Binet

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Stadium | A | B | C |
| Antall involverte lymfeknuteregioner | 0–2 | 3–5 | 0–5 |
| Hemoglobin (g/dL) | >10 | >10 | <10 |
| Trombocytter (109/L) | >100 | >100 | <100 |

5 definerte lymfoide regioner: hals (inkludere lymfoide organer i nese-svelgrommet), aksiller, lysker, milt og lever. Lymfeknutesvulst i en region gis vekttall 1 uavhengig av om affeksjonen er ensidig eller dobbeltsidig.

Vi anbefaler at sykdomsstadium eksplisitt beskrives ved diagnose, ved tegn til sykdomsprogresjon og hver gang en ny behandlingsserie startes (konferer behandlingsindikasjoner og responsevaluering). Kun anemi og/eller trombocytopeni som skyldes leukemisk beinmargsaffeksjon inngår i stadieinndelingen. Cytopenier som er immunmedierte som autoimmun hemolytisk anemi, immunmediert trombocytopeni eller immunmediert erytroaplasi teller ikke med. Det kan være vanskelig å avgjøre om cytopenien(e) er sekundær til massiv beinmargsaffeksjon eller er immunmediert.

### Differentialdiagnoser

I de aller fleste tilfeller vil vedvarende leukocytose forårsaket av små modne lymfocytter vise seg å være KLL. Nøye vurdering av blodutstryk vil avsløre de fleste tilfeller hvor lymfocytosen skyldes annen sykdom, og i disse tilfellene vil endelig diagnose nesten alltid kunne sikres ved flowcytometrisk immunfenotyping og/eller cytogenetisk/molekylærgenetisk undersøkelse av lymfocytter i blod (143).

CD5+CD19/20+ kronisk lymfoproliferativ sykdom

Mantelcelle lymfom med leukemisering

Marginal sone lymfom med leukemisering

CD5-CD19/20+ kronisk lymfoproliferativ sykdom

B-prolymfocytt leukemi

Follikulært lymfom med leukemisering

Lymfoplasmacytisk lymfom med leukemisering

Hårcelle leukemi

Kronisk lymfoproliferativ sykdom av T-celle type

T-prolymfocytt leukemi

Storcellet granulær lymfocytt leukemi (NK- eller T-celle type)

Perifert T-celle lymfom med leukemisering

### Prognose

Stadieinndeling

Sykdomsstadium har veldokumentert prognostisk betydning, og stadieinndeling etter Binet eller Rai er velegnet til bruk i kliniske studier og i noen grad også i klinisk praksis.

#### Alminnelig tilgjengelige undersøkelser

β2-mikroglobulin er en rutineanalyse ved de fleste laboratorier for medisinsk biokjemi, og høye verdier av β2-mikroglobulin (>3 mg/L) er forbundet med langt dårligere prognose enn lave verdier. Et nomogram basert på β2-mikroglobulin og enkle kliniske parametre skiller godt mellom prognostiske grupper (144). Pasienter som er DAT+ (uavhengig om de har hemolytisk anemi) har dårligere prognose enn de som er DAT- (145).

Lymfocytt-doblingstid er også en enkel biologisk markør som har prognostisk verdi. Tradisjonelt har man benyttet lymfocytt-doblingstid kortere eller lengre enn 12 måneder som «cut-off».

#### Cytogenetiske avvik

Ved diagnose har ca. 70 % av alle KLL pasienter cytogenetiske avvik ved FISH-analyser (fluorescens in situ hybridisering), og ca 30 % har normal karyotype (138).

Det er ingen av de cytogenetisk avvikene vi kjenner til ved KLL som er sykdomsspesifikke, og de cytogenetiske avvikene ved KLL oppfattes ikke som primære, men som sekundære avvik. De cytogenetiske avvikene er oftest, men ikke alltid, karakterisert ved tap av genetisk materiale, dvs. delesjoner (138;146).

Delesjon av den lange armen på kromosom 13, del(13q) er forbundet med god prognose. Trisomi av kromosom 12 er forbundet med intermediær prognose.

Delesjon av den lange armen på kromosom 11, del(11q) medfører ATM-tap/dysfunksjon og er relatert til relativt dårlig prognose.

Delesjon av den lange armen av kromosom 6, del(6q) er forbundet med framtredende lymfeknutesvulst og har intermediær prognose.

Delesjon av den korte armen av kromosom 17, del(17p) som involverer TP53-genet er vanligvis forbundet med defekt p53-signalvei, dårlig respons på behandling og kort overlevelse.

Normal karyotype er forbundet med relativt god prognose, men ikke fullt så god som hos pasienter med del(13q) som eneste cytogenetiske avvik.

Cytogenetiske avvik tilkommer gjerne under sykdomsforløpet som uttrykk for klonal evolusjon.

#### Molekylærgenetiske avvik

Del(17p) forekommer vanligvis i heterozygot form, men i ca 75 % av tilfellene foreligger samtidig en mutasjon i det bevarte TP53-allelet og samlet gir dette opphav til p53-dysfunksjon. Ca halvparten av de ca 10 % av KLL pasienter som har TP53 mutasjon har ikke del17p.TP53-mutasjonsanalyse er rutinemessig tilgjengelig i Norge.

Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle medikamentene som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei.

#### IGHV-genets mutasjonstatus

Somatisk hypermutasjon i KLL-cellenes foretrukne IGHV-gen har betydning for prognosen (147;148). KLL med umutert IGHV-gen (≥98 % homologi med kimbanen) er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV-gen (≤98 % homologi med kimbanen); median overlevelse henholdsvis 95 mnd og 293 mnd (basert på data før kjemoimmunterapi ble standard behandling).

Foretrukket IGHV-gen er også av betydning. KLL hvor leukemicellene benytter IGHV-genet 3‑21 er forbundet med dårlig prognose, og prognosen er i dette tilfellet uavhengig av om IGHV-genet 3-21 er mutert eller ikke (149).

#### Immunfenotypiske karakteristika

Umutert IGHV-gen er ofte assosiert med høy ekspresjon av overflatemolekylet CD38 (147). Umutert IGHV-gen er også assosiert med høy ekspresjon av intracytoplasmatisk ZAP-70 (ζ‑assosiert protein 70) (150). Høy ekspresjon av CD38 og/eller ZAP-70 har uavhengig prognostisk betydning, men ingen av disse immunfenotypiske markørene er fullgode surrogatmarkører for IGHV-genets mutasjonsstatus. CD38 ekspresjon angis av flere laboratorier ved besvarelse av immunfenotyping ved KLL. Metoden for bestemmelse ZAP-70 ekspresjon er ikke tilfreds­stil­lende standardisert og brukes ikke i rutinediagnostikken.

#### Bruk av prognostiske markører

Mer enn ¾ av pasientene presenterer seg i et tidlig sykdomsstadium, og de er vanligvis asymptomatiske og ikke behandlingstrengende. For mange pasienter vil det være av betydning å få informasjon om sannsynligheten for rask progresjon og snarlig behandlingsbehov eller om de kan forvente et mer indolent sykdomsforløp som vil være forløpet hos de fleste pasientene. IGHV-mutasjonsstatus og CD38 ekspresjon ved diagnosetidspunkt har best prognostisk utsagnskraft i denne situasjonen (151). FISH-analyse og TP53-mutasjonsanalyse har også prognostisk utsagnskraft, men det er avvik som kan tilkomme under tiden. Disse undersøkelsen bør derfor bare gjøres ved sykdomsprogresjon og behov for behandling for å avdekke pasientene som har KLL karakterisert ved del(17p) og/eller TP53-mutasjon, og som bør vurderes for behandling med signalveishemmere.

## Behandling

Asymptomatiske pasienter

Ved diagnose er de fleste (80 %) pasientene i Binet stadium A, og diagnosen er oftest stilt ved en tilfeldighet.

|  |
| --- |
| * Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter i Binet stadium A (evidensgrad A). |

Anbefalingen baserer seg på flere randomiserte behandlingsstudier med alkylerende kjemo­terapi (i hovedsak klorambucil) og en konfirmerende meta-analyse av disse studiene (152).

### Indikasjon for behandling

The National Cancer Institute (NCI) utarbeidet i 1996 en anbefaling om behandlingsindikasjoner ved KLL (152), og disse anbefalingene har fortsatt gyldighet (140). De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende etter disse internasjonalt anerkjente kriteriene (tabell 7.3). Det har vært iverksatt studier for å avdekke om høyrisikopasienter i Binet stadium A er tjent med behandling, men ingen resultater fra disse studiene er så langt publisert.

Tabell 7.3 Indikasjoner for behandling

|  |
| --- |
| Progressiv beinmargssvikt  Utvikling av eller forverrelse av anemi  Utvikling av eller forverrelse av trombocytopeni |
| Massiv (>10 cm) eller progressiv lymfeknutesvulst |
| Massiv (>6 cm) eller progressiv splenomegali |
| Progressiv lymfocytose  >50 % økning i løpet av 2 måneder  Lymfocytt-doblingstid <6 måneder |
| Allmenn symptomer  Vekttap (>10 %) i løpet av siste 6 måneder  Feber >38 °C i mer enn 2 uker  Uttalt slapphet  Nattesvette |
| Autoimmune cytopenier resistente for steroidbehandling |

Før behandlingsstart bør det utarbeides en individuell behandlingsplan på basis av relevante risikofaktorer og prognostiske markører. Behandlingsmålet bør være klart formulert i forståelse med pasienten, og en plan for hvordan man vil vurdere behandlingsrespons bør være lagt (se tabell 7.4).

Tabell 7.4 Responskriterier til bruk i klinisk praksis (138)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Kriterium | Komplett remisjon, KR | Partiell remisjon, PR | Progressiv sykdom, PS |
| Symptomer | Ingen | Ingen |  |
| Lymfeknuter | Ingen lymfeknuter med diameter >1.5 cm | >50 % reduksjon | >50 % økning eller nye manifestasjoner |
| Lever/milt | Ikke palpabel | >50 % reduksjon | >50 % økning eller nye manifestasjoner |
| Hemoglobin | >11 g/dL | >11 g/dL eller 50 % bedring |  |
| Granulocytter | >1.5 x 109/L | >1.5 x 109/L eller 50 % bedring |  |
| Lymfocytter | <4 x 109/L | >50 % reduksjon | >50 % økning |
| Trombocytter | >100 x 109/L | >100 x 109/L eller 50 % bedring |  |
| BM-aspirat | <30 % lymfocytter | BM aspirat ikke relevant |  |
| BM-biopsi | Ingen nodulære KLL-infiltrater i en normo- eller hypocellulær beinmarg | BM biopsi ikke relevant |  |

Tabell 7.5 Responskriterier til bruk dersom behandlingsmålet er livsforlengelse (138)

|  |  |
| --- | --- |
| CR | PR |
| Ingen klonal lymfocytose i blod | >50 % reduksjon av lymfocytose |
| Ingen lymfeknutesvulst | >50 % reduksjon av lymfeknutesvulst |
| Ingen hepatosplenomegali (klinisk) | >50 % reduksjon av hepatosplenomegali |
| Ingen B-symptomer | Minst en av følgende: |
| Nøytrofile granulocytter >1,5x109/L | Nøytrofile granulocytter >1,5x109/L |
| Tromboytter >100x109/Lβ2 | Trombocytter >100x109/L |
| Hemoglobin >11,0 g/dL | Hemoglobin > 11,0 g/dL |
| BM uten klonale lymfocytter | eller minst 50 % bedring fra utgangsverdi |
| CRi |  |
| Som CR, men ikke hematologisk rekonstitusjon |  |

### Undersøkelser før behandlingsstart

Klinisk vurdering og undersøkelse som gir grunnlag for stadieinndeling og funksjonsnivå (ECOG eller WHO). Objektiv angivelse av lymfeknutestørrelse og lever- og miltstørrelse i cm basert på klinisk undersøkelse er viktig for å kunne vurdere behandlingseffekt.

Full blodcelletelling med differensialtelling og reticulocytter

Vurdering av blodutstryk

Proteinelektroforese i serum/plasma, kvantitering av Ig og β2-mikroglobulin

Haptoglobin og direkte antiglobulin test (DAT)

Kreatinin og urinsyre

Bilirubin, LD og transaminaser

Beinmargsundersøkelse (aspirat og biopsi) anses ikke obligatorisk før behandlingsstart, men undersøkelsen kan bidra med viktig informasjon som veiledning for behandlingen og anbefales hos pasienter hvor behandlingsmålet er komplett remisjon.

CT- og ultralydundersøkelser har liten verdi i behandling og oppfølging av pasienter med KLL (153), og disse undersøkelsene bør kun gjøres på spesifikk indikasjon.

Infeksjonsstatus med rtg. thorax og serologiske undersøkelser med tanke på HIV, HCV, HBV, EBV og CMV bør utføres hos alle pasienter hvor det er aktuelt med behandling pga risiko for reaktivering.

Hvis det er grunn til å mistenke transformasjon (isolert stor lymfeknutesvulst, allmenn symptomer, høy LD etc) bør det gjøres biopsi for å avklare om det foreligger transformasjon. PET-undersøkelse kan være til hjelp for å identifisere de(n) lymfeknuten(e) som er best egnet for biopsi hvis dette ikke er åpenbart ved klinisk undersøkelse.

Tabell 7.6 Undersøkelser før behandlingsstart og ved responsevaluering i klinisk praksis

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Undersøkelse | Før behandling | Ved responsevaluering |
| Sykehistorie/funksjonsnivå | Alltid | Alltid |
| Klinisk undersøkelse | Alltid | Alltid |
| Komplett blodcelletall | Alltid | Alltid |
| Beinmargsundersøkelse | Ønskelig | Alltid |
| Biokjemi (lever/nyre) | Alltid | Alltid |
| Immunglobuliner | Ønskelig |  |
| Direkte antiglobulintest (DAT) | Alltid | Alltid |
| HIV, HCV, HBV, CMV, EBV | Alltid |  |
| Rtg. thorax | Alltid |  |
| Cytogenetikk (FISH) | Alltid |  |
| TP53 mutasjonsanalyse | Alltid |  |
| IGHV mutasjonsstatus | Ønskelig |  |
| Bildediagnostikk; CT og/eller ultralydundersøkelser | På spesifikk indikasjon | På spesifikk indikasjon |

### Førstelinjebehandling

|  |
| --- |
| * Det anbefales foreløpig ikke å velge behandling basert på risikofaktorer, fordi evidens for dette mangler med unntak for del(17p)/TP53 mutasjon. |

CLL8-studien er den første randomiserte studien med god design som viser gevinst av en førstelinjebehandling på totaloverlevelse ved KLL (154). FCR-regimet (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) bedret totaloverlevelsen etter tre år med 5 % sammenliknet med FC. Overlevelsesgevinsten var begrenset til pasienter i Binet stadium A og B og til pasienter under 65 år, mens pasienter i Binet stadium C ikke hadde noen sikker overlevelsesgevinst. HOVON 68 CLL-studien som sammenlignet FC med FC+alemtuzumab kom fram til lignende resultater.

Flere observasjonsstudier og en nylig publisert meta-analyse viser at det er KLL-pasienter med mutert IGHV-gen som har spesielt god nytte av FCR-behandling. Mange pasienter når komplett remisjon med MRD-negativitet, og disse pasientene har svært langvarig sykdomsfri overlevelse. Overlevelseskurvene indikerer at ete platå nås.

Pasienter med KLL karakterisert ved del(17p) hadde ingen klinisk signifikant bedret prognose ved FCR og få pasienter (<10 %) nådde komplett remisjon. Alemtuzumab monoterapi resulterer i komplett remisjon hos ca 30 % ved del(17p) (155), og det synes som responsraten øker ved kombinasjon med kortikosteroider (156). De nye signalveishemmerne ibrutinib og idelalisib har effekt ved del(17p) og bør være førstvalg hos slike pasienter (157;158) pga. god effekt og relativt liten toksisitet og fordi alemtuzumab ikke lenger er alminnelig tilgjengelig.

Ved del(17p) oppnås god respons med ibrutinib og idelalisib og for flertallet av pasientene synes remisjonene å være langvarige. Det hersker derfor usikkerhet om yngre pasienter med del(17p) bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon som en del av førstelinjebehandlingen, spesielt viss det er kort tid fra diagnose til behandlingsbehov som uttrykk for aggressiv sykdom. Del(17p) er ikke en negativ prognostisk markør ved allogen stamcelle-transplantasjon. Del(17p)/TP53-mutasjon er også ugunstige prognostiske parametre ved behandling med ibrutinib og idelalisib, men per i dag har vi ingen god måte å identifisere de pasientene som vil svikte på behandling med signalsveishemmere. For å kunne ha nytte av allogen stamcelletransplantasjon må disse pasientene kunne identifiseres mens de fortsatt har behandlingsfølsom sykdom. Remisjonsstatus ved transplantasjonstidspunktet er den viktigste prognostiske faktoren ved transplantasjon. BCL-2 hemmeren venetoclax har vist gode responsrater også hos pasienter som har progrediert under behandling med ibrutinib og idelalisib. Flere erfarne klinikere anbefaler derfor å avstå å vurdere allogen stamcelletransplantasjon som del av førstelinjebehandlingen og heller vurdere allogen stamcelletransplantasjon hos de som har sviktet på ibrutinib eller idelalisib og som er bragt i ny remisjon med venetoclax.

En tysk randomisert studie for eldre pasienter over 65 år sammenlignet fludarabin mot klorambucil, og fant at klorambucil ga mindre beinmargstoksisitet og en tendens til bedre totaloverlevelse selv om fludarabin førte til høyere responsrate (159). LFR CLL4-studien fra England viste at klorambucil ga lavere reponsrate og kortere progresjonsfri overlevelse, men like god totaloverlevelse som FC og fludarabin monoterapi med mindre toksisitet (160). De eldre pasientene i denne studien var svært selekterte med liten eller ingen komorbiditet. En tysk studie som inkluderte pasienter opp til 78 år sammenlignet klorambucil og bendamustine hos tidligere ubehandlede pasienter. Bendamustine resulterte i høyere responsrate med noe høyere myelotoksisitet, men ingen negativ effekt på livskvalitet (161). En oppdatering viser imidlertid ingen signifikant bedret totaloverlevelsen.

Både klorambucil og bendamustin kan kombineres med anti-CD20 antistoffer. Slik kombinasjonsbehandling gir høyere responsrate uten vesentlig økt toksisitet. Tillegg av rituximab øker responsrate, og progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i forhold til kjemoterapi alene (157;158;162). Hos pasienter >65 år i god form og uten vesentlig komorbiditet er FCR og BR jevnbyrdige hva gjelder effekt, men BR er mindre toksisk i undersøkelser der slik sammenlikning er mulig.

Ved kombinasjon med kjemoterapi gis anti-CD20 antistoff oftest en gang hver 4. uke sammen med kjemoterapien.

|  |
| --- |
| * Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, cyklofosfamid og rituximab) når behandlingsmålet er livsforlengelse (evidensgrad A). * Eldre (>65–70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør også behandles med kjemoimmunterapi som førstelinjebehandling når behandlingsmålet er lengst mulig behandlingsfritt intervall (evidensgrad A). For de med god funksjonstatus er BR (bendamustine og rituximab) det mest nærliggende alternativet. For de øvrige pasientene er klorambucil kombinert med anti-CD20 antistoff aktuelt. * Pasienter med del(17p) og behandlingsindikasjon bør vurderes for behandling med signalveishemmere uavhengig av alder (evidensgrad A). Det er uavklart om yngre pasienter bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon som del av førstelinje behandlingen. |

### Andrelinjebehandling og seinere behandling

Før valg av andrelinje og seinere behandling bør man få oversikt over tidligere gitt behandling, repons på tidligere behandling og remisjonsvarighet. Unngå å gjenta tidligere behandling dersom behandlingen ikke har gitt tilfredstillende respons. Cytogenetisk undersøkelse (karyotypering/FISH) med tanke på del(17p) og molekylærgenetisk undersøkelse med tanke på TP53-mutasjon bør gjøres før hver ny behandlingslinje. Andelen pasienter som del(17p) og/eller TP53-mutasjon øker for hver behandlingslinje.

|  |
| --- |
| * Det anbefales at behandlingen som ble gitt som førstelinjebehandling gjentas hos pasienter som residiverer etter initialt å ha respondert med lang (>12 mnd) progresjonsfri overlevelse eller >24 mnd til ny behandlingsindikasjon. Anbefalingen baserer seg på klinisk erfaring og er ikke dokumentert ved kliniske studier (evidensgrad D). * Hos pasienter som initialt var refraktære eller som er blitt resistente overfor klorambucil er det nærliggende å behandle med bendamustin i kombinasjon med rituximab (evidensgrad B). Fludarabinbasert behandling (FCR) kan vurderes ved god funksjonsstatus. |

En randomisert studie (REACH-studien) av andrelinjebehandling (163) viser bedre respons, men ikke økt totaloverlevelse med FCR sammenlignet med FC hos tidligere behandlede pasienter som fortsatt var fludarabinfølsomme.

|  |
| --- |
| * Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 12 måneder etter initial behandling med et fludarabinholdig regime, kan behandles med signalveishemmerne ibrutinib eller idelalisib (evidensgrad B). Bendamustin i kombinasjon med rituximab er et alternativ (evidensgrad B). * Hvorvidt pasienter som responderer på behandlingen bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon ved alder <70 år er uavklart etter introduksjonen av behandling med signalveishemmere. |

Pasienter som har fludarabin-resistent sykdom har dårlig prognose og representerer en betydelig terapeutisk utfordring. Behandling med signalveishemmere er første valg. Monoklonale antistoffer (alemtuzumab, ofatumumab), evt. i kombinasjon med kjemoterapi eller metylprednisolon, er andre muligheter (157;158;164;165).

|  |
| --- |
| * Ibrutinib eller idelalisib er første alternativ hos pasienter med fludarabin og alemtuzumab resistent sykdom (evidensgrad B). |

Avveiing mellom sykdomsindusert og behandlingsindusert immunsuppresjon er ofte vanskelig.

Høydose metylprednisolon (HDMP) kan være et behandlingsalternativ hos pasienter med «bulky» lymfeknutesvulst og/eller defekt p53-signalvei.

HDMP kombinert med rituximab kan være et alternativ ved beinmargssvikt som kontraindiserer eller vanskeliggjør myelosuppressiv (immuno)kjemoterapi.

Ved beinmargsvikt og infeksjonstendens må risiko for behandlingsindusert cytopeni og infeksjon overveies nøye. Forventet nytte av videre behandling må veies mot bivirkningsrisiko og drøftes med pasienten om mulig. Målet ved tredjelinje og seinere behandling er oftest symptomlindrende.

### Allogen stamcelletransplantasjon

Allogen stamcelletransplantasjon anses som etablert behandling hos utvalgte pasienter med KLL, og man kan forvente 40–50 % 5 års sykdomsfri overlevelse og 60–65 % 5 års totaloverlevelse hos pasienter transplantert pga. KLL med svært dårlig prognose (166). Behandlingsresultatene, som alle er fra ikke-randomiserte studier, viser at progresjonsfri overlevelse og total overlevelse ikke skiller seg særlig mye fra hverandre om transplantasjonen etterfølger myeloablativ kondisjonering eller doseredusert kondisjonering, men årsaken til behandlingssvikt er ulik.

Den europeiske blod- og beinmargstransplantasjonsgruppen (EBMT) utarbeidet konsensusretningslinjer for allogen stamcelletransplantasjon (167), og disse ble adaptert av det norske transplantasjonsmiljøet. Disse retningslinjene var basert på de behandlingsalgoritmene vi hadde før introduksjonen av signalveishemmerne ibrutnib og idelalisib. Nå er svært mange av den oppfatning at allogen stamcelletransplantasjon har en meget beskjeden plass ved KLL. Det knytter seg stor usikkerhet til hvordan vi skal identifisere de få pasientene som er kandiater for allogen stamcelletransplantasjon.

|  |
| --- |
| * Følgende pasienter <70 år kan vurderes for allogen stamcelletransplantasjon:   1. Pasienter med del(17p)/TP53-mutasjon med tegn til behandlingssvikt på førstelinjebehandling med signalveishemmer (evidensgrad C).   2. Pasienter i seinere behandlingslinjer med tegn til behandlingssvikt på behandling med signalveishemmere uavhengig av del(17p)- eller TP53-mutasjonsstatus (evidensgrad C)   3. Pasienter med klonalt relatert Richters transformasjon og som kan bringes i remisjon med R-CHOP eller lignende behandling (evidensgrad D). |

De viktigste grunnene til dårlig behandlingsresultat ved allogen stamcelletransplantasjon er manglende sykdomskontroll ved transplantasjonstidspunktet. Det er derfor viktig at potensielle transplantasjonskandidater identifiseres på et tidlig tidspunkt og at transplantasjonen gjennomføres mens sykdommen fortsatt er behandlingsfølsom. Nødvendig cytoreduktiv behandling kan da gjennomføres i forkant av transplantasjonen.

### Strålebehandling

KLL er en systemisk sykdom, og kjemoimmunterapi er den viktigste behandlingsmodaliteten. Lymfoproliferative sykdommer er imidlertid svært følsomme for strålebehandling.

Miltbestråling tolereres vanligvis godt, og behandlingen gir god symptomatisk effekt hos 50–90 % av pasientene (168).

Strålebehandling gir også oftest effektiv palliasjon hos pasienter med plagsomme «bulky» lymfeknutemasser, og det kan være tilstrekkelig med lavere doser enn hva som konvensjonelt gis for å kontrollere lokale tumor masser (169).

### Splenektomi

Splenektomi har aldri vært sammenlignet i randomiserte studier med annen behandling ved KLL. Dersom indikasjonen er anemi eller trombocytopeni kan en forvente effekt hos henholdsvis 50–77 % og 61–88 % av pasientene (170;171).

De aksepterte indikasjonene for splenektomi er symtomgivende massiv splenomegali og refraktære cytopenier.

### Behandlingsregimer

Klorambucil var standard førstelinjebehandling ved KLL i mange år. Responsraten er doseavhengig og har vært rapportert mellom 45–86 %. Tillegg av prednisolon til klorambucil gir ingen gevinst på overlevelsen og anbefales kun på indikasjonen samtidig autoimmun sykdom. Tillegg av rituximab i doser som angitt under FCR eller obinutuzumab øker responsraten, responsvarigheten og totaloverlevelsen.

* Intermitterende klorambucil: 15 mg/m2 p.o. i 4 dager hver 28. dag til maksimalrespons er mest brukt.
* Kontinuerlig klorambucil: 3 mg/m2 p.o daglig (ca 6 mg /dag som startdose) justert slik at det oppnås moderat neutropeni/trombopeni, brukes noen steder. Gir mindre kvalme enn intermitterende behandling.

Det er viktig at det gis tilstrekkelig høy dose med klorambucil, og at dosen justeres etter den toksiske effekten på beinmargen. Ta prøver etter ca 2 uker ved intermitterende behandling. Reduser dosen med 25 % ved granulocytopeni/trombocytopeni (granulocytter <0,5 x 109/L og/eller trombocytter <50 x 109/L, grad 3 toksisitet) ved nadir. Øk dosen med 25 % hvis det ikke kommer fall i granulocytter/trombocytter ved nadir.

Behandling fortsettes til det ikke lenger kommer bedring av responsen vurdert etter objektive responskriterier (tabell 7.5 s. 128) og seponeres deretter. 4–6 måneders behandling er vanlig. Fortsatt behandling når maksimal respons er oppnådd utsetter pasienten for bivirkninger og bør unngås.

Bendamustin brukes både som førstelinjebehandling og som annenlinjebehandling.

* Bendamustin: 90 mg/m2 iv dag 1 og 2 som førstelinjebehandling. Ved kombinasjon med rituximab gis 90 mg/ m2 dag 1 og 2.
* Bendamustin 70 mg/m2 dag 1 og 2 ved residivbehandling, med ny kur hver 28. dag. Dosereduksjon ved nøytropeni/trombopeni, se Felleskatalogen. Det er ikke nødvendig med dosereduksjon ved nyresvikt.

Fludarabin monoterapi resulterer i responsrater på 70–80 %, hvorav snaut halvparten er komplette remisjoner. Peroral fludarabin fører til tilsvarende responsrater som intravenøs behandling, men de fleste undersøkelser som dokumenterer effekt på overlevelse er gjort med iv medikament.

Behandlingsresultatene med cladribin er minst like gode som med fludarabin. Cladribin finnes kun til i.v. administrasjon og har tidvis vært vanskelig tilgjengelig.

* Fludarabin monoterapi gis som 40 mg/m2 daglig p.o. i 5 dager hver 28. dag eller 25 mg/m2 i.v. daglig i 5 dager hver 28. dag.

Dosen justeres etter følgende retningslinjer: Dersom pasienten på dag 1 av enhver kur (unntatt kur 1) har granulocytter < 1,0 x109/L og/eller trombocytter <50 x 109/L (hematologisk toksisitet grad 3), utsettes kuren i opptil 2 uker og gis med 25 % dosereduksjon. Dersom lignende beinmargstoksistet oppstår til tross for 25 % dosereduksjon anbefales dosereduksjon til 50 % av utgangsdosen.

Fludarabin utskilles for en stor del gjennom nyrene. Dersom kreatinin-clearance er redusert til 30–60 mL/min anbefales en halvering av dosen. Hos pasienter med kreatinin-clearance <30 mL/min bør alternativ behandling vurderes.

Det anbefales PCP-profylakse og transfusjon med bestrålte blodprodukter, men ikke rutinemessig virus-profylakse, se 7.4.1.4.

Fludarabin og cyklofosfamid (FC) gir høyere responsrate og lengre progresjonsfri overlevelse enn fludarabin monoterapi.

* Fludarabin 25 mg/m2 i.v. (i 100 mL NaCl 0,9 % over 30 minutter) eller 40 mg/m2 p.o.   
  dag 1–3 og
* Cyklofosfamid 250 mg/m2 i 100 mL 5 % Glucose over 30 minutter eller p.o. dag 1–3 som gjentas hver 28. dag.

Det er teoretiske grunner til å gi fludarabin først; hemme reparasjon av cyklofosfamidinduserte DNA-skader i tumorceller.

Dosejusteringer pga. redusert nyrefunksjon eller hematologisk toksisitet bør gjøres som anført i avsnittet om fludarabin.

Det anbefales PCP-profylakse og transfusjon med bestrålte blodprodukter, men ikke rutinemessig virus-profylakse, se 7.4.1.4.

Monoklonale antistoffer

Rituximab er et kimært mus-humant monoklonalt antistoff med spesifisitet for CD20. Det har vært brukt i kombinasjon med kjemoterapi med fludarabin (F), klorambucil, cyklofosfamid (C), FC eller Bendamustin, og øker responsrate og progresjonsfri overlevelse i forhold til kjemoterapi alene i de undersøkelser der slik sammenlikning er mulig.

Ved kombinasjon med kjemoterapi gis rituximab oftest en gang hver 4. uke sammen med kjemoterapien.

Infusjonsrelaterte bivirkninger er influenzaliknende symptomer, hypotensjon og bronchospasmer. Risiko for infusjonsrelaterte bivirkninger er størst ved første infusjon, ved stor tumormasse og høye lymfocyttall. Premedikasjon med iv kortikosteroid, paracetamol og antihistamin anbefales før første infusjon. Senere infusjoner går vanligvis greit. Se Felleskatalogen for forholdsregler.

Fludarabin, cyklofosfamid, og rituximab (FCR)

Ved første kur gir noen rituximab dagen før cytostatika (dag 0) eller fordeler dosen på to dager. Ved senere kurer gis rituximab på dag 1.

* Rituximab gis i dose 375 mg/m2 ved første kur og 500 mg/m2 ved senere kurer.
* Fludarabin og cyklofosfamid gis som anført ovenfor for FC. Gjentas hver 28. dag.

Det er vanlig å gi rituximab før fludarabin og cyklofosfamid til slutt.

Ved cytopenier anbefales justering av cyklofosfamid og fludarabindosene som anført ovenfor. Det er ikke nødvendig å justere rituximabdosen ved cytopenier.

Det anbefales PCP-profylakse og transfusjon med bestrålte blodprodukter men ikke rutinemessig virus-profylakse, se 7.4.1.4.

Alemtuzumab er humanisert monoklonalt antistoff med spesifisitet for CD52. Brukes ved fludarabinrefraktær KLL og ved del(17p), enten som monoterapi eller i kombinasjon med kortikosteroider eller FC.

Alemtuzumab kan med fordel gis s.c. Responsratene er like gode som ved i.v. administrasjon, de injeksjonsrelaterte bivirkningene er mindre framtredende og det er ikke nødvendig med opptrapping av dosen fra 3 mg via 10 mg til 30 mg som er anbefalt ved i.v. administrasjon.

* Alemtuzumab gis i dose 30 mg sc 3 ganger/uke til maksimal respons, intolerable bivirkninger eller i opptil 16 uker. For premedikasjon se under rituximab. For infeksjonsovervåking (spesielt CMV) og infeksjonsprofylakse se 7.4.1.4.

Bivirkningene er immunsuppresjon, myelosuppression, lokal hudirritasjon og milde influenzaliknende symptomer.

Det anbefales PCP-profylakse, virus-profylakse, CMV-overvåking og transfusjon med bestrålte blodprodukter, se 7.4.1.4. Alemtuzumab er trukket fra markedet for behandling av lymfoproliferative sykdommer. Imidlertid er alemtuzumab tilgjengelig i et løpende «named patient program», og tilbys kostnadsfritt fra produsenten etter søknad inntil videre.

Obinutuzumab er et annen generasjons anti-CD20 antistoff godkjent i Europa for behandling av KLL i første linje kombinert med klorambucil. Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til at obinutuzumab kan benyttes i Norge.

Ofatumumab er et fullhumant monoklonalt antistoff med spesifisitet for CD20, men epitopen er forskjellig fra epitopen som rituximab binder seg til. Ofatumumab er godkjent i Norge til pasienter med fludarabin og alemtuzumab refraktær KLL og som trenger behandling. Ofatumumab kan være et alternativ til de pasientene som ikke tolerer rituximab.

Steroider

Ved immunmedierte cytopenier (anemi, trombocytopeni og/eller nøytropeni) er prednisolon peroralt førstevalg; vanligvis 1–2 mg/kg initialt. Nedtrapping skjer etter respons og må individualiseres. Se 7.5.

Ved beinmargssvikt forsøker noen

* Høydose metylprednisolon (1 g/m2 iv i tre dager) gitt med 4 ukers intervall, evt kombinert med
* Rituximab (375 mg/m2 iv dag 1, 8, 15 og 22)

Et annet regime som kan forsøkes ved del(17p)/TP53-mutasjon:

* Høydose metylprednisolon (1 g/m2 iv i fem dager) gitt med 4 uker intervall kombinert med
* Alemtuzumab 30 mg 3 ganger per uke i inntil 16 uker

Signalveishemmere

To kinasehemmere som hemmer signalering gjennom B-cellereseptoren er nylig markedsført i Norge.

Ibrutinib hemmer Brutons tyrosin kinase (BTK). Det administreres p.o. i startdose 420 mg x 1 som kontinuerlig behandling og tåles vanligvis godt. Diare, tretthet og infeksjoner er de hyppigste bivirkningene. De fleste får økende lymfocytose den første tiden, samtidig som glandelsvulst reduseres.

Idelalisib er en PI3K kinase hemmer som administreres p.o. 150 mg x 2 som kontinuerlig behandling med liknende effekt og bivirkningsprofil som ibrutinib, men inkluderer også leverpåvirkning og pneumonitt.

Begge medikamentene virker svært lovende, og de er gode behandlingsalternativer ved del/17p)/TP53-mutasjon og ved refraktær og/eller residiverende KLL. Det foreligger ikke sammenlignende studier mellom de to signalveishemmerne. Begge kan kombineres med immun- eller kjemoimmunterapi, men pågående studier med slik kombinasjonsbehandling med idelalisib er stoppet pga. mange opportunistiske infeksjoner. Det er derfor grunn til å innta en avventende holdning til kombinasjonsbehandling, i alle fall når det gjelder idelalisib.

Ibrutinib og Idelalisib har gjennomgått vurdering i «Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten». Beslutningsforums konklusjon 14.12.2015 er følgende:

«Ibrutinib (Imbruvica®) som monoterapi og idelalisib (Zydelig®) i kombinasjon med rituksimab innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

har fått minst én behandling tidligere, eller førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens fremforhandlede prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

Pasienter som starter behandling med ibrutinib (Imbruvica®) eller idelalisib (Zydelig®) i kombinasjon med rituximab for kronisk lymfatisk leukemi (KLL) behandles med det av disse to alternativer som samlet sett gir lavest behandlingskostnad.»

Ibrutinibog idelalisib omfattes av H-resept-ordningen.

Venetoklaks er en selektiv BCL-2-hemmer som administreres per oralt. Venetoklaks har effekt ved maligniteter med overekspresjon av BCL-2 slik som KLL.

Medikamentet tolereres realtivt godt. Den største utfordringen er utvikling av tumorlyse-syndrom ved oppstart og/eller doseøkning. Det anbefales derfor en gradvis opptrapping av dosen fra 20 mg daglig til 400 mg daglig over en 5 ukers periode og samtidig må man sørge for at pasientene har et høyt væskesinntak (2–2,5 L/daglig) og benytter urikosuriske medikamenter i hele opptrappingsfasen.

Venetoklaks monoterapi er registrert for bruk hos pasienter med KLL med del(17p) og/eller TP53-mutasjon hvor behandling med signalveishemmere har sviktet eller er vurdert som uegnet. Venetoklaks monoterapi kan også benyttes hos pasienter uavhengig av del(17p)- eller TP53-mutasjons-status der behandling med kjemoimmunterapi og signalveishemmere har sviktet.

Siden det er anslått at behandling med venetoklaks kun vil omfatte svært få pasienter i Norge per år vil ikke venetoklaks bli behandlet i Nye Metoder og Beslutningsforum RHF. Hos pasienter hvor det kan være aktuelt med bruk av venetoklaks skal man derfor søke fagdirektør om bruk i hvert enkelt tilfelle.

## Komplikasjoner

Infeksjoner

Infeksjonsbehandling

Infeksjoner er den dominerende komplikasjonen ved KLL og den hyppigste KLL-relaterte dødsårsaken. Høy infeksjonsrisiko er relatert til nøytropeni som ledd i beinmargssvikt, hypogammaglobulinemi og defekt T-cellefunksjon.

Raskt innsatt empirisk antibiotikabehandling er avgjørende for prognosen ved bakterielle infeksjoner, og man bør starte intravenøs synergistisk baktericid behandling (1. linjebehandling: betalaktam + aminoglycosid; 2. linjebehandling: karbapenem) hos enhver høyfebril/medtatt pasient uansett om patogenet er påvist eller ikke. Med økende bruk av purinanaloger, høydosert meylprednisolon, idelalisib og alemtuzumab bør man også ta høyde for at opportunistiske infeksjoner kan foreligge (Pneumocystis jirovecii, herpes simplex, CMV, EBV og infeksjon med Listeria monocytogenes). Virus-reaktivering er også rapportert ved behandling med ibrutinib (HBV). Profylaktisk antibiotikabehandling ved residiverende bakterielle infeksjoner anbefales ikke i Norge, først og framst av hensyn til resistensutvikling. Effekten av slik behandling er ikke undersøkt i prospektive kliniske studier.

#### Immunglobulinbehandling

Hypogammaglobulinemi sees hos et stort flertall av pasientene (opptil 70 % i uselekterte materialer) og prevalensen øker med sykdomsvarigheten.

|  |
| --- |
| * Ved hyppige residiverende bakterielle infeksjoner (infeksjoner med kapselkledde bakterier) kan substitusjonsbehandling med immunglobulin være aktuelt hvis vaksinasjon (pneumokokkvaksine) ikke har ført fram og hypogammaglobulinemi foreligger (evidensgrad B). |

Intavenøst humant immunglobulin (IVIG) 0,4 g/kg hver 3. uke er vist å ha effekt (172;173). Dosen bør justeres på bakgrunn av Ig-kvantitering etter at substitusjonsbehandlingen er iverksatt. Lavere IVIG-dose 10 g/3. uke er rapportert å være effektivt (174).

På rett indikasjon reduserer IVIG hyppigheten av bakterielle luftveisinfeksjoner hos pasienter med KLL og hypogammaglobulinemi, men det diskuteres stadig om behandlingen kan anses kostnadseffektiv.

#### Vaksinasjon

Pasienter med KLL får suboptimal respons vurdert som stigning av antistofftiter etter vaksinasjon mot difteri, tyfus, parotitt, influenza, pneumokokker og haemophilus influenzae (175).

|  |
| --- |
| * Det er vanlig å anbefale pasienter med KLL influensa-vaksinasjon og vaksinasjon mot pneumokokker ved gjentatte pneumonier (evidensgrad D) |

Nytten av en slik behandling hos pasienter med KLL er dårlig dokumentert (176). Systematisk vaksinering av pasienter med KLL hvor infeksjoner ikke er eller har vært noe klinisk problem anbefales ikke. Det kan være hensiktsmessig å avklare den enkelte pasientens evne til å respondere på vaksinasjon ved å bestemme anti-pneumokokk-antistoff titer før og 8 uker etter vaksinasjon.

#### Infeksjonsprofylakse

|  |
| --- |
| * T-celledefekten som skyldes behandling med alemtuzumab gjør at profylaktisk behandling mot Pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) med trimetoprim-sulfametoxazol 1tbl x 2 i 3 dager/uke (eller 6–8 tabletter/uke fordelt på annen måte) anbefales under og seks måneder etter slik behandling, eventuelt til CD4+ celletallet i perifert blod >0,4 x 109/L (evidensgrad D). * PCP-profylakse anbefales også under og minst tre måneder etter behandling med fludarabinbaserte regimer og ved behandling med idelalisib. * Profylaktisk behandling med oralt herpesmiddel, for eksempel valaciklovir 250–500 mg x 2 minst 6 måneder etter avsluttet behandling anbefales for pasienter som behandles med alemtuzumab, eventuelt til CD4+ celletallet i perifert blod >0,4 x 109/L (evidensgrad D). * Ved alemtuzumab-behandling er det betydelig risiko for CMV-reaktivering. Regelmessig overvåking (2–4 ukers intervall) med PCR undersøkelse og preemptiv behandling ved CMV viremi med ganciklovir anbefales (evidensgrad D). |

Ved behandling med fludarabin og alemtuzumab må en også være oppmerksom på muligheten for infeksjoner med virus innenfor herpes-gruppen (reaktivering) og for sopp-infeksjoner.

Profylakse mot soppinfeksjoner anbefales ikke rutinemessig pga. risikoen for resistensutvikling.

## Autoimmune cytopenier

Autoimmune cytopenier forekommer langt hyppigere hos pasienter med KLL enn i en aldersjustert normalbefolkning. Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), immunmediert trombocytopeni (ITP) og erytroaplasi (Pure red cell aplasia, PRCA) forekommer med en insidens på henholdsvis 4–40 %, 1–2 % og <1 % (177). Omtrent dobbelt så mange pasienter har en positiv DAT under sykdomsforløpet enn de som utvikler AIHA. AIHA kan forekomme ved ubehandlet KLL, men det er velkjent at insidensen øker etter behandling både med fludarabin og klorambucil. Tillegg av cyklofosfamid reduserer risiko for AIHA (145;160). AIHA etter behandling kan oppstå uavhengig av DAT status før behandling, men ses hyppigere hos DAT+ pasienter.

|  |
| --- |
| * Autoimmune cytopenier behandles med Prednisolon 50 mg x 2 (eventuelt 1 mg/kg/d) i en uke, 25 mg x 3 i en uke og deretter avtrappende dosering alt etter effekt (evidensgrad C). |

Når hemolysen er under kontroll trappes prednisolon langsomt ned over et par måneder. Ved manglende respons eller residiv av hemolysen under nedtrapping av prednisolon er det aktuelt å starte antileukemisk behandling.

Ved hemolyse som inntreffer under behandling seponeres behandlingen omgående, og det gis prednisolon som anført over. Dersom steroider ikke er tilstrekkelig for å kontrollere hemolysen kan kombinasjon med ciklosporin prøves, men i en slik situasjon vil det som regel være aktuelt å starte alternativ antileukemisk behandling.

Autoimmune cytopenier som opptrer etter behandling med fludarabin kan ofte være svært alvorlig og ende fatalt (178;179). De aller fleste pasienter som utvikler AIHA etter fludarabin får på nytt hemolyse ved reeksposisjon for fludarabin. Rebehandling med fludarabin hos pasienter som har hatt AIHA etter fludarabinbehandling frarådes.

|  |
| --- |
| * Rituximab og rituximab i kombinasjon med cyklofosfamid er et aktuelt alternativ ved AIHA, erytroaplasi og andre immunmedierte komplikasjoner som ikke responderer på prednisolon (evidensgrad C). |

Dokumentasjonen er basert på små studier (180;181;182).

## Transformasjon til høymalignt lymfom

Richters transformasjon eller Richters syndrom er en klinisk patologisk betegnelse på rask utvikling av histologisk verifisert aggressivt lymfom hos en pasient med KLL. Det vanligste lymfomet ved Richters transformasjon er diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), men andre varianter av lymfom er også beskrevet; spesielt Hodgkin lymfom. Studier har vist at DLBCL ved Richters transformasjon kan være klonalt relatert til pasients opprinnelige KLL (ca 80 %) eller ikke klonalt relatert til KLL (ca 20 %); dvs. de novo DLBCL (183;184). Overlevelse etter Richters transformasjon varierer mellom noen få uker til 15 år i ulike rapporter, men det synes å være enighet om at prognosen er dårligst i de tilfellene hvor DLBCL er klonalt relatert til KLL. Når DLBCL ikke er klonalt relatert til KLL er prognosen som ved de novo DLBCL, og behandlingen bør være som ved de novo DLBCL.

Endret sykdomsbilde i form av rasktvoksende lymfeknutesvulst, kraftig økning av LD, B-symptomer, abdominal symptomer og/eller ekstranodale manifestasjoner bør gi mistanke om transformasjon. Prolymfocytt-transformasjon karakteriseres av økende lymfocytose med karakteristisk morfologi og immunfenotype, splenomegali og beinmargssvikt. Diagnosen må verifiseres ved biopsi, immunfenotyping og eventuelt også cytogenetikk. PET-undersøkelse kan være til hjelp for å identifisere hvilke(n) lesjon(er) som er best egnet for biopsi.

Det anbefales at pasientene behandles etter de samme retningslinjene som gjelder for tilsvarende sykdommene uten assosiasjon til KLL.

|  |
| --- |
| * R-CHOP er et vanlig brukt regime ved DLCBL (evidensgrad C). EPOCH-(F)R er et alternativ (evidensgrad C). Dersom lymfomet ikke er klonalt relatert til KLL anbefales behandling som ved de novo DLBCL (evidensgrad D), mens det anbefales konsolidering med allogen stamcelletransplantasjon eller HMAS når lymfomet er klonalt relatert (evidensgrad D). * R-CHOP kan også være et alternativ ved prolymfocytt leukemi i likhet med fludarabinbasert kjemoimmunoterapi (evidensgrad D). |

Prognosen er dårlig ved transformasjon og rent palliativ behandling kan ofte være aktuelt.

# Andre indolente lymfoproliferative sykdommer

## Waldenströms makroglobulinemi

Innledning

Waldenströms makroglobulinemi (WM) defineres ved monoklonalt IgM i serum (uavhengig av konsentrasjon) og minst 10 % infiltrasjon av lymfoplasmacytisk lymfom i beinmarg (185;186;187). En mutasjon i MYD88-genet (MYD88 L265P) finnes i tumorcellene hos 90–95 % av pasientene, og mutert CXCR-4 forekommer hos ca. 1/3 (188).

WM oppdages oftest tilfeldig ved utredning av høy SR eller patologisk elektroforesefunn hos symptomfrie personer. Klinisk presentasjon kan være anemi, annen beinmargssvikt, hyperviskositet (eventuelt med retinopati) eller blødningstendens (186). Perifer nevropati forekommer hos ca. 20 % og skyldes immunologisk effekt av det monoklonale immunglobulinet. Antistoffspesifisitet for myelin-assosiert glykoprotein (MAG-antistoff) er en hyppig forekommende patogenetisk mekanisme for nevropati og den som er best kartlagt (189). Andre symptomer/syndromer som skyldes biologisk effekt av det monoklonale IgM forekommer hos mindre enn 5 % og omfatter kryoglobulinemi type I og II, autoimmun hemolytisk anemi, immun trombocytopeni, AL-amyloidose og akkvirert von Willebrands sykdom (190). Kuldeagglutininsykdom skilles i dag fra WM som en egen entitet (191). Direkte neoplastisk affeksjon av sentralnervesystemet (Bing-Neel-syndrom) er sjelden, debuterer typisk 3–9 år (median) etter diagnostisering av WM, men kan også inntre som første kliniske manifestasjon (192;193). Medianoverlevelsen ved WM er mer enn 10 år (186).

### Diagnose

Når monoklonalt IgM er påvist, vil de viktigste differensialdiagnosene være andre B-cellelymfomer (særlig marginalsonelymfom) og monoklonal gammopati uten funn av lymfom (enten uten kliniske manifestasjoner [MGUS] eller med klinisk sykdom til følge [monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS]) (194).

Essensielle undersøkelser ved utredning

1. Kapillær-elektroforese, evt. agarose-elektroforese med immunfiksasjon
2. Kvantitering av immunglobulinklasser
3. Beinmargsbiopsi
4. Fokusert anamnese og klinisk undersøkelse mhp. lymfom og kliniske manifestasjoner av WM.
5. Bildediagnostikk etter klinisk vurdering. Røntgen thorax og ultralyd abdomen er oftest tilstrekkelig.
6. Hematologiske og klinisk-kjemiske blodprøver som ved andre lymfoproliferative sykdommer.
7. Øyelegeundersøkelse ved synssymptomer, klinisk hyperviskositet eller IgM > 40–50 g/L (186).
8. Ved mistanke om Bing-Neel-syndrom gir MR og spinalvæskeundersøkelse (inkludert væskestrømscytometri) nesten alltid diagnosen. Begge undersøkelsene må utføres, og i nevnte rekkefølge (193). Differensialdiagnose: Hyperviskositetssyndrom.

Eventuelle tilleggsundersøkelser

Påvisning av MYD88 L265P-mutasjon i beinmargsaspirat eller -biopsi kan gi nyttig informasjon i tvilstilfeller eller dersom behandling med ibrutinib planlegges (195;196). En studie tyder på at også CXCR-4 mutasjonsstatus er prediktivt ved ev. behandling med ibrutinib, men dette er ikke endelig avklart (195;196).

### Behandling

Behandling av pasienter uten kliniske manifestasjoner er ikke vist å gi gevinst, og det er ingen grunn til å endre tradisjonell praksis med å observere symptomfrie pasienter ubehandlet inntil en behandlingsindikasjon inntrer (186;197). Som generell regel er IgM-nivået i seg selv ikke indikasjon for behandling, men ved monoklonalt IgM > 50–60 g/L må pasienten følges nøye med tanke på hyperviskositet, og noen anbefaler nå behandling ved IgM > 60 g/L fordi behandlingstrengende manifestasjoner da vil melde seg raskt. Hos enkelte pasienter blir behandling nødvendig ved lavere IgM-nivåer. Behandling er i hovedsak indisert ved symptomgivende anemi eller annen klinisk relevant beinmargssvikt, hyperviskositet (med eller uten retinopati) eller klinisk blødningstendens (186;197). Ved nevropati har nytten av klonalt rettet behandling vært omdiskutert, men en retrospektiv studie av MAG-assosiert nevropati tyder på effekt av kombinasjonsbehandling (198). Internasjonale retningslinjer anbefaler nå WM-rettet behandling ved invalidiserende eller progredierende nevropati, særlig dersom MAG-antistoff påvises (189;197).

En rekke nyere kombinasjonsregimer gir høye responsrater og tilfredsstillende toleranse, se nedenfor. Monoterapi med klorambucil, fludarabin eller rituximab gir lave responsrater (30–50 %) og anbefales ikke i dag. Hos svært gamle og komorbide pasienter er klorambucil (helst i kombinasjon med rituximab) fortsatt et alternativ fordi det ofte tolereres godt (199). Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) har ingen sentral plass i behandlingen ved WM, men kan overveies hos selekterte, unge, behandlingstrengende pasienter. Hos pasienter som seinere kan bli aktuelle for HMAS, bør man unngå purinanaloger og overveie stamcellehøsting under førstelinjebehandlingen. Pga. risiko for sekundær malignitet bør andre alternativer vurderes framfor fludarabin, særlig hos yngre pasienter.

Kombinasjonsbehandling med rituximab og bendamustin er i en randomisert studie vist å gi høye responstater og lang remisjonsvarighet og er internasjonalt nå et mye brukt førstelinjeregime (200;201). Bortezomib-baserte regimer gir også rask effekt og høye responsrater (202). Pasienter med nevropati som får bortezomib, må overvåkes ekstra nøye mht. evt. forverring av nevropatien, men god effekt på eksisterende nevropati er også observert (189). Bortezomib-basert behandling er særlig velegnet når raskt IgM-fall er viktig. Ved manifest hyperviskositet vil plasmaferese effektivt senke IgM-nivået og bedre de kliniske manifestasjonene (186;203). Effekten er kortvarig, og medikamentell behandling må påbegynnes umiddelbart.

Rituximab kan gi «IgM flare». Ved rituximab-holdige regimer hos pasienter med IgM > 50 g/L, retinaforandringer eller klinisk hyperviskositet må rituximab derfor utgå fra de første 1–2 kurene dersom man ikke starter med plasmaferese (186;197).

Behandling med Bruton tyrosinkinase(BTK)-hemmere har teoretisk et særlig sterkt rasjonale ved WM fordi MYD88 L265P-mutasjonen aktiverer B-cellereseptor-signalveien. Kliniske studier av BTK-hemmeren ibrutinib har bekreftet høye responsrater, lang remisjonsvarighet og høy sikkerhet. I en ukontrollert, prospektiv studie fant man responsrater på 85–100 % hos tidligere behandlede pasienter (196;204). En retrospektiv studie tydet på at behandlingsrespons kan predikeres ut fra kombinert mutasjonsmønster for MYD88 og CXCR-4, men assosiasjon mellom MYD88-mutasjon og respons ble ikke bekreftet i en annen studie (195;196). Ibrutinib er godkjent i Norge for annenlinjebehandling av WM.

Bing-Neel-syndromet har ved riktig behandling bedre prognose enn andre CNS-lymfomer. Høye responsrater og rimelig responsvarighet er rapportert både under behandling med ibrutinib og ved ulike typer WM-rettet kjemoimmunoterapi (se nedenfor) (192;193). Høydose metotrexat eller intermediær- til høydose cytarabin er også effektivt, men anbefales ikke som førstelinjebehandling. Intrathekal trippelbehandling kan gis som et tillegg etter individuell vurdering, men som eneste behandling har den ikke tilfredsstillende effekt (193).

Behandling ved andre kliniske manifestasjoner avhenger av hvilken manifestasjon som foreligger og er omtalt i annen litteratur (186;197)

#### Behandlingsanbefalinger

|  |
| --- |
| * Symptomfrie pasienter: Observere ubehandlet (186;197). * Behandlingstrengende pasienter: Rituximab-baserte kombinasjonsregimer foretrekkes framfor ren kjemoterapi dersom ikke kontraindisert (evidensgrad A) (186;197). * Førstelinjebehandling til pasienter med antatt middels til god behandlingstoleranse, med eller uten nevropati: R-benda (bendamustin-rituximab) i dosering omtalt nedenfor (evidensgrad B) (200;201). * Alternativt førstelinjeregime: BDR (bortezomib, deksametason og rituximab). BDR er særlig egnet dersom raskt IgM-fall er viktig eller ved dårlig beinmargstoleranse, men bør vanligvis ikke gis til pasienter med nevropati. Dosering er omtalt nedenfor (evidensgrad C) (186;197;200;202). * Annenlinjebehandling ved terapisvikt:   1. Alternativ 1, kjemoimmunoterapi: Det førstelinjeregimet pasienten ikke har fått tidligere, eller FC (fludarabin og cyklofosfamid), eller FCR (FC + rituximab) i dosering som ved KLL, eller R-CD (rituximab, cyklofosfamid og deksametason) i dosering angitt nedenfor (evidensgrad C) (186;197).   2. Alternativ 2: Ibrutinib (dosering omtalt nedenfor) (evidensgrad B) (195;197;200;204). * Residivbehandling:   1. Alternativ 1: Ved god respons på førstelinjebehandling og responsvarighet ≥ 2 år kan man gjenta førstelinjebehandlingen (evidensgrad C) (186).   2. Alternativ 2: Annenlinje kjemoimmunoterapi med et av regimene for terapisvikt i første linje (evidensgrad C) (186;197).   3. Alternativ 3: Ibrutinib (dosering angitt nedenfor) (evidensgrad B) (197;200;204). * Uttalt komorbide pasienter: Klorambucil (dosering som ved KLL), evt. kombinert med rituximab (evidensgrad C) (199). |

#### Behandlingsregimer

1. R-benda (bendamustin og rituximab): Bendamustin 90 mg/m2 dag 1 og 2. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 1. Ny syklus fra dag 28.

BDR (bortezomib, deksametason, rituximab):

Initialt: Bortezomib 1,3 mg/m2 dag 1, 4, 8 og 11. Deksametason per os, 20 mg x 1 dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 11. Ny syklus fra dag 22.

Ved begynnende remisjon bør overgang til ukentlig bortezomib overveies: Bortezomib 1,6 mg/m2 dag 1, 8 og 15. Deksametason per os, 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 15. Ny syklus fra dag 28.

Ibrutinib: 420 mg x 1 per os. Dosereduksjon kan forsøkes ved bivirkninger.

R-CD: Deksametason 20 mg dag 1. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 1. Cyklofosfamid 100 mg/m2 x 2 per os dag 1–5, totalt 1000 mg/m2 per syklus. Ny syklus fra dag 22.

1. Øvrige regimer: Se ovenfor.

### Oppfølging

Under behandling: Generelle prinsipper for valgt behandlingsregime gjelder også ved WM. Effekt monitoreres først og fremst ved IgM-nivå og klinisk tilstand (186). Ved kjemoimmunoterapi skal man være oppmerksom på at selv ved god respons kan effekten inntre mye langsommere enn ved behandling av andre lymfomer eller myelomatose, og generelt anbefales det derfor ikke å skifte regime før etter 2–3 sykluser. Beinmargsbiopsi overveies etter ½ år. Immunokjemoterapi seponeres ved oppnådd maksimal respons. IgM kan fortsette å synke i inntil et år, og noen legger inn en observasjonsperiode etter de første 4–6 kurene. Behandling med ibrutinib bør sannsynligvis fortsette til progresjon eller intoleranse.

I behandlingsfrie perioder: Klinisk tilstand og IgM-nivå, og for øvrig hematologiske og klinisk-kjemiske prøver som hos lymfompasienter. Årlig øyelegeundersøkelse ved IgM > 40–50 g/L.

Behandlingsansvar: De fleste sykehus med hematologisk spesialkompetanse bør kunne utrede, kontrollere og behandle pasienter med WM. Ved problemer eller uvanlige situasjoner bør man rådføre seg med universitetssykehus eller hematolog med spesiell interesse for WM.

## Hårcelleleukemi

Hårcelleleukemi er en langsomtvoksende B-celleproliferativ sykdom (185). Tumorcellene, som infiltrerer beinmarg og milt, finnes oftest også i lav konsentrasjon i blod. Ved riktig behandling skiller overlevelsen seg sannsynligvis ikke fra tilsvarende aldersgruppe i normalbefolkningen (205). De vanligste kliniske presentasjonene er infeksjonstendens ledsaget av anemi, nøytropeni, trombocytopeni og/eller splenomegali. Tumorcellene i blod og beinmarg har et karakteristisk utseende med rund, oval eller nyreformet kjerne med relativt finkornet kromatinstruktur. Cytoplasmaet er blågrått og relativt rikelig med uskarp, «hårete» avgrensning. Beinmargen er ofte vanskelig å aspirere («dry tap»). I beinmargsbiopsi kan celleholdigheten være lav. Immunfenotypen av leukemicellene viser et karakteristisk mønster (185). Cellene uttrykker tartratresistent sur fosfatase, som kan påvises cytokjemisk eller ved immunfenotyping. Det foreligger nesten alltid en mutasjon i genet for protein-kinasen BRAF (BRAF V600E). Den som kan påvises ved PCR og bekrefter diagnosen, men undersøkelsen er kun indisert ved tvil om diagnosen etter væskestrømscytometrisk undersøkelse og beinmargsbiopsi.

Behandlingsindikasjon er symptomgivende sykdom, oftest pga. beinmargssvikt med hemoglobin < 12 g/dL, nøytrofile < 1 x 109/L og/eller trombocytter < 100 x 109/L. Fallende tendens i blodverdiene styrker behandlingsindikasjonen. Ved klinisk infeksjonstendens kan det være en fordel å starte behandling før nøytrofile har falt under 0,5–1,0, fordi behandlingen senker tallet ytterligere og øker infeksjonsrisikoen forbigående.

|  |
| --- |
| * Førstelinjebehandling er cladribin 0,14 mg/kg/dag som en 1–2 timers iv infusjon i 5 dager (evidensgrad B) (206;207). |

Denne administrasjonsmåten er terapeutisk likeverdig og mer praktisk enn den godkjente, som er 0,09 mg/kg/dag som kontinuerlig iv infusjon i 7 dager. Pentostatin, en annen purinanalog, er et likeverdig alternativ, men er uregistrert og lite brukt i Norge. Behandlingen er svært effektiv, og ca. 90 % oppnår komplett remisjon, oftest av flere års varighet. Median tid til ny behandling er >10 år.

Residivbehandling gis med samme behandlingsindikasjon som primærbehandlingen og vanligvis med samme regime. Ved kort varighet av siste remisjon (<1 år) vil mange velge rituximab 375 mg/m2 i.v. (4 doser med en ukes mellomrom), som også har utmerket effekt. Alternativt kan man velge en annen purinanalog eller gi rituximab og purinanalog i kombinasjon (208).

## B-prolymfocyttleukemi (B-PLL)

B-PLL utgjør mindre enn 1 % av B-celleleukemiene. Tumorcellene er modne B-celler med utseende som prolymfocytter med rund eller oval kjerne med kondensert kromatin og tydelig nukleolus. Kjerne/cytoplasma-ratio er lavere enn ved KLL. Prolymfocytter utgjør typisk >55 % av cellene i perifert blod. Betydelig lymfocytose og splenomegali er karakteristisk, men lymfeknutesvulst er ikke vanlig. Anemi, trombocytopeni og B-symptomer er vanlig. Median debutalder er 65–70 år. Immunfenotypen er karakteristisk og viser ekspresjon av sIgM+/- IgD med høyere intensitet enn ved KLL, CD19, CD20, CD22, CD79a og b, FMC7. CD5 og CD23 er vanligvis negativ. Del(17p) og p53 mutasjoner ses hos ca. 50 % av pasientene. Differensialdiagnoser inkluderer T-PLL, KLL, mantelcellelymfom, follikulært lymfom, lymfoplasmacytisk lymfom og hårcelleleukemi.

B-PLL responderer relativt dårlig på behandling, og dette har sammenheng med at p53-signalveien, som konvensjonell kjemoterapi og i noen grad monoklonale antistoffer er avhengig av, er defekt. CHOP, cladribin, COP, fludarabin, rituximab har vært forsøkt. Median overlevelse er 30–50 måneder.

## T-prolymfocyttleukemi (T-PLL)

T-PLL er en sjelden, posttymisk T-celleneoplasi. Sykdomsmanifestasjonene er svært like de som ses ved B-PLL, men affeksjon av serøse hinner (pleuravæske og ascites) og hudinfiltrater er karakteristisk. Pasienter med ataxia teleangiectasia har betydelig økt insidens av T-PLL. Median debutalder er 65 år. T-PLL er en aggressiv sykdom med median overlevelse ca. 8 måneder.

Tumorcellene er små til middels store. Kjernen er rund, oval eller irregulær og har nukleol, og cytoplasmaet er basofilt. Hos 25 % ses en småcellet variant (tidligere omtalt som T-KLL). Hos 5 % er kjernen irregulær, «cerebriform». Uavhengig av kjerneform er det typisk med cytoplasmatiske utløpere, «blebs». Beinmargen er diffust infiltrert. Hudinfiltrasjonen affiserer ansikt, oftest periorbitalt. Purpura og ødem er vanlig. Biopsi viser perivaskulære evt diffuse dermale infiltrater. Immunfenotyping viser ekspresjon av CD52, CD2, CD3, og CD7. 60 % er CD4+/CD8-, 25 % CD4+/CD8+ og 15 % CD4-/CD8+. T-celle-reseptorgenene er klonalt rearrangert. Tumorcellene uttrykker onkogenet TCL1. Abnorme karyotyper er vanlige, og i ca 90 % er kromosom 14 involvert. Differensialdiagnoser er B-PLL, mycosis fungoides, KLL, adult T-celle-leukemi/lymfom, hårcelleleukemi og T-LGL.

|  |
| --- |
| * Purinanaloger gir responsrate < 50 %. * Alemtuzumab monoterapi gir responsrate > 50 % og totaloverlevelse ca. 15 måneder. * Gode responser, dvs. komplett remisjon morfologisk, bør konsolideres med HMAS eller allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter < 65 år uten komorbiditet. Det gir muligheter for kurasjon hos noen få pasienter. |

## Storcellet granulær lymfocyttleukemi (LGL)

Et klinisk sykdomsbilde karakterisert ved økt antall store lymfocytter med noen få azurofile, cytoplasmatiske granula i blod og kronisk nøytropeni ble første gang beskrevet i 1985. Molekylærgenetisk påvisning av klonalt rearrangert TcR gjør at dette oftest oppfattes som klonal lymfoproliferativ sykdom, men grensen til monoklonal T-celleproliferasjon av usikker klinisk betydning er uklar. LGL (large granular lymphocyte)-leukemi benyttes gjerne som betegnelse, men storcellet granulær lymfocyttleukemi har fått et visst innpass på norsk. Immunfenotypisk undersøkelse avdekker to varianter; CD3+ (T-cellesykdom) og CD3- (NK-cellesykdom).

### T-LGL leukemi

Denne formen utgjør minst 85 % av tilfellene. Median alder ved diagnose er 60 år. Forløpet er ofte indolent, og en tredjedel av pasientene er uten symptomer ved diagnose. Sykdomssymptomene er knyttet til cytopenier, oftest gjentatte øvre og nedre luftveisinfeksjoner og hudinfeksjoner pga nøytropeni. Opportunistiske infeksjoner forekommer vanligvis ikke. Anemi i form av DAT-negativ hemolytisk anemi eller erytroaplasi er heller ikke uvanlig. Sykdommer med immunpatogenese, spesielt revmatoid artritt, er hyppig assosiert med T-LGL, og en stort andel av de som oppfyller de diagnostiske kriteriene for Feltys syndrom (revmatoid artritt, splenomegali og nøytropeni) har T-LGL-leukemi.

Diagnostikk

Funn av > 0,2 x 109/L store granulære lymfocytter i blod er ofte assosiert med klonale T-lymfocytter. Pasientene har som oftest ikke noen framtredende lymfocytose. Diagnosen baserer seg på karakteristisk klinikk, påvisning av en klonal T-celle populasjon med karakteristisk immunfenotype (CD2+,CD3+,CD7+,CD8+,CD57+) og interstitiell infiltrasjon av disse cellene i beinmargen. Klonalt rearrangert T-celle reseptor påvises alltid.

Behandling

Den lymfoproliferative tilstanden per se trenger sjelden eller aldri behandling. Transformasjon til aggressivt lymfom er en raritet. Det er nesten uten unntak symptomer pga. de ledsagende cytopeniene som representerer behandlingsindikasjonen. Det foreligger ingen prospektive behandlingsstudier, men retrospektive serier er publisert. I en britisk-norsk studie svarte 80 % av pasienter med symptomgivende nøytropeni meget godt på ciklosporin eller metotrexat, eventuelt kombinert med G-CSF, mens responsratene ved behandling med cyklofosfamid var noe lavere (209). En fransk studie viste brukbare responsrater ved de samme behandlingsalternativene, men her var forholdet omvendt (210).

|  |
| --- |
| * Anbefalt behandling: Ciklosporin (medikamentfastende konsentrasjoner av ciklosporin 100–150 ng/mL) eller metotrexat (10 mg/m2 ukentlig), eventuelt kombinert med G-CSF initialt i 2–3 måneder (evidensgrad C). |

Pasienter som ikke responderer på ciklosporin, kan respondere på metotrexat og omvendt. Cyklofosfamid er aktuelt som annenlinjebehandling. Hos noen få pasienter som ikke har respondert på noen av disse alternativene, eventuelt i kombinasjon med G-CSF, kan pentostatin eller alemtuzumab forsøkes. Sykdomsmanifestasjonene residiverer vanligvis etter noen måneder, unntaksvis få år, når behandlingen med ciklosporin eller metotrexat seponeres.

### NK-LGL leukemi

Pasientene med NK-LGL-leukemi tenderer til å være yngre enn pasientene med T-LGL-leukemi, median alder i underkant av 40 år. Sykdommen har vanligvis en aggressiv klinisk fenotype med raskt tiltakende lymfocytose, anemi, trombocytopeni og organomegali. Lymfeknutesvulst er vanligvis ikke særlig framtredende. Tumorcellene har immunfenotype CD3-CD4CD8+CD56+CD57-. Noen anbefalt og effektiv behandling foreligger ikke.

# Myelomatose

## Anbefalinger

|  |
| --- |
| * Diagnose og behandlingsindikasjon settes etter de nye kriteriene (9.2.1), og krever biopsi av enten benmarg eller plasmacytom. * Vi anbefaler risikostratifisering av utredningen (9.3.5). * HMAS anbefales som en del av førstelinjebehandlingen hos pasienter under 70 år uten betydelig komborbiditet.   1. For vurdering av induksjon, tandem, konsolidering og vedlikehold, se 9.5.4.1. * For pasienter over 70 år eller med betydelig komorbiditet, anbefales VRd (9.5.4.2). * For pasienter ansett for skjøre for Velcadebehandling, anbefales Rd (9.5.4.2). * Det anbefales ny eller endret behandling når enten biokjemisk tilbakefall eller klinisk tilbakefall foreligger (9.5.5.1). * Behandlingsvalg ved tilbakefall er vanskelig. Se følgende avsnitt:   1. 9.5.5.3 for vurdering av 2. gangs HMAS.   2. 9.5.5.4 for råd om valg av regimer.   3. 9.5.5.6 for oversikt over regimer. * Det anbefales zoledronsyre 4 mg i.v. hver 4. uke i 2 år. Deretter eventuelt re-oppstart ved skjelettprogresjon.   1. Denosumab kan vurderes ved kontraindikasjon for zoledronsyre. |

## Diagnostiske kriterier

Diagnosen myelomatose bygger på biopsi fra benmarg eller biopsi fra en tumor. I tillegg vurderes om det foreligger tegn på organpåvirkning eller tilstedeværelse av myelomdefinerende biomarkører. Det skilles mellom monoklonal gammopati av usikker betydning (signifikans) (MGUS), ulmende («smouldering») myelomatose og behandlingskrevende myelomatose. Diagnose og indikasjon for behandling bygger på kriterier publisert av International Myeloma Working Group i 2014 (211) og er referert nedenfor.

### Definisjon av behandlingskrevende myelomatose

1. ≥10 % klonale plasmaceller eller biopsiverifisert plasmacytom i bein eller ekstramedullært.
2. Myelomatosedefinerende kriterier:
   * C Hypercalcemi. Albumin-korrigert Ca > 0,25 mmol/l over referanseverdi eller > 2,75 mmol/l.
   * R Nyresvikt. Forhøyet kreatinin >177 µmol/l eller kreatinin clearance <40 ml/min (målt eller estimert). Biopsi anbefales ved tvil om relasjon mellom plasmacellesykdommen og nyresvikten.
   * A Anemi. Hb <10 g/dl eller 2 g/dl under laboratoriets referanseområde eller under pasientens individuelle normalverdi.
   * B Skjelettsykdom. En eller flere osteolytiske lesjoner påvist ved lavdose CT eller røntgen. Ved usikre funn bør undersøkelsen gjentas etter 3–6 måneder fremfor å starte behandling
   * ≥60 % klonale plasmaceller i beinmargen
   * ratio serum kappa/lambda eller lambda/kappa ≥100 (høyeste lettkjedeverdi må være >100 mg/L)
   * ≥2 fokale lesjoner på MR (undersøkelse kan begrenses til columna/bekken, men mister da 20 % av diagnosene)

Kommentarer

Bemerk at infeksjonstendens, polynevropati, osteoporose eller kompresjonsfraktur ikke er blant kriteriene da de betraktes som for uspesifikke.

Størrelsen på MR-lesjonen er satt til minst 5 mm. Hvis biopsi viser <10 % klonale plasmaceller og det fortsatt er mistanke om myelomatose, må biopsien gjentas.

### Definisjon av ulmende myelomatose

* Serum monoklonalt protein ≥30 g/l og/eller urin monoklonalt protein ≥500 mg per 24 t og/eller klonale plasmaceller i benmarg 10–59 %.
* Ingen myelomatosedefinerende kriterier.

### Definisjon av MGUS

* <10 % klonale plasmaceller i benmarg og monoklonal komponent i serum <30 g/l og urin monoklonalt protein < 500 mg per 24t.
* Ingen myelomatosedefinerende kriterier.

### Solitært skjelettplasmacytom (211;212)

(Omfatter også myelomer som vokser ekstramedullært ut fra ben)

* Én bendestruksjon forårsaket av klonale plasmaceller (biopsi)
* MR columna og bekken viser ingen ytterligere lesjoner
* Ingen myelomatosedefinerende kriterier oppfylt
* <10 % plasmaceller i benmarg
* 75 % av pasienter vil senere utvikle myelomatose

### Solitært ekstramedullært plasmacytom

* Tumor av klonale plasmaceller utenfor skjelett (biopsi)
* Normal lavdose CT skjelett
* MR columna og bekken viser ingen lesjoner i benmargen
* Ingen myelomatosedefinerende kriterier oppfylt
* <10 % plasmaceller i benmarg
* 30 % av pasienter vil senere utvikle myelomatose

### Plasmacelleleukemi

* Plasmaceller > 20 % av leukocytter i blod eller
* Plasmaceller > 2 x 109/l i blod.
* (Pasienter hvor plasmaceller utgjør > 5 % av leukocytter i blod må oppfattes som plasmacelleleukemi, da prognosen er like dårlig)

### Avgrensing mot andre relevante sykdommer

Mb Waldenström

Mb Waldenström er definert som påvisning av lymfoplasmacytisk lymfom i benmargen og sirkulerende monoklonalt IgM (se kapittel 11). Vi snakker imidlertid av og til om IgM-myelomatose. Kriteriene for dette er ikke strikt definert, men begrepet brukes når den monoklonale IgM-sykdommen samlet sett ligner mer på myelomatose enn på Waldenström, det vil i praksis si når det foreligger myelomatoselignende bensykdom. Medikamenter som er i bruk for begge sykdommer vil da være mest aktuelle.

#### AL Amyloidose

Se eget handlingsprogram. Pasienter med MGUS eller myelomatose utredes og følges med følgende prøver for å fange opp potensiell samtidig AL amyloidose:

* NT-ProBNP, ALP, INR, U-albumin

## Utredning av myelomatose

Klonale undersøkelser og immunglobuliner

Proteinelektroforese serum. En monoklonal komponent (M-komponent) fremstår som et skarpt ekstra bånd, vanligvis i gammasonen men kan også sees i beta-sonen. Komponentens konsentrasjon i g/L bestemmes ved scanning basert på fargeintensitet i det ekstra båndet. Prosedyren for dette kan variere noe og må klareres med laboratoriet. Det er tilstrekkelig å rekvirere elektroforese, de aller fleste laboratorier går videre med typing og kvantitering av M-komponenten og gir ut svar på dette.

Konsentrasjon av IgG, IgA og IgM. Det er nyttig å vite om normale immunglobuliner er supprimert (immunoparese) fordi dette kan medvirke til infeksjonstendens.

Serum frie lette kappa- og lambda-kjeder (S-FLC). Disse kan måles i serum. Økning av kappa eller lambda kjeder i serum sees hos ca 80 % av myelomatosepasienter som produserer komplett immunglobulin og hos 100 % av de med lettkjedesykdom. Bestemmelse av lette kjeder i serum brukes ofte som alternativ til urinelektroforese, men det gir ikke alltid tilsvarende svar.

Med isolert økning menes at den ene kjedetype har en verdi på minst 50 mg/L, ofte mye høyere, mens den andre har normal eller lav verdi. Dersom ratio kappa/lambda er >4.0 eller <0.05 tyder dette på en sterkt økt produksjon av den ene lettkjedetypen forenlig med en monoklonal gammopati. Produsenten oppgir snevrere grenseverdier, men erfaringen er at dette gir for mange falske positive.

Økning av begge lettkjedetyper er ikke typisk for myelomatose, men skyldes oftest nyresvikt med redusert utskillelse eller en polyklonal immunrespons. Alle kriterier som baserer seg på lette kjeder (responser, definisjon av ulmende myelomatose, behandlingstrengende myelomatose, progresjon) er basert på Binding Site-metoden. Andre metoder gir forskjellige svar. Vi anbefaler da at denne metoden brukes, inntil man har funnet en felles standard.

Immunfiksering etter serumproteinelektroforese brukes for å identifisere type tung og lett kjede i en påvist M-komponent, og når det er høy grad av mistanke om myelomatose eller andre M-komponentsykdommer, og man ikke har noen direkte synlig M-komponent ved vanlig elektroforese. Analysen er sensitiv og kan påvise eller utelukke at det foreligger en lavkonsentrert M-komponent (under ca 0.5–1.0 g/L) eller en M-komponent på samme sted som et normalt serumprotein som f.eks. transferrin. Immunfiksering brukes også for å bekrefte at det foreligger komplett remisjon når elektroforesen ikke viser noen M-komponent.

Immunfiksasjon/elektroforese urin. Immunfiksering for påvisning og typing og scanning for kvantitering brukes på samme måte i urin som i serum. Sensitivitet for immunfiksering er ca 10 mg/L. Urinelektroforese er relativt arbeidskrevende og kan i rutinepraksis utelates hvis pasienten har serum M-komponent eller frie lette kjeder i serum som kan følges. Urinelektroforese med døgnsamling er standardundersøkelse i alle myelomatosestudier. Spot- eller morgenurin har bare betydning ved påvisning av komplett respons, og kan ikke brukes til annen responsvurdering.

### Bildediagnostikk ved myelomatose

Lavdose CT. Lavdose CT inngår nå i kriteriene utarbeidet av IMWG og er standardutredning av skjelett ved myelomatose i Norge fra 2014 (213). Lavdose CT gir en stråledose på ca 4,1 mSv, og krever ingen kontrast. Man bør gjøre lavdose CT ved oppstart av hver behandling, hvis det ikke er tatt innenfor de siste 6 månedene.

MR fremstiller skjelettets bløtvev på en bedre måte enn CT, og vil gi bedre informasjon om intraspinale forhold og spørsmål om truende tversnittskade. MR har høy sensitivitet, men er dårligere til å avgjøre grad av beindestruksjon og frakturfare. I fortolkning av MR er det viktig å skille mellom bløtvev og skjelett som kan blandes sammen i beskrivelsen. God kommunikasjon med radiologene er nødvendig. MR gir ingen strålebelastning. Kartlegging før strålebehandling bør gjøres ved MR da det ofte er snakk om bløtdelsforandringer. MR-lesjoner er et av kriteriene som kan definere behandlingskrevende myelomatose.

Konvensjonell røntgen. Osteolytiske lesjoner ved røntgenundersøkelse har samme betydning for vurderingen som funn på CT. Røntgen kan også være aktuelt i situasjoner med mer avgrensete problemstillinger ved lokale symptomer. Røntgen er like sensitiv som CT i lange rørknokler.

Skjelettscintigrafi brukes ikke.

PET-CT har ingen obligat plass i rutineutredningen av myelomatose i dag.

### Cytogenetikk

Cytogenetiske forandringer ved myelomatose er svært hyppige. Forandringer som innbefatter immunglobulingenet på kromosom 14 regnes som primære og har i de fleste tilfeller patogenetisk betydning. MGUS og myelomatose har de samme cytogenetiske forandringene, men andelen pasienter som har slike forandringer er større ved myelomatose. Cytogenetikk kan ikke brukes diagnostisk, men har prognostisk og dels terapeutisk betydning.

Hypodiploiditet, t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q, del 1p, del 13 og/eller del 17 ved diagnosetidspunkt indikerer dårlig prognose, mens hyperdiploiditet gir god prognose. Den beste prognostiske indeksen får man ved å kombinere FISH med LD og ISS, og dette er gjort i R-ISS (revidert ISS-score). Forekomsten av cytogenetiske avvik fordeler seg omtrent slik hos pasienter i Norge: t(4;14): 15 %, del 13: 50 %, del 17: 15 %, t(11;14): 15 %.

Metode for cytogenetisk undersøkelse

Fluoriserende in situ hybridisering (FISH) er standardmetode. Det er ikke nødvendig å gjøre karyotyping. Ved FISH må man på forhånd velge hvilke forandringer som er interessante å oppdage. Det utføres et standardoppsett og det er ikke nødvendig å rekvirere undersøkelse på bestemte avvik. De tre avvikene som inngår i R-ISS [t(4;14), t(14;16) og del 17p] utgjør sammen med t(11;14) et minimum. Helst bør også kromosom-1-endringer og t(14;20) gjøres.

Biobank og FISH

Biobank for benmargsceller ved myelomatose er opparbeidet i Trondheim. Ved å sende prøver dit får man svar tilbake på FISH for del17, t(4;14) og t(14;16) som er de viktigste endringene av prognostisk betydning. Det anbefales at det sendes prøver til biobank/FISH til adresse:

Lab for prøvetaking og spesiell hematologi

Gastrosenteret, 1. etasje øst

Prinsesse Kristinas gate 1

St. Olavs Hospital, 7030 Trondheim

Telefon: 72 82 51 05

Skjema og supplerende informasjon ligger på hjemmesiden til Legeforeningen/Norsk selskap for hematologi – Studier.

### Anbefalinger for utredning

#### Standardutredning blod og urin

|  |
| --- |
| Serumelektroforese med kvantitering av M-komponent. Frie lette kjeder.  Hb, hvite med diff. telling, trombocytter, kreatinin, estimert GFR, Calcium eller ionisert Calcium, albumin, β2mikroglobulin, LD, IgG, IgA, IgM,  Pro-BNP, Troponin T, ALP, og Urin-albumin. Blodutstryk. PTH-måling bør vurderes ved hypercalcemi for å utelukke primær hyperparathyreoidisme. |

### Nivåer og rekkefølge på utredning

#### Lavrisikoutredning (MGUS mer sannsynlig diagnose)

Hvilke pasienter:

* Normal lettkjederatio, IgG m-komponent < 15 g/l, ingen symptomer.

Hva skal gjøres:

* Blod- og urinprøver (se 9.3.4.1)
* Anamnese på symptomer fra myelomatose og/eller amyloidose
* Ikke benmarg eller radiologisk undersøkelse

#### Høyrisikoutredning

Hvilke pasienter.

* Abnormal lettkjederatio eller
* IgG m-komponent >15 g/l eller
* IgA m-komponent eller
* Plasmacytom eller
* Mistenkt relaterte symptomer

Hva skal gjøres:

Blod- og urinprøver (se 9.3.4.1)

* CT myelomatose
* Benmargsutstryk og benmargsbiopsi
* MR helkropp gjøres (ev. columna og bekken hvis ikke tilgjengelig) hos pasienter med >10 % plasmaceller i biopsi, men som ikke fyller kriterier for behandlingskrevende myelomatose.

#### Fullutredning

Hvilke pasienter:

* Pasienter som har påvist behandlingskrevende myelomatose
* Nyhenviste pasienter med «sikker» behandlingskrevende myelomatose
* Pasienter med påviste plasmacytomer med klonal sykdom i benmargen
* Pasienter med ulmende myelomatose

Hva skal gjøres:

* Utredning som under «høyrisikoutredning»
* FISH av benmarg
* Biobanking om mulig

Andre undersøkelser:

* Flowcytometri: Fordi minimal restsykdom (MRD)-vurdering ved flowcytometri har blitt mer vanlig, er det ønsket fra flowcytometrimiljøet at det tas en baseline flowcytometri av pasienter i førstelinje. Hvorvidt dette kan gjøres må avklares lokalt.
* PET ved diagnose, og hvordan dette endrer seg etter behandling, gir prognostisk informasjon, og kan være aktuelt på enkelte sykehus.

### Oppfølging av MGUS, ulmende myelomatose og plasmacytomer

MGUS

Hos fastlege etter 6 måneder og deretter årlig. Følgende prøver bør følges: Hb, kreatinin, calcium, pro-BNP, ALP, S-elektroforese, frie lette kjeder, U-albumin.

Lav terskel for radiologiske undersøkelser, og tilbakehenvisning ved dynamikk i prøvene. Husk symptomer og funn tydende på AL-amyloidose, viktigst er albuminuri og forhøyet NT-pro-BNP.

#### Plasmacytomer etter behandling og ulmende myelomatose

Følges ved hematologisk poliklinikk hver 3. måned med standard blod- og urinprøver.

## Stadieinndeling og prognose

Det fins mange prognostiske markører. ISS er mest brukt og kan anvendes hos alle pasienter, også ved høydosebehandling og nedsatt nyrefunksjon. R-ISS (revised-ISS) er utarbeidet for pasienter behandlet med IMIDs og proteasomhemmere.

### Internasjonalt prognostisk stadium (ISS)

|  |  |
| --- | --- |
| Stadium I | S-β2 mikroglobulin <3,5 mg/l og S-albumin ≥ 35 g/l |
| Stadium II | Verken I eller II |
| Stadium III | S-β2 mikroglobulin ≥ 5,5 |

### Revidert-Internasjonalt prognostisk stadium (R-ISS)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| R-ISS stadium I | ISS stadium I og normal LD og normal FISH | 5 års overlevelse 82 % |
| R-ISS stadium II | Verken R-ISS I eller R-ISS III | 62 % |
| R-ISS stadium III | ISS III og samtidig høy LD eller pos del17p, t(4;14) eller t(14;16). | 40 % |

## Behandling

### Beslutningsforum

Beslutningen om refusjon av nye medikamenter tas av Beslutningsforum etter en helseøkonomisk analyse i Statens legemiddelverk hvor hovedkriteriet er kostnad versus nytte. I handlingsprogrammet omtaler vi medikamenter og kombinasjoner på bakgrunn av evidens fra kliniske studier, og forteller samtidig om refusjonsstatus. Denne kan imidlertid endre seg etter at handlingsprogrammet er skrevet. Medikamenter som har blitt startet før en negativ beslutning kommer, kan fortsettes hos disse pasientene. Unntaksordningen, hvor man kan søke om å bruke ikke-refunderte regimer, gjelder pasienter som skiller seg fra hovedgruppen, og hvor regimene er under vurdering i beslutningsforum.

Tabell 9.1 Oversikt over nye behandlinger som er godkjent i EMA/SLV og deres status i Nye metoder/beslutningsforum

Status pr 10.04.2019. Oppdateringer kan sjekkes på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no/)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Medikament | Indikasjon | Administrajon | Beslutning |
| VRD | 1. linje ikke HMAS | Sc + po | Under vurdering |
| Kar/D  Kar/len/D | Fra 1. relaps  Fra 1. relaps | iv 30 min | Refundert  Ikke refundert |
| Elo/len/D | Fra 1. relaps | iv 30 min | Ikke refundert |
| Ixa/len/D | Fra 1. relaps | Po | Ikke refundert |
| Dara  Dara/len/D  Dara/V/D  Dara/VMP | 2. relaps  1. relaps  1. relaps  1. linje ikke HMAS | iv 3–6 timer | Refundert  Under vurdering  Refundert  Under vurdering |
| Len | Vedlikehold etter høydosebehandling | Po | Ikke refundert |
| Len/D | 1. linje ikke HMAS | Po | Betinget refusjon, se Nye metoder |
| Pom/dex | 2. relaps | Po | Under vurdering |
| Pan/V/D | 2. relaps | Po | Refundert |
| VMP | 1. linje | Sc | Refundert |
| Xgeva | Forebyggende mot skjeletthendelser | Sc | Under vurdering |

### Behandling ved nyresvikt

Alle medisiner kan brukes med dosereduksjon. Thalidomid, bortezomib, bendamustin, carfilzomib, pomalidomid og daratumumab kan brukes uten dosereduksjon (begrenset erfaring ved eGFR < 10 ml/min/1,73 m2). Revlimid kan alltid forsøkes i en dose på 15 mg daglig, men krever initialt tett oppfølging av kreatinin og celletall.

Pasienter med nyresvikt har dårligere prognose enn pasienter uten nyresvikt. Det er derfor viktig å behandle pasienter med nyresvikt minst like godt som pasienter uten nyresvikt, og unngå unødvendig dosereduksjon. Man bør altså tilstrebe triplettbehandlinger også på disse. Hvis man har startet med dosereduksjon bør denne forsøkes titrert opp ved god toleranse.

Påvirket nyrefunksjon sees hos ca 50 % av pasientene på diagnosetidspunktet eller i sykdomsforløpet. Den vanligste årsaken er toksisk effekt av monoklonale lette kjeder i nyrenes proximale tubuli («myelomnyre»). Andre årsaker er dehydrering, infeksjoner, hyperkalsemi, nefrotoksiske medikamenter, hyperurikemi, hyperviskositet og amyloidose. Hvis behov for dialyse er både hemodialyse og peritoneal dialyse aktuelle alternativer. High-Cutoff-filter har vist bedre nyreoverlevelse etter 12 måneder, og bør derfor vurderes.

Nyretransplantasjon kan gjøres ved langtkommen nyresvikt hvis nyrene er den dominerende/eneste sykdomsmanifestasjon og leveutsiktene ellers er gode.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefaling myelombehandling ved nyresvikt:   * Hydrering som gir diurese >3 liter/døgn. * Behandling av utløsende faktorer, spesielt hyperkalsemi og hyperurikemi. * Nefrotoksiske medikamenter (Aminoglykosider, NSAID) seponeres. * Medikamenter: Alle medikamenter kan brukes * Hvis pasienten er i dialyse bør bruk av High Cutoff-filter vurderes. |

### Generelt om behandlingsdoser, dosereduksjoner og seponering

Behandling av myelomatose har i de aller fleste tilfeller en kontinuerlig intensjon, og pasienter vil stå på behandling store deler av sitt gjenværende liv. På den ene siden fordrer kontinuerlig behandling imidlertid god toleranse; pasienter skal tåle behandlingen de står på. På den andre siden er det viktig at pasienter som tåler behandlingen godt, får muligheten til å få den maksimale gevinsten. Toleranse hos den enkelte pasienten kan være vanskelig å forutse. For å ivareta både pasientens mulighet for maksimal gevinst, og pasientens behov for et godt liv, foreslår vi derfor denne systematiske tilnærmingen.

* Startdosene i et regime gis som det ble gitt i studien som ligger til grunn for dokumentasjonen. Dette er regimene som er oppført her i handlingsprogrammet, i Felleskatalogen, og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og avgjørelser i Beslutningsforum.
* Vi oppfordrer til lav terskel for dosereduksjon. Pasientene skal tolerere behandlingen, og gjør de ikke det skal dosen reduseres. Ved tvil er det bedre å gå ned i dose enn å la være. Dette innebærer selvfølgelig bruk av skjønn. Viktig at man tilstreber å prøve lavere doser fremfor å stoppe, hvis ikke dette er strengt nødvendig.
* Når man er på laveste dose og medikamentet fortsatt ikke tolereres, må dette seponeres. Hvis det finnes alternativer bør ikke medikamentet restartes.

### Førstegangsbehandling av myelomatose

#### Pasienter < 70 år

|  |
| --- |
| * Pasienter < 70 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Veldig spreke pasienter med høy motivasjon > 70 år kan også vurderes for dette. |

Behandlingsrelatert mortalitet ved HMAS er lav selv om bivirkninger kan være betydelige.

Behandlingen omfatter 5 faser: 1) Induksjonsbehandling, 2) autolog stamcellehøsting og 3) HMAS 4) Konsolidering 5) Vedlikeholdsbehandling

Induksjonsbehandling og høsting. Det er naturlig å bruke induksjonsbehandling som gir den beste responsen, det vil si kombinasjoner av proteasomhemmere og imider. I retningslinjene anbefales av denne grunn VRd, men det har ikke vært gjort noen direkte sammenligning med VCd eller VTd, og disse kan derfor også brukes.

Autolog stamcellehøsting bør foregå kort etter induksjonsbehandlingen; gjerne tilsvarende tidspunkt på neste syklus. Stamceller høstes fra perifert blod etter behandling med Cyklofosfamid iv og G-CSF gis fra etter lokale retningslinjer. Høstingen kan gjøres uten cyklofosfamid hos pasienter i dialyse.

Det høstes minimum 2 x 2,0 x 106CD34+ celler/kg kroppsvekt for to HMAS.

HMAS. Etter induksjonsbehandlingen og høstingen gis Melfalan iv. Reinfunderte stamceller skal være minimum 2,0 x 106 CD34+ celler/kg kroppsvekt. Dobbel (tandem) HMAS har vist forbedret overlevelse i hele populasjonen, og kan vurderes hos alle som tålte første HMAS godt.

Konsolidering: Konsolideringsbehandling er å fortsette med kurer tilsvarende induksjonskurene etter HMAS. Dette har vist økt progresjonsfri overlevelse, men ikke sikker økt totaloverlevelse. Hvis man ikke har mulighet til å gi den anbefalte vedlikeholdsbehandling etter HMAS, er det et alternativ å gi 4 konsolideringskurer med VRd. Behandlingen tilsvarer da de 8 kurene med VRd vi anbefaler til pasienter som ikke får HMAS.

Vedlikeholdsbehandling etter HMAS. En metaanalyse på 1208 pasienter med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter HMAS ble publisert juli 2017 (214). Studien baserer seg på 3 randomiserte studier, 2 med placebokontroll og en uten. Denne viser median totaloverlevelse 86 måneder i placebo/observasjons-armen og > 2år lengre i behandlingsarmen. En engelsk større studie har senere vist tilsvarende resultater. Det er økning av sekundære maligniteter i lenalidomidarmen, men dette slår ikke ut på dødeligheten. Det er farligere å ha myelomatose. Intensjonen i studien var behandling inntil progresjon. Pasienter sluttet imidlertid av ulike grunner og median tid på lenalidomid var 28 måneder.

På bakgrunn av studien anbefaler vi oppstart av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid 3 måneder etter HMAS. Dosering iht felleskatalogen. Behandlingen har imidlertid fått foreløpig nei i beslutningsforum.

##### Induksjonsbehandling

|  |
| --- |
| VRD  Bortezomib 1,3 mg/ m2 sc dag 1,4,8,11.  Lenalidomid 25 mg dag 1–14 fulgt av 7 dagers pause.  Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.  Gjentas hver 21. dag, i alt 4 ganger. |

VRd er regimet som gir best responser, men har aldri vært prøvd i en randomisert studie mot de andre regimene. Ved nyresvikt doserer man lenalidomid 15 mg daglig.

VTD

Bortezomib 1,3 mg/m2 sc dag 1,4,8,11.

Thalidomid 100 mg po daglig

Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.

Gjentas hver 21. dag, i alt 4 ganger

VCD

Bortezomib 1,3 mg/m2 sc dag 1,4,8,11.

Cyklofosfamid 900 mg/m2 hver 3. uke

Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.

Gjentas hver 21. dag, i alt 4 ganger

Andre alternativer kan være aktuelle i spesielle situasjoner

* Ved nevropati

Cyklofosfamid 500 mg dag 1 og 8

Revlimid 25 mg dag 1–21

Dexamethason 40 mg po dag 1–4 og 2–15

##### Perifer stamcellehøsting

|  |
| --- |
| Cyklofosfamid 2 g/m2 iv.  Uromitexan 800 mg/m2 x 4 (uroproteksjon) samme dag som cyklofosfamid.  G-CSF etter lokale retningslinjer.  Plerixafor kan brukes til pasienter med sterkt reduserte benmargsreserver.  Stamcellehøsting når CD34+ celler > 20 x 106/l. |

##### Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte

|  |
| --- |
| Melfalan 200 mg/m2. Ved < 30 ml/min reduseres Melfalandosen til 140 mg/m2. Stamcellestøtte med minimum 2,0 x 106 CD34+ celler/kg. |

Resultater fra både en randomisert studie (EMN02) og fra en metaanalyse (Cavo et al) viser en overlevelsesgevinst for hele populasjonen ved tandemtransplantasjon vs enkel transplantasjon. Man kan derfor vurdere dette hos alle pasienter som hadde god toleranse for den første transplantasjonen. Resultatene er imidlertid foreløpig ikke publisert. En eventuell transplantasjon nr. 2 gjøres ca. 3 måneder etter den første, med den samme dosen melfalan.

##### Konsolideringsbehandling

Man kan vurdere konsolidering 4 sykluser tilsvarende induksjonssyklusene, spesielt når det er hindringer for vedlikeholdsbehandling

##### Vedlikeholdsbehandling

|  |
| --- |
| Vi anbefaler lenalidomid vedlikeholdsbehandling etter HMAS til pasienter med standard risiko-sykdom, iht. felleskatalogen. Per 01.03.2019 er det dog ikke anledning til å starte dette pga at Beslutningsforum ikke har godkjent slik behandling. |

#### Pasienter > ca 70 år

Rd og MPV var inntil nylig førstevalgene hos pasienter som ikke tilbys HMAS. Begge har imidlertid vist dårligere resultater enn nye behandlinger (henholdsvis VRd og Dara-MPV) i randomiserte studier, og det er derfor disse som nå er førstevalgene. Mellom VRd og Dara-MPV er det usikkert hva som er best. Dara-MPV er foreløpig bare påvist å være bedre enn MPV når det gjelder PFS. Dette betyr at VRd har den beste dokumentasjonen, og at MPV fortsatt er et alternativ. Dog er nok ikke effekten av MPV bedre enn effekten av Rd, og VRd oppfattes som bedre enn begge. Dara-VMP og VRd er per 21.04.2019 under behandling i Beslutningsforum. VRd har imidlertid vært i bruk i flere år og må anses som førstevalget inntil vurderinger i beslutningsforum foreligger.

|  |
| --- |
| VRd (215)  Bortezomib 1,3 mg/m2 sc dag 1,4,8,11.  Lenalidomid 25 mg dag 1–14 fulgt av 7 dagers pause.  Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.  Gjentas hver 21. dag, 8 ganger, deretter kontinuerlig sykluser med Rd.  (Alternativt:  Bortezomib 1,3 mg/m2 sc dag 1,8,15.  Lenalidomid 25 mg dag 1–21 fulgt av 7 dagers pause.  Dexamethason 40 mg po dag 1,2,8,9,15,16.  Gjentas hver 28. dag, 8 ganger, deretter kontinuerlige sykluser med Rd.) |

D-VMP (216)

Daratumumab ukentlig første syklus.

Daratumumab hver 3. uke 2.–9. syklus. Deretter 1 gang per syklus.

Velcade dag 1,4,8,11 og dag 22,25,29,32 i første syklus.

Velcade dag 1,8,22,29 i 2.–9. syklus.

Melfalan 6 mg/m2 og Prednisolon 60 mg/m2 dag 1–4 i 9 sykluser.

Gjentas hver 6. uke. Fra syklus 9 kun daratumumab.

For pasienter som er for skjøre for Velcadebehandling, er Rd fortsatt et godt alternativ.

|  |
| --- |
| RD (217)  Lenalidomid 25 mg dag 1–21, pause 7 dager.  Dexamethason 40 mg dag 1,8,15,22.  Gjentas hver 28. dag i 18 mnd (stanses før ved tilbakefall eller toksisitet). |

PFS øker ved kontinuerlig behandling, og er et alternativ hvis toleransen er god.

Alternativer som kan brukes hvis primæranbefalingen ikke kan følges.

Andre alternativer

MPV (218)

Melfalan 9 mg/m2 po dag 1–4.

Prednisolon 60 mg/m2 po dag 1–4.

Velcade dag 1, 8, 15, 22 1,3 mg/m2.

Gjentas hver 5. uke i 9 sykluser.

#### Plasmacelleleukemi

Primær plasmacelleleukemi er en sjelden og aggresiv variant av plasmacellesykdommen. Den er definert ved plasmacelletall >2x109/l eller plasmacelleandel av hvite blodlegemer >20 % i blod hos en pasient som oppfyller kriteriene for myelomatose, og som ikke har fått behandling tidligere. Forventet levetid er under 1 år. Pasienter med >5 % plasmaceller i blod kan også betraktes som plasmacelleleukemi da prognosen er like dårlig. Behandlingsprinsipper er i praksis det samme som for myelomatose.

#### Allogen stamcelletransplantasjon

Allogen stamcelletransplantasjon med full eller redusert (RIC) kondisjonering har fortsatt høy mortalitet, men har et potensiale for kurasjon. Andel som kureres er lav, det er vanskelig å få frem sikre tall. Allogen stamcelletransplantasjon har vært gitt som primærbehandling eller i sekvens etter HMAS eller som tilbakefallsbehandling. Studiene viser varierende resultater som er oppsummert i en konsensusartikkel. Det er ikke holdepunkter for at dårlig-prognose cytogenetikk eller klinisk aggressiv myelomatose gjør det bedre med allogen stamcelletransplantasjon.

|  |
| --- |
| Anbefaling   * Det er ikke konsistent dokumentasjon for nytte av allogen stamcelletransplantasjon. Allogen stamcelletransplantasjon bør i hovedsak skje i kontrollerte studier, men kan etter individuell vurdering tilbys sterkt motiverte og velinformerte yngre pasienter, og er mest aktuelt i første tilbakefall med god tumor kontroll. |

### Behandling av tilbakefall

#### Når skal man starte behandling ved tilbakefall

Progressiv sykdom defineres som 25 % økning av M-komponenten i serum eller urin, i differansen mellom lette kjeder (dFLC) eller økning i plasmacelleandelen i benmargen (se tabell 9.2 s. 173). Det finnes flere typer indikasjoner for behandling av tilbakefall.

1. Klinisk tilbakefall: nye eller økte osteolytiske eller bløtvevslesjoner, forverring av hypercalcemi, anemi eller nyresvikt. Hyperviskositet.
2. Signifikant paraproteinøkning: Dobling av M-komponent i løpet av 2–3 måneder (minst 5 g/l) eller økning av serum M-komponent >10 g/l, urin M-komponent >500 mg/24t eller FLC >200 mg/l
3. Progressiv sykdom (se over og i tabell 9.2 s. 173): Kort fortalt økning på 25 % i en eller flere klonale parametere, med et minimum på 5 g/l (s-m-komponent), 200 mg/døgn (u‑m‑komponent), 100 mg/l (dFLC), eller 10 % (benmarg) (219).

Det er enighet om at 1 og 2 skal behandles. Husk imidlertid at de fleste studiepasienter inkluderes på kriterium 3, så resultater fra studier gjelder hovedsakelig disse pasientene. Man kan derfor initiere behandling på pasienter i disse situasjonene.

#### Aspekter og prinsipper for valg av behandling

* Alder
* Performance status
* Komorbiditet (organfunksjon, benmargsfunksjon, polynevropati mm.)
* Preferanse iv/sc versus tabletter
* Refraktæritet for behandling
* Toksisitet

Viktige prinsipper for tilbakefallsbehandling er følgende:

* Behandle paraproteinrelaps / progressiv sykdom
* Bytt til eller legg til ny virkningsmekanisme.
* All behandling er i utgangspunktet kontinuerlig, selv om man dosereduserer og deretter seponerer hvis manglende toleranse.

#### 2. gangs HMAS

Dokumentasjonen for 2. gangs HMAS er relativt svak. Det er vist gevinst av HMAS vs peroral cyklofosfamid (220), og det er også teoretisk og erfaringsbasert grunnlag for å anbefale ny HMAS ved tilbakefall. Deler av tilnærmingen er likevel annerledes. HMAS er også aktuell ved tilbakefall hvis dette ikke er gjort før.

* Man bør vurdere en annen induksjonsbehandling. Bakgrunnen for dette valget er det samme som for hvordan man velger annen tilbakefallsbehandling, og dette forklares nedenfor.
* Da dokumentasjonen for ny HMAS er svak, bør ikke dette valget frata pasienter muligheten til godt dokumentert tilbakefallsbehandling. Derfor bør behandlingen gitt som induksjonsbehandling kontinueres etter HMASen. Pasientene bør altså få samme behandling som tilbakefallspasienter uten HMAS, men med et tillegg av HMAS etter 4 sykluser.
* Hvilken behandling man bruker som induksjon og kontinuerlig behandling, velges på samme grunnlag som annen tilbakefallsbehandling.

#### Råd for valg av regimer (for dosering, se 9.5.5.6)

* Hvilke regimer som kan gis vil avhenge av refusjonsstatus (se tabell 9.1 s. 157) og unntakssøknader lokalt.
* Ta hensyn til medikamenters bivirkningsprofil i lys av komorbiditet og vedvarende bivirkninger fra tidligere behandling
* Når pasienter er refraktære for enkeltmedikamenter, elimineres valgene fra listen nedenfor. Prioriteringene mellom dem er fortsatt den samme.
* Blant kombinasjoner på samme prioritering, velges det regime som gir endring av virkningsmekanisme fra det som har vært brukt, med størst fokus på det som ble brukt sist.
* Tripletter foretrekkes fremfor dubletter
* Listen er basert på medikamentkombinasjoner som har vært brukt i Norge.
* Revlimid og Velcade brukes med salgsnavn, mens for de andre bruker vi generiske navn. Dette fordi det er slik bruken av bokstavkombinasjoner har utviklet seg.

Førstevalg (OS-gevinst i fase-3-studier):

* + Karfilzomib-Revlimid-Dexametason (KRd vs Rd) (221)
  + Elotuzumab-Revlimid-Dexametason (ERd vs Rd) (222)
  + Karfilzomib-Dexametason (Kd vs Vd) (223)

Andrevalg (PFS-gevinst):

* + Daratumumab-Revlimid-Dexametason (DRd vs Rd)
  + Daratumumab-Velcade-Dexametason (DVd vs Vd)
  + Pomalidomid-Velcade-Dexametason (PVd vs Vd)
    - Må ha prøvd Revlimid
  + Ixazomib-Revlimid-Dexametason (IRd vs Rd)
  + Elotuzumab-Pomalidomid-Dexametason (EPd vs Pd)
    - Må ha prøvd Revlimid
  + Panobinostat-Velcade-Dexametason (PanVd vs Vd)
  + Doxorubicin-Velcade (DoxoV vs V)

Tredjevalg (OS-gevinst over kun dexamethason i fase-3-studier):

* + Revlimid-Dexametason (Rd vs D)
  + Velcade-Dexametason (Vd vs D)
  + Pomalidomid-Dexametason (Pd vs D)
    - Må ha prøvd Revlimid

Fjerdevalg (fase-2-studier):

* + Daratumumab (anbefaler å legge til Dexametason i vanlig dose)
  + Daratumumab-Pomalidomid-Dexametason (224)
  + Bendamustin-Velcade-Dexametason (225)
  + Bendamustin-Revlimid-Prednisolon (226)
  + Bendamustin-Pomalidomid-Dexametason (227)
  + Venetoclax-Dex til pasienter med t(11;14) (228)
  + Cyklofosfamid-Velcade-Dexametason (229)
  + Cyklofosfamid-Revlimid-Prednisolon (230)
  + Cyklofosfamid-Pomalidomid-Dexametason (231)
  + Cyklofosfamid-Carfilzomib-Dexametason (232)
  + Panobinostat-Carfilzomib (233)
  + Panobinostat-Revlimid-Dexametason (234)

Femtevalg (upubliserte fase-2-studier):

* + Bendamustin-Carfilzomib-Dexametason
  + Daratumumab-Carfilzomib-Dexametason

Primært refraktær sykdom

Med dette menes sykdom som ikke responderer på primærbehandling (SD eller PD). Behandlingsalternativene blir i prinsippet de samme som beskrevet ved tilbakefall.

#### Anbefalt behandling ved tilbakefall

|  |
| --- |
| * Behandlingsanbefaling i liste 9.5.5.4 (se også innledende tekst) * HMAS kan være del av behandlingen hvis pasienten antas å tåle dette, og det er stamceller tilgjengelig. * Rehøsting kan forsøkes hvis det er lenge siden første HMAS og pasienten ikke har stamceller. |

#### Regimer fra avsnitt 9.5.5.4

K=Karfilzomib, R=Revlimid, d=dexametason, E=elotuzumab, D=daratumumab, V=Velcade, I=Ixazomib, Pan=panobinostat, P=pomalidomid, Benda=bendamustin, Pred=prednisolon, C=cyklofosfamid

Alle medikamenter som kan gis oralt eller subkutant, er dosert slik.

Hvis ikke annet er beskrevet er behandlingen til progresjon eller manglende toleranse

KRd, ERd, Kd

* Beskrevet i Felleskatalogen

DRd, DVd, IRd, PanVd

* Beskrevet i Felleskatalogen

PVd

* 21-dagssykluser
* Pomalidomid 4 mg dag 1–14
* Velcade 1,3 mg/m2 dag 1,4,8,11 syklus 1–8
* Velcade 1,3 mg/m2 dag 1,8 fra syklus 9
* Dexametason 20 mg dag 1,2,4,5,8.9,11,12 syklus 1–8
* Dexametason 20 mg dag 1,2,8.9 fra syklus 9
* Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason

EPd

* 28-dagerssykluser
* Elotuzumab 10 mg/kg ukentlig syklus 1–2
* Elotuzumab 20 mg/kg dag 1 fra syklus 3
* Pomalidomid 4 mg dag 1–21
* Dexametason 40 mg ukentlig
* Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason

Rd: Som ved førstelinjebehandling, men til progresjon. Ikke som i felleskatalogen.

Vd, Pd

* Beskrevet i Felleskatalogen

Doxorubicin-Velcade

* 21-dagssykluser
* Velcade 1,3 mg/m2 dag 1,4,8,11
* Doxorubicin 30 mg/m2 dag 4

Dara (D)

* Beskrevet i felleskatalogen. Vi anbefaler tillegg av 40 mg dexametason ukentlig

DPd

* 28-dagerssykluser
* Daratumumab som i monoterapi
* PomDex som i Felleskatalogen

BendaVd

* 28-dagerssykluser
* Bendamustin 70 mg/m2 dag 1 og 8
* Velcade 1,3 mg/m2 dag 1,8,15,22
* Dexametason 20 mg dag 1,8,15,22
* 6 sykluser hver 4. uke. Deretter 6 sykluser hver 8. uke. Til sammen 12 sykluser.
* Hvis god toleranse bør man vurdere å fortsette.

BendaRPred

* 28-dagerssykluser
* Bendamustin 75 mg/m2 dag 1 og 2
* Revlimid 25 mg dag 1–21
* Prednisolon 100 mg dag 1–4
* 8 sykluser
* Hvis god toleranse bør man vurdere å fortsette

BendaPd

* 28-dagerssykluser
* Bendamustin 120 mg/m2 dag 1 syklus 1–12
* Pomalidomid 3 mg dag 1–21 (fortsettes også etter syklus 12)
* Dexametason 40 mg dag 1,8,15,22 syklus 1–6
* Dexametason 20 mg dag 1,8,15,22 fra syklus 7

Venetoclax-Dex (kun aktuelt for pasienter med translokasjon 11;14)

* 21-dagerssykluser
* Venetoclax 800 mg 1–21
* Dexametason 40 mg ukentlig
* Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason

CVd

* Syklus 1–3: 21-dagerssykluser
  + Velcade 1,3 mg/m2 dag 1,4,8,11
  + Cyklofosfamid 50 mg dag 1–21
  + Dexametason 20 mg dag 1,2,4,5,8,9,11,12
* Syklus 4–6: 35-dagerssykluser
  + Velcade 1,6 mg/m2 dag 1,8,15,22
  + Cyklofosfamid 50 mg dag 1–35
  + Dexametason 20 mg dag 1,2,8,9,15,16,22,23
* Syklus 7 og videre: 28-dagerssykluser
  + Velcade 1,3 mg/m2 dag 1,15
  + Cyklofosfamid 50 mg dag 1–28

CRPred

* 28-dagerssykluser
* Revlimid 25 mg dag 1–21
* Cyklofosfamid 50 mg dag 1–28
* Prednisolon 20 mg dag 1–28

CPd

* 28-dagerssykluser
* Pomalidomid 4 mg dag 1–21
* Dexametason 40 mg ukentlig
* Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason
* Cyklofosfamid 400 mg dag 1,8,15

CKd

* 28-dagerssykluser
* Cyklofosfamid 300 mg/m2 dag 1,8,15
* Karfilzomib 20 mg/m2 dag 1,2 i syklus 1
* Karfilzomib 36 mg/m2 dag 8,9,15,16 i syklus 1; dag 1,2,8,9,15,16 fra syklus 2
* Dexametason 20 mg dag 1,2,8,9,15,16.

PanK

* 28-dagerssykluser
* Karfilzomib 20 mg/m2 dag 1,2 i syklus 1
* Karfilzomib 36 mg/m2 dag 8,9,15,16 i syklus 1; dag 1,2,8,9,15,16 fra syklus 2
* Panobinostat 20 mg tre ganger ukentlig uke 1–3 i hver syklus
* Dexametason 4 mg kun som premedikasjon, en tablett før hver carfilzomib

PanRd

* 28-dagerssykluser
* Panobinostat 20 mg dag 1,3,5,15,17,19
* Revlimid 25 mg dag 1–21
* Dexametason 40 mg dag 1,8,15

Benda-Kd

* 28-dagerssykluser
* Bendamustin 70 mg/m2 dag 1 og 8 syklus 1–8
* Karfilzomib 20 mg/m2 dag 1,2 i syklus 1
* Karfilzomib 27 mg/m2 dag 8,9,15,16 i syklus 1; dag 1,2,8,9,15,16 fra syklus 2–8
* Karfilzomib 27 mg/m2 dag 1,2,15,16 fra syklus 9
* Dexametason 20 mg dag 1,2,8,9,15,16,22,23 syklus 1–8
* Dexametason 20 mg dag 1,2,15,16 fra syklus 9

DKd

* 28-dagerssykluser
* Daratumumab som i monoterapi
* Karfilzomib 20 mg/m2 dag 1 i syklus 1
* Karfilzomib 70 mg/m2 dag 8,15 i syklus 1 og dag 1,8,15 fra syklus 2
* Dexametason 40 mg ukentlig

## Tromboseprofylakse

|  |
| --- |
| * Tromboseprofylakse ved thalidomid, lenalidomid og pomalidomid:   Acetylsalicylsyre 75 mg. Hvis pasienten har ≥2 risikofaktorer eller hvis medikamentene kombineres med antracyklin, bør warfarin eller lavmolekylært heparin (enoxaparin 40 mg eller ekvivalent) brukes. DOAC kan også brukes. |

## Veiledende dosejusteringer ved benmargs- og nyresvikt

Pegylert G-CSF bør alltid prøves for å opprettholde doseintensitet.

Melfalan og cyklofosfamid ved benmargssvikt

Nadirverdier (3 uker efter kur):

Neutrofile < 0,5 x 109/l eller trombocytter < 50 x 109/l: Neste dose reduseres med 25 %.

Neutrofile > 2 x 109/l og trombocytter > 120 x 109/l: Neste dose økes med 25 %.

Før oppstart neste syklus:

Neutrofile < 1,5 x 109/l og trombocytter < 100 x 109/l:

Behandlingen utsettes en uke. G-CSF bør iverksettes.

Se Felleskatalog for andre medikamenter.

Ved nyresvikt

Melfalan 25–50 % reduksjon ved GFR 30–50 ml/min, 50–75 % reduksjon ved eGFR<30 ml/min.

Cyklofosfamid upresis rapportering i litteratur, 25–50 % reduksjon er anbefalt ved 25–75 % reduksjon av clearance.

Thalidomid, bortezomib, bendamustin, carfilzomib, daratumumab og pomalidomid kan gis i full dose ved nyresvikt, men det er mindre erfaring ved alvorlig nyresvikt (GFR<10 ml/min).

Revlimid kan startes i 15 mg ved eGFR <30ml/min, men man må følge celletall og kreatinin ukentlig i startfasen.

## Strålebehandling

Myelomatose er vanligvis en strålefølsom sykdom. Ved solitære plasmacytomer kan strålebehandling alene være kurativt. Sykdommen er imidlertid ofte generalisert og systemisk behandling er da å foretrekke som hovedbehandling. Strålebehandling kan være nyttig for kontroll av lokale problemer som smertefulle lesjoner og truende frakturer.

Det oppstår ofte spørsmål om rekkefølgen hvis man skal gi flere behandlingsmodaliteter. Generelt anbefales å prioritere medikamentell behandling for å spare benmargsreserver. Behovet for stråling vil ofte falle bort hvis kjemoterapi gis først. Inntrykket er at de nye medikamentene i større grad kan gis samtidig med stråling selv om dette ikke er systematisk testet ut.

Kan strålebehandling og kjemoterapi gis samtidig?

For eldre medikamenter (alkylerende agens, antracykliner, cisplatin) er det nødvendig å ha minst 4 ukers intervall mellom kjemoterapi og strålebehandling. Dokumentasjon mangler for de nye medikamentene, men erfaringen er at dette kan gis samtidig. Vi mener derfor at dette kan prøves hvis det ansees tidsmessig nødvendig.

Rebestråling

Mange pasienter vil trenge strålebehandling gjentatte ganger i sitt sykdomsforløp. Begrensende for rebestråling vil være tilgrensende normalvevs toleranse. Dette vurderes av stråleenheten. Hvis effekten tidligere har vært god og varig (>6–12 måneder), vil det som regel være trygt og sannsynligvis nyttig å gi ny bestråling.

## Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling av myelomatosepasienter er aktuelt ved fraktur, truende fraktur og sammenfall i columna med truende tverrsnittslesjon.

Det er ingen kontrollerte randomiserte kliniske studier angående kirurgisk behandling av skjelettmetastaser. Resultatene etter operativ behandling fremkommer i retrospektive materialer som omfatter flere kreftformer. Brystkreftmetastaser dominerer i slike materialer, og myelomatose utgjør bare 10–15 %. Metastaser til skjelettet opptrer og forløper forskjellig for forskjellige krefttyper, og det er funnet bedre overlevelse for myelomatosepasienter som er operert i skjelettet enn for andre. Det er alt i alt sparsomt med systematisk informasjon, og beslutningene for myelomatosepasienter må i hovedsak tas på et generelt erfaringsgrunnlag. Kirurgisk behandling bør tilstrebe å gi rask mulighet for rehabilitering, liten risiko for alvorlige komplikasjoner og et resultat som ikke forventes å kreve reoperasjon i pasientens levetid.

Kyfoplastikk, hvor man injiserer sement i en frakturert vertebra, er også aktuelt.

## Situasjoner hvor strålebehandling, kirurgisk behandling og kjemoterapi vurderes opp mot hverandre

Truende tverrsnittslesjon

Kompresjon av medulla spinalis opptrer hos 5–10 % av pasienter med myelomatose og er en medisinsk akuttsituasjon. Slike manifestasjoner skyldes osteolytiske destruksjoner med sammenfall av vertebrae eller en bløtdelstumor som komprimerer medulla.

Tverrsnittslesjon skal mistenkes ved:

* Nytilkomne ryggsmerter (ofte belteformete)
* Nevrologiske symptomer fra underekstremitetene (både sensoriske og motoriske), nedsatt kraft, gangproblemer
* Sfinkter- eller tarmparese med inkontinens, obstipasjon/urinretensjon (sene tegn)

Funn ved klinisk undersøkelse: Slapp analsfinkter, paraparese, sensibilitetstap på underekstremiteter, sensibilitetsforskjell på trunkus.

Pasienten bør startes raskt på steroider som har god ødemdempende virkning og bør få strålebehandling innen 1 døgn. Steroiddose dexametason 40 mg daglig i opptil 4 dager.

Smertefulle lesjoner

Kjemoterapi eller strålebehandling er aktuelt. Dersom pasienten er vanskelig å smertelindre med kjemoterapi eller analgetika, er det god indikasjon for strålebehandling. Man har tradisjonelt gitt 20–30 Gy over 1–2 uker, men man kommer som regel til målet med enkel fraksjonering 8 Gy x 1. En slik dose kan godt gjentas mot samme område.

Truende fraktur og fraktur

Kirurgi/strålebehandling er aktuelt. Det er utarbeidet kriterier for kritisk skjelettstyrke, men disse blir i praksis lite brukt. Indikasjonen bygger på en klinisk vurdering hvor man legger vekt på smerter, funksjon, generell helsetilstand og forventet overlevelse.

Pasient med store smerter som øker ved belastning og påvist lesjon med fortynning av corticalis er kandidat for profylaktisk behandling. Slike pasienter bør diskuteres med ortoped og onkolog. Ved antatt stor frakturfare er det rimelig å velge profylaktisk kirurgi. Det finnes ikke studier som viser at strålebehandling forebygger fraktur. I overarmsben og i rygg vil det sjelden være indikasjon for operasjon før fraktur har oppstått.

Fraktur bør behandles kirurgisk hvis ortopedisk indikasjon.

Postoperativ strålebehandling

Frakturkirurgi vil sjelden eliminere tumor og det kan øke mulighetene for et godt langtidsresultat å gi postoperativ strålebehandling. Det er derfor vanlig å gi 3 Gy x 10 i denne situasjonen selv om dokumentasjonen er svaket er rimelig å strålebehandle frakturer som ikke opereres.

Andre romoppfyllende prosesser som truer viktige strukturer

Eksempler på slike situasjoner er bløtdelstumores med avklemming av galle- eller urinveier, kompresjon av hjernenerver, protrusjon av orbita. Strålebehandling med 3 Gy x 10 vil oftest være førstevalg, men stenting kan være aktuelt i galle- og urinveier.

### Solitært plasmacytom i ben

Solitære plasmacytomer utgjør 5 % av alle plasmacelletumores. Det foreligger som regel en lytisk solitær destruksjon av ben, og biopsi gir diagnosen. Det må samtidig gjøres utredning med tanke på om det foreligger flere plasmacytomer eller generalisert sykdom. Det viktigste er å identifisere eventuelle andre plasmacytomer da tilstanden fortsatt er potensielt kurativ. Pasientene kan ha M-komponent av varierende størrelse, og denne kan skyldes plasmacytomet, særlig hvis den blir borte etter stråling. Avgrensingen mot systemisk sykdom er usikker og erfaringen viser at 75 % av pasientene utvikler myelomatose i løpet av 2–4 år. I utgangspunktet skal man likevel ha kurativ målsetting, også i tvilstilfeller. Dette har først og fremst betydning for dosering av strålebehandlingen. Supplerende systemisk behandling er ikke indisert ved asymptomatisk sykdom. Hvis man er engstelig for at det foreligger en systemisk restsykdom, kan denne uansett ikke helbredes ved systemisk behandling.

Ved kurativt siktemål gis høyere doser og fraksjonering, anbefalt dose er 2 Gy x 20 og ved plasmacytomer > 5 cm vurderes gitt 2 Gy x 25.

### Ekstramedullært plasmacytom

Disse utgjør 3–5 % av plasmacelleneoplasiene og 80 % finnes i øvre respirasjonstraktus eller ØNH-området. Disse behandles som de andre plasmacytomene, selv om man kan diskutere nytten av strålebehandling i de tilfellene der tumor er kirurgisk fjernet i sin helhet. Ved tvil bør strålebehandling gis i kurative doser. Ca 30 % av pasienter med ekstramedullære plasmacytomer vil senere utvikle systemsykdom.

### Anbefalinger plasmacytomer (i ben eller ekstramedullært)

|  |
| --- |
| Diagnostikk: vanlig myelomatoseutredning pluss MR av columna og bekken for å påvise eventuelle andre lesjoner.  Behandling: ved ekte solitært myelom gis strålebehandling med kurativ dose. Ved påvisning av flere lesjoner eller myelomatose gis primært systemisk behandling som ved myelomatose  Truende tverrsnittslesjon:  Diagnostikk: MR columna rekvireres som ø.hj., evt CT myelografi dersom kontraindikasjon mot MR.  Behandling: Dexametason 40 mg x1 startes umiddelbart.  Pasienten overføres til sykehus med strålebehandlingstilbud, og helst nevrokirurgisk avdeling. Strålebehandling 3 Gy x10 startes innen 24 timer. Hvis progressive symptomer, behov for stabilisering, usikker diagnose eller hvis strålebehandling ikke kan startes, vurderes akutt laminectomi. |

## Profylaktisk behandling

Bisfosfonater

I 2010 ble det blitt lagt frem en stor studie med sammenligning av zoledronat og clodronat hvor zoledronat gir mindre skjelettskade og økt totaloverlevelse. Også pasienter uten skjelettskade ved diagnosetidspunkt hadde effekt. Bisfosfonatassossiert osteonekrose i kjeven kan sees etter langvarig behandling med Pamidronat (12–24 mnd) og Zoledronat (>9 mnd). Pasienter bør vurderes av tannlege før oppstart av bisfosfonat.

|  |
| --- |
| * Anbefaling profylaktisk behandling med bisfosfonater   Zoledronat 4 mg iv. over 15 min hver 4. uke. Behandlingstid 2 år. |

Ved behandlingstrengende tilbakefall med aktiv skjelettsykdom startes behandling pånytt, men kan begrenses til ett års behandling. Bisfosfonater anbefales ikke hvis GFR<30 ml/min. Denosumab kan brukes i denne situasjonen, men man må være obs på potensiell hypokalsemi. Ved avslutning av denosumab vil det ofte være en akselerert bendestruksjon med påfølgende hypercalcemi.

### Anbefaling infeksjonsprofylakse

|  |
| --- |
| * Ved kombinasjonen hypogammaglobulinemi og residiverende, alvorlige infeksjoner med kapselkledde bakterier anbefales substitusjon med immunglobulin. Det brukes forskjellige preparater i forskjellige helseforetak, se egne instrukser for dosering. Behandlingen avsluttes hvis infeksjonstendensen ikke bedres. * Anbefaling Herpes Zoster profylakse ved proteasomhemmer, CD-38 antistoff og 6 måneder etter HMAS.   Valtrex 250 mg x 2 po, avsluttes 1–2 uker etter proteasomhemmer, og 4 uker etter CD-38-antistoff.  Anemi  Etter at de opprinnelige effektstudiene ble publisert, har det blitt rapportert økt forekomst av trombose og dødelighet ved bruk av erytropoiesestimulerende medikamenter (ESA). Ved symptomgivende anemi som ikke responderer på myelomatosebehandling kan ESA likevel prøves. |

## Behandling av hypercalcemi

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefaling behandling av hyperkalsemi:  Moderat/alvorlig hyperkalsemi (s-Ca>2,90 mmol/l eller ionisert Ca>1,45):  Rehydrering, 4–6 l NaCl. iv., diuretika etter behov.  Bisfosfonat dosering som anbefalt i Legemiddelhåndbok, effekt etter 1–2 døgn og max effekt etter 3–7 døgn.  Steroider som ved myelomatosebehandling, effekt innen 3–4 dager  Myelomatosebehandling startes raskt.  Iv Calcitonin hvis rask reduksjon av Ca ønskes, må gjentas pga kort halveringstid. |

## Vurdering av behandlingsrespons og kontroll

Hensikten er å registrere beste behandlingsrespons etter behandling og deretter å oppdage tilbakefall. Vurdering gjøres i forbindelse med hver syklusstart. Kan forlenges til 2–3 sykluser ved vedlikeholdsbehandling i førstelinje. Pasienten følges med samme blod- og urinprøver som ved diagnose, bortsett fra b2-mikroglobulin.

Pasienter med non-sekretorisk sykdom må følges med benmarg og PET-undersøkelser.

Billedfremstilling

Det bør alltid gjøres lavdose CT ved behandlingsstart, for å kunne påvise progresjon ved bilder tatt ved klinisk indikasjon. For øvrig tas bilder bare ved klinisk indikasjon

### Responskriterier (219)

Responskriterier er utviklet for bruk i studier og for sammenligning mellom forskjellige institusjoner, men er også nyttige ved oppfølging i rutinepraksis. Minor respons (MR, >25 % reduksjon av M-protein) brukes bare ved tilbakefall. Skillet mellom CR og sCR har bare betydning i studier og systematisk oppfølging.

For å kunne evaluere respons kreves det at det er målbar sykdom i den kategorien prøver man evaluerer. Denne grensen er 10 g/l for s-m-komponent, 200 mg/døgn for u-m-komponent i døgnurin, og 100 mg/l for involvert lettkjede. Lettkjedemåling kan bare brukes hvis det ikke er målbar sykdom for s-m-komponent eller u-m-komponent. Hvis det ikke er gjort døgnurin, er det mest praktiske å vurdere denne som «ikke målbar».

Tabell 9.2 Definisjon av responskategorier

|  |  |
| --- | --- |
| Respons kategori | Definisjon av responskategori |
| MRD negativ | MRD negativitet målt ved flowcytometri (EuroFlow) eller next generation sequencing (NGS) |
| s (stringent) CR | CR, i tillegg normal S-FLC ratio og ingen klonale plasmaceller i benmarg ved immunhistokjemi (biopsi) eller immunfluorescens (flow) |
| CR (complete response) | M-komponent 0, negativ immunfiksasjon på serum og urinelektroforese, regress av bløtdelsplasmacytomer, ≤ 5 % plasmaceller i benmarg.  Hvis pasienten følges med lettkjedemålinger: normal lettkjederatio. |
| VGPR (very good partial response) | ≥ 90 % reduksjon av serum M-komponent og urin M-komponent < 100 mg/ 24 timer eller serum og urin M-komponent kan ikke påvises ved elektroforese, men ved immunfiksasjon. Hvis ikke målbar M-komponent i serum eller urin, reduksjon av differanse mellom involvert og ikke-involvert lettkjeder (dFLC) >90 %. |
| PR (partial response) | ≥ 50 % reduksjon av serum M-komponent og reduksjon av 24 timers urin M-komponent med ≥ 90 % eller < 200 mg/24 timer.  Hvis ikke målbar M komponent i serum eller urin, reduksjon av dFLC >90 %.  Hvis serum og urin M-komponent ikke er målbar, og serum FLC også er normal, kreves det ≥ 50 % reduksjon av antall plasmaceller i benmargen, forutsatt at baseline plasmacelleandel var ≥ 30 %.  Ekstramedullære plasmacytomer skal reduseres ≥ 50 % i størrelse |
| SD (stable disease) | Tilfredsstiller ikke kriterier for sCR, CR, VGPR, PR eller PD |
| PD (progressive disease) | Stigning av M-komponent på ≥ 25 % fra baseline (men minst 5 g/l) og/eller urin M-komponent (minst ≥ 200 mg/24 timer).  Hos pasienter uten målbar M komponent i serum eller urin: ≥ 25 % stigning av dFLC (absolutt stigning skal være > 100 mg/L).  ≥ 25 % økning av prosentandel plasmaceller i benmarg (men skal være minst 10 %)  Utvikling av nye CRAB kriterier, se 8.1. |

## «Minimal residual disease» (MRD)

MRD kan defineres som restsykdom som kun kan detekteres med de mest sensitive metoder som er tilgjengelig. De senere år har det blitt utviklet mer sensitive undersøkelser av benmargen, flowcytometri, DNA sekvensering og PET-CT. I det første tilfellet har det vært utarbeidet en spesiell kombinasjon av markører som har vært benevnt «euroflow» og «Next generation flow» (NGF). Denne undersøkelsen kan under ideelle betingelser detektere en kreftcelle blant 105 benmargsceller. DNA sekvensering identifiserer kreftspesifikke mutasjoner og har en sensitivitet som er ca 10x bedre. Myelomatose har flere fasetter og vokser også som plasmacytomer. PET-CT og MR kan oppdage små ansamlinger av myelomceller som ikke nødvendigvis detekteres av flow eller sekvensering av benmargsceller. Det er 10–15 % diskordans mellom de forskjellige MRD-metodene. MRD-analyser og den behandlingsmessige betydningen av disse er under rask utvikling. Det er tydelig vist at pasienter som blir MRD negative har en bedre prognose enn de som ikke oppnår dette, men vi snakker fortsatt ikke om kurasjon. Per i dag er det uklart hvorledes MRD-analyser bør brukes i praksis. Vi anser MRD ved flow, sekvensering eller PET-CT som et relevant endepunkt i kliniske studier. I vanlig klinisk praksis utenom studier er det imidlertid fullgodt å bruke de tradisjonelle responskriteriene. Det kan også være aktuelt for kvalitetssikring lokalt.

# AI – Amyloidose

|  |
| --- |
| Anbefalinger   * Ved isolert lokalisert amyloidose anbefales kirurgisk eksisjon av affisert område hvis dette er klinisk indisert. Hos pasienter hvor eksisjon ikke er mulig er behandling med laser eller radioterapi en mulighet. * For pasienter under 70 år uten komorbiditet er høydosebehandling med autolog stamcellestøtte førstelinjebehandling. * Induksjonsbehandling med CyBorDex anbefalt til alle som skal til HMAS. * CyBorDex er det eneste anbefalte regime som induksjonsbehandling. * Førstelinjebehandling til pasienter som ikke er kandidat for HMAS er avhengig av Mayo stadium. * For pasienter i Mayo stadium 1 anbefales MelBorDex. * For pasienter i Mayo stadium 2 anbefales doseredusert MelBorDex. * For pasienter i Mayo stadium 3 anbefales behandling med doseredusert MelBorDex * Daratumumab monoterapi er anbefalt som behandling ved 1. residiv. |

## Introduksjon og epidemiologi

Amyloidose er et samlebegrep på en rekke ulike tilstander som alle er karakterisert ved proteinavleiringer i ett eller flere organer. Proteinavleiringene betegnes amyloid og består av feilfoldede proteiner anordnet som fibriller. Farget med kongorød fremstår alle former for amyloid som rødt amorft materiale under vanlig lys og lysegrønt/eplegrønt under polarisert lys. Avhengig av hvilket protein som er avleiret finnes det en rekke forskjellige typer amyloidose. Alle pasienter med systemisk AL amyloidose har en underliggende plasmacelle eller B-celle sykdom som produserer monoklonale lette kjeder som avleires.

Systemisk AL amyloidose er en relativt sjelden sykdom. Insidensen i Norge er ikke kjent, men antatt insidens er 1 per 100 000/år (235;236). Det er betydelig overlapp mellom amyloidose og myelomatose og 5–10 % av pasienter med myelomatose har amyloidose. Amyloidose kan også forekomme ved en rekke andre klonale B-celle sykdommer som KLL og Waldenströms makroglobulinemi, men forekomst av amyloidose ved disse tilstandene er under 1 %.

I tillegg til AL amyloidose eksisterer det flere enn 20 andre proteiner som kan avleire seg som amyloid (tranthyretin (TTT), serum amyloid (SAA) etc). Behandling av disse formene for amyloidose omtales ikke i dette handlingsprogrammet. Mens noen av disse tilstandene er ervervet, har man de senere årene blitt klar over at det finnes mange arvelige former for amyloidose. Andre former for amyloidose har overlappende kliniske manifestasjoner, men skal ha annen oppfølgning og behandling enn AL amyloidose. Det har tidligere vært problem med å skille disse formene for amyloidose fra hverandre, men forbedret diagnostikk med massespektrometri gjør det nå mulig.

## Diagnostikk og screening

Utredning ved amyloidose har følgende mål:

1. Påvise og korrekt klassifisere amyloid.
2. Verifisere at det foreligger systemisk og ikke kun lokalisert amyloidose.
3. Kartlegge utbredelse av organdysfunksjon.
4. Ta stilling til om det foreligger samtidig myelomatose eller annen klonal B-celle sykdom.

For å kunne stille diagnosen systemisk AL amyloidose må alle av følgende fire kriterier være oppfylt.

1. Påvist amyloid i biopsi.
2. Påvist ved massespektrometri at amyloid fibrillen består av lette kjeder. Hvis dette ikke er mulig, kan immunhistokjemi brukes, men det har større feilkilder.
3. Påvist amyloidoserelatert organskade
4. Påvist monoklonal B-celleneoplasi med en av følgende metoder
   1. M-komponent i serum
   2. M-komponent urin
   3. Aberrant kappa/ lambda ratio.

Hos noen pasienter kan man kun påvise AL-amyloid avleiringer i ett organ mens M-komponent, aberrant kappa/lambda ratio eller monoklonal B-celleklon ikke er påvisbar. Disse klassifiseres da som lokal amyloidose. Lokal amyloidose er vanligst i hud, urogenitalsystem og luftveier. Det er viktig å skille lokalisert fra systemisk AL amyloidose da behandling og prognose er forskjellige.

Pasienter med systemisk AL amyloidose skilles fra lokalisert amyloidose ved M-komponent i serum og/eller urin, og/eller aberrant kappa/lambda ratio. Mer enn 99 % av pasienter med systemisk AL amyloidose har enten påvisbar M-komponent eller økning av frie letter kjeder. Diagnosen systemisk AL amyloidose må derfor stilles med varsomhet hos pasientene hvor man ikke kan påvise dette.

### Valg av biopsisted

For at en tilstand skal kunne klassifiseres som AL amyloidose må man alltid ha verifisert avleiringer av amyloid og lette kjeder i biopsi. Hvis det primært er kliniske manifestasjoner som gir mistanke om affeksjon av mage-tarm-kanalen, utføres biopsi enten av rektumslimhinne eller annet sted fra GI-tractus. Hvis det ikke foreligger mistanke om affeksjon av GI-tractus, tas biopsi først fra subkutant fettvev og benmarg før man eventuelt biopserer fra affiserte indre organer.

Ved biopsi av subkutant fettvev må man sørge for at biopsien har tilstrekkelig størrelse, dvs 1cm3. Stansebiopsi fra hud er ikke tilstrekkelig. Alternativ til biopsi av subkutant fettvev er aspirasjon av subkutant fettvev med stor sprøyte og tykk nål; såkalt fat-pad aspirasjon. Imidlertid har fat-pad aspirasjon høy andel falsk negative prøvesvar hvis man ikke behersker denne teknikken tilstrekkelig. Biopsi av subkutant fettvev er derfor å foretrekke.

Spesielle situasjoner

1. Funn av restriktiv kardiomyopati eller fortykket septum ved ekko cor uten andre holdepunkter for amyloidose enn M-komponent eller økt frie letter kjeder.

MR cor eller scintigrafi har ingen rutinemessig plass i utredning av AL-amyloidose. Diagnostikk av hjerteaffeksjon baserer seg på enten påvising av amyloid i biopsier fra ekstrakardiell organ (eks. slimhinner, benmarg, eller fettvev), M-komponent/frie letter kjeder urin og forhøyet NT-pro-BNP. Hvis man ikke kan påvise amyloid i biopsi fra ekstrakardielle organer og det fortsatt er mistanke om hjerteamyloidose anbefales direkte biopsi av hjertet.

Hos pasienter hvor man mistenker andre former for amyloidose kan man vurdere MR hjerte eller 99mTc-DPD scintigrafi før hjertebiopsi. 99mTc-DPD scintigrafi er tilgjengelig ved SUS, St. Olavs Hospital og OUS. Pasienter med AL amyloidose vil ikke ha opptak av tracer i hjertet, mens man ved senil amyloidose og TTR amyloidose har opptak av tracer i myocard.

1. Isolert polynevropati.

Hos noen pasienter kan man påvise M-komponent sammen med polynevropati uten at man kan finnen annen organmanifestasjon. Pasienter skal da henvises utredning hos nevrolog for å utelukke andre ervervede eller hereditære former for polynevropati. Biopsi av perifere nerver er frarådet da det sjelden gir bedre diagnostikk og gir varige men.

### Verifisering av AL amyloid i biopsi

Amyloid kan verifiseres og klassifiseres ved hjelp av immunhistokjemi eller massespektormetri. Immunhistokjemi har den fordel at det er tilgjengelig ved de aller fleste avdelingene for patologi i Norge. Imidlertid vil man ved immunhistokjemi i en relativt høy andel av tilfellene ikke klare eller feilklassifisere hvilken type amyloid-avleiring som foreligger. Massespektrometri av biopsimateriale vil i nesten alle tilfeller korrekt klassifisere amyloid-avleiringene. Metoden tilbys nå som rutineundersøkelse ved Oslo Universitetssykehus. Vi anbefaler at det i alle tilfeller hvor konvensjonell histologi/immunhistologi har påvist eller gitt mistanke om amyloidose (uavhengig av type) blir sendt biopsi til verifisering med massespektrometri ved avdeling for patologi OUS slik at feilklassifisering og feilbehandling unngås.

## Evaluering av organaffeksjon

Alle pasienter med verifisert AL amyloidose skal kartlegge organaffeksjon og grad av denne. Anbefalt utredning av organaffeksjon er oppsummert i tabell 10.1.

Tabell 10.1

|  |  |
| --- | --- |
| Organ | Anbefalt utredning/Kriterier for organaffeksjon |
| Hjerte | Kriterier for organaffeksjon:  Ekko-Cor: septumtykkelse over 12mm  NT-Pro-BNP over 332 ng/L  Anbefalt utredning:  Troponin (for prognostisering)  EKG og 24-timers telemetri/Holtermonitorering anbefales til alle med påvist hjerteamyloidose og ved klinisk mistanke om arytmi. |
| Nyre | Albuminuri\*> 0,5 g/24 timer  Hos noen pasienter vil det ikke foreligge ren albuminuri, men blandet proteinuri. I disse tilfellene må andre årsaker til proteinuri utelukkes (e.g. diabetes nefropati etc): |
| Lever | ALP 1,5 ganger over øvre normalverdi  eller  Leverstørrelse over 15cm medioklavikulærlinjen (bedømmes best med CT) |
| Tarm | Symptomer og amyloid påvist i biopsi |
| Nevropati | Klinisk evaluering  Elektromyografi og nevrografi ved klinisk indikasjon |
| Koagulasjon | Anbefalt INR og APTT. Faktor Xa måling hvis INR er over referanseområde eller ved klinisk blødningstendens |
| Lunge | Spirometri og Rtg thorax |

### Screening mtp amyloidose hos pasienter med MGUS

Alle pasienter med MGUS og personer med nydiagnostisert myelomatose skal undersøkes og følges med:

Albumin/Kreatinin ratio i urin.

NT-pro-BNP.

## Prognose og stadie inndeling

Prognosen ved amyloidose er i første rekke avhengig om det foreligger hjerteaffeksjon. Det har blitt utarbeidet flere forskjellige prognostiske modeller. Mest brukt er Mayo-Stage-inndeling og revised-Mayo-stage. Selv om revised-Mayo stage i noe bedre grad kan si noe om prognose hos pasienter med hjerteaffeksjon, har den reviderte prognosemodellen så langt lite konsekvens for valg av behandling. De norske retningslinjene benytter derfor kun Mayo stage med stadium I, II og III.

Det er vist at pasienter som i tillegg har systolisk blodtrykk< 100mmHg eller NT-proBNP > 8500 ng/L har en svært dårlig prognose, noe som må vektlegges ved valg av behandling.

Behandling og prognose påvirkes også av andelen av plasmaceller i benmarg (237;238). Pasienter med mer enn 10 % plasmaceller uten behandlingstrengende myelomatose (ulmende myelomatose) har dårligere prognose enn pasienter med lavere andel plasmaceller i benmargen.

Tabell 10.2

Mayo-stage og Revised-Mayo prognosemodeller. dFLC er differanse mellom involverte og ikke-involverte immunglobulin lettekjede (eks verdi kappa minus verdi lambda)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Stadium | Kriterier | Median overlevelse |
| Stadium I | NT-proBNP <332 ng/L og TnT <3.5 ng/L | 26 |
| Stadium II | NT-proBNP ≥ 332 ng/L eller TnT ≥3.5 ng/L | 11 |
| Stadium III | NT-proBNP ≥332 ng/L og TnT ≥3.5 ng/L | 4 |

Revised Mayo-prognosemodell

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Stadium | Kriterier | Median overlevelse |
| Stadium I | Ingen av følgende tre kriterier oppfylt  NT-proBNP<1800 ng/L  TnT <2.5 ng/L  dFLC <180 mg/L | 50 mnd |
| Stadium II | Et positivt kriterium | 35 mnd |
| Stadium III | To positive kriterier | 20 mnd |
| Stadium IV | Tre positive kriterier | 15 mnd |

## Førstegangsbehandling av amyloidose

Lokalisert amyloidose

Behandling er bare aktuelt hvis det er et klinisk behov. Behandling er avhengig av lokalisasjon men primært tilstrebes total kirurgisk eksisjon av affiserte område. I de organer hvor kirurgisk eksisjon er vanskelig, eks. blære eller luftveier, vil laser og/eller ekstern strålebehandling være alternative behandlingsmuligheter.

### Behandling av systemisk AL-amyloidose

Alle pasienter med symptomatisk systemisk amyloidose inkludert de med isolert koagulopati eller nevropati skal behandles. Behandling av amyloidose retter seg mot underliggende plasmacelle/B-celle neoplasi med mål om å oppnå «very good partial remission» (VGPR) eller «complete remission» (CR). Toleransen for behandling er dårligere ved amyloidose enn ved myelomatose og medikamentene må ved hjerteamyloidose initialt doseres lavere enn ved myelomatose. Dosene kan økes ved god toleranse

Toleransen for følgende medikamenter må vektlegges under behandling (se egne kurdefinisjoner i slutten av kapittelet):

Tabell 10.3

|  |  |
| --- | --- |
| Medikamenter aktuelt i førstelinjebehandling | |
| Medikament | Forsiktighetsregler |
| Melfalan | Anbefalt maksimal dose 0,22 mg/kg/dag. Ved nyresvikt anbefalt reduksjon 25–30 %. |
| Bortezomib | Økt risiko for arytmier, plutselig hjertedød og polynevropati (også ved sc. administrasjon). Dosering angitt i tabell under avsnitt 10.7 s. 186. |
| Dexamethason | I dosering 40 mg/dag økt risiko for arytmier og trombose og bør derfor hos pasienter med stadium II-III primært reduseres til 20 mg. |
|  | *forts.* |
| Medikamenter aktuelle ved behandling av residiv | |
| Daratumumab | Svært godt tolerert. Ikke behov for dosejustering. |
| Lenalidomid/ Pomalidomid | Økt myelosuppressiv effekt. Anbefalt dose er max 15 mg/dag.  Tolereres dårlig sammen med melfalan.  Stigning NT-proBNP og TnT under behandling og kan ikke brukes for evaluering av organrespons (239). Det er uavklart om dette er en direkte kardiotoksisk effekt av lenalidomid. Ved klinisk forverring av hjertesvikt under behandling bør seponering av lenalidomid vurderes. |

### Behandlingsmål, behandlingslengde og evaluering av respons

Ved amyloidose vurderes både hematologisk respons og respons i de forskjellige affiserte organene. Behandlingsmål ved amyloidose er å oppnå minst VGPR og dermed forhindre ytterligere reduksjon i organfunksjoner. Selv om det i mange tilfeller ikke vil være mulig å bedre organfunksjonene, er tidlig og adekvat behandling viktig for å forhindre ytterligere fall i organfunksjon.

Vurdering av hematologisk respons

Definisjoner for hematologisk respons ved amyloidose er oppsummert i tabell 10.5. Optimal respons er ansett å være minst VGPR. Behandlingssvikt oppfattes som fravær av VGPR eller CR etter 2 og 3 syklus eller 3 måneder etter HMAS eller fravær av VGPR/CR etter 3 sykluser hos de som ikke får HMAS. Hos pasienter som oppfyller krav for svikt av behandlingen må behandling med et nytt regime startes.

Behandlingslengde

Hos pasienter med isolert amyloidose med mindre enn 10 % plasmaceller gir man ytterligere 1 til 2 kurer etter oppnådd VGPR.

Pasienter med myelomatose og amyloidose skal så lenge det er god toleranse ha behandling etter generelle retningslinjer for myelomatosebehandling med dosejusteringer initialt som ved AL-amyloidose. Pasienter med mer enn 10 % plasmaceller i benmarg uten symptomer på myelomatose bør også behandles som isolert amyloidose

Vurdering av organrespons

Definisjoner for respons i forskjellige organer er angitt i tabell 10.6. Organrespons evalueres med fall i NT-pro-BNP for hjerteaffeksjon, fall i proteinuri for nyreaffeksjon, og redusert ALP samt redusert størrelse av lever på ultralyd/CT. Ekko cor er ikke påkrevd i oppfølging av organ­respons. Ekko cor 6 måneder etter oppnådd VGPR/CR kan være av verdi til sammenligning før behandling på senere tidspunkt. På dette tidspunktet er det ikke å forvente ytterligere forbedring av hjertefunksjon og resultater fra ekko cor kan benyttes som utgangspunkt før behandling på senere tidspunkt. Organrespons kommer senere enn hematologisk respons. Fravær av organrespons ved optimal hematologisk respons indikerer ikke nødvendigvis umiddelbar svikt av behandling, men at det kan ta lenger tid til amyloidrelatert organskade går tilbake.

## Pasienter som er kandidater for HMAS

Med mindre det foreligger kontraindikasjoner er høydose melfalan med autolog stamcelle­støtte førstevalget for pasienter som er yngre enn 70 år (240).

Pasienter som vurderes for autolog HCT bør oppfyle følgende kriterier:

Alder <70 år

PS 0–2

NYHA klasse I-II

Ikke signifikant hjerteaffeksjon (NT-proBNP < 5000 ng/l; VV EF >45–50 %

Systolisk BT >90 mm Hg

eGFR> 40 mL/min

Noen pasienter som tidlig i forløpet ikke ansees å være kandidater for HMAS kan etter induksjonsbehandling oppnå betydelig bedring av organfunksjon og dermed bli kandidat for HMAS.

### Induksjonsbehandling

Induksjon med 4 sykluser med CyBorDex benyttes til alle pasienter (241;242) uavhengig av om det foreligger isolert AL amyloidose eller samtidig myelomatose.

Noen anbefaler at pasienter med isolert nefrotisk syndrom og mindre enn 10 % plasmaceller i benmarg ikke trenger induksjonsbehandling og at man kan vurdere å gå rett til høydosebehandling uten induksjonsbehandling (243). Data indikerer at induksjonsbehandling kan være fordelaktig ved denne pasientgruppen. (244;245). Da dette ikke alltid er praktisk gjennomførbart og for å forhindre at pasienten ikke opplever irreversibel organskade i påvente av HMAS kan man derfor ofte starte induksjonsbehandling i påvente av at tidspunkt for høsting, kondisjonering og infusjon av stamceller er avklart. Induksjonsbehandling er derfor anbefalt til alle som er kandidat for HMAS. Hvis man likevel ønsker å sløyfe induksjonsbehandling må det innebære at pasienten kommer til høsting av stamceller og HMAS innen 6 til 8 uker.

Mobilisering av stamceller

Stamcellemobilisering gjennomføres ved bruk av G-CSF alene hvis det er isolert AL-amyloidose og plasmacelleandel over 10 %. Mobilisering med G-CSF og cyklofosfamid gir økt risiko for pulmonale og kardiale komplikasjoner og bør derfor ikke benyttes.

G-CSF doseres 10 µg/kg/døgn fordelt på 2 doser i 4 dager, høsting av stamceller vanligvis på dag 4–5.

Melfalan og infusjon av stamceller

Melfalan doseres 200 mg/m2 med GFR > 30 ml/min/1,73 m2 (246). Pasienter med GFR < 30 ml/min/1,73 m2 som ikke er i dialyse er ikke kandidat for HMAS. Hos pasienter i dialyse doseres Melfalan 140 mg/m2.

Infusjon av minst 2,5x106 CD34+ celler per kg pasientvekt (helst 4 til 5 x106 CD34+ celler per kg pasientvekt) 48 timer etter infusjon av melfalan. Pasienter med hjerteaffeksjon skal observeres med telemetri under og en time etter stamcellereinfusjon.

Grunnet økt risiko for pulmonale komplikasjoner anbefales ikke rutinemessig bruk av G-CSF i aplasiperioden (247).

Oppfølging etter HMAS

Pasienter som ikke oppnår VGPR/CR 3 måneder etter HMAS ansees ikke å ha tilstrekkelig respons (248). Disse pasientene kan derfor overveies for tilleggsbehandling.

Pasienter som ikke er kandidater for HMAS

Ca. 75 % av alle pasienter med amyloidose vil på grunn av alder og/eller uttalt organaffeksjon ikke være kandidater for HMAS. Det finnes en rekke regimer som er forsøkt som førstelinje ved amyloidose. Imidlertid er det svært få studier som har sammenlignet disse regimene direkte. Anbefalt førstelinjebehandling er MelBorDex hvor dosering av de forskjellige medikamentene vil avhenge av Mayo stadium og komorbiditet og er oppsummert i tabell 10.4.

### Pasienter med Mayo stadium I

Pasienter i denne kategorien har ingen eller lite affeksjon av hjertet. Disse pasientene forventes å ha god toleranse for fulldosert trippelbehandling. Fulldosert MelBorDex, er førstevalg. Hos pasienter som man tror kan bli aktuelle for HMAS på et senere tidspunkt benyttes CyBorDex uten dosejustering for bortezomib eller dexamethason.

### Mayo stadium II

Disse pasientene har nytte av trippelbehandling, hvis doser justeres adekvat. Førstevalg hos disse pasientene vil være MelBorDex med dosejustering av Melfalan, bortezomib og dexamethason. Alternativ er dosejustert CyBorDex.

Hos pasienter i stadium I eller II med uttalt polynevropati kan man vurdere regimet MelDex

### Mayo stadium III med eller og uten ortostatisk hypotensjon

Disse pasientene har en svært alvorlig prognose. Anbefalt førstelinjebehandling er likevel doseredusert MelBorDex. Behandling bør foregå som inneliggende med telemetriovervøkning etter de første dosene med bortezomib.

### Vedlikeholdsbehandling

Pasienter med myelomatose og amyloidose skal følge retningslinjer for vedlikeholds­behand­ling, for tiden er dette ikke godkjent av Nye Metoder. For pasienter uten myelomatose anbefales ikke vedlikeholdsbehandling.

Tabell 10.4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Risikogruppe | Anbefalt førstelinjebehandling | Alternativ regime |
| Stadium I/II,  NT-proBNP <5000 ng/L | MelBorDex | CyBorDex 1 |
| Stadium II,  Ingen polynevropati | MelBorDex (doseredusert) | CyBorDex 1 |
| Ved med uttalt neuropati  Uansett stadium | MelDex | LenDex/ PomDex |
| Stadium III med proBNP> 8500 ng/L,  Sys BT < 90–100mmHg | MelBorDex (doseredusert)  oppstart inneliggende, vurder telemetri-overvåkning | CyBorDex (doseredusert) |

1 Bør benyttes hvor man er usikker på om HMAS kan være aktuelt på senere tidspunkt

### Adjuvant behandling

Kontinuerlig behandling med doksysyklin hemmer fibrillogenese og 100 mg to ganger daglig kombinert med standard kjemoterapi har i en retrospektiv analyse vist overlevelsesgevinst hos pasienter med hjerteamyloidose (249). Effekten var signifikant ved stadium III med pro-BNP under 8500 ng\L og uten ortostatisk hypotensjon. To randomiserte studier er pågående (250;251). Imidlertid er kostnad/bivirkningsprofilen for doksysyklin lav og man kan forsøke dette som adjuvant behandling ved hjerteamyloidose.

### Behandling av residiv

Behandling ved residiv er avhengig av responsvarighet. Pasienter med responsvarighet mere enn 18 måneder kan være kandidat for ny HMAS så lenge det ikke foreligger ny kontraindikasjon

Daratumumab gir rask og dyp respons og er godt tolerert. Daratumumab er derfor anbefalt behandling ved residiv (252;253).

Pasienter som får tilbakefall etter daratumumab, anbefales behandling med følgende regimer (254;255;256;257):

1. Lenalidomide dexamethason
2. Pomalidomid dexamethason
3. Cyclofosfamid lenalidomide dexamethason
4. Melfalan lenalidomide dexamethason
5. Rebehandling med regimer benyttet i 1- linje (CyBorDex, MelBorDex)

Pomalidomid tolereres generelt bedre enn lenalidomid. Kombinasjonen av lenalidomid og melfalan er assosiert med toksisitet og det er behov for dosereduksjon (258).

### Generelle retningslinjer for støttebehandling ved hjerteamyloidose

Pasienter med AL amyloidose har økt insidens av både tachy- og bradyarytmier og plutselig hjertedød. Hovedårsaken til plutselig dødsfall er bradyarytmier og elektromekanisk dissosiasjon. Man bør derfor hos de fleste pasientene med amyloidose vurdere 24-timers EKG/Holtermonitorering ved diagnosetidspunktet og ved synkope eller andre symptomer på bradyarytmi.

Man har ikke kunne vise at primær profylaktisk implantasjon av ICD gir overlevelsesgevinst og implantasjon av ICD følger vanlige retningslinjer (259).

Pasientene har betydelig økt insidens av atrieflimmer, intrakardiale tromber og hjerneslag. Risiko for hjerneslag er høyere enn det CHADSVA2SC angir for atrieflimmer uten amyloidose (260). Forekomst av hjerneslag er også økt hos pasienter hvor man ikke kan påvise atrieflimmer grunnet redusert forkammerfunksjon (261). Antikoagulasjon reduserer risiko for tromboembolisk hendelse (261). Så lenge det ikke foreligger blødningstendens skal man følge vanlige retningslinjer for antikoagulasjon.

Noen anbefaler antikoagulasjon også hos pasienter uten påvist atrieflimmer ved kun påvist forstørrede forkamre (260;261).

Symptomatisk hjerteamyloidose behandles først og fremst med loop-diuretika og kaliumsparende diuretika. ACE hemmere, AT2-blokkere og kalsiumantagonister bør unngås eller brukes med forsiktighet; spesielt hos pasienter med autonom neuropati, nyresvikt og hypertensjon. Beta-blokkere kan brukes ved atrieflimmer, men gir økt risiko for hypotensjon og bradyarytmier. Amiodarone er som regel godt tolerert. Grunnet interaksjon mellom amyloidfibriller og digoxin/digitoxin er toleranse for denne medikamentklassen redusert og bør derfor kun brukes med stor forsiktighet (262;263).

Hjertetransplantasjon kan vurderes hos unge pasienter uten myelomatose som har alvorlig isolert hjertesykdom og som har oppnådd VGPR eller CR.

Tabell 10.5 Kriterier for hematologisk respons eller hematologisk progresjon (264)

FLC er nivå av involverte frie lette kjeder, dFLC er differanse mellom involverte og ikke-involverte immunglobulin lettekjede (eks verdi kappa minus verdi lambda)

|  |  |
| --- | --- |
| Hematologisk | Kriterier for respons |
| CR | Negativ serum – og urin immunfiksering/elektroforese og normal serum FLC ratio |
| VGPR | dFLC <40 mg/L |
| PR | Reduksjon i dFLC ≥ 50 % |
| Ikke respons | Mindre enn partiell respons |
|  |  |
| Kriterier for progresjon | |
| Dobling av FLC nivå med unormalt FLC-ratio eller på ny påvisbar M-komponent  eller  > 50 % dobling i M- komponent til > 5 g/l  eller  > 50 % økning i urin M-komponent til over 200 mg/ døgn  eller  > 50 % økning i FLC til >100 mg/l | |

Tabell 10.6 Kriterier for organer respons eller progresjon (265)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Organ | Kriterier for respons | Kriterier for progresjon |
| Hjerte | Reduksjon i NT-proBNP > 30 %  eller  NT-proBNP > 300 ng/ng/L  (hvis baseline NT-proBNP > 650 ng/mL)  eller  ≥ 2 punkt reduksjon i NYHA klasse (hvis baseline NYHA III eller IV) | >30 % økning i NT-proBNP  eller  > 300 ng/L økning i NT-proBNP  eller  ≥33 % økning i Tropin-T  eller  ≥ 10 % reduksjon i EF. |
| Nyre | ≥ 30 % reduksjon i proteinuri  eller  Proteinuri ≥ 0,5 g/24t og fravær av økende nyresvikt definert som > 25 % reduksjon i eGFR | ≥ 50 % (> g/L per d) økning i 24 t urin-proteinutskillelse  eller  ≥ 25 % stigning i kreatinin  eller  ≥25 % reduksjon i baseline kreatinin |
| Lever | ≥50 % reduksjon i ALP verdi  eller  reduksjon av leverstørrelse ved radiologisk undersøkelse ≥ 2cm. | ≥50 % stigning i ALP fra laveste registrerte verdi |
| Nerver | Bedring bekreftet ved elektromyografi | Progredierende nevropati bekreftet ved elektromyografi |

## Oppsummering av de forskjellige behandlingsregimene

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CyBorDex: Cyklofosfamid-velcade-Dexamethason | | |
| Sykluslengde 35 dager. | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Bortezomib subkutant | Doseres etter stadium  Stadium I: 1,3 mg/m2  Stadium II: 1,0–1,3 mg/m2  Økes ved toleranse  Stadium III: 0,7–1, 0 mg/m2  Økes ved toleranse | 1, 8, 15 og 22 |
| Cyklofosfamid peroralt | 350 mg/m2 maks 500 mg | 1,8,15,22 |
| Dexamethason peroralt | 20 mg | 1,2,8,9,15,16, 22,23 |
|  | | |
| Dexametason gis kun på dag 1 syklus 1 og deretter økes til full dose ved god toleranse.  Ved Mayo st. III: dexametason gis kun på dag 1 og 8 og deretter økes til full dose ved god toleranse.  Vurder reduksjon av cyklofosfamid på 25 %. ved eGFR <30 mL/min/1.73 m2. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MelBorDex: Melfalan-Bortezomid-Dexamethason | | |
| Sykluslengde 28 dager. | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Bortezomib intravenøst | Doseres etter stadium  Stadium I: 1,3 mg/m2  Stadium II: 1,0–1,3 mg/ m2  Økes ved toleranse  Stadium III: 0,7–1, 0 mg/ m2  Økes ved toleranse | 1,8,15,22 |
| Melfalan peroralt | 0,22 mg/kg | 1,2,3 og 4 |
| Dexamethason | 20 mg | 1,2,8,9,15,16, 22,23 |
|  |  |  |
| Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vektoppgang >3 %. Kan evt. økes til vanlig dose ved god toleranse.  Melfalan: 25 % dosereduskjon ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m2. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MelDex: Melfalan-Dexamethason | | |
| Sykluslengde 28 dager. | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Melfalan peroralt | 0,22 mg/kg p.o | 1,2,3 og 4 |
| Dexamethason | 20 mg | 1,2,8,9,15,16, 22,23 |
|  |  |  |
| Dexamethason reduseres til 20 mg dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vektoppgang >3 %. Kan evt. økes til vanlig dose ved god toleranse.  Melfalan reduseres med 25 % ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m2. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CyLenDex: Cyklofosfamid-Lenalidomide-Dexamethason | | |
| Sykluslengde 28 dager. |  |  |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Lenalidomide peroralt | 15 mg | Kontinuerlig dag 1–21 |
| Cyklofosfamid peroralt | 500 mg | Dag 1,8,15 |
| Dexamethason peroralt | 40 mg | Dag 1,8,15,22 |
|  |  |  |
| Dosereduksjon til 20 mg kun dag 1 og 8 vurderes ved betydelig væskereduksjon, betydelig hjerteaffeksjon og hos eldre. Kan økes ved god toleranse.  Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MelLenDex: Melfalan-Lenalidomide-Dexamethason | | |
| Gjentas hver 28. dag. | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Lenalidomide peroralt | 15 mg | Kontinuerlig dag 1–21 |
| Melfalan peroralt | 0,15 mg/kg | Dag 1,2,3 og 4 |
| Dexamethason peroralt | 40 mg | Dag 1,8,15,22 |
|  |  |  |
| Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vektoppgang >3 %. Kan økes ved god toleranse.  Melfalan reduseres med 25 % ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m2.  Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Len-Dex: Lenalidomid –Dexamethason | | |
| Sykluslengde 28 dager. | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Lenalidomid peroralt | 15 mg | Kontinuerlig dag 1–21 |
| Dexamethason peroralt | 40 mg | dag 1,8,15,33. |
|  |  |  |
| Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vektoppgang >3 %. Kan økes ved god toleranse.  Dosering ved nyresvikt:  Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pom-Dex: Pomalidomid –Dexamethason | | |
| Sykluslengde 28 dager. | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Pomalidomid peroralt | 4 | Kontinuerlig dag 1–28 |
| Dexamethason peroralt | 40 mg | dag 1,8,15,22. |
|  |  |  |
| Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vektoppgang >3 %. Kan økes til vanlig dose ved god toleranse.  Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin . | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Daratumumab | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Daratumumab | 16 mg/kg | Ukentlig første 8 uker  Neste 8 doser hver 2 uke  Neste 8 uker hver 4. uke |
|  |  |  |
| Ikke behov for noe dosejustering ved redusrt nyre, lever eller hjertefunksjon. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Mobilisering med G-CSF | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Filgrastim subkutant | 10 µg/kg fordelt på 2 doser  Pasienter < 70 kg  300 µg morgen og kveld;  Pasienter > 70 kg  480 µg morgen og kveld; | Høsting av stamceller etter 4–5 dager med G-CSF. |
|  |  |  |
| Mobilisering gis alltid uten cyklofosfamid ved ikke samtidig myelomatose. | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Melfalan høydose | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Melfalan intravenøst | 200 mg/m2 | To dager før infusjon av stamceller |
|  |  |  |
| Hos pasienter i dialyse Melfalan 140 mg/m2. | | |

# Myelodysplastisk syndrom (MDS) og kronisk myelo­monocytt­leukemi (KMML)

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Nyoppdagede pasienter med MDS eller KMML eller pasienter der MDS eller KMML mistenkes, bør vurderes av hematolog. |

Alle pasienter med MDS eller KMML bør klassifiseres etter WHO klassifikasjonen av 2016 (5). MDS pasienter bør karakteriseres etter det prognostiske scoringssystemet IPSS-R, og KMML pasienter etter scoringssystemet CPSS. For pasienter som er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) bør det gjøres NGS myeloid panel for både MDS og KMML. For KMML bør CMSS-mol brukes for transplantasjonsaktuelle kandidater.

For pasienter med høy- og veldig høy-risiko MDS haster ofte igangsetting av behandling.

For pasienter med KMML intermediær- 2 og høyrisiko haster behandlingsstart, spesielt hvis allo-SCT er aktuelt.

Enhver pasient med MDS eller KMML skal vurderes m.t.p. om allogen stamcelletransplantasjon er aktuelt.

Fra 2015 er det utformet pakkeforløp for diagnostikk og behandling av akutt leukemi/høy-risiko MDS/KMML i Norge, se tidligere avsnitt 2.2 under «Forløpstider for blodkreft i pakkeforløp». Se [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no).

De internasjonale responskriteriene (International Working Group (IWG) modified response criteria) er omtalt og bør brukes for responsevaluering. Behandlingsforslagene er evidensgradert i henhold til avsnitt 15.2, Gradering av kunnskapsgrunnlaget.

## MDS

Definisjon

Myelodysplastisk syndrom (MDS) er en heterogen gruppe klonale hematologiske sykdommer som har utgangspunkt i en hematopoietisk stamcelle. MDS er karakterisert ved en dysplastisk, ineffektiv hematopoiese som resulterer i en eller flere cytopenier, og ved økt risiko for transformasjon til akutt myeloid leukemi (5).

Prognosen kan variere fra forventet levetid mer enn 14 år til bare noen måneder. Noen pasienter med MDS kan således ha mild kronisk anemi i årevis, mens andre opplever rask progresjon til AML (266).

Om lag en fjerdedel av MDS-pasientene kan ha assosierte immunologiske manifestasjoner.

### Forekomst og etiologi

Insidensen er for alle aldersgrupper ca. 4–5/100.000/år mens den for pasienter ≥ 70 år er minst 20/100.000/år. Median alder ved diagnose er73 år.

Eksponering for bl.a. cytostatika, benzen og radioaktiv stråling kan øke risikoen for MDS. Akkvirert aplastisk anemi, forekomst av hematologisk kreft i nær familie samt hereditære sykdommer som Fanconi anemi, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond syndrom og Diamond-Blackfan anemi er assosiert med økt risiko for MDS.

### Diagnostikk/ utredning

Diagnostisering av MDS

Diagnosen MDS bygger i hovedsak på morfologiske funn av dysplasi og/eller økt andel blaster i beinmargsutstryk /cristabiopsi hos en pasient med cytopeni/er (Hb <13 g/dl [menn], Hb < 12 g/dl [kvinner]), neutrofile granulocytter < 1.8x109/l eller trombocytter < 150 x109/l) (tabell 11.1).

1. Immunfenotyping ved flowcytometri er et tilleggsverktøy for påvisning av avvikende antigen ekspresjonsmønster og patologiske blastpopulasjoner.
2. Kromosomale avvik kan påvises hos ca. 50 % ved nydiagnostisert MDS. Cytogenetisk undersøkelse bør utføres i alle tilfeller der MDS mistenkes. I fravær av morfologiske kriterier på MDS, og persisterende cytopeni uten kjent forklaring (etter grundig utredning), vil forekomst av en eller flere av kromosomene (tabell 11.2) med unntak av –Y, trisomi 8 og del(20q) tilsi at MDS er sannsynlig.
3. Somatiske mutasjoner kan påvises ved next-generation sequencing (NGS) (med et genpanel der >40 gener undersøkes) hos 90 % av pasientene med MDS og kan gi nyttig tilleggsinformasjon som kan styrke diagnosen og gi prognostisk informasjon (267;268). De mest vanlige mutasjonene assosiert med MDS er referert i tabell 11.3.
4. Diagnosen MDS krever integrering av alle de ovennevnte parameterne.
5. Yngre individer (<50 år) bør vurderes med tanke på medfødt/arvelig sykdom spesielt hvis de har en positiv familieanamnese, fysiske anomalier (som negledystrofi, hypopigmentering, faciale forandringer) eller uforklaring lever-, pancreas- eller lungeaffeksjon, konf. guidelines: «Germline predisposition to myeloid neoplasms. Recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up» (269) ([www.nmds.org](http://www.nmds.org)). Hvis arvelig sykdom mistenkes, bør det sendes blodprøve til Genetisk avdeling ved Telemark sykehus, Skien for analyse av germline mutasjoner (rekvirer: NGS immunsviktpanelet).

Forutsetning for diagnosen MDS er at følgende årsaker til dysplasi/cytopeni er vurdert

* Vitamin B12-/folinsyre mangel
* Nylig cytostatikabehandling
* HIV/HCV/HBV/Parvovirus B19/CMV/EBV-infeksjon
* Anemi ved kronisk sykdom
* Autoimmun cytopeni
* Medikamentindusert cytopeni
* Kronisk leversykdom
* Betydelig økt alkoholinntak
* Tungmetall-eksponering
* Annen hematologisk sykdom (Aplastisk anemi, Myelofibrose, PNH)
* Annen kreftsykdom med beinmargsaffeksjon
* Kongenitale cytopenier/ benmargssvikt sykdommer

### Diagnostiske kriterier

De ulike undergruppene av MDS er definert i henhold til WHO-klassifikasjonen av 2016

Tabell 11.1 WHO 2016 Klassifikasjon av MDS (5)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Navn på undergruppe | Antall dysplastiske linjer | Antall cytopeniera | Prosent ringsideroblaster (av kjerneholdige erytroide celler i BM) | Andel blaster i BM og PB | Karyotype |
| MDS-SLD | 1 | 1–2 | < 15 % / < 5 %b | BM < 5 %,  PB < 1 %,  ingen Auer-staver | MDS med isolert  del(5q) kriterier unntas |
| MDS–MLD | 2–3 | 1–3 | < 15 % / < 5 %b | BM < 5 %,  PB < 1 %,  ingen Auer-staver | MDS med isolert  del(5q) kriterier unntas |
| MDS-RS |  |  |  |  | MDS med isolert  del(5q) kriterier unntas) |
| MDS-RS-SLD | 1 | 1–2 | ≥ 15 % / ≥ 5 %b | BM < 5 %,  PB < 1 %, |
| MDS-RS-MLD | 2–3 | 1–3 | ≥ 15 % / ≥ 5 %b | ingen Auer-staver |
| MDS with isolated del(5q) | 1–3 | 1–2 | ingen/få | BM < 5 %,  PB < 1 %,  ingen Auer-staver | del(5q) alene eller med tillegg av 1 avvik, unntatt monosomi 7 eller del(7q) |
| MDS-EB |  |  | ingen/få |  | Alle |
| MDS-EB-1 | 1–3 | 1–3 | BM 5–9 % eller  PB 2–4 %,  ingen Auer-staver |
| MDS-EB-2 | 1–3 | 1–3 | BM 10–19 % or  PB 5–19 % eller påvist Auer-staver  BM og PB<20 % |
| MDS-U\*\* |  |  |  |  |  |
| med 1 % blaster i PB | 1–3 | 1–3 | ingen/få | BM < 5 %  PB = 1 %c | Alle |
| MDS-SLD og pancytopeni | 1 | 3 | ingen/få | BM < 5 %  PB < 1 % | Alle |
| Basert på cytogenetiske avvik karakteris­tiske for MDS | 0 | 1–3 | < 15 % | BM < 5 %  PB < 1 % | MDS-definerende avvik |

a Cytopeni er definert som; Hb <10 g/dl, platetall < 100 x 109/L, ANC < 1.8 x 109/L. PB monocytter må være < 1 x 109/L

b Hvis SF3B1 mutasjonen er til stede

c 1 % PB blaster må være tilstede ved ≥ 2 separate målinger

MDS-EB: MDS med økt blasttall. MDS-SLD: MDS med single linje dysplasi. MDS-MLD: MDS med multilinje dysplasi

MDS-R: MDS med ringsideroblaster. MDS-U: Uklassifiserbar MDS. MDS-U\*\*: \*\* (ingen Auerstaver)

Tabell 11.2 Cytogenetiske avvik ved MDS (270)



Morfologisk vurdering

* Antall myeloide rekker med dysplasi (≥ 10 % dysplasi i den aktuelle myeloide rekken), for trombopoiesen >10 % av 30 vurderte megakaryocytter eller som flere studier støtter 30–40 % dystrombopoiese (185).
* Ringsideroblaster (RS) ≥15 % eller ved: 5 %≤ RS<15 % må SF3B1 mutasjonen være til stede
* Andel blaster (%) i blod og benmarg som angitt i tabell 11.1, +/- Auerstaver
* Cytogenetiske avvik:

Anamnese og klinisk undersøkelse

* Hos pasienter < 50 år bør det vurderes om arvelig tilstand foreligger. Det er viktig med detaljert familieanamnese minst 2 generasjoner tilbake som bør inneholde:
  + Informasjon om kreftforekomst, benmargssvikt-sykdommer, langvarig trombocytopeni, lever-/lungesykdommer (ev. fibrose/cirrhose) og tidlig død og pasienten må spørres om tidligere kreft og autoimmunitet.
  + Med tanke på sekundær MDS bør det kartlegges om pasienten har mottatt kjemo- og/eller stråleterapi. For øvrig er yrkeseksponering, alkoholoverforbruk og medikament anamnese av betydning.

Spør om anemisymptomer, økt infeksjons – og/eller blødningstendens.

Vurder forekomst av autoimmune sykdommer/manifestasjoner:

(Hypothyreose, rheumatoid artritt, polymyalgia rheumatika, pernisiøs anemi, autoimmun vaskulitt, inflammatorisk tarmsykdom og Sjögrens syndrom, forekommer ved MDS (20–30 %). Også autoinflammatoriske manifestasjoner som Sweets syndrom og pyoderma gangrenosum kan være debutsymptom (assosiert med lav Hb/høy IPSS-R score.)

* Komplett klinisk us. inkludert vurdering av miltstørrelse er viktig. Se også etter stigmata som negleforandringer, hypo-pigmentering, vorter, radiusforandringer, kortvoksthet eller andre stigmata assosiert med medfødte sykdommer som dyskeratosis congenita (telomersykdom), GATA-2 mutasjoner, Fanconi anemi, etc. spesielt hos pasienter <50 år.

Blodprøver

* Hb, MCV, MCH, MCHC, retikulocyttter, hvite med differensialtelling, Trombocytter, Blodutstryk.
* Folsyre, homocystein (nødv. ved vurdering av folinsyremangel), vitamin B12 (evt MMA)
* Ferritin, transferrinmetning, LD, Bilirubin, Haptoglobin, DAT, ASAT, ALAT, ALP, Albumin, Urat, Kreatinin, kalsium
* S-EPO, proteinelektroforese, INR
* HIV, HCV, HBV, Parvovirus-PCR

Spesialprøver dersom mistanke om arvelig sykdom

Det bør kun sendes prøve om det er rimelig mistanke om arvelig sykdom (se guidelines: Recommendations for genetic diagnosis, clinical mangement and follow-up ([www.nmds.org](http://www.nmds.org)) (269)). Skal prøve sendes, bør blodprøve sendes til Genetisk avdeling Telemark sykehus, Skien. Det må foreligge en adekvat problemstilling på rekvisisjonen. Rekvirer: NGS, immunsviktpanelet

Benmargsundersøkelser

* Benmargsaspirat til: Morfologisk undersøkelse (MGG+ jernfarging), cytogenetikk, immunfenotyping bør gjøres på alle. NGS myeloid panel (somatiske mutasjoner) bør gjøres for alle aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon, for pasienter med del(5q) aktuelle for lenalidomidbehandling.
* Benmargsbiopsi bør tas ved diagnosetidspunktet for vurdering av cellularitet, grad av fibrose og vurdering av megakaryocyttene.
* Rullepreparat bør alltid tas samtidig med benmargsbiopsi, men er spesielt viktig ved problematisk aspirasjon/dry tap.

Ved oppfølgning er det oftest tilstrekkelig med benmargsaspirat.

### Morfologisk undersøkelse

I henhold til WHO klassifikasjonen av 2016 (185) skal det telles 500 kjerneholdige celler i benmargen og 200 kjerneholdige celler i perifert blod.

Den morfologiske klassifikasjonen av MDS baserer seg på

* Andel blaster i perifert blod og benmarg (angi prosent):
* Type og grad av dysplasi (angi om det er ≥10 %). Beskriv dysplasi, konferer nedenfor
* Prosentandel ringsideroblaster ≥5 % <15 %, ≥15 %.
* ≥10 % dysplastiske celler i den aktuelle myeloide rekken er anbefalt for betegnelsen dysplasi. ≥30 % dysplastiske megakarycytter av totalt 30 evaluerte megakaryocytter eller >30–40 % av det totale antallet megakaryocytter

Dysplastiske karakteristika

Dyserytropoiese

* Internukleær bridging (broer mellom kjernene)
* Karyorrhexis (fragmentering av kjernen med frittliggende kromatinstrukturer utenfor kjernen)
* Multinukleære
* Megaloblastære endringer
* Ringsideroblaster
* Vakuolisering

Dysgranulopoiese

* Uvanlig små/store granulocytter
* Hyposegmentering (pseudo-Pelger-Huet celler)
* Hypersegmentering
* Hypo-/agranulering
* Auer-staver

Dystrombopoiese

* Mikro-/mononukleære megakaryocytter. Flere adskilte kjerner.

Cytogenetikk. Cytogenetikk bør utføres hos alle pasienter med MDS for prognostisk klassifisering i henhold til IPSS-R (tabell 11.4). Ved persisterende cytopeni uten sikre morfologiske forandringer kan forekomst av en eller flere kromosomer assosiert til MDS med unntak av –Y, trisomi 8 og del(20q) sannsynliggjøre diagnosen MDS (tabell 11.2).

Selv ved < 20 % myeloblaster i beinmargen klassifiseres neoplasier med avvik som inv(16), t(16;19), t(8;21) og t(15;17) som AML.

Molekylærgenetikk Myeloid mutasjonspanel utført med neste generasjonssekvensering (NGS) er anbefalt hos alle potensielle transplantasjonskandidater, hos pasienter med del(5q) aktuelle for lenalidomid behandling og for å avklare om en pasient har MDS med ringsideroblaster. Hos pasienter med 5–15 % ringsideroblaster kan tilstedeværelse av SF3B1-mutasjon sikre diagnosen (5;270).

Somatiske mutasjoner i enkeltgener kan påvises ved sekvensering. Ved NGS kan flere gener undersøkes på en gang. Benmarg hos pasienter med 5q- syndromet aktuelle for lenalidomid-behandling, bør undersøkes for tilstedeværelse av mutert TP53. Ved kompleks karyotype vil samtidig påvisning av mutert TP53 bety vesentlig forverrelse av prognosen (271). I tabell 11.3 beskrives de hyppigste muterte gener ved MDS. For noen av disse genene er det også kjent at medfødte genvarianter er assosiert med økt risiko for MDS, AML og JMML og (eller) kan gi syndromer med ikke hematologisk fenotype (NRAS, CBL, NF1, PHF6). Pasienten bør derfor informeres om denne muligheten.

### Flowcytometrisk analyse (FMC) ved utredning av MDS

I den siste WHO- klassifikasjonen fra 2016 er flowcytometrisk analyse av aspirert beinmarg omtalt som et nyttig tilleggsverktøy ved diagnostisering og oppfølging av MDS (270).

Analysen gir et viktig supplement til utstryksmorfologi, beinmargsbiopsi, cytogenetikk og molekylære analyser (272;273) International/ European Leukemiat Net working group for flowcytometry in MDS anbefaler sterkt integrering av flowcytometrisk analyse som del av utredningen sammen med de andre diagnostiske teknikkene (274). 1. Tilleggsverdien av flowcytometriske funn i diagnose og klassifikasjon er avhengig av MDS-kategori og andre diagnostiske resultater og er i International / European Leukemia Net Working Groups anbefalinger (274) oppsummert slik:

1. Hos pasienter med minimal morfologisk dysplasi og ingen påviste cytogenetiske/ molekylære avvik, kan FCM støtte MDS-diagnose. Omvendt bør normale FCM funn hos slike pasienter lede til undersøkelse av andre årsaker til cytopenier med tett oppfølging og retesting hvis klinisk indisert.
2. Hos pasienter med funn som passer med MDS-SLD eller MLD, kan flowcytometriske avvik påvist i granulocytt-eller monocyttlinjen indikere multilineær dysplasi (MDS-MLD). I slike situasjoner bør de morfologiske funnene reevalueres med økt fokus på å avdekke avvik i disse linjene for å unngå feil klassifikasjon.
3. Funn av fenotypiske avvik i myeloide progenitor celler (f.eks. økt uttrykk av CD56, CD7, CD5 CD11b) bør vektlegges spesielt, selv om populasjonene er små, siden dette er assosiert med økt risiko for utvikling til AML.

Flowcytometri er spesielt verdifull ved utredning av pasienter med negativ cytogenetikk og inkonklusiv morfologi, men bør ikke brukes alene til å diagnostisere MDS.

Det er viktig å merke seg at blaster kan være CD34-, således er andel CD34+ celler ikke det samme som blastandelen.

Det er fortsatt blasttallet ved morfologisk bedømmelse av et teknisk adekvat benmargsaspirat (av erfaren morfolog) som skal brukes ved klassifisering av MDS.

Tabell 11.3 Hyppig forekommende mutasjoner ved MDS



## Vurdering av benmargsfunn/ oppfølgning ved usikker MDS‑diagnose

* Ved cytopeni / dysplasi uten cytogenetiske avvik, må gjentagelse av blod/benmargundersøkelser vurderes fortløpende for å identifisere pasienter med raskt progredierende sykdom.
* Hvis dysplasi er til stede i benmargen, det ikke er økning av blaster i blod/benmarg, ringsideroblaster < 5 %, ingen cytogenetiske avvik eller mutasjoner assosiert med MDS foreligger, så kan 6 måneders observasjonstid være nødvendig for å stille diagnosen MDS.

### Prognose

Pga. heterogenisiteten ved MDS, som tilsier svært ulik forventet levetid, er det viktig med et prognostisk verktøy som kan forutsi noe om forventet levetid for hver enkelt pasient (basert på store pasientmaterialer).

Siden 1997 har det «International Prognostic Scoring System» (IPSS) for MDS som tok utgangspunkt i 816 ubehandlede pasienter blitt brukt (275). Andel blaster i benmargen, cytogenetikk og antall cytopenier la grunnlaget for dette scoringssystemet. En utfordring var blant annet at dette ble laget mens definisjonen for AML var ≥30 % blaster i benmargen. MDS pasienter med 20–30 % blaster inngikk således. I 2012 publiserte Greenberg et nytt scoringssystem (Revidert IPSS [IPSS-R]) (275) der de nye MDS- og AML kriteriene ble brukt.

Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for MDS (275) er basert på en register studie som inkluderte 7012 ubehandlede pasienter med MDS fra ulike europeiske land. Pasienter med sekundær/ behandlingsrelatert MDS og KMML med >12x109/L leukocytter ble ekskludert. IPSS-R inkorporerer prosentandel blaster i benmargen, cytogenetikk og grad av cytopeni (er) for å forutsi overlevelse og risiko for AML-utvikling. Dette gir 5 risikogrupper som skiller seg klart fra hverandre, se tabell. For enkelhetsskyld kan MDS deles inn i 3 risikogrupper basert på IPSS-R:»Lav risiko» (Very Low og Low), «Intermediær risiko» og «Høy risiko» (High og Very High). Verd å merke seg er at kompleks karyotype gir høyere risiko skår enn >10 % blaster i benmarg.

Tabell 11.4 MDS cytogenetisk skåringssystem

(ref.)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Prognostiske subgrupper | Cytogenetiske abnormaliteter | Median overlevelse (år) | Median tid til 25 % har transformert til AML |
| Very good | -Y, del(11q) | 5.4 | Ikke nådd |
| Good | Normal, del(5q), del(12p), del(20q), doble inkludert del(5q) | 4.8 | 9.4 |
| Intermediate | Del(7q),+8,+19, i(17q), enhver annen enkel eller dobbel uavhengig klon | 2.7 | 2.5 |
| Poor | -7, inv(3)/t(3q)/del(3q),  inkludert – 7/del(7q) eller begge,  3 abnormiteter | 1.5 | 1.7 |
| Very poor | Komplex: >3 abnormaliteter | 0.7 | 0.7 |

IPSS-R prognostisk risiko kategorier/skår (266)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Prognostiske variable | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 |
| Cytogenetikk | Very good | – | Good | – | Intermediate | Poor | Very poor |
| BM blaster | <2 % | – | >2 %- <5 % | – | 5–10 % | >10 % | – |
| Hb | >10 | – | 8–<10 | <8 | – | – | – |
| Trombocytter | >100 | 50-<100 | <50 | – | – | – | – |
| Neutrofile | >0.8 | <0.8 | – | – | – | – | – |

Overlevelse og transformasjon til \*AML etter IPSS-R risk kategori

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Risk gruppe | Very low | Low | Intermediate | High | Very high |
| Risk skår | <1.5 | >1.5–3 | >3–4.5 | >4.5–6 | >6 |
| Pasienter, % | 19 | 38 | 20 | 13 | 10 |
| Overlevelse, år (median) | 8,8 | 5.3 | 3.0 | 1.6 | 0.8 |
| \*AML Transformasjon | NR  (14,5–NR) | 10.8  (9.2–NR) | 3.2  (2.8–4.4) | 1.4 (1.1–1.7) | 0.73  (0.7–0.9) |

\* 25 % av pasientene, 95 % CI

NR: not reached.

I tillegg til risiko faktorene angitt i IPSS-R, er andre faktorer av betydning for overlevelse og tid til AML transformasjon. Disse faktorene kan være spesielt viktige i vurdering av om pasienter med Intermediær risiko er aktuelle for allo-SCT.

Prognostiske tilleggsfaktorer til IPSS-R

* Grad av beinmargsfibrose (grad 2 og 3 er assosiert med dårligere prognose)
* Komorbiditet (Lever-, lunge-, hjertefunksjon etc. (276).
* Mutasjoner forbundet med dårligere prognose: TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, NRAS og ASXL1 (277).
* MDS-RS har i nærvær av SF3B1 mutasjon bedre prognose enn i fravær av slik mutasjon.
* Pasienter med økt blastandel i blod har ofte mer aggressiv sykdom (ca 13 % av MDS-pasientene)

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefaling for diagnose og prognose av pasienter med MDS:   * Alle pasienter bør klassifiseres i henhold til WHO 2016 klassifikasjonen. * Alle pasienter bør risiko stratifiseres i henhold til IPSS-R. * Myeloide mutasjoner bør sjekkes hos alle pasienter som skal stamcelletransplanteres. * Prognostiske tilleggs funn som benmargsfibrose (grad 2–3) og co-morbiditet bør registreres. |

Responsevaluering

Alle pasienter, men spesielt pasienter aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon bør vurderes etter International Working Group (IWG) fra 2006 (278).

Proposed modified International Working Group response criteria for altering natural history of MDS (278).

Tabell 11.5 International Working Group (IWG) modified response criteria

The IWG kriteriene (278) definerer fire aspekter av respons basert på behandlingsmål:

1. Endring i sykdommens naturlige forløp

2. cytogenetisk respons

3. hematologisk bedring (HI) and

4. «quality of life»

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kategori | Respons kriterier (respons må vare minst 4 uker) | |
| Komplett remisjon | Benmarg ≤5 % myeloblaster med normal modning av alle celleliner  Persisterende dysplasia må bli notert  Perifert blod:  Hb ≥ 11 g/dl,  Plater ≥ 100 x109/L,  Neutrofile ≥ 1.0 x109/L  Blaster 0 | |
| Partiell remisjon | Alle CR kriteriene hvis unormale før behandling med unntak av:  Benmargsblaster redusert med ≥ 50 % relatert til før behandling, men fortsatt > 5 %  Cellularitet og morfologi ikke relevant | |
| Benmarg CR | BM ≤ 5 % myeloblaster og redusert med ≥ 50 % relater til før behandling  Perifert blod: Hvis HI respons, må noteres i tillegg til BM- CR | |
| Stabil sykdom | Manglende oppnåelse av minst PR, men ingen holdepunkt for progresjon over > 8 uker | |
| Manglende effekt | Død under behandling eller sykdomsprogresjon karakterisert ved forverring av cytopenier, økning i prosent BM blaster, eller progresjon til en mer advansert MDS subtype enn før behandling | |
| Recidiv etter  CR eller PR | Minst ett av det følgende:   * Tilbake til før behandlings BM blast andel (%) * Reduksjon med ≥ 50 % fra maximum remisjon/respons nivå for granulocytter eller trombocytter * Reduksjon av Hb med ≥ 1.5 g/dL eller transfusjonsavhengighet | |
| Cytogenetisk respons | Komplett: Bortfall av kromosomavvik uten nytilkomne  Partiell: Minst 50 % redukjon av kromosomavvik | |
| Sykdomsprogresjon | ≥ 50 % blastøkning  Ett av det følgende:   * Minst 50 % reduksjon fra maximum remisjon/ respons av granulocytter eller trombocytter * Reduksjon av Hb med ≥ 2 g/dL * Transfusjonsavhengig | |
| Overlevelse | Endepunkt:   * Totalt: Død av enhver årsak * «Event free»: svikt eller død av annen årsak * «PFS»: sykdomsprogresjon eller død pga. MDS * «DFS»: tid til recidiv * «Cause-specific death»: død relatert til MDS | |
| Hematologisk improvement (HI) | Respons kriterier (respons må vare minst 8 uker) |
| Erythroid respons (før behandling <11 g/dl) | Hb økning med 1.5 g/dl  Relevant reduksjon av antall RBC transfusjoner med et absolutt antall på minst 4 RBC transfusioner/8 uker sammenlignet med antallet transfusjoner før behandling (de siste 8 ukene før behandling). Bare RBC transfusjoner gitt for Hb ≤ 9 g/dL før behandling vil telle med i den RBC transfusjonsevalueringen |
| Blodplate respons (før behandling <100 x109/L) | Absolutt økning ≥ 30 x 109/L for pasienter som startet med > 20 x 109/L  Økning fra < 20 x 109/L til > 20 x 109/L og med minst 100 % |
| Neutrofil respons (før behandling <1.0 x109/L) | Minst 100 % økning og en absolutt økning på > 0.5 x 109/L |
| Progresjon eller recidiv etter HI | Minst 1 av det følgende:   * Minst 50 % reduksjon fra maximum respons nivå for granulocytter eller trombocytter * Reduksjon i Hb med ≥ 1.5 g/dL * Transfusjonsavhengig |

## Behandling og oppfølging ved MDS – resyme

* Blodprøver bør kontrolleres regelmessig
* Nye benmargsprøver bør ofte gjentas m.t.p. sykdomsverifikasjon/ sykdomsprogresjon
* Enhver MDS-pasient i alle risiko-kategorier bør vurderes m.t.p. allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) som er eneste kurative behandling

### Behandlingsalgoritmer

Lav risiko- / intermediær risk MDS

* Vurder allo-SCT ved IPSS-R intermediær risk, spesielt hvis høy-risiko tilleggsfaktorer (benmargsfibrose, høy risiko genetiske faktorer (mutert TP53), høyt transfusjonsbehov, etc.). Ved lav risiko MDS er det mer unntaksvis indikasjon for allo-SCT
* Ved anemi, vurder indiksjon for EPO ± G-CSF hos pasienter med score 0 og 1 i.h.t den prediktive modellen (figur 6)
* Ved anemi. Transfunder med tanke på livskvalitet. Pasienten bør være medbestemmende med tanke på Hb nivå
* Jernchelerende behandling ved Ferritin ≥ 1500 eller etter ca. 25 enheter blod fortrinnsvis hos pasienter med lav- og intermediær risiko MDS. For transfusjonsavhengige pasienter aktuelle for allo-SCT er jernoverbelastning svært ugunstig, og jernchelering bør derfor starte tidligere.
* Pasienter med MDS-SLD og MDS-MLD med cytopenier bør vurderes for immunosuppressiv behandling
* Behandling med lenalidomid bør vurderes hos pasienter med isolert del(5q) (med IPSS-R lav og intermediær risiko) som er behandlingsrefraktære for Epo+/- G-CSF eller ikke aktuelle i henhold til den prediktive modellen (figur 1). En forutsetning er at mutert TP53 ikke påvises med NGS, myeloid panel (helst med PCR med deteksjonsgrense <1 %).
* Pasienter med alvorlig cytopeni og transfusjonsbehov og som har sviktet på konvensjonell behandling, bør vurderes for kliniske studier
* Husk oppfølgning av pasienten m.t.p. sykdomsprogresjon/ overgang til høyrisiko

#### Høy risiko-MDS

* Vurder allo-SCT hvis akseptabel komorbiditet. Ingen øvre aldersgrense
* Vurder behandling med hypometylerende behandling (azacitidine /decitabine)
* Vurder AML-lignende behandling, spesielt yngre «good-risk» pasienter
* God støttebehandling. Oppretthold akseptabel Hb (ofte Hb >9 g/dl; (pasientens valg). Tenk livskvalitet.

#### Lav- og intermediær risiko MDS

Noen få pasienter med lav risiko MDS og flere pasienter med intermediær risiko MDS kan være aktuelle for allo-SCT. Dette bør alltid vurderes /planlegges. Spesielt for intermediærpasientene med score 3.5 eller mer bør allo-SCT vurderes.

Ellers har behandlingen ved disse gruppene MDS til hensikt å bedre cytopeni/er, ikke minst Hb, hindre komplikasjoner slik som blødning og alvorlige infeksjoner, redusere transfusjonsbehov og bedre livskvalitet. Regelmessig oppfølgning av pasientene er viktig slik at progresjon oppdages.

### Anemi

Bakgrunn

Siden ca. 90 % av pasientene med MDS har anemi, og anemi-relaterte symptomer som fatigue er det mest vanligst rapporterte symptomet ved MDS, trenger en stor del av MDS pasientene blodtransfusjoner. For å redusere transfusjonsbehovet er det viktig å vurdere mulighet for andre behandlingsalternativ som erytropoiese-stimulerende medisiner (Epo+/- G-CSF og lenalidomid (se nedenfor). Dette betyr ikke at Hb skal holdes så lav som mulig og at det skal være en restriktiv holdning til blodtransfusjoner ved MDS. Det motsatte er tilfellet.

Transfusjon av røde blodceller: Mange av MDS pasientene har anemi som eneste symptom og skal leve med dette i mange år. Noen vil kunne være i jobb hvis de får ha en adekvat Hb (som de selv er fornøyd med). Andre kan leve et ganske normalt liv med trening og sosiale aktiviteter. Dette greier de færreste hvis Hb er lavere 8.0 g/dl. Studie antyder at «quality of life» bedres ved høyere Hb grense for transfusjon (279). Det er derfor viktig at hver enkelt pasient får ha en Hb som gjør at han/hun kan leve et så normalt liv som mulig, være i jobb, være fysisk aktiv og delta i det sosiale livet. Planlegging av transfusjon av røde blodceller bør således gjøres på individuell basis i et samarbeid mellom pasient og lege der det tas hensyn til både comorbiditet og «quality of life».

#### Behandling med erytropoiese-stimulerende legemidler (Epo)

Behandling med Epo kan øke Hb-nivået, redusere transfusjonsbehovet og øke livskvaliteten hos pasienter med lav – og intermediær risiko MDS (280;281). Bivirkninger er sjeldne, men det er sett hypertensjon og tromboembolisme (DVT, PE, hjerneslag) hos <5 % av pasienter. Risiko for tromboembolisem kan øke ved rask Hb-stigning, og det anbefales derfor tett kontroll ved behandlingsstart. Initialt bør Hb holdes < 12 g/dL. Addisjon av G-CSF har en synergistisk effekt på erytroide forløpere og kan indusere respons hos Epo refraktære pasienter (282). Bruk av Epo har i retrospektive studier vist økt totaloverlevelse uten økt AML transformasjon sammenlignet med støttebehandling (283).

Indikasjon for Epo+/- G-CSF

* Lav og intermediær risiko MDS
* Symptomatisk anemi, individuell vurdering, sjelden indisert ved Hb >10 g/dl.
* Prediktiv score for respons 0 eller 1 (Ikke ved score 2) (282).

Eksklusjonskriterier

* Blaster ≥ 10 %
* Prediktiv score for respons score 2 (282)

Hvis jernmangel er jernsubstitusjon nødvendig

Tabell 11.6 Prediktiv score for respons på erytropoiese stimulerende midler (282)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Transfusjonsbehov | Poeng | s-Epo | Poeng |
| < 2 E SAG/ måned | 0 | < 500 U/L | 0 |
| ≥ 2 E SAG /måned | 1 | ≥ 500 U/L | 1 |
| Predikted repons: 0 poeng 74 %, 1 poeng 23 %, 2 poeng 7 % | | | |

#### Kriterier for erytroid respons

Partiell respons

Hos transfusjonsavhengige pasienter: Stabil anemi uten behov for transfusjoner

Hos pasienter med stabil anemi: Økning i Hb ≥ 1.5 g/L

Komplett respons

Stabil Hb >11.5 g/L

Dosering av erytropoiese-stimulerende medisiner

Ønsket Hb <12 g/dl

Ved oppstart:

* + EPO: start med EPO 30 000 U/uke (reduser initial dose ved nedsatt nyrefunksjon eller lav kroppsvekt). Øk til 30 000 2 ggr pr uke hvis manglende respons etter 8 ukers behandling. Doser > 60 000 U/uke er ikke anbefalt.
  + Darbopoietin (DAR): Start med 300 µg/14 dgr eller 150 µg/uke (reduser initial dose ved nedsatt nyrefunksjon eller lav kroppsvekt). Øk til 300 µg/uke hvis manglende effekt etter 8 uker.
    - Unngå startdose med 300 µg/uke, siden dette kan gi rask og langvarig stigning i Hb med økt tromboserisiko.
  + G-CSF: Hvis manglende effekt av EPO/DAR etter 8 uker, vurder tilleggsbehandling med G-CSF. Start med 300 µg (eller ekvivalent dose) en gang ukentlig, alternativt 120 µg 2–3 ggr ukentlig. Dosereduser ved stigning i ANC til 6–10 x 109/l. Maks dose: 300 µg x 3 ukentlig.
    - Langtidsbehandling med G-CSF er ikke blitt evaluert ved MDS og anbefales ikke.
  + Overdose: Hvis Hb > øvre referanseområde, må behandling seponeres og venesectio vurderes. Doseredusert behandling kan restartes når Hb < 12 g/dl.

Vedlikeholdsfase: Ved komplett respons (se over), reduser dosen hver 8. uke eller øk intervallet til neste injeksjon (spesielt ved DAR). Median EPO-dose er 30 000 U/uke, selv om noen pasienter responderer på lavere dose; 5000–10 000 U/uke.

* + Monitorer Ferritin regelmessig, vurder i.v/p.o jernsubstitusjon hvis Ferritin faller under øvre referanseområde, spesielt ved symptomer på jernunderskudd (lav MCV).

Ved behandlingssvikt:

* + Vurder jern- eller Vit B12-mangel
  + Vurder doseøkning av EPO eller DAR. Hvis manglende respons til tross for oppnådd max dose, vurder tilleggsbehandling med G-CSF og evaluer effekt av behandling etter 8-(16) uker.
  + Vurdering av beinmargsaspirat anbefales hvis ønsket behandlingseffekt ikke oppnås eller ved symptomer på sykdomsprogresjon (behandlingssvikt skyldes sykdomsprogresjon i 18–28 %).

Anbefaling EPO:

Anbefaling grad A, evidensnivå Ib

Anbefaling EPO + G-CSF:

Anbefaling grad A, evidensnivå Ib

Anbefaling DAR ± G-CSF:

Anbefaling grad B, evidensnivå IIa

### Lenalidomid

Bakgrunn

Lenalidomid regnes som et immunmodulerende legemiddel (IMiD) som virker på E3 ubiquitin ligase cereblon, og induserer økt nedbryting av spesielle proteiner (casein kinase 1A1) som er viktige for MDS cellenes overlevelse. Virkningsmekanismen er fortsatt ikke fullstendig kartlagt (284).

Forventet effekt: Av pasienter med lav risiko MDS og del5q får ca. 80 % en hematoloisk respons i den erytroide rekken (HI-E), >50 % blir transfusjonsuavhengige, og ca. 50 % oppnår cytogenetisk respons (285;286). Responsen har en median varighet på ca. 2 år.

Indikasjon

Forutsetninger for behandling:

Lav eller veldig lav risk MDS

* Isolert delesjon 5q (del5q) eller del5q med bare ett annet cytogenetisk avvik (pasienter med ≥2 cytogenetiske avvik i tillegg til del5q eller avvik i kromosom 7, bør ikke få lenalidomid)
* Tap av respons på Epo +/- G-CSF eller lav sannsynlighet for respons ved den prediktive modellen (tabell 11.5 s. 201)
* Umutert TP53 ved gensekvensering (< 2 % mutert TP53)

Hvis pasienten er kandidat for allo- SCT, må pasienten følges nøye med undersøkelse av mutert TP53 i benmargen hver 3–4. måned og med cytogenetikk. Hvis mutert TP53 dukker opp i størrelse >2 %, bør lenalidomid seponeres.

Pasienter med mutert p53 har dårligere respons på behandling og økt risiko for transformasjon til AML under behandling med lenalidomid (287;288). Før behandling med lenalidomid er det derfor viktig å utelukke en mutert TP53 klon >2 %. Benmargen må derfor undersøkes med NGS myeloid panel før oppstart med lenalidomid.

Vanligste bivirkninger av lenalidomid er neutropeni og trombocytopeni (grad III og IV ses hos ca. 50 %). Husk hyppige kontroller av blodtall etter start. Cytopeniene er oftest håndterbare ved dosereduksjon eller ved tillegg av G-CSF ved neutropeni (285). Alle seksuelt aktive pasienter i fertil alder må bruke effektive prevensjonsmidler grunnet fare for alvorlige fosterbivirkninger. Det anbefales ikke å bruke østrogenholdige prevensjonspreparater grunnet økt risiko for VTE.

Pasienter bør informeres om en litt økt risiko for annen primær malignitet (observert ved myelomatose) (289).

Dosering

Lenalidomid 10 mg gis x1 dag 1–21 med pause dag 22–28. Effekten synes å være bedre ved 10 enn ved 5 mg daglig (286). Ved eldre, svekkede pasienter og ved redusert nyrefunksjon (GFR 40–60ml/min) vurder kan doseredulksjon vurderes.

Tap av respons

Ved tap av respons er det viktig å vurdere beinmarg med tanke på sykdomsprogresjon: blastøkning og/eller nytilkomne cytogenetiske avvik. Det er økt risiko for progresjon til AML ved 2 eller flere cytogenetiske avvik i tillegg til del(5q). Lenalidomid må i så fall seponeres og sykdommen må betraktes og behandles som høy-risiko (285).

Rekommendasjon Lenalidomid ved lav risk MDS med del(5q)

Rekomendasjon grad A, evidens level 1b

## Immunsupprimerende terapi (IST)

Bakgrunn

* Immunsupprimerende terapi (IST) med ATG eller CsA kan bedre cytopenier og redusere transfusjonsbehovet hos pasienter med IPSS-R veldig lav-, lav- eller Intermediær risiko MDS med hypo- til normocellulær benmarg. IST med ATG fra hest eller kanin +/- Sandimmun har i kliniske studier gitt trilineære responser fra 16 % til 67 %, gjennomsnittlig 30 % (290). Respons kan inntre i en eller flere linjer. Hest ATG, Pfizer (ATGAM) bør foretrekkes som 1. valg idet en stor retrospektiv studie demonstrerte høyere respons ved ATG fra hest sammen lignet med ATG fra kanin (291). Randomisert studie har tilsvarende vist ved aplastisk anemi signifikant bedre effekt av ATG fra hest enn fra kanin.
* Vevstype HLA-DR-15 og/eller tilstedeværelse av PNH-klon, singel linje dysplasi og kort varighet av transfusjonsavhengighet kan være assosiert med respons (291).

### Indikasjon

* MDS med IPSS-R very low/low/intermediate
* Hypoplastisk eller normocellulær MDS uten sekundær benmargsfibrose
* Normal karyotype (unntaksvis er trisomi 8 akseptert)
* Fravær av ringsideroblaster
* Symptomatisk anemi og/eller trombocytopeni/nøytropeni. Individuell komorbiditet må vurderes.

### Forutsetning for IST

* Alder ≤ 70 år: ATG og Cyklosporin A (CsA)
  + ATG kan være forbundet med alvorlige bivirkninger som krever erfaring og ekspertise. Bør kun gis ved enheter der dette er tilgjengelig
    - Hest ATG, Pfizer (ATGAM); 40 mg/kg, d 1–4) bør foretrekkes Hvis behandlingen skal gjentas bør det brukes ATG fra kanin.
    - Kanin ATG, Genzyme (ThymoglobulineTM); 3.75 mg/kg d. 1–5
    - Kanin ATG, Fresenius (ATG-FreseniusTM); 20 mg/kg, d. 1–3
    - Prednisolon 1 mg/kg/dag på dag 1–14, trapp ned til null i løpet av dag 15–28 (292).

CsA oralt 2.5 mg/kg x2. Dosejustering etter serumspeil

(Ønsket CsA-speil 200 + /– 50)

Obs. kreatininstigning, tremor, hypertensjon

* + Observasjon med tanke på serumsyke: utslett, artralgi/artritt og feber
  + Profylakse mot PJP og HZV i ett år, gjennomføres iht. lokale protokoller
  + Ikke indikasjon for tillegg av G-CSF eller TPO-agonist utenfor kliniske studier.
* Alder > 70 år: CsA alene

Responsevaluering

* I henhold til IWG 2019
* Respons kan være stabil. > 10 års varighet er rapportert
* Viktig: Respons kan inntre først etter 6–8 måneder
* Hvis progressiv sykdom etter 3–6 måneder eller manglende respons etter 6–8 måneder, vurder allogen stamcelletransplantasjon
* Hvis manglende respons etter 8 måneder, stopp CsA. Hvis minimal respons fortsett til 12 måneder. CsA skal trappes langsomt ned.

ATG + CsA ved hypoplastisk MDS:

|  |
| --- |
| Anbefaling  Grad A, evidensnivå 1b. |

## Jernchelering

Bakgrunn

Siden mange pasienter med MDS er avhengige av regelmessig blodtransfusjoner og hver enhet blod inneholder 250 mg jern, vil disse pasientene ofte akkumulere store mengder jern Dette kan føre til overmetning av den fysiologiske systemiske «jern-carrieren» transferrin og forekomst av ikke transferrin-bundet jern sammen med dets reaktive fraksjon labilt plasmajern. I virkeligheten kan jern gi mange effekter som kan bidra til patogenese og komplikasjoner ved MDS (Gattermann N et al. Ann Hematologica. 2017;102(3)498–508). Det er foreløpig ingen studier som har vist effekt av jernchelering på langtidoverlevelse ved MDS slik som ved Thalassemi. Majoriteten av internasjonale guidelines anbefaler jernchelering ved Ferritin >1000/ 1500 ng/ml. Det er 3 ulike jernchelerende medikamenter tilgjengelig i Norge; desferrioxamine (DFO) (må gis i.v. eller s.c.) og to per orale medikamenter desferasirox (Exjade) eller deferiprone (Ferriprox). I en stor prospektiv fase 2 studie ble 341 pasienter behandlet med deferasirox i et år (293). Reduksjon i Ferritin nivå og labilt plasma jern ble observert. Medikamentet var vel tolerert. De viktigste bivirkningene var gastrointestinale bivirkninger og påvirket nyrefunksjon som de vanligste bivirkningene. Det er ingen studier som har sammenlignet effekten av de ulike jernchelerende medisinene. I praksis er generelt oral chelering første valg. Hvis disse ikke er effektive eller tolerable, bør det skiftes til desferrioxamine. Målet med behandlingen er å forhindre toxisk jernavleiring i organer som bl.a. hjerte og lever (294).

Det er mange studier som tyder på at systemisk jernoverbelastning har negativ effekt på overlevelsen etter allo-SCT ved MDS (295;296;297).

Transplantasjonsaktuelle MDS pasienter bør derfor starte jernchelering relativt tidlig før allo-SCT.

### Indikasjon for jernchelering

Ved ferritin >1500 g/l hos:

* Pasienter med forventet langvarig blodtransfusjonsbehandling (MDS- veldig lav-, lav- og intermedær risiko)
* Pasienter aktuelle for allo-SCT- særs viktig å unngå jernoverbelastning. Jernchelering er da indisert ved lavere ferritin enn 1500.

Monitorering av jern chelering

Mål: Ferritin <1000 g/l

### Parenterale chelatorer

Desferrioxamine (DFO) behandling

* 40 mg/kg (20–50 mg) ved subcutan infusjon over 8–12 timer 5–7 dager i uken.
* Alternativt: DFO 5–10 g over 5 dager via portal infusjonspumpe i veneport samtidig som pasienten får blodtransfusjon.
* Vitamin C 2–3 mg/kg/d (bedre jernutskillelsen). Bør starte 4 uker etter oppstart av DFO. Obs. høyere dose med vit. C er assosiert med hjertearrytmier.
* Kontinuering 24 timers (uavbrutt) infusjon med DFO bør vurderes ved Ferritin persisterende >2500 og hjertesykdom.
* Ved alvorlig jernoverbelastning og utilstrekkelig effekt av DFO, kan kombinasjon med deferiprone eller deferasirox i vanlige doser prøves.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefaling grad B, evidence nivå III. |

### Orale chelatorer

Deferasirox behandling

* Tabletter (90, 180 og 360 mg). Startdose 7–14 mg/kg. Vanlig vedlikeholdsdose: 14–28 mg/kg. Max-dose 28 mg/kg.
* Desferasirox bør unngås hvis nyresvikt.
* Kontroll etter oppstart: Ukentlig de første 4 uker, så månedlig: Kreatinin, ASAT, ALAT

Hvis kreatinin >2ULN, bør deferasirox stoppes. Sjekk urin: Obs. nefritt. Restart på lave nivå.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefaling grad B, evidence nivå IIa. |

#### Deferiprone behandling

* 75 mg/kg (fordelt på 3 doser)
* Kan kombineres med DFO for å bedre jerncheleringen
* Kontroll etter oppstart: Blodtall ukentlig initialt for å utelukke deferiprone-indusert neutropeni. Meget sjelden. Forekomst er sannsynligvis < 1 %.
* Anbefales ikke hos pasienter med preeksisterende alvorlig neutropeni.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefaling grad B, evidence nivå III. |

## Trombocytopeni

Trombocytopeni er observert hos 40–65 % av pasienter med MDS. Hos 12 % av alle MDS pasienter er blødninger primær dødsårsak. Behandlingsmulighetene er begrenset. Noen MDS-pasienter kan ha funksjonelle trombocyttdefekter

### Platetransfusjoner

Platetransfusjoner kan effektivt øke platetallet kortvarig for å stoppe blødninger, eller før invasive prosedyrer. Ulempene er transfusjonsreaksjoner og alloimmunisering. Ved hyppige platetransfusjoner kan pasienten bli platerefraktær p.g.a alloimmunisering, og vil trenge trombocytter fra HLA-forlikelige givere.

|  |
| --- |
| Anbefaling   * Gi platetransfusjon til trombocytopene pasienter ved moderat eller alvorlig blødning (nærmest uavhengig av trombocyttall) * Profylaktisk platetransfusjon ved plater under et fastlagt trombocyttnivå, anbefales ikke som en regel hos pasienter med kronisk trombocytopeni.   Indikasjon for platetransfusjon er blødninger (munnslimhinneblødninger, neseblødning o.l.)   * Transexamsyre (Cyklokapron) 500–1000 mg 3–4 ganger daglig kan gis til trombocytopene pasienter med blødningstendens. |

### Trombopietin receptor agonister

Flere kliniske studier har testet de to Tpo receptoragonistene romiplostim (Nplate) og eltrombopag (Revolade). Det har vært bekymring rundt sikkerheten av medikamentene da noen studier med romiplostim, har vist blastøkning og tilfeller med progresjon til AML. Studier med eltrombopag har ikke anført samme risiko.

Siste Cochrane review (298) konkluderer med at det var lite eller ingen evidens for forskjeller i mortalitet ved behandling med Tpo analoger vs placebo, Tpo analoger gav sannsynlig mindre blødningstendens. Det var lite eller ingen evidens for at behovet for trombocyttransfusjoner var mindre ved Tpo analoger. Det var fortsatt uklart om Tpo analoger gav økt transformasjon til AML.

Romiplostim har også blitt studert i en randomisert dobbelt blind placebo kontrollert studie. (299). 36 % pasienter fikk trombocytt respons med overlevelsesgevinst sammenlignet med placebo. -Det er publisert to randomiserte fase 2 studier med eltrombopag vs placebo. En studie ved INT-2 og HR MDS og AML med blaster < 50 % (300) viste signifikant færre klinisk relevante trombocytopene events (trc < 10, platetransfusjon og grad ≥3 blødningsepisoder) i eltrombopaggruppen vs placebogruppen (54 % vs 69 %). Det var ingen økning i transformasjon til AML i eltrombopaggruppen. Den andre studien inkluderte pasienter med LR og INT-1 MDS (301) og viste økt platerespons (47 % vs 3 %) og færre blødninger (14 % vs 42 %) i eltrombopaggruppen vs placebo.

Verken eltrombopag eller romiplostim har MDS som indikasjon. Det synes å være trygt å bruke dem, men foreløpig kun der blasttallet er <5 % (302).

### Infeksjonsprofylakse

Det er ingen randomiserte studier som har vurdert profylaktisk bruk av antimikrobielle midler spesifikt ved MDS, med unntak av pasienter som behandles med AML-lik kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon. Det er nylig publisert en systematisk gjennomgang med konsensusbaserte anbefalinger fra et italiensk ekspertpanel (303). Det anbefales ikke rutinemessig primær antibakteriell, antifungal eller antiherpes profylakse. Sekundær infeksjonsprofylakse kan vurderes ved tidligere alvorlige infeksjoner. Data vedrørende G-CSF er også begrensede.

Det anbefales heller ikke bruk av G-CSF som primær infeksjonsprofylakse hos neutropene pasienter. Korttidsbruk kan vurderes under pågående alvorlig infeksjon, ved gjentatte alvorlige infeksjoner eller ved samtidig behandling med azacitidin eller decitabin. Langtidvirkende G-CSF har ikke blitt evaluert ved MDS og anbefales ikke.

## Høy- og veldig høy risiko MDS

Prinsippet for behandling av pasienter med høy- og veldig høy risiko MDS er å modifisere sykdommens naturlige forløp, begrense sykdomsprogresjon og bedre overlevelsen.

Alle pasienter i denne gruppen bør vurderes med tanke på allogen stamcelle transplantasjon

### Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT)

Bakgrunn

Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) er eneste kurative behandling ved MDS (304). Resultatene etter allo-SCT varierer betydelig. Sykdommens prognostiske faktorer sammen med pasientens generelle biologiske og psykiske helsetilstand er av avgjørende for utfallet (305). Recidiv er den hyppigste årsak til død med en total tilbakefallsandel (relapse rate; RR) på ca. 30 %. Total transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) er blitt rapportert til å være 5–20 % (276;304;306;307;308).

Flere ikke-randomiserte studier (304;306) og noen få randomiserte (307) har sammenlignet redusert intensitiv kondisjonering (reduced intensitive conditioning; RIC) med konvensjonell benmargsutryddende kondisjonering (myeloablativ conditioning; MAC). De fleste studier beskriver ganske lik «overall survival» (OS). Årsakene til behandlingssvikten kan imidlertid være forskjellige. Ved MAC transplantasjon er transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) høyere mens recidiv forekommer hyppigere etter en RIC transplantasjon. Resultatene har bedret seg vesentlig i løpet av det siste 10-året. I tillegg har det vært mulig å transplantere eldre pasienter pga. bedre HLA matching med ubeslektet giver og etter at vi har tatt i bruk forbehandling med redusert toksisitet dvs. med Redusert Intensitive Conditioning (RIC). Ved MDS har vi lovende resultater med et RIC-regime som består av Treosulfan og Fludarabine. Det er litt mer potent og har lavere tilbakefallsprosent enn ved et standard RIC regime, men uten tilsvarende høy TRM som etter konvensjonell MAC. I en studie ved Ruutu et al. ble 45 MDS –pasienter behandlet med Treosulfan/Fludarabin. De hadde 2 års recidiv frekvens på 16 %, NRM 17 % mens OS var 71 % (308).

Ugunstige faktorer (høy-risk faktorer) for TRM

* Høy alder
* Avansert sykdom
* Terapi-relatert MDS
* Suboptimalt matched ubeslektet giver
* Høy komorbiditets-skår
* Karnofsky < 70 %

Risiko faktorer for tilbakefall

* Høy alder
* Avansert sykdomsstadium
* Høy- risiko (poor risk) cytogenetikk
* Varigheten av MDS
* Alvorlig benmargsfibrose
* Somatiske mutationer – spesielt de som involverer TP53, EZH2 eller RAS signalveiene (277).

Store retrospektive studier har funnet at prosent blaster i benmargen på tidspunktet for start av kondisjonering påvirker prognosen signifikant, men seleksjon og mortalitet relatert til cytoreduksjon bør has in mente når resultatene tolkes (276).

### Indikasjon for allo-SCT ved MDS- og vurderinger rundt dette

Hvilke pasienter med MDS er aktuelle for allo-SCT – faktorer av betydning

1. Pasientens allmenntilstand: Vi har ikke lenger øvre aldersgrense, men høy alder er en risikofaktor av vesentlig betydning. Alle pasienter med MDS uten vesentlig komorbiditet bør vurderes m.t.p. om de er aktuelle for allo-SCT. I totalvurderingen må tas i betraktning hvilken donor som er tilgjengelig (søskengiver, ubeslektet giver, 10/10 eller 9/10 match), komorbiditet og pasientens funksjonsstatus (bl.a. HCT comorbidity index konf. side (309)).

Alvorlighetsgraden av MDS: Ved IPSS-R: Høy- og veldig høy risiko (poor og very poor risk) er det indikasjon for allo-SCT. Ved intermediær risiko er det ofte indikasjon. Somatiske mutasjoner bør i slike tilfeller tas i betraktning. For pasienter som har «poor risk» cytogenetiske aberrasjoner, er det indikasjon for transplantasjon. Det samme tilsier oftest et blasttall på 8–9 %. Ved mutasjoner assosiert med dårlig risiko ved lav risiko MDS, bør allo- SCT i tidlig fase overveies selv om pasienten da er i en såkalt «good risk» situasjon ut fra IPSS-R.

#### Cytoreduktiv kjemoterapi før allo-SCT hos pasienter med intermediær, høy og veldig høy risiko MDS i henhold til IPSS-R

Cytoreduktiv kjemoterapi blir vanligvis gitt før SCT hos MDS pasienter med > 10 % blaster i benmargen, men betydningen er ikke etablert siden randomiserte studier og konklusive retrospektive data mangler (276;305). På den annen side vil kjemoterapi øke risikoen for mortalitet og morbiditet og vil på den måten kunne forhindre muligheten for SCT.

* Pasienter som har blaster i benmargen ≥ 10 %, bør bli vurdert for cytoreduktiv terapi.
* Behandlingen bør bli bestemt i nært samarbeid med det lokale transplantasjonsteamet og vanligvis bestå av azacitidine eller AML lignende kjemoterapi

Vurdering med tanke på allo-SCT

* Ved diagnose: Vurder alltid om pasienten er kandidat for allo-SCT. Det anbefales ikke å vente på sikker sykdomsprogresjon før en avgjørelse m.t.p. allo-SCT tas.
* Yngre pasienter og pasienter opp til 50 år bør vurderes m.t.p. om det kan foreligge en underliggende sjelden arvelig sykdom (Fanconi anemi, telomere-assosiert sykdom, Blackfan Diamond anemi eller andre) som kan ha betydning for valg av kondisjoneringsregimet
* Før en endelig beslutning m.t.p. allo-SCT tas, må pasienten bli grundig informert om fordeler om mulige komplikasjoner og ulemper ved en transplantasjon. Enhver pasient må bli individuelt evaluert og bør bli diskutert både med behandlende lege og med lege ved transplantasjonsenheten.
* Evaluer pasienten for potensiell komorbiditet (I henhold til Sorror, 2013 (309), se. S. under AML).
* Pasienter der forventet recidiv fare er svært stor som ved kompleks karyotype, monosomier og/ eller mutert TP53 bør pasienten vurderes spesielt nøye hvis det i tillegg er komorbiditet av betydning. Det må vurderes om forventet gevinst er så stor at en transplantasjon kan forsvares når recidiv fasen og TRM tas i betraktning.
* Der allo-SCT er aktuelt, er det viktig straks å gå videre med HLA typing av familiemedlemmer – Foreligger en arvelig sykdom hos pasienten, må potensielle familiegivere selv om de er symptomfrie, betraktes som bærere av samme sykdom og må screenes.
* Hvis søsken ikke er aktuelle, start søk etter ubeslektet giver.
* Alternative stamcellekilder (navlesterengsblod, stamceller fra mismatch giver eller fra haploidentisk giver) bør vurderes, men om dette kan brukes må ses i sammenheng med pasientens alder, sykdom og komorbiditet.
* Alle transplantasjonsrelaterte prosedyrer (konditionering, immunsuppresjon og støttebehandling) bør bli utført etter lokale guidelines. Det anbefales imidlertid at det brukes et begrenset antall kondisjoneringsregimer. Utvalget av regimer bør diskuteres i det nasjonale transplantasjonsmiljøet.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefaling m.t.p. allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT):  Anbefaling grad B, evidence level IIb. |

### Hypometylerende behandling

Bakgrunn

Azacitidin er godkjent ved MDS INT-2, HR eller MDS-AML med 20–30 % blaster som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon. Det kan også vurderes i sjeldne tilfeller ved INT-1 og alvorlige cytopenier der alle andre behandlingsmodaliteter har sviktet. Pasienten bør ha forventet levetid mer enn 3 måneder. Dette skyldes at det ofte er nødvendig med minst 6 kurer før azacitidin har effekt. Azacitidin er det eneste medikamentet som har vist en gevinst i overlevelse for denne pasientgruppen (24 vs 15 måneder) (67). Metaanalyser viser mindre effekt i andre randomiserte kliniske studier (median overlevelse 19 måneder) og i registerdata fra pasienter utenfor studier (median overlevelse 13–16 måneder) (Zeidan AM et al. 2018).

Selv pasienter som kun oppnår bedring av perifere blodverdier, har økt overlevelse. Imidlertid er overlevelsesgevinst kun vist ved dosering 75 mg/m2 sc dag 1–7 i 28-dagers sykluser. Av praktiske hensyn brukes ofte dosering 100 mg/m2 sc dag 1–5 i 28 dagers sykluser. Et alternativ er 75 mg/m2 dag 1–5 og dag 8–9, men det er ingen studier som har sammenlignet dette direkte med den opprinnelige doseringen. RM Shapiro og A Lazo-Langner viser i en metaanalyse mulig bedre effekt av dosering med 7 doser per syklus. Total responsrate (kombinasjon av komplett responsrate, partiell responsrate, hematologisk bedring) er i denne analysen 40–45 % for alle tre doseringsregimene, men totaloverlevelse lot seg dessverre ikke analysere (310). Flere studier støtter respons på 40–50 % (komplett, partiell eller hematologisk bedring). Responsen er oftest kortvarig med median responsvarighet på ca. 1 år (302).

Det diskuteres i svært mange fagmiljøer om pasienter som skal stamcelletransplanteres bør få hypometylerende behandling eller AML lignende kjemoterapi før allo-SCT. Store retrospektive analyser har demonstrert at resultatene for pasienter som har mottatt enten den ene eller den andre forbehandlingen er like (Damaj G et al. J. Clin. Oncol. 2012;18:466). Siden studiene ikke har vært randomisert og er retrospektive, kan ingen sikre konklusjoner treffes. I majoriteten av pasienter aktuelle for allo-SCT er hypometylerende behandling løpende brukt i det minste som «bridge» i den tiden det tar å finne en aktuell giver til pasienten (311;312).

Erfaring tilsier at ved relativt lav cellularitet i benmargen, forblir mange MDS pasienter meget langvarig aplastiske/ cytopene med påfølgende morbiditet/ mortalitet etter AML induksjonskur. I slike tilfeller bør det foretrekkes å gi hypometylerende behandling som forbehandling før allo-SCT.

Kommer vi tidlig til ved en intermediær – høy risiko- sykdom, vil «bridging» med hypometylerende behandling frem til giver blir funnet kunne hindre transformasjon til AML uten at pasienten blir svært cytopen. Velger en å gi hypometylerende behandling før en ev. allo-SCT er det viktig å følge sykdomsutviklingen. Vidaza kan virke etter 2 cykluser, men trenger ikke ha effekt før etter 6. Ved en aggressiv sykdom vil ikke hypometylerende behandling rekke å ha effekt. Hvis det er en aggressiv, raskt utviklende sykdom, bør AML induksjonskur velges som forbehandling før allo-SCT. Velges hypometylerende behandling, må benmargen sjekkes ved tegn til progresjon og i alle tilfeller etter 2–3 cykluser. Ved tegn til progresjon, må det gis AML-induksjonskur.

Noen få pasienter som var uaktuelle for allo-SCT før oppstart med Vidaza, kan oppnå så god effekt at de bør vurderes for stamcelletransplantasjon ved progresjon av sykdommen (313).

#### Indikasjon for Vidaza

* MDS med IPSS-R høy og veldig høy risiko ikke aktuelle for allo-SCT
* MDS med IPSS-R intermediær risiko – særlig hvis IPSS-R er >3
* MDS-intermediær-, høy og veldig høy risiko som «bridge» til allo-SCT
* Forventet levetid > 3 måneder.

#### Behandling med azacitidine

Dosering: Azacitidin 75 mg/m2 sc dag 1–7 hver 28. dag eller azacitidin 75 mg/m2 sc dag 1–5 og dag 8–9 hver 28. dag eller azacitidin 100 mg/m2 dag 1–5 hver 28. dag

Det trengs vanligvis 4–6 behandlingskurer for å oppnå effekt (67). Dersom det ikke er mistanke om progresjon underveis, bør man vente til etter 6 kurer før responsevaluering med benmargsaspirat.

Ved tvil om behandlingsrespons, vent 6–8 uker før ny benmargsvurdering. Støttebehandling med G-CSF og profylaktisk antibiotika kan vurderes ved nøytropene infeksjoner. Ved respons, men økende cytopenier eller dårlig toleranse, kan doseintervall økes til 5–6 uker, alternativt kan dosen reduseres. Behandlingen bør fortsette til progresjon av sykdom dersom pasienten tåler behandlingen. Hvis behandlingen stoppes, får pasienten recidiv.

For responderende pasienter, er forventet responstid 6–24 måneder. Ved sykdomsprogresjon etter svikt på azacitidin er prognosen dårlig med median overlevelse under 6 måneder

|  |
| --- |
| Anbefaling  Grad A, evidensnivå 1b |

Decitabin kan vurderes ved intoleranse for azacitidin. Det er ikke vist økt overlevelse ved Decitabin ved MDS, og det er derfor ikke godkjent av EMA for denne indikasjonen. I Norge er Decitabin godkjent for pasienter med primær eller sekundær AML som ikke er kandidater for standard induksjonsbehandling. Det er godkjent av FDA for MDS og AML. Små retrospektive studier viser ingen klinisk signifikant effekt av å bytte til decitabin ved svikt på azacitidin (Harel et al. 2015).

Noen små studier tyder på at decitabin (5 eller 10 dagers kur) gir høyere responsrate hos pasienter med TP53-mutasjoner med forbigående utrydding av de muterte cellene (70;314). Det ser imidlertid ut til at det er nærmest tilsvarende effekt med azacitidine (315). Pga. mangel på prospektive randomiserte studier, anbefales ikke det ene hypometylerende medikamentet fremfor det andre ved mutert TP53 (Platzbecker et al. Blood 2019;133:1102.

Dosering: Decitabin 20 mg/m2/dag dag 1–5 hver 28. dag (70)

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefalingsnivå B, evidensnivå IIb |

AML-lignende cytostatika kan vurderes for unge pasienter uten signifikant komorbiditet med prognostiske faktorer som tilsier bedre sjanse for behandlingsrespons (normal LD, leukocytter under 4 x 10^9/l og fravær av cytogenetiske avvik med dårlig prognose). En fordel er raskere remisjon enn ved hypometylerende behandling, men en betydelig andel dør i løpet av den første induksjonskuren. Behandlingen gir ikke forlenget overlevelse. AML-lignende cytostatika er også et alternativ for pasienter uten betydelig komorbiditet, med godt funksjonsnivå med gode prognostiske faktorer som har ikke hatt respons på azacitidin eller hatt progresjon under behandling.

Dette bør ofte gis som forbehandling til yngre høy- /veldig høyrisiko MDS pasienter med høyt blasttall før allo-SCT

Dosering: Induksjonskur som ved AML (se eget kapittel i handlingsprogrammet).

|  |
| --- |
| Anbefaling  Anbefalingsnivå B, evidensnvå IIa |

### Lavdosert kjemoterapi

Bakgrunn

Gode forskningsdata for å anbefale rutinemessig bruk av lav-dosert kjemoterapi mangler, siden ingen data viser en gevinst for overlevelse eller redusert AML-transformasjon, i en uselektert gruppe pasienter. Unntaksvis kan lav-dosert cellegift med melfalan, eller cytarabin, anbefales til enkeltpasienter for å redusere leukocytose og/eller blastandel i benmargen og for å snu cytopeni-utvikling.

#### Melfalan

5 studier med 98 inkluderte pasienter viste at pasienter med høy-risiko MDS eller AML med hypocellulær benmarg, og fravær av ugunstig cytogenetikk, kan oppnå respons på lavdosert melfalan. 51 pasienter i studiene responderte, 31 med komplett respons. CR varer ca. 12 måneder. Melfalan 2 mg tablett gis daglig i maksimalt 8 uker, toksisiteten på kort sikt er mild (316;317;318;319).

Indikasjon: Symptomgivende hypocellulær høy risiko MDS eller MDS/AML med fravær av flere enn to cytogenetiske forandringer eller kromosom 7 forandringer.

Dosering: Melfalan 2 mg daglig fram til respons, maksimalt 8 uker. Ved recidiv kan melfalan behandlingen startes på nytt (i samme dosering) og vil kunne gi ny komplett remisjon, Behandlingsvarigheten vil oftest være kortere enn den første. Det kan ytterligere gjøres et 3. forsøk, men remisjonsperioden pleier å bli kortere for hver gang. Nye cytogenetiske avvik kan utvikles i forløpet.

Recommendation grade B, evidence level IIb.

## Kronisk myelomonocyttleukemi (KMML)

### Innledning

Definisjon

Kronisk myelomonocyttleukemi (KMML) kjennetegnes av persisterende monocytose i perifert blod ≥ 1 x109/L og der monocyttene utgjør ≥ 10 % av leukocyttene (5). KMML har både myeloproliferative og dysplastiske trekk. Se tabell 11.7 for diagnostiske kriterier.

Tabell 11.7 Definisjon av KMML etter WHO 2016 klassifikasjonen (5)

|  |
| --- |
| De 4 første kriteriene må være til stede for å stille diagnosen:   1. Persisterende monocytose i perifert blod (≥1 x109/L) der monocyttene må utgjøre ≥ 10 % av leukocyttene 2. Ikke kriterier for kronisk myelogen leukemi, primær myelofibrose, polycytemia vera eller essensiell trombocytose\* 3. Ikke påvist rearrangement av PDGFRA, PDGFRB eller FGFR1 eller PCM1-JAK2 fusjon ved samtidig eosinofili 4. < 20 % blaster i blod eller beinmarg (Inkluderer myeloblaster, monoblaster og promonocytter) 5. Dysplasi i en eller flere myeloide cellerekker   Punkt 5 kan mangle hvis de 4 andre kriteriene og et av de følgende tilfredsstilles:   * Monocytosen har persistert > 3 måneder og andre årsaker til monocytosen er ekskludert * Det er påvist klonale cytogenetisk eller molekylærgenetiske avvik i hematopoietiske celler\*\* |

\* Myeloproliferative neoplasier (MPN) kan gi monocytose i forløpet og ligne KMML. Tidligere MPN utelukker KMML.

\*\* Påviste mutasjoner i gener ofte assosiert med KMML (f.eks. TET2, SRSF2, ASXL1, SETBP1) kan brukes til å støtte diagnosen KMML, men noen av disse kan forekomme hos eldre uten sykdom slik at de genetiske resultatene må tolkes med forsiktighet.

#### Årsak og forekomst

Insidensen er rundt 1/100 000/år (320).

10 % av tilfellene er terapi-relatert, dvs. sekundær til tidligere cytostatika eller strålebehandling (321). KMML rammer primært eldre > 60 år, og median alder ved diagnosetidspunkt er 73–75 år. Sykdommen er hyppigere hos menn enn hos kvinner med ratio rundt 2:1. Arvelig faktorer som predisponerer for KMML er ikke kjent.

#### Diagnostisk utredning

I WHO 2016 klassifikasjonen er KMML blitt en undergruppe under Myelodysplastiske/​myeloproliferative neoplasier (322)

WHO 2016 klassifikasjonen opprettholder FAB gruppens inndeling fra 1994 om å skille mellom en myelodysplastisk form (MD-KMML) med leukocytt tall < 13 x 109/L og en myeloproliferativ form (MP-KMML) med leukocytt tall ≥ 13 x 109/L (5). Denne inndelingen har klinisk, behandlingsmessig og prognostisk betydning (320) MP-KMML har dårligere prognose (323). Andelen av blaster i perifert blod og benmarg er også av prognostisk betydning, og WHO 2016 klassifikasjonen deler KMML inn i 3 grupper ut fra blastandelen. Se tabell 11.8. Det anbefales å kategorisere KMML i henhold til blastandel og MD/MP-KMML (320).

Tabell 11.8 WHO 2016 KMML subtype basert på blastandel

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| KMML grupper | Blastandel i blod\* | Blastandel i benmarg\* |
| KMML-0 | < 2 % | < 5 % |
| KMML-1 | 2–4 % | 5–9 % |
| KMML-2 | 5–19 % | 10–19 % eller når Auer staver er til stede |

\* Inkluderer myeloblaster, monoblaster og promonocytter

#### Symptomer og kliniske funn

MD-KMML og MP-KMML tenderer til å presentere seg forskjellig klinisk. MD-KMML kjennetegnes av cytopenier, som kan medføre blødningstendens, gjentatte infeksjoner og behov for transfusjoner (324). Pasienter med MP-KMML presenterer seg med leukocytose, og de har ofte forstørret lever og milt, samt konstitusjonelle symptomer som feber, nattesvette, utmattelse og skjelettsmerter (324). Rundt 20 % av KMML pasientene har tidligere, samtidige eller påfølgende autoimmune sykdommer eller udefinerte systemiske inflammatoriske sykdommer (325). Leukemiske hud infiltrater og serøse effusjoner (pleural, perikardiell og peritoneal) kan også forekomme.

KMML er assosiert med systemisk mastocytose. Se derfor etter urtikaria pigmentosa (utslett)

### Diagnostikk ved KMML

Blodprøver: Hb, trombocytter, hvite med differensialtelling, blodutstryk, MCV, LD, haptoglobin, bilirubin, reticulocytter, ASAT, ALAT, ALP, Kreatinin, CRP, Immunglobuliner, serumelektroforese, ANA og lysozym (enzym som forekommer i monocytter, særlig i udifferensierte monocytter).

Differensialdiagnostiske prøver for å utelukke andre årsaker til monocytose (Tbc, sarcoidose, kroniske soppinfeksjoner, subakutte endokarditter, leishmaniasis, SLE o.l.). Tryptase hvis assosiert systemisk mastocytose mistenkes

Flowcytometri av perifert blod er nyttig ved diagnosetidspunktet.

Blodprøver til molekylærpatologisk undersøkelse ved diagnose: BCR-ABL1.

Mutert kit (D816V) hvis systemisk mastocytose mistenkes.

Benmargsprøver ved diagnosetidspunktet: Benmargsaspirat til morfologisk vurdering, flowcytometri og cytogenetisk undersøkelse. PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 og PCM1-JAK2 bør fortrinnsvis tas i benmarg (bedre sensitivitet), men bare hvis eosinofili forekommer. NGS myeloid panel bør gjøres hos alle som er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon. Det bør også gjøres cristabiopsi.

Benmargsaspirat til morfologisk undersøkelse.

KMML karakteriseres av: Monocytose i blod og benmarg. Ofte fins både normale og abnorme monocytter. Abnorme monocytter (ofte mer umodne): De er granulerte, har tettere kromatin og mer uttalte kjerneinnbuktninger, folder og mer grålig cytoplasma enn promonocytter og monoblaster. Monoblastene er store, har rund kjerne. Kjernen har distinkte nukleoler. Cytoplasma kan inneholde vacuoler og fine granula. Promonocyttene har mer irregulære og noe mer foldede kjerner. Disse 3 typer monocyttoide celler (patologiske monocytter, promonocytter og blaster) med ulik modenhetsgrad kan være vanskelige å skille fra hverandre. Dertil kan abnorme monocytter (med granula i cytoplasma) og promonocytter være vanskelige å skille fra dysplastiske hypogranulære myelocytter og promyelocytter. Blaster og promonocytter regnes som blastpopulasjonen ved KMML. I denne sammenheng kan Esterase- (farger monocytter, myeloblaster og monoblaster) og Peroxydase- (Diamin-Benzidin-peroxydase; DAB) fargning (farger kornene i myelocytter/ promyelocytter) være nyttig. Ved klassifiseringen i de ulike KMML gruppene adderes promonocytter og blaster og regnes som blaster (322).

Hvis blaster og promonocytter utgjør 20 %, foreligger AML. Dysplasi i de myeloide rekkene er som beskrevet for MDS.

Flowcytometri

De flowcytometriske avvikene som kan sees i benmargen ved KMML er for en stor del de samme som beskrevet for MDS, men må tolkes i lys av funn av monocytose i blod. I tillegg til påvisning av fenotypiske avvik både i myeloide precursorceller, i monocytt- og granulocytt-linjen kan flowcytometri bidra til vurdering av relativ andel CD34+ celler, promonocytter og monocytter. Avvik på monocyttene ved KMML kan som ved MDS, være økt ekspresjon av CD56, avvikende ekspresjon av CD2 og ofte redusert ekspresjon av HLA-DR, CD64, CD36 m.m. (270). Økt andel klassiske monocytter i blod (CD14+, CD16-) er nylig beskrevet som et typisk trekk ved KMML, og kan med høy sensitivitet og spesifisitet bidra til å skille KMML fra reaktiv monocytose og MDS (326;327).

Cytogenetisk

Abnorme kromosomer påvises i 20–30 %. Hyppigst forekommende er trisomi 8, kromosom 7 defekter (monosomi 7 og del(7q), trisomi 21 og kompleks karyotype.

Som ved MDS er cytogenetikken av vesentlig prognostisk betydning.

Molekylærpatologiske undersøkelser (kan tas i blod):

KML bør utelukkes med RT-PCR/FISH mot BCR-ABL1.

Hvis det er usikkerhet om diagnosen KMML, vil tilstedeværelse av JAK2, CALR eller MPL støtte diagnosen myeloproliferativ neoplasi framfor KMML. Ved eosinofili bør det gjøres undersøkelse m.t.p. tilstedeværelse av kromosom-rearrangement som involverer PDGFRA, PDGFRB og FGFR1 samt PCM1-JAK2 fusjon. Disse prøvene kan tas i blod, men de bør fortrinnsvis tas i benmarg.

NGS myeloid panel: Gjennomsnittlig kan 10–15 somatiske mutasjoner bli funnet i det kodende området for genomet ved KMML. Sammenlignet med AML og MDS er spekteret av mutasjoner ved KMML mer homogent. Ved sekvensering av 20 gener, kan en klonal abnormalitet oppdages hos > 90 % av KMML pasientene. Type og størrelse av mutert klon kan støtte diagnose og si noe prognostisk ved KMML.

Mutasjoner i TET2, SRSF2, ASXL1 er de hyppigst forekommende ved KMML og er alle assosiert med dårlig prognose sammen med SETBP1, RUNX1, N-RAS, CB1 og EZH2 (320).

NGS myeloid panel bør gjøres hos alle pasienter med KMML som er aktuelle for allo-SCT.

* Cristabiopsi: Undersøkelsen er av betydning for vurdering av cellularitet, grad av fibrose, vurdering av dysplastiske/ patologiske megakaryocytter og ev. funn av assosiert systemisk mastocytose (ikke helt sjelden ved KMML).

### Prognose

Prognostiske scoringssystemer

Flere prognostiske scoringssystemer er tatt i bruk. IPSS-R er av begrenset verdi da den ikke kan benyttes for myeloproliferativ KMML. CPSS (CMML-specific Prognostic Scoring System) er et nyttig verktøy som er basert på 558 pasienter, samt validert for 274 pasienter (323) Prognostiske faktorer er inkludert i CPSS: WHO subtype basert på blastandel i perifert blod og benmarg (tabell 11.8), FAB subtype basert på leukocytt tall, KMML-spesifikk cytogenetisk risiko gruppe og transfusjonsavhengighet. Det kan gis 1 poeng per variabel med unntak av høy risiko cytogenetikk som genererer 2 poeng. Se tabell 11.9. CPSS differensierer pasientene inn i 4 risikogrupper: Lav (0 poeng), Intermediær 1 (1 poeng), Intermediær-2 (2–3 poeng) og Høy (4–5 poeng). Gruppene hadde signifikant forskjellig median overlevelse og tid til transformasjon til AML Table 5A (323).

CPSS-Mol er en videreføring av CPSS som også inkluderer 4 molekylære mutasjoner: ASXL1, NRAS, RUNX1 og SETBP1(328). De 4 mutasjonene kombinert med cytogenetisk risiko gruppe i CPSS utgjør variabelen genetisk risiko gruppe (tabell 11.10a), som igjen integreres i en total score sammen med variablene blastandel i benmarg, leukocytt tall og transfusjonsavhengighet. Se tabell 11.10b. Denne modellen identifiserer 4 risikogrupper (Lav, Intermediær 1, Intermediær 2 og Høy) med signifikant forskjellig median overlevelse og tid til transformasjon til AML (tabell 11.11b) (328). I CPSS-Mol ble 48 % av pasientene byttet til en høyere risikogruppe sammenlignet med CPSS. Det ble beregnet at mutasjonene kunne forklare 15–24 % i variabiliteten av klinisk fenotype. Forskjellen mellom median overlevelse og transformasjon til AML ved bruk av CPSS og CPSS-mol fremgår av tabell 11.11a og b. Det anbefales at alle pasienter aktuelle for allo-SCT får utført NGS myeloid panel som inkluderer de 4 mutasjonene som inngår i CPSS-mol score.

Tabell 11.9 CPSS score

(323)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Prognostisk variabel |  | Poeng |  |
|  | 0 | 1 | 2 |
| WHO subtype | KMML-1 | KMML-2 |  |
| Leukocytt tall | < 13 x 109/L | ≥ 13 x 109/L |  |
| Cytogenetikk\* | Lav | Intermediær | Høy |
| Transfusjonsavhengighet\*\* | Nei | Ja |  |

\* Cytogenetisk risiko klassifisering:

Lav: Normal eller isolert tap av kromosom Y.

Intermediær: Andre abnormaliteter.

Høy: Trisomi 8, kompleks karyotype (≥ 3 abnormaliteter) eller kromosom 7 anomalier.

\*\* Definert som minst 1 erytrocytt enhet hver 8. uke over en periode på 4 måneder.

Tabell 11.10a KMML genetisk risiko gruppe score

(328)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | CPSS cytogenetisk risikogruppe\* | ASXL1 | NRAS | RUNX1 | SETBP1 |
| Variabel score |  |  |  |  |  |
| 0 | Lav | Umutert | Umutert | Umutert | Umutert |
| 1 | Intermediær | Mutert | Mutert | – | Mutert |
| 2 | Høy | – | – | Mutert | – |
| Genetisk risikogruppe | Score |  |  |  |  |
| Lav | 0 |  |  |  |  |
| Intermediær-1 | 1 |  |  |  |  |
| Intermediær-2 | 2 |  |  |  |  |
| Høy | ≥ 3 |  |  |  |  |

\* CPSS cytogenetisk risiko gruppe er definert i henhold til tabell 11.9.

Tabell 11.10b CPSS-Mol

(328)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Genetisk risikogruppe\* | Blastandel i BM | Leukocytt tall | Transfusjons-avhengighet\*\* |
| Variabel score |  |  |  |  |
| 0 | Lav | < 5 % | < 13 x 109/L | Nei |
| 1 | Intermediær-1 | ≥ 5 % | ≥ 13 x 109/L | Ja |
| 2 | Intermediær 2 | – | – | – |
| 3 | Høy | – | – | – |
| CPSS-Mol risikogruppe | Score |  |  |  |
| Lav | 0 |  |  |  |
| Intermediær-1 | 1 |  |  |  |
| Intermediær-2 | 2–3 |  |  |  |
| Høy | ≥ 4 |  |  |  |

\* Genetisk risiko gruppe er definert i henhold til tabell 11.10a.

\*\* Definert som minst 1 erytrocytt enhet hver 8. uke over en periode på 4 måneder.

Tabell 11.11a CPSS score relatert til overlevelse og AML utvikling

(323)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Risikogruppe | Score | Overall survival  (median) mnd | AML transformasjon (%) | |
| 2 år | 5 år |
| Lav | 0 | 72 | 7 | 13 |
| Intermediær-1 | 1 | 31 | 14 | 29 |
| Intermediær-2 | 2–3 | 13 | 37 | 60 |
| Høy | 4–5 | 5 | 73 | 73 |

Tabell 11.11b CPSS-mol score relatert til overlevelse og AML utvikling

(323)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Risikogruppe | Score | Overall survival  (median) mnd | AML transformasjon  (4 år) % |
| Lav | 0 | Ikke nådd | 0 |
| Intermediær-1 | 1 | 64 | 3 |
| Intermediær-2 | 2–3 | 37 | 21 |
| Høy | 4–5 | 18 | 48 |

Det kan bemerkes at de prognostiske scoringene for KMML har blitt etablert på pasienter med median alder 70 år. Disse pasientene har gjerne tilleggssykdommer/ plager som kan influere på resultatene. Scoringssystemene bør derfor tolkes med varsomhet hos yngre pasienter.

## Anbefaling for diagnose og prognose av pasienter med KMML

* Alle pasienter bør klassifiseres i henhold til WHO 2016 klassifikasjonen

Alle pasienter bør risiko stratifiseres i henhold til CPSS og alle transplantasjonsaktuelle bør i tillegg stratifiseres etter CPSS-mol

Det innebærer at myeloide mutasjoner bør sjekkes hos alle pasienter som skal stamcelletransplanteres.

* Noen pasienter kan ha assosiert systemisk mastocytose (SM) (SM-AHN-KMML)

### Behandling

Indikasjoner for behandling er feber, vekttap / avmagring, cytopeni, symptomatisk splenomegali og sykdomsprogresjon med økende blast tall. Andre leukemiske manifestasjoner, som gingival hyperplasi, leukemiske infiltrater i huden, lavgradig DIC eller alvorlig DIC-fibrinolyse, kan også være indikasjoner for behandling.

Ulike forhold knyttet både til pasients helsetilstand (bl.a. alder, funksjonsnivå, komorbiditet, kognitiv funksjon og livskvalitet) og forventninger kan påvirke klinisk resultater og bør vurderes ved valg av behandling (320).

Allogen stamcelletransplantasjon representerer det eneste potensielt kurative behandlingsalternativet (329).

KMML-0 uten (eller med kun milde asymptomatiske) cytopenier eller større myeloproliferasjon kan observeres uten behandling. Det er ingen definerte cytopeni nivåer for å starte behandling, men det er vanlig å basere seg på MDS kriterier som hemoglobin <10 g/L, trombocytter < 30 x 109/L eller blødning (320).

I nye guidelines fra EHA 2018 angis det at man kan vurdere kort steroid kur ved KMML-0/1 med alvorlig trombocytopeni og mistanke om immunologisk årsak (320). Ved KMML med assosierte immunologiske symptomer er det også aktuelt å gi steroider.

EPO kan benyttes i henhold til anbefalinger for lavrisiko MDS, men uten samtidig bruk av G-CSF.

Allogen stamcelletransplantasjon representerer det eneste potensielt kurative behandlingsalternativet (329). Vurder transplantasjon ved både KMML-1 og KMML-2.

KMML er generelt en kjemoresistent sykdom og intensiv kjemoterapi er ikke anbefalt med unntak av der det brukes ved KMML-2 som bro til transplantasjon (320).

## Behandling og oppfølging ved KMML – resyme

* Vurder allo-SCT ved KMML-1 og KMML-2 hvis akseptabel komorbiditet. Ingen øvre aldersgrense. Blastandel før transplantasjon bør være < 5 %.
* Behandling i henhold til behandlingsalgoritme, figur 11.1.
* Ved anemi. Transfunder med tanke på livskvalitet. Pasienten bør være medbestemmende med tanke på Hb nivå.
* Jernchelerende behandling ved Ferritin ≥ 1500 eller etter ca. 25 enheter blod hos pasienter med KMML-0 og KMML-1. For transfusjonsavhengige pasienter aktuelle for allo-SCT er jernoverbelastning svært ugunstig, og jernchelering bør derfor starte tidligere.
* Oppfølgning: Regelmessig spesielt for pasienter med KMML-1 som er aktuelle for allo-SCT.

Figur 11.1 Behandlingsalgoritme

### Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) ved KMML

Allo-SCT er fortsatt eneste kurative behandling for KMML, men recidivfrekvensen er bekymringsfull høy. Et hovedspørsmål er hvilke pasienter som vil ha nytte av allo-SCT og når dette skal gjøres. Det foreligger ingen randomiserte studier som kan gi svar på dette. CPSS (328) (tabell 11.9 og 11.11a) ble validert i 209 pasienter av Duong og kolleger i 2015. Det var en forskjell i 5-års sykdomsfri overlevelse (DFS) mellom lav/intermediær-1- og intermediær-2/høy risiko CPSS (26 % mot 14 %) og i overall survival (OS) (44 % mot 18 %), respektivt. Mortalitet ved høyere risiko CPSS var oftere relatert til recidiv enn ved lavere CPSS score. Andre faktorer som signifikant predikerte utkommet var «performance status» (Karnofsky) (bedre hvis >90 %) og graft kilden (bedre ved perifere stamceller). Langtids DFS var 26 % i hele populasjonen, men bare 14 % i Intermediær-2/høy risiko gruppen (330). Dette ble også bekreftet i studie der 209 KMML pasienter fra 2001–2015 fikk utført allo-SCT og ble registrert i Center for International Blood and Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR). Median alder 57 år (23–74). Ved multivariant analyse predikerte Karnofsky status, CPSS score og graft kilde overlevelse. 5 års overlevelse i dette materialet var: for lav/intermediær risiko: 44 % og i intermediær-2/høy risiko 19 (331). I en EBMT retrospektiv studie med 513 KMML pasienter var 4-års NRM 41 %, recidiv frekvens 32 %, recidivfri overlevelse 27 % og overall survival 33 % (332). Den eneste signifikante prognostiske faktor for overlevelse i en multivariant analyse var nærvær av komplett remisjon før oppstart kondisjoneringen (332).

Derfor bør allo-SCT overveies tidlig etter diagnose eller etter oppnådd best mulig remisjon. Intensiv kjemoterapi (AML induksjonskur) gir i høyere grad komplett remisjon enn hypometylerende behandling. Dette resulterer i redusert recidiv frekvens og bedrer DFS, men materialene som viser dette tar ikke nødvendigvis hensyn til de pasientene som ikke får allo-SCT pga. terapi-relatert toxisitet. Verdien av primær induksjonsterapi er derfor ikke klar siden randomiserte studier mangler. To nylige retrospektive studier har demonstrert at pre-allo-SCT terapi med azacitidin for pasienter med KMML kan gi samme utfall etter allo-SCT som forbehandling med AML induksjonskur (311;333). På den annen side er frekvensen av komplett remisjon vesentlig høyere etter AML induksjons (332). AML Induksjonskur kan derfor være beste forbehandling før allo-SCT for utvalgte, medisinsk spreke pasienter med stor tumor byrde.

Behandling med hypometylerende før allo-SCT bør kanskje i det vesentlige gis til pasienter med ikke ubetydelig komorbiditet eller som en «bridge» til allo-SCT i påvente av donor (334). Hypometylerende behandling kan gis hvis pasienten har mutasjon i TET2 og villtype ASXL1 idet responsraten da synes å være bedre. (Bejar et al. Blood 2914:2014:124;).

Somatiske mutasjoner synes å være uavhengige prognostiske faktorer for KMML. CPSS-mol som inkorporerer mutasjonene RUNX, NRAS, ASXL1 og SETBP (konf. tabell 11.10a–b og tabell 11.11) gir prognostisk tilleggsinformasjon (323).

### Indikasjoner for allo-SCT ved KMML

* Pasienter med KMML-1 (CPSS ≥ int. med-1) og KMML-2 uten vesentlig komorbiditet
* CPSS-mol bør inkluderes i den prognostiske vurderingen
* Pasienter med KMML-2 bør forbehandles slik at andel blaster og promonocytter i benmargen er < 5 %
* Donor kilde: Perifere stamceller

|  |
| --- |
| Anbefaling  Grad B, evidensnivå IIb |

#### Azacitidin (AZA)

I Europa er Azacitidin godkjent for MD-KMML-2 (320).

Et singelsenter studie viste overall respons på 39 % på Azacitidin i MD-KMML. Det synes å være bedre respons i MD-KMML sammenlignet med MP-KMML, selv om forskjellen ikke var signifikant (335)-

AZA er forbundet med total respons rate på 30–40 %, med komplett remisjons rate på 15 %. Disse responsene er generelt kortvarige, endrer ikke muterte allel byrder, og overlevelsen etter tap av respons er ofte dårlig (329).

|  |
| --- |
| Anbefaling  Grad A, evidensnivå 1b. |

#### Hydroxurea (HU)

En randomisert studie med HU vs. Etoposide (VP16) viste overlegen respons ved HU (60 % vs. 36 %). Overlevelse i HU armen var 20 måneder sammenlignet med 9 måneder i VP16 armen. Responsene var imidlertid kortvarige (336).

HU anbefales som førstelinjebehandling for eldre pasienter med KMML-0/1 der hovedmålet er å redusere symptomene. Forlenget overlevelse kan ikke forventes. Inget enkelt nivå av leukocytt-tall eller miltstørrelse kan anbefales som det optimale nivået for å introdusere behandling. Beslutningen bør baseres på pasientens symptomer og komorbiditet (320).

Bivirkninger ved HU er mildere enn med AZA. Hvis pasienten ikke responderer på HU eller utvikler sykdomsprogresjon, kan AZA vurderes.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Grad B, evidensnivå IIa |

## Manusforfattere

|  |  |
| --- | --- |
| Ingunn Dybedal, MD, PhD, OUS | Rikshospitalet (leder) |
| Maryan M. Ali, MD | Sykehuset Vestre Viken, Bærum sykehus |
| Astrid, Bergrem MD, PhD | Lovisenberg sykehus |
| Birgitte Eiken, MD | Sykehuset Østfold, Kalnes |
| Randi Hovland, PhD | Haukeland universitetssykehus |
| Hilde Jensvoll, MD, PhD | Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø |
| Astrid Olsnes Kittang MD, PhD | Haukeland universitetssykehus |
| Hedda Lerdal, MD | Sørlandet sykehus, Kristiansand |
| Heidi Lona MD | Akershus universitetssykehus |
| Kari Lenita Falck Moore, MD | Stavanger universitetssykehus |
| Emil Nyquist, MD | Sykehuset i Vestfold, Tønsberg |
| Liv Osnes, MD, PhD, OUS | Rikshospitalet |
| Marit Rinde, MD | Sykehuset i Vestfold, Tønsberg |
| Kristoffer Sand, MD, PhD | Sykehuset Møre og Romsdal, Ålesund |
| Signe Spetalen, MD, PhD, OUS | Radiumhospitalet |
| Anne Marita Vågan, MD | Sykehuset Møre og Romsdal, Ålesund |

# Myeloproliferative neoplasier (MPN)

|  |
| --- |
| Disse retningslinjene følger i hovedsak Nordisk Handlingsprogram  «Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis», som er revidert i 2017 (337). Det er i tillegg gjort modifikasjoner basert på oppdaterte data funnet i litteraturen. WHO har i 2016 revidert en rekke av diagnosekriteriene ved de myeloproliferative neoplasier, og disse nye kriteriene er lagt til grunn her (5).  Diagnostikk   * Den diagnostiske utredningen for MPN krever mutasjonsanalyser * (JAK-2, MPL og calreticulin) og benmargsbiopsi ved ET og PMF, og hemoglobin/hematokrit, serum erytropoietin, JAK2 og benmargsbiopsi ved PV. * MPN skal diagnostiseres i.h.t. WHO kriteriene for MPN (5) * MPN skal risiko stratifiseres før oppstart av behandling.   Behandling  Essensiell Trombocytose –  Høyrisiko pasienter – alder >60 år, tidligere trombose, JAK-2 positiv  Og/eller platetall >1500 x109/L.  Lavrisko pasienter – fravær av høyrisiko faktorer.  Behandlingsmål – Blodplatetallet bør reduseres til < 400 x 109/L.   * Albyl E 75 mg daglig og cytoreduktiv behandling anbefales til høyrisiko pasienter (evidensgrad A) og til lavrisiko pasienter med mikrovaskulære symptomer eller ved kardiovaskulære risikofaktorer eller ved økende leukocytose. * Albyl-E bør ikke gis ved blodplatetall > 1500 x109/L, eller ved >1000 og blødningssymptomer (evidensgrad B) (338) eller til lavrisiko pasienter som er CALR positive (339). * Cytoreduktiv behandling bør gis ved blodplatetall > 1500 x 109/L også hos lavrisiko pasienter (evidensgrad C). * Pasienter < 65 år anbefales interferon-α som første valg, hydroxyurea eller anagrelid som andre valg (evidensgrad A) (340;341). * Pasienter > 65 anbefales hydroxyurea eller interferon-α som første valg (342;343;344;345;346;347), anagrelide som andrevalg (evidensgrad A) (348). * Kombinasjonsbehandling (hydroxyurea-anagrelide, hyrdoxyurea-interferon) kan være aktuell i alle aldersgrupper. * Intermitterende busulfan kan være tredjelinjevalg hos eldre pasienter som er resistent for andre behandling.   Polycytemia vera  Høyrisiko pasienter – tidligere trombose, alder >60 år.  Lav risiko – fravær av høyrisiko faktorer.  Behandlingsmålet er hct < 0,45 samt normalisering av perifere blodverdier.   * Venesectio og Albyl-E 75 mg daglig anbefales hos alle for å holde hematokrit <45 % (evidensgrad A) (349;350). * Adekvat behandling av kardiovaskulære risikofaktorer. * Cytoreduksjon anbefales til høyrisiko pasienter (evidensgrad A). * Ved lavrisiko sykdom bør cytoreduksjon også vurderes ved dårlig toleranse for eller ikke optimal effekt av venesectio, symptomatisk eller progressiv splenomegali, systemiske symptomer (vekttap, nattesvette, kløe, etc) (evidensgrad B) * Pasienter < 65 år anbefales interferon-α som førstevalg, ruxolitinib og hydroxyurea som andrevalg (evidensgrad B) (342;344;351;352;353;354;355;356;357). * Pasienter > 65 år anbefales hydroxyurea eller interferon-α som første valg, ruxolitinib som andre valg (evidence grad A). * Ved resistens /intoleranse mot interferon/Hydroxyurea er ruxolitinib eller kombinasjonsbehandling (hydroxyurea-anagrelide, hydroxyurea- interferon-α) andre valg. Intermitterende busulfan kan evt. anvendes, men gir økt risiko for sekundær AML etter tidligere bruk av hydroxyurea. * Anagrelide har bare effekt på trombocytosen, og kan anvendes på denne indikasjonen, men da oftest i kombinasjon med andre medikamenter.   PREpmf (prefibrotisk myelofibrose)   * Det er ikke holdepunkt for at behandling av prePMF gir forlenget overlevelse. * Pasientene bør risikostratifiseres som ET, og bruk av Albyl-E og cytoreduktiv behandling følger de samme retningslinjene. * Ved overgang til myelofibrose, blir behandlingen som for PMF.   Primær myelofibrose   * Allotransplantasjon er den eneste kurative behandlingen for PMF. * Det er konsensus for å vurdere allotransplantasjon hos ellers transplantable pasienter med PMF hvis leveutsiktene er mindre enn 5 år vurdert ut fra DIPSS eller DIPSS pluss (evidensgrad B). * For ikke transplantable pasienter er behandlingen symptomatisk, og må ta utgangspunkt i de aktuelle kliniske problemer.   Behandling av splenomegali og konstitusjonelle symptomer og/eller kontroll av trombocytose / leukocytose:   * Interferon-α anbefales som førstelinjebehandling hos yngre pasienter som ikke er umiddelbare kandidater for transplantasjon. Pasienten bør være i den tidlige hyperproliferative fase av sykdommen uten avansert fibrose (evidensgrad C) * Hydroxyurea er første valg hos eldre pasienter over 75 som ikke er transplantasjonskandidater ved symptomatisk splenomegali, konstitusjonelle symptomer, og for å kontrollere trombocytose og leukocytose (evidensgrad B). * Som for ET og PV anbefales det tilbakeholdenhet ved bruk av hydroxyurea hos pasienter < 65 år (evidensgrad C). * Ruxolitinib kan vurderes ved symptomatisk splenomegali eller konstitusjonelle symptomer hos pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av konvensjonell behandling med hydroxyurea eller interferon (evidensgrad A). * Anagrelide kan brukes ved symptomatisk trombocytose og intoleranse for andre konvensjonelle cytoreduktive medikamenter (evidensgrad A).   Behandling av anemi:   * Erythropoietin anbefales som førstelinjebehandling ved anemi (ca 25–50 % oppnår effekt, lavest andel hos transfusjonstrengende pasienter og høyest hos eldre pasienter samt hos de med s-erythropoietin < 250. (evidensgrad C) (358;359;360). * Danazol (± prednisolon), anbefales som alternativ førstelinjebehandling ved anemi (ca 2/3 oppnår respons) (evidensgrad C). * Prednisolon anbefales ved Coombs positiv hemolytisk anemi (evidensgrad B). * Lavdose thalidomide/lenalidomid + Prednisolon anbefales ved manglende effekt av erytropoietin eller danazol (respons hos ca ¼–1/3) (evidensgrad C). |

## Introduksjon

De myeloproliferative neoplasiene (MPN) polycytemia vera (PV), essensiell trombocytose (ET), prefibrotisk myelofibrose (prePMF) og primær myelofibrose (PMF) er klonale sykdommer som oppstår i en pluripotent hematopoietisk stamcelle, og gir en uregulert økning i antallet erytrocytter, leukocytter eller blodplater, alene eller i kombinasjon.

Beinmargsfunnet og fenotypen domineres av den involverte stamcelle og tilhørende cellelinje (erytropoiese, megakaryocytopoiese).

Det er økt frekvens av arteriell og venøs trombose, og på sikt utvikling av beinmargsfibrose, splenomegali, ekstramedullær hematopoiese og transformasjon til akutt myelogen leukemi, men med stor variasjon mellom de 3 variantene.

Ved disse sykdommene er det funnet en rekke gjensidig ekskluderende mutasjoner: mutasjoner i Janus kinase 2 genet (JAK2 V617F; JAK2 exon 12), mutasjoner i calreticulin genet (CALR), og i myeloproliferativ leukemia virus oncogen (MPL). Ved PV er det påvist JAK2 V617F mutasjon hos > 95 % av pasienter, og mutasjon i JAK2 exon 12 hos ca 3 %. Ved ET finnes JAK2 V617F mutasjonen hos ca 65 %, CALR mutasjon hos 15–25 %, og MPL mutasjon hos ca 4–5 %. Ved PMF finnes JAK2 V617F mutasjonen hos 65 %, CALR mutasjon hos ca 25–35 %, og MPL mutasjon hos ca 10 %. Funnet av disse mutasjonene har gitt bedre forståelse for de overlappende kliniske trekk ved disse 3 sykdommene (361).

\* Ved fravær av en av overnevnte mutasjonene, dersom man har mulighet, kan undersøkelse på en av de hyppigste ledsagende mutasjonene (f.eks. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) være til hjelp i å avklare om det foreligger en klonal sykdom.

## Diagnostiske kriterier (5)

Essensiell trombocytemi i.h.t. WHO 2016

I WHO 2016 har man inkludert mutasjonene CALR og MPL i hovedkriteriene, satt opp et bikriterium og gjort en tydeligere distinksjon mellom ET og prefibrotisk myelofibose basert på morfologiske benmargskriterier (5).

### Hovedkriterier

Vedvarende blodplatetall > 450 x 109/L

1. Beinmargsbiopsi funn (obligatorisk, for å kunne skille mellom ET og prefibrotisk myelofibrose) med overveiende proliferasjon av megakaryocytter med økt antall forstørrede, modne megakaryocytter med hypersegmenterte kjerner. Ingen vesentlig økning eller venstreforskyvning av granulopoiese eller erytropoiese, og veldig sjelden mindre økning i retikulære fibre, ikke høyere enn europeisk MF grad 1 (fibrosen graderes 0–3).
2. Tilfredsstiller ikke WHO kriteriene for BCR-ABL1+ KML, PV, PMF, MDS eller andre myeloide neoplasier.
3. Tilstedeværelse av JAK2, CALR eller MPL mutasjonen.

### Bikriterium

1. Ingen holdepunkt for reaktiv trombocytose eller tilstedeværelse av en klonal markør\*.

Diagnosen krever at alle 4 hovedkriteriene må oppfylles, eller de første tre hovedkriteriene og bikriteriet.

Polycytemia vera i.h.t. WHO 2016

Polycytemia vera har sannsynligvis vært underdiagnostisert tidligere p.g.a. høye Hb/Hct krav i.h.t. WHO 2008. I WHO 2016 ble disse kravene senket, og benmargsbiopsi-kriteriet ble oppgradert fra bikriterium til hovedkriterium.

### Hovedkriterier

1. Hemoglobin > 16,5 g/dL hos menn eller > 16,0 g/dL hos kvinner,
2. eller Hct > 49 % hos menn eller Hct > 48 % hos kvinner, eller forhøyet rød celle masse > 25 % over gjennomsnittlig normalverdi (denne undersøkelsen gjøres svært sjelden).
3. Beinmargsbiopsi\* som viser hypercellularitet i forhold til alder og med trilineær proliferasjon (panmyelose) inkludert framtredende erytroid-, granulocytt- og megakaryocytt-proliferasjon med pleomorfe, modne megakaryocytter.
4. Påvisning av JAK2V617F eller JAK2 exon 12 mutasjon.

### Bikriterium

1. Subnormalt serum EPO nivå.

Diagnosen krever tilstedeværelse av enten alle tre hovedkriterier, eller to første hovedkriteriene og bikriteriet.

\* Beinmargsbiopsi kriteriet er ikke nødvendig i tilfeller med vedvarende absolutt erytrocytose: hemoglobin >18.5 g/dL hos menn (hematokrit 55.5 %) eller >16.5 g/dL hos kvinner (hematokrit 49.5 %) hvis hovedkriterium 3 og bikriteriet er oppfylt. Benmargsbiopsi er viktig å gjennomføre dersom hovedkriterium 3 er fraværende, men bikriteriet er tilstede.

Prefibrotisk/tidlig primær myelofibrose (prePMF) i.h.t. WHO 2016

Primær myelofibrose deles i prefibrotisk og fibrotisk PMF.

I WHO 2016 klassifikasjonen er det satt opp tydeligere kriterier for prefibrotisk myelofibrose enn det var i WHO klassifikasjonen fra 2008, vesentlig for lettere å kunne skille denne fra essensiell trombocytemi.

## Prefibrotisk myelofibrose

### Hovedkriterier

1. Beinmargsbiopsi viser megakaryocytt proliferasjon og atypi, uten retikulin fibrose > europeisk MF grad 1 (fibrosen graderes 0–3), ledsaget av økt alders-justert benmargs cellularitet, granulocytt proliferasjon og ofte redusert erytropoiese.
2. Tilfredsstiller ikke WHO kriteriene for BCR-ABL1+ KML, PV, ET, MDS, eller andre myeloide neoplasier.
3. Tilstedeværelse av JAK2, CALR or MPL mutasjon eller ved fravær av disse mutasjonene, tilstedeværelse av en annen klonal markør \* eller fravær av mindre reaktiv retikulin fibrose i benmargen\*\*.

### Bikriterier

Tilstedeværelse av minst en av de følgende, bekreftet i minst to påfølgende undersøkelser:

1. Anemi som ikke er betinget i annen sykdom
2. Leukocytose ≥ 11 x 109/L
3. Palpabel splenomegali
4. LDH økning til over øvre normalgrense for angjeldende laboratorium

Diagnosen prefibrotisk myelofibrose krever at alle tre hovedkriteriene er til stede, og minst ett bikriterium.

\* ved fravær av en av hovedmutasjonene, hvis mulig kan undersøkelse på en av de hyppigste ledsagende mutasjonene (f.eks. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) være til hjelp i å avklare om det foreligger en klonal sykdom

\*\* mindre (grad 1) retikulin fibrose sekundær til infeksjon, autoimmun sykdom eller annen kronisk inflammatorisk tilstand, hårcelle leukemi, eller annen lymfoid neoplasi, metastatisk malignitet eller toksisk (kronisk) myelopati.

## Fibrotisk primær myelofibrose i.h.t WHO 2016 (5)

Hovedkriterier

1. Beinmargsbiopsi som viser megakaryocyttproliferasjon og atypi ledsaget av enten retikulin og/eller kollagen fibrose europeisk grad 2 eller 3 (fibrosen graderes 0–3).
2. Tilfredsstiller ikke WHO kriteriene for ET, PV, BCR-ABL1+ KML, MDS, eller andre myeloide neoplasier.
3. Påvisning av JAK2V617F, CALR eller MPL mutasjon eller i fravær av disse mutasjonene, tilstedeværelse av en annen klonal markør\* eller fravær av reaktiv fibrose\*\*.

### Bikriterier

1. Anemi som ikke er betinget i annen sykdom
2. Leukocytose ≥ 11 x 109/L
3. Palpabel splenomegali
4. Serum LD økning over øvre normalgrense for angjeldende laboratorium
5. Leukoerytoblastose

Diagnosen krever at 3 hovedkriteriene oppfylles, og minst ett bikriterium.

\* Ved fravær av en av de tre hovedmutasjonene, kan undersøkelse (hvis mulig) på en av de hyppigste ledsagende mutasjonene (f.eks. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) være til hjelp i å avklare om det foreligger en klonal sykdom.

\*\* Benmargsfibrose sekundær til infeksjon, autoimmun sykdom eller annen kronisk inflammatorisk tilstand, hårcelle leukemi eller annen lymfoid malignitet, metastatisk malignitet eller toksisk (kronisk) myelopati.

## Risikoklassifisering og behandlingsanbefalinger

Risikoklassifisering og behandlingsmål ved ET

Risikoklassifiseringen ved ET tar først og fremst utgangspunkt i risikoen for trombotiske og blødnings komplikasjoner.

Høyrisiko gruppe: Alder > 60 år, tidligere arteriell eller venøs trombose, JAK-2 positiv, blodplatetall > 1500 x 109/L eller tidligere ET relatert blødning.

Lavrisiko gruppe: uten høyrisikokriterier (362;363;364).

Behandlingsmålet er å redusere disse komplikasjoner og å minimalisere risikoen for senere overgang i akutt leukemi og post-ET myelofibrose, samt å redusere symptomene.

|  |
| --- |
| * Blodplatetallet bør reduseres til under 400 x 109/L. * Albyl E 75 mg daglig anbefales til høyrisiko ET pasienter, til lavrisiko ET pasienter med mikrovaskulære symptomer eller ved kardiovaskulære risikofaktorer. Det bør ikke gis ved blodplatetall > 1500 x109/L (eller >1000 og blødningssymptomer) eller andre kontraindikasjoner mot salicylat (evidensgrad B). Bør heller ikke gis til lavrisk pasienter som er CALR positiv pga økt risiko for blødning (339). * Cytoreduktiv behandling bør gis til alle høyrisiko pasienter (evidensgrad A) og ved blodplatetall > 1500 x 109/L (evidensgrad D). * Man kan vurdere cytoreduktiv behandling ved lavrisiko ET hvor det er risikoøkende faktorer som JAK2V617F mutasjon, kardiovaskulære risikofaktorer, og leukocytose (særlig hvis økende). Cytoreduktiv behandling kan også vurderes ved mikrovaskulære komplikasjoner. * Hydroxyurea (HU) er det best dokumenterte behandlingsvalg ved ET (evidensgrad A), men det er påvist non-inferiority mot anagrelide i fase 3 studie (340). Det er også vist økt risiko for blødning, arteriell trombose og utvikling av myelofibrose men lavere risiko for venøs trombose sml med HU i en annen observasjonstudie på 3649 høy risk ET pasienter (EXELs study). Det er ikke funnet noen sikker økt risiko for sekundær AML ved bruk av Hydroxyurea alene, men derimot mulig økt risiko for ulike type hudkreft. Det anbefales derfor tilbakeholdenhet ved bruk av hydroxyurea hos pasienter < 65 år (evidensgrad D). * HU må ikke brukes ved graviditet eller om graviditet planlegges. * Hos pasienter < 65 år anbefales derfor interferon-α som første valg, anagrelid og hydroxyurea som andre valg. * Hos pasienter i aldersgruppen >65 år anbefales enten hydroxyurea eller interferon-α som første valg. Anagrelide som andrevalg. * Kombinasjonsbehandling (hydroxyurea-anagrelide, hyrdoxyurea-interferon) kan være aktuell i alle aldersgrupper * Tredjelinje valg intermitterende busulfan kan være aktuelt hos eldre pasienter som er resistent mot andre behandlinger. |

## Risikoklassifisering og behandling ved PV

Risikoklassifiseringen ved PV tar som for ET først og fremst utgangspunkt i risikoen for trombotiske og blødnings komplikasjoner.

Høyrisikogruppe: Alder >60 år og/eller tidligere trombose eller PV relatert blødning, og/eller blodplatetall > 1500 x 109/L. PV pasienter med isolert erytrocytose (dvs normale leuko- og trombocyttall) kan initialt behandles med venesectio alenenntil det tilkommer leukocytose eller trombocytose.

Lavrisikogruppe: Alder <60 år uten disse faktorer og uten kardiovaskulære risikofaktorer (362;365;366).

Behandlingsmålet er å redusere risikoen for disse komplikasjoner, redusere symptomer, og å minimalisere risikoen for senere overgang i akutt leukemi og post-PV myelofibrose.

|  |
| --- |
| Behandlingsmålet er normalisering av perifere verdier.   * Venesectio anbefales for å holde hematokrit < 45 % (evidensgrad A). * Albyl-E 75 mg daglig med mindre det foreligger kontraindikasjoner (evidensgrad A). * Adekvat behandling av kardiovaskulære risikofaktorer. * I tillegg til venesectio, bør cytoreduksjon gis til høyrisk pasienter, uavhengig av blodplatetall, og ved blodplatetall > 1500 x 109/L for å unngå blødning og trombose (evidensgrad C). * Cytoreduksjon bør vurderes hos lavrisikosykdom ved dårlig toleranse for venesectio, symptomatisk eller progressiv splenomegali, systemiske symptomer (vekttap, nattesvette, kløe, etc) (evidensgrad D). * Hydroxyurea er det best dokumenterte behandlingsvalg ved PV (evidensgrad A). Som for ET anbefales det tilbakeholdenhet ved bruk av HU hos pasienter <65 år (evidensgrad D). * Hos pasienter <65 år anbefales derfor interferon-α som førstelinje behandling og ruxolitinib eller HU som andrelinje behandling. (evidensgrad B). * Hos pasienter i aldersgruppen > 65 år anbefales hydroxyurea eller interferon-α som førstevalg, ruxolitinib som andrevalg. * Kombinasjons behandling (hydroxyurea-anagrelide, hydroxyurea- interferon-α, interferon- α + anagrelide) er aktuelt hos alle pasient gruppe. Intermitterende busulfan kan anvendes, men gir økt risiko for sekundær AML etter tidligere hydroxyurea behandling. * Anagrelide har bare effekt på trombocytosen, og kan anvendes på denne indikasjonen, men da oftest i kombinasjon med andre medikamenter. |

## PREpmf (prefibrotisk myelofibrose)

* Det er ikke holdepunkt for at behandling av prePMF gir forlenget overlevelse.
* Pasientene bør risikostratifiseres som ET, og bruk av Albyl-E og cytoreduktiv behandling følger de samme retningslinjene.
* Ved overgang til myelofibrose, blir behandlingen som for PMF.

### Risikoklassifisering og behandling ved primær myelofibrose (PMF)

Forventet overlevelse ved myelofibrose er adskillig kortere enn ved essensiell trombocytose og poycytemia vera, og risikoklassifiseringen ved myelofibrose er derfor først og fremst relatert til overlevelse/risiko for død av sykdommen.

Den eneste livsforlengende og mulige kurative behandlingen er allogen stamcelletrans­plan­tasjon, og der hvor den muligheten ikke foreligger, er behandlingen symptomrettet og palliativ, og må ta utgangspunkt i de aktuelle kliniske problemer (361;362;367;368;369).

Det er flere prognostiske scoringssystemer. De mest vanlige er IPSS (ved diagnose) og DIPSS og DIPSS pluss, som begge kan brukes under hele sykdomsforløpet.

Tabell 12.1 Prognostiske scoringssystemer

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Skårings­system | Anvend­barhet | Prognostiske faktorer | Risikoskår | Risikoskår og median overlevelse (MO) (måneder) |
| IPSS (370) | Ved diagnose | Alder >65 år | 1 | Lav risiko (skår 0), MO 135  Intermediær-1 risiko (skår 1), MO 95  Intermediær-2 risiko (skår 2), MO 48  Høyrisiko (skår ≥3), MO 27 |
| Anemi (Hb<10 g/dL) | 1 |
| Leukocytter > 25x109/L | 1 |
| Blaster i blod ≥ 1 % | 1 |
| Konstitusjonelle  Symptomer (feber, nattesvette, vekttap) | 1 |
| DIPSS (371) | Under hele sykdoms­forløpet | Alder > 65 år | 1 | Lav risiko (skår 0), MS ikke nådd  Intermediær-1 risiko (skår 1–2), MO 170  Intermediær-2 risiko (skår 3–4), MO 48  Høyrisiko (skår 5–6), MO 18 |
| Anemi (Hb<10 g/dL) | 2 |
| Leukocytter >25x109/L | 1 |
| Blaster i blod ≥1 % | 1 |
| Konstitusjonelle  Symptomer | 1 |
| DIPSS pluss\* (372) | Under hele sykdoms­forløpet | DIPSS lav risiko | 0 | Lavrisiko (skår 0), MO 185  Intermediær-1 risiko (skår 1), MO 78  Intermediær-2 risiko (skår 2–3), MO 35  Høyrisiko (skår ≥4), MO 16 |
| DIPSS intermediær-1 | 1 |
| DIPSS intermediær-2 | 2 |
| DIPSS høyrisiko | 3 |
| Transfusjons­avhengighet | 1 |
| Ugunstig cytogenetikk\*\* | 1 |
| Trombocytter  < 100x109/L | 1 |

\* Kalkuler først DIPSS skår, og legg deretter til skår for transfusjonsavhengighet, cytogenetikk og trombocytopeni for å kalkulere endelig DIPSS pluss skår.

\*\* Prognostisk ugunstige karyotyper er kompleks karyotype eller ett eller to avvik som inkluderer +8,  
 -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), eller 11q23 rearrangering.

Disse scoringsystemene er viktige for planlegging av behandlingen, spesielt der hvor allogen stamcelle-transplantasjon kan være aktuell behandling.

Det er undergrupper av myelofibrose med alvorligere prognose knyttet til forskjellige genmutasjoner (ASXL1, EZH2, SRSF2 or IDH1/2), uavhengig av DIPSS og DIPSSpluss skår. Undersøkelse på disse mutasjonene gjøres ikke rutinemessig, men kan bli aktuelt i fremtiden da de vil bli viktige faktorer i risikoklassifisering og behandlingsstrategi for selekterte pasienter (373).

Det er for øyeblikket ikke avklart hvordan de prognostiske scoringsystemene kan brukes ved myelofibrotisk transformasjon av ET og PV, men det anbefales å vurdere og behandle disse transformasjonene på samme vis som de novo PMF.

|  |
| --- |
| Behandlingsvalg ved PMF   * Allotransplantasjon: Det er konsensus for å vurdere allotransplantasjon hos ellers transplantable pasienter med PMF hvis leveutsiktene er mindre enn 5 år (evidensgrad B) vurdert ut fra DIPSS eller DIPSS pluss. * For transplantable pasienter må DIPSS (pluss) vurderes jevnlig mtp progresjon og nødvendigheten av å henvise til transplantasjon. * For ikke transplantable pasienter er behandlingen symptomatisk, og må ta utgangspunkt i de aktuelle kliniske problemer. * Behandling av splenomegali og konstitusjonelle symptomer og/eller kontroll av trombocytose/leukocytose * Hydroxyurea og interferon er første valg hos eldre pasienter som ikke er transplantasjonskandidater, og kan brukes ved symptomatisk splenomegali og konstitusjonelle symptomer, og for å kontrollere trombocytose og leukocytose (evidensgrad B). * Som for ET og PV anbefales det tilbakeholdenhet ved bruk av hydroxyurea hos pasienter <65 år (evidensgrad D). * Interferon-α anbefales som førstelinjebehandling hos yngre pasienter som ikke er umiddelbare kandidater for transplantasjon. Pasienten bør være i den tidlige hyperproliferative fase av sykdommen uten avansert fibrose. * Jakavi (Ruxolitinib) kan vurderes ved symptomatisk splenomegali eller konstitusjonelle symptomer hos pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av konvensjonell behandling med hydroxyurea eller interferon (evidensgrad A). * Alternativ cytostatikabehandling kan ha effekt ved hydroxyurearesistens, f.eks. cladribin. * Anagrelide kan brukes ved symptomatisk trombocytose og intoleranse for andre konvensjonelle cytoreduktive medikamenter. * Strålebehandling av milt kan gi symptomatisk bedring, med effekten varer kun 3–6 måneder. Strålebehandling kan anvendes mot symptomgivende ekstramedullær hematopoiese. * Splenectomi er indisert ved symptomatisk portal hypertensjon, medikament- refraktær betydelig splenomegali, og etablert transfusjonstrengende anemi, men har en perioperativ mortalitet på over 10 %, og komplikasjoner oppstår hos ca 50 %. |

|  |
| --- |
| Behandling av anemi   * Erythropoietin anbefales som førstelinjebehandling (ca 25–50 % oppnår effekt, lavest hos transfusjonstrengende pasienter og høyest hos eldre pasienter og hos de med s-erythropoietin < 250. (evidensgrad C) (358;359;360). * Danazol (± prednison), anbefales som alternativ førstelinjebehandling (ca 2/3 oppnår respons) (evidensgrad B (374;375;376)). * Prednisolon anbefales ved Coombs positiv hemolytisk anemi (evidensgrad B). * Lavdose thalidomide/lenalidomid + Prednisolon anbefales ved manglende effekt av erytropoietin eller danazol (respons hos ca ¼–1/3) (evidensgrad C). * Effekten er forbigående og varierer mellom 1–2 år uansett valg av medikament. |

## Gjennomføring av behandling

Hydroxyurea

Hydroxyurea er et ikke-alkylerende, uspesifikt myelosuppressivt medikament. Startdosen er 0,5 g 1–2 ganger daglig. Hos eldre anbefales startdosen 0,5 mg x 1. Det bør i starten foretas ukentlige tellinger av blodplater og eventuell doseøkning for å oppnå et stabilt blodplatetall i området 200–400 x 109/L. Hydroxyurea behovet ligger ofte på 10–14 tabletter à 0,5 g per uke. Hos eldre pasienter over 70 år kan man komme til målet med lavere ukedoser. Hvis det oppstår cytopeni, må dosen reduseres slik at antallet nøytrofile granulocytter ikke blir lavere enn 1,0–1,5 x 109/L. I noen tilfeller blir nøytropenien dosebegrensende, men om man likevel klarer å oppnå et blodplatetall på < 600 x 109/L, kan dette i noen tilfeller ansees tilfredsstillende. Hydroxyurea må gis daglig og kontinuerlig. Ved avbrudd i behandlingen stiger blodplatetallet i løpet av 1–2 uker. Det kan etter seponering komme en betydelig stigning av blodplatetallet og økt tromboserisiko.

Hudsår, aktinisk keratinose og plateepitel forandringer er vanlig. Feber er uvanlig, men kan være uttalt. Observasjonstudie viser mulig økt risiko for ulike type hudkreft. Hos noen kan blodplatetallet fluktuere dramatisk ved hydroxyurea behandling, og nødvendiggjøre seponering og alternativ behandling.

Hydroxyurea må ikke brukes under graviditet eller hvor graviditet planlegges, og bør seponeres minst 3 måneder før planlagt graviditet både hos kvinner og menn.

Utvikling av JAK hemmere har gitt behov for standardiserte kriterier for klinisk-hematologisk respons og for resistens/intoleranse ved bruk av hydroxyurea ved PV, for å ha ensartede kriterier til bruk ved kliniske studier. Ekspertgrupper nedsatt av European Leukemia Net (ELN) har derfor kommet med forslag både til responskriterier, og kriterier for resistens / intoleranse mot hydroxyurea.

Kriteriene for komplett respons er (377):

1. Hematokrit < 45 % uten venesectio og
2. Platetall < 400 x 109/L og
3. Leukocytt tall < 10 x 109/L og
4. Normal miltstørrelse ved billedddiagnostikk og
5. Ingen sykdomsrelaterte symptomer.

Kriteriene for resistens/intoleranse er (377):

1. Behov for venesectio for å holde hematokrit < 45 % etter 3 måneder med minst 2 g/dag av hydroxurea, eller
2. Ukontrollert myeloproliferasjon, dvs. platetall >400 x 109/L OG leukocytt tall >10 x 109/L etter 3 måneder med minst 2 g/dag av hydroxyurea, eller
3. Manglende reduksjon av massiv splenomegali med mer enn 50 % bedømt ved palpasjon, eller manglende fullstendig symptomfrihet relatert til splenomegali, etter 3 måneder med minst 2 g/dag av hydroxyurea, eller
4. Absolut neutrofil tall <1 x 109/L eller platetall <100 x 109/L eller hemoglobin <10 g/dL ved den laveste dosen hydroxyurea som trengs for å oppnå en komplett eller partiell klinisk- hematologisk respons, eller
5. Utvikling av leggsår eller andre uakseptable hydroxyurea-relaterte ikke-hematologisk bivirkninger, slik som mucokutane manifestasjoner, gastrointestinale symptomer, pneumonitt eller feber, uavhengig av dose.

Det må bemerkes at begge disse definisjoner er basert på ekspert-konsensus, og er ikke evidensbaserte. Verken respons eller resistenskriteriene må derfor brukes ukritisk til å skifte pasienter over fra en behandling til den neste. For eksempel vil ikke periodevis behov for venesectio være grunnlag for å bytte ut hydroxyurea med annen medikasjon, hvis pasienten ellers er velregulert.

### Interferon

Interferon supprimerer vekst av multipotente hematopoietiske progenitor celler. Flere ikke randomisert studier har vist vedvarende effekt og god toleranse for medikamentet i tillegg til molekylær responsen som kan gi håp om å kunne påvirke sykdomsforløpet.

Pegylert interferon kan doseres en gang per uke eller annen hver uke.

Startdosen for pegylert interferon alfa-2a (Pegasys®) er 45 μg subcutant en gang per uke, med doseeskalering med noen ukers intervall til 135 μg og eventuelt 180 μg /uke hvis man ikke får tilstrekkelig hematologisk effekt. De fleste pasientene responderer på en dose mellom 90 og 135 μg per uke.

Startdosen for pegylert interferon alfa-2b (PegIntron®) er 0,5 μg/kg subcutant en gang per uke. Hvis platetallet ikke faller til under 400 i løpet noen uker, kan dosen økes og eventuelt dobles. Ved tilstrekkelig oppnådd effekt, reduseres dosen til det laveste nivå som holder platetallet under behandlingsmålet, oftest under 400 x 109/L. De fleste responderer på en dose mellom 0,5 og 0,75 μg/kg.

Hvis cytoreduktiv behandling er indisert under graviditet eller når graviditet planlegges, er det interferon man kan bruke, men det anbefales ikke brukt under amming.

Tretthet og humørforandringer er de mest vanlige bivirkninger men er forbigående. Myalgi og aktivering av eksisterende eller latent autoimmun sykdom, inkludert hypo- og hyperthyreose, er ikke uvanlig. Leverenzymer og thyroideaverdier bør monitoreres under behandingen.

### Anagrelid (Xagrid®)

Anagrelid har en selektiv effekt på megakaryocytter og reduserer trombocyttnivået like effektivt som hydroxyurea. Anagrelid kapsler er på 0,5 mg, og startdosen er 0,5 mg to ganger daglig. Det bør gjøres tellinger to ganger ukentlig de første uker, idet blodplatetallet kan falle meget raskt. Dosen kan økes etter 1–2 uker om blodplatetallet ikke faller. Ukentlig doseøkning må ikke være >0,5 mg/dag, oftest vil mindre doseøkninger være mest gunstig for ikke å få for raske blodplatefall. Gjennomsnittlig dose for å oppnå tilfredsstillende blodplatenivå er 2–2,5 mg daglig fordelt på to doser. Maksimaldosen bør ikke overstige 3 mg i en enkelt dose. De fleste tolererer dosering to ganger daglig, men dosering 3–4 ganger daglig kan være nødvendig hos dem som har mye bivirkninger (hjertebank, hodepine). Det er ikke alle som responderer på anagrelid. Kombinasjonen Anagrelid og Albyl E bør brukes med en viss forsiktighet pga noe økt risiko for blødning.

Palpitasjoner og tachycardi er de mest vanlige bivirkningene og kan behandles med en liten dose betablokker. Noen får diare (obs: inneholder lactose); loperamid kan eventuelt brukes. Bivirkningene er vanligst de første ukene av behandlingen. Anagrelid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere hjertesvikt eller arytmier. Coronarsykdom er ikke kontraindikasjon mot anagrelid.

Anagrelid må ikke brukes under graviditet eller hvor graviditet planlegges, fordi det ikke finnes data om eventuell effekt på fosteret.

### Ruxolitinib (Jakavi®)

Jakavi er første godkjente Janus kinase hemmer (JAK 1 og 2 kinasehemmer). Ved myelofibrose er startdosen 20 mg 2 ganger daglig ved blodplatetall >200 x 109/L, 15 mg 2 ganger daglig ved blodplatetall 100–200 x 109/L, og høyeste anbefalte startdose er 5 mg 2 ganger daglig ved blodplatetall 50 – <100 x 109/L. Pasienter med trombocytopeni bør titreres med forsiktighet.

Ved hydroxyurea- resistent polycytemia vera er startdosen 10 mg x 2, og doseendring avhengig av toleranse og effekt.

De vanligste bivirkningene er trombocytopeni og anemi, og det er nødvendig med regel­messige hematologiske tellinger. Eventuell seponering bør skje langsomt over et par uker pga enkelte rapporter om rebound effekt med sterkt symptomatisk sykdom.

## Graviditet ved MPN

Myeloproliferative neoplasier øker risikoen for komplikasjoner i graviditeten, slik som tidlig abort, abruptio placenta, pre-eklampsi, og intrauterin vekstretardasjon. Abortrisikoen ved ET er 3–4 ganger høyere enn i befolkningen ellers. Det er økt risiko for venøs trombose, særlig post partum, og risikoen er høyere ved tidligere trombose.

Det foreligger kun begrenset informasjon i litteraturen om behandlingen av disse sykdommene i graviditeten.

I nyere internasjonale retningslinjer skilles mellom høyrisiko graviditet (tidligere venøs eller arteriell trombose, tidligere MPN relatert blødning, tidligere MPN relatert svangerskapskomplikasjon slik som uforklart første trimester abort, intrauterin vekstretardasjon, intrauterin død eller dødfødsel, alvorlig pre-eklampsi, abruptio placenta, betydelig blødning pre- eller postpartum, og betydelig trombocytose (>1000–1500 x 109/L), og lavrisiko graviditet uten disse karakteristika.

Ved lavrisiko graviditet anbefales det at hematokrit holdes under 45 % (ved PV), bruk av lavdose acetylsalicylsyre 75 mg daglig fra graviditeten er konstatert, og profylaktisk lavmolekylært heparin i 6–8 uker etter partus. Acetylsalicylsyre bør seponeres 1–2 uker før forventet fødsel, erstattes med lavmolekylært heparin, og gjenopptas etter partus.

Ved høyrisiko graviditet anbefales det samme grunnleggende behandlingsopplegget. Ved tidligere trombose eller alvorlig svangerskapskomplikasjon bør man i tillegg vurdere lavmolekylært heparin gjennom hele graviditeten, men slutte med acetylsalicylsyre om det blir blødningskomplikasjoner. Hvis blodplatetallet blir høyere enn 1500 x 109/L, bør man vurdere interferon-α. Hvis det tidligere har forekommet alvorlig blødning, bør man unngå salicylat og bruke interferon-α for å redusere trombocyttallet (378). Interferon er kontraindisert ved amming, vesentlig pga manglende sikkerhetsdata.

Det er viktig at det er et nært samarbeid mellom hematolog og gynekolog ved i behandlingen av gravide med MPN. Det er indisert med hyppig UL inkludert doppler us av arteria uterina for å kunne påvise vekstretardasjon eller redusert placentasirkulasjon, og derved behov for å oppgradere behandlingen.

For utfyllende opplysninger, se hovedprogrammet [www.nmpn.org](http://www.nmpn.org).

## Trombotiske komplikasjoner ved MPN

MPN pasienter har forhøyet risiko for både tromboemboliske hendelser og blødning. Det er derfor viktig å screene for og behandle risikofaktorer for vaskulære hendelser, slik som røking, hypertensjon, hyperlipidemi og diabetes mellitus hos alle pasienter med MPN.

Akutt arteriell trombose bør behandles som hos pasienter uten MPN i tillegg til rask reduksjon av hematokrit (ved PV) og forhøyet platetall. I alvorlige situasjoner (f.eks. cerebrale blødninger) kan flebotomi og plateaferese anvendes for å få rask reduksjon i celletall, men hydroxyurea bør startes så snart som mulig.

Akutt venøs trombose behandles også etter vanlige retningslinjer, og det er som ved arterielle tromboser viktig med normalisering av hematokrit og platetall, og HU bør startes så fort som mulig. Det er ingen prospektive studier som sammenligner alternative antikoagulasjonsbehandlinger ved MPN, og heller ingen studier som sammenligner korttids- og langtidsbehandling. Inntil prospektive studier foreligger, anbefaler de fleste warfarin hvis det er indikasjon for peroral antikoagulasjonsbehandling. Det er liten erfaring med bruk av DOAC i behandling og profylakse.

## Blødningskomplikasjoner ved MPN

Akviret von Willebrands syndrom assosiert til høye platetall er den viktigste årsaken til blødning ved ET og PV. Derfor er det viktigste terapeutiske tiltaket ved blødning og trombocytemi å redusere platetallet, og HU er det anbefalte medikamentet. Plateaferese kan være indisert ved ekstrem trombocytose hvor det er behov for meget rask reduksjon av platetallet.

Kombinasjonen av Albyl E og anagrelid er assosiert med økt risiko for blødning, og bør brukes med forsiktighet.

## Elektiv kirurgi

Pasienter med MPN har både økt risiko for trombose og blødning ved kirurgi. Generelt anbefales å bruke cytoreduktiv behandling for å normalisere blodverdiene før elektiv kirurgi. Etter større kirurgi må pasientene følges nøye mtp trombotiske komplikasjoner, særlig abdominale etter splenektomi.

Det er også viktig å følge blodverdiene hyppig for å kunne sette inn cytoreduktiv behandling rask ved postoperativ trombocytose, f.eks. etter splenektomi.

## Kløe

Kløe kan være et uutholdedig ved PV og har blitt rapportert hos inntil 15 % av pasientene. Interferon behandling kan ha effekt i noen tilfelle. Antihistaminer eller serotonin re-opptakshemmere kan gi symptomlindring. Ruxolitnib har blitt rapportert å være effektiv hos pasienter med alvorlig kløe og som ikke tåler interferon behandling. Fototerapi med bruk av psoralen og ultrafiolett A lys har også vist å kunne hjelpe.

# Blodkreft i allmennpraksis

## Generelle betraktninger

Antall nye tilfeller av blodkreft i Norge er lavt i forhold til de store kreftsykdommer som ca. mammae, ca prostatae, lungekreft og colorektal kreft. Allikevel er det en god del som lever med enten kurert blodkreft, eller med indolent sykdom som har stor risiko for progresjon eller tilbakefall.

Allmennpraktikeren ser noen av disse pasientene med jevne mellomrom. De trenger diagnostisering, oppfølging under behandling, kontroller og eventuelt palliativ behandling. Noen er unge ved diagnosetidspunktet og forventes å leve lenge.

Diagnostisering, valg av behandling og initial oppfølging etter ferdigbehandlet sykdom, er i stor grad sentralisert til universitetsykehus og større sykehus i landet. Detaljene rundt de enkelte behandlingsregimene er beskrevet i øvrige kapitler i dette handlingsprogrammet, men er for omfattende for daglig bruk i allmenpraksis.

Det er derfor her laget et eget kapittel som omhandler allmenlegens rolle i pasientforløpet til blodkreftpasienter med vekt på henvisningsrutiner, samhandling med sykehus under aktiv behandling og oppfølging av ferdig behandlede pasienter.

## Primærhelsetjenestens viktigste rolle for denne pasientgruppen

* Henvise de rette pasientene til utredning ut fra anamnese, symptomer og funn. For akutt leukemi, kronisk lymfatisk leukemi og myelomatose er det innført pakkeforløp med definerte forløpstider som monitoreres. Se [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)
* Støttesamtaler underveis i behandlingen (mange unge pasienter og unge familier).
* Primærlegens kunnskap om geografi, familierelasjoner, arbeidsmuligheter, organisering av hjemmetjenesten etc. er viktig med tanke på lokalt hjelpebehov og tilbud.
* Veiledning i sosiale og trygdemedisinske rettigheter ikke bare under aktiv sykdom, men også i rekonvalesensfasen. (se kapittel 14, Psykososiale forhold, hjelpetiltak og fysioterapi).
* Delta i overvåkning av hematologiske parametere under cytostatikabehandling.
* Oppfange og behandle bivirkninger under cellegift- og strålebehandling i aktiv behandlingsfase, særlig infeksjoner.
* Samarbeide med sykehus om kontrollene ved langvarig sykdom.
* Overta kontrollene etter at kontrollene ved sykehus er avsluttet. Ved slik etterkontroll er overvåking av symptomer med tanke på residiv sentralt.
* Diagnose og behandling av senskader (stråleskader, stoffskifte, parestesier, fatigue).

I tillegg må primærhelsetjenesten bistå med revaksinering der dette er anbefalt.

## Utredning i allmennpraksis

Akutte leukemier debuterer ofte med symptomer på infeksjon, anemi og økt blødningstendens. Residiverende øvre luftveis- eller hudinfeksjoner, sårdannelse i munnslimhinne, feber av ukjent årsak, slapphet og vekttap er vanlige, men uspesifikke symptomer. Hvis slike symptomer er ledsaget av anemi sammen med leukopeni/leukocytose med blaster i blod og trombocytopeni, er det ofte grunn til rask (øyeblikkelig hjelp) videre utredning. Nyoppstått spontan blødningstendens er et alarmsymptom. Ved mistanke om akutt leukemi henvises til utredning i pakkeforløp.

Myelomatose debuterer oftest i almenpraksis med ryggsmerter. Samtidig har langt de fleste pasienter med ryggsmerter i almenpraksis andre, mer trivielle årsaker til smertene. Avtakende bruk av SR som screeningundersøkelse for malignitet i førstelinjetjenesten har kanskje ført til at myelomatosediagnosen noen ganger forsinkes i uheldig grad. Funn av anemi, hypercalcemi eller økt kreatinin bør skjerpe mistanken. Påvisning av m-komponent ved serumelektroforese og evt urinelektroforese kan være viktige prøver ved nyoppståtte ryggsmerter hos eldre. Ved mistanke om myelomatose henvises til utredning i pakkeforløp. Myelomatose skal behandles først når pasienten får symptomer. Stigende M-komponent alene skal ikke behandles, men bør henvises.

Hos noen eldre (5 % over 80 år) kan man finne en M-komponent i lav konsentrasjon ved serumelektroforese. Hvis M-komponenten er under 30 g/l og pasienten ikke har symptomer eller beinmargsvikt skyldes dette oftest monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS). Dette er en benign tilstand, men 1–2 %/år utvikler seg til myelomatose.

Hva bør fastlegen gjøre ved påvisning av en liten M-komponent?

Ved små M-komponenter (under 10 g/l), ingen symptomer, normal Hb, kreatinin, Ca, og urinelektroforese kan pasienten kontrolleres hos fastlege. Pasienten bør få beskjed om å kontakte legen ved symptomer (smerte, slapphet, nevrologiske symptomer). Kontroll hver 3. måned det første året, senere ved stabil tilstand ca en gang i året.

Ved høyere M-komponent eller usikkerhet bør pasienten henvises til hematolog/indremedisiner.

Kronisk lymfatisk leukemi og indolente lymfomer er ofte utbredt til mange lymfeknutestasjoner og/eller benmarg og vokser gjerne langsomt. Mange får stilt diagnosen pga. tilfeldig oppdagete avvik i hgb og leukocytter i blodprøver tatt i annen hensikt. Absolutt lymfocytose over 5 x 109/l med moden morfologi gir begrunnet mistanke om KLL.

Lymfeknutesvulsten er typisk uøm, fast/elastisk og forskyvelig mot underliggende vev og hud.

B-symptomer er sjeldnere enn ved aggressive lymfomer og Hodgkin.

* Nattesvette: gjentatt kraftig nattesvette siste måned.
* Feber: persisterende eller residiverende feber >38 siste måned uten kjent annen årsak.
* Vekttap: mer enn 10 % siste 6 måneder.

Ved siden av blodprøver til hgb, leukocytter, diff, trombocytter, CRP og LD er serum-elektroforese ofte en nyttig undersøkelse på evt. m-komponent ved mistanke om lymfom/KLL. Ved mistanke om KLL eller lymfom henvises til utredning i pakkeforløp.

## Henvisningsrutiner til sykehus

Mikroskopisk og ofte også immunologisk og genetisk undersøkelse av blod, beinmarg og evt lymfeknutebiopsi er nødvendig for diagnose, klassifisering og valg av behandling av blodkreftsykdommer.

Ved mistanke om akutt leukemi skal pasienten henvises som øyeblikkelig hjelp, med telefonisk kontakt til aktuelle avdeling for blodsykdommer eller indremedisin til utredning i pakkeforløp

Ved mistanke om raskt voksende lymfeknutesvulst i mediastinum med ødem i ansikt/hals og evt besværet respirasjon må pasienten innlegges indremedisinsk avdeling som øyeblikkelig hjelp.

Billeddiagnostikk har relativt liten betydning initialt og kan forsinke forløpet.

Mistanke om kompresjon av medulla spinalis eller nerverøtter ved myelomatose, med distale pareser og sensibilitetstap, skal også føre til innleggelse som øyeblikkelig hjelp i sykehus som kan gi strålebehandling eller avlastende kirurgi.

Hvis allmennsymptomene dominerer det kliniske bildet, er det riktig å henvise til indremedisinsk avdeling/poliklinikk.

Henvisning til kirurgisk eller ØNH poliklinikk for biopsi eller cytologisk undersøkelse er viktigere enn radiologiske utredninger initialt ved klinisk mistenkelige lymfeknuter med mer fredelig klinikk.

Ved siden av opplysninger om kliniske funn og resultatet av relevante blodprøver (se over), er ofte opplysninger om tidligere verdier (hgb, hvite, trombocytter) av interesse for å kunne bedømme hastighet av sykdomsutviklingen.

Barn under 18 år henvises barneavdeling. Her må en bruke skjønn og tilpasse lokal praksis.

Se også kapittel 2, Forløpstider.

## Oppfølging av blodkreft i allmennpraksis (kliniske tips)

Under aktiv behandling

Almenlegen skal ha epikrise med behandlingsplan. Oftest vil primærbehandlingen og kontrollen av denne foregå ved sykehus.

Hvis epikrise med plan for aktuell behandling fra sykehus inkluderer oppgaver for primærlegen, kan det være greit å gå gjennom epikrisen med pasienten og sikre at innholdet er forstått. Det bør legges en plan for kontroller / hematologisk overvåkning hos allmennlegen. Hvis avstanden til behandlende sykehus er stor, vil dette kunne hindre bomturer til sykehus ved interkurrent sykdom eller hvis blodverdiene er for lave til ny kur.

NB! Ta alltid kontakt med behandlende avdeling før kur utsettes eller behandlingsplan fravikes!

Infeksjonsovervåking og påvisning av neutropen feber er viktig. CRP-økning skyldes oftest bakteriell infeksjon, og ikke aktivitet i blodkreftsykdommen.

Leukocyttallet er typisk lavest 7–14 dager etter cytostatikakur. Pasienter med feber over 38 grader kombinert med leukocytter under 1 eller neutrofile under 0,5 skal som hovedregel innlegges og behandles som sepsis. Neutropeni uten feber og infeksjonssymptomer kan som oftest observeres, med temperaturmåling rektalt morgen og kveld. I palliativ fase vil det noen ganger være riktig å behandle infeksjoner i hjemmet med perorale antibiotika, selv om neutrofile er lave.

Pasienter med akutt leukemi og transplanterte pasienter har ofte tunnelert sentralt venekateter (CVK, Hickman), som brukes til blodprøvetaking, transfusjoner og intravenøs medikamentell behandling. Åpning og skylling av slike katetere er forbundet med risiko for luftemboli og infeksjon, og må bare gjøres av helsepersonell som har trening i dette, og følge fastlagte prosedyrer. Hvis slikt personell, prosedyrer og utstyr ikke er tilgjengelig, må man ta blodprøver og gi intravenøs behandling i perifer vene på armen ved behov i almenpraksis, selv om pasienten har innlagt CVK.

Transfusjoner administreres som hovedregel på sykehus. Kliniske symptomer er oftest avgjørende for transfusjonsindikasjonen. Ved hgb under 8 og cytostatikaindusert trombocytopeni under 10 bør transfusjon drøftes med sykehuset.

Allmennlege må kunne justere smertebehandling og kvalmebehandling. Se Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.

Pasienter som står på antikoagulasjonsbehandling får økt blødningsrisiko ved trombocytopeni som følge av behandling og sykdom. Ved trombocytter < 50 bør evt. hematolog konsulteres for dosereduksjon. Det er ofte aktuelt å gå over fra peroral antikoagulasjon til (doseredusert) lavmolekylært heparin, og seponere i perioder med betydelig trombocytopeni.

### Etter avsluttet behandling i sykehus

Revaksinasjon: Etter allogen stamcelletransplantasjon og høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) ved lymfom og myelomatose anbefales noen pasienter full revaksinering etter 6 mnd (stivkrampe, difteri, polio og kikhoste). Pneumokokk vaksine startesetter 3 mnd og seinere ca. hvert 5. år, avhengig av målbart serumantistofftiter. Levendeog perorale vaksiner bør unngåes i 2 år etter HMAS. Vaksinering bør initieres av ansvarlig sykehusavdeling.

Influensavaksinering kan gis etter skjønn og de generelle anbefalinger fra Folkehelsa.

Fatigue er en tilstand alle allmennleger bør kjenne til spesielt i relasjon til kreftpasienter, som får stråleterapi eller cytostatika. Tilstanden karakteriseres ved en subjektiv følelse av økt trettbarhet og nedsatt funksjonskapasitet, som ikke forsvinner ved hvile eller søvn. Fatigue beskrives av mange kreftpasienter som den mest belastende behandlingsrelaterte plagen, og er vanlig forekommende.

Vi har ikke gode data på hva som er beste behandling. Et lett treningsprogram ser ut til å være viktig for å bryte den onde sirkelen av symptomer som ofte er årsak til at ferdigbehandlede, friskmeldte kreftpasienter likevel ikke kommer seg tilbake i full jobb.

### Overføring av kontrollene til primærhelsetjenesten

Etter behandling med helbredelse som mål av blodkreftsykdom er det noen ganger aktuelt å overføre kontrollene helt eller delvis til primærhelsetjenesten. Sykehusavdelingen som hadde ansvaret for primærbehandlingen bør legge en plan for slike kontroller. Planen bør inkludere informasjon om hvilke prøver og undersøkelser som skal tas, og om kontrollhyppighet.

Etter allogen stamcelletransplantasjon er overvåking med tanke på residiv av grunnsykdom, diagnostikk og behandling av kronisk transplantat-mot-vert sykdom og senskader sentralt.

## Nyttige adresser / referanser for allmennpraktikere

[www.helsedirektoratet.no/publikasjoner](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner)

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.

[www.helsedirektoratet.no/publikasjoner](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner)

Nasjonalt handlingsprogram for diagnostisering, behandling og oppfølging av maligne lymfomer.

<http://www.unn.no/category11934.html>

Håndbok i Lindrende behandling.

Heftet er meget praktisk rettet og ble revidert 2012

[www.kreftforeningen.no](http://www.kreftforeningen.no)

Her ligger mye pasientrettet informasjon. Kreftforeningen har også mange gode brosjyrer for ulike kreftformer som kan bestilles. Dette gjelder også hefter om trygderettigheter, «Håndbok for foreldre med kreftsyke barn», «Når foreldre dør», «Mor eller far har kreft» osv.

[www.cytostatikaboken.moses.no](http://www.cytostatikaboken.moses.no)

Den elektroniske utgaven av cytostatikahåndboken, et viktig oppslagsverk for ulike cytostatikaregimer og bivirkninger. I tillegg mye informasjon vedrørende håndtering av cytostatika, søl, avfall osv.

Revidert 2009.

[www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no)

I kapitlet om kreftsykdommer finnes kortfattede beskrivelser av legemiddelbehandling av blodkreftsykdommer.

# Psykososiale forhold, hjelpetiltak og fysioterapi

## Psykososiale forhold: kartlegging og støtte før og under behandling

Pasienter med blodkreft er en sammensatt gruppe. Mange er eldre, men noen er skoleelever/studenter som er i starten av sitt yrkesliv og voksenliv. Noen er i yrkesaktiv alder og er foreldre til barn under 18 år. Flertallet er eldre, mange med andre sykdommer og nedsatt funksjonsnivå. Det betyr at de er i en sårbar livssituasjon som gjør at sykdom og behandling kan få store konsekvenser både for pasientens og familiens dagligliv. Det medfører følelsesmessige reaksjoner som krise, sorg, angst og depresjon. Sykdommen har innvirkning på relasjonelle forhold (ektefelle, barn og sosialt nettverk), på utdannelse / arbeidsliv, på økonomi og levekår, og på åndelige og eksistensielle forhold.

Kreft omtales ofte som en familiesykdom fordi hele familien blir sterkt berørt. De senere årene har de pårørendes situasjon, spesielt barn som pårørende, fått økt oppmerksomhet.

Hvilke psykososiale bekymringer/problemer som kan oppstå vil være avhengig av:

* sykdommens alvorlighetsgrad
* behandlingens varighet
* om behandlingen har kurativt eller palliativt siktemål
* pasienten/familiens nettverk og ressurser

I behandlingstiden vil pasienten ofte ha kontakt med flere behandlingsinstanser som regionssykehus, sentralsykehus, lokalsykehus, sengeposter og poliklinikker, samt primærhelsetjenesten gjennom fastlege og hjemmebaserte tjenester. Dette stiller store krav til samhandling og formidling av informasjon instansene i mellom.

Mange pasienter opplever det forvirrende og uklart hvem som egentlig har ansvaret i behandlingsperioden som ofte strekker seg over mange måneder. De psykososiale hjelpebehovene og tiltak som blir iverksatt på de ulike nivåene blir ofte ikke systematisk formidlet i epikriser og sykepleierapporter. Her er det et betydelig forbedringspotensiale. Det bør allerede på diagnosetidspunktet gjøres en psykososial kartlegging av pasienten og familiens situasjon. Målsettingen er å gi informasjon, råd og veiledning om mestringsstrategier, om aktuelle rettigheter og offentlige hjelpe- og støtteordninger.

Behovene for hjelp, både følelsesmessig, praktisk og økonomisk til pasient og pårørende bør kartlegges. Det bør ved behov lages en individuell plan, og om nødvendig etableres kontakt med aktuelle hjelpeinstanser i pasientens hjemkommune. Sosionomer i sykehus vil være aktuelle fagpersoner til å foreta en slik kartlegging. De har kunnskap om rettigheter, hjelpe- og støtteordninger og kan gi informasjon, råd og veiledning.

Det kommunale hjelpeapparatet er til dels svært oppdelt med forskjellig organisering. Det er derfor nødvendig å undersøke og til dels skreddersy hjelpetilbudet for den enkelte pasient. Kommunene har i dag flere forsøksordninger for å bedre samhandlingen, som koordinatorstillinger, dannelse av faglige nettverk og ansvarsgrupper som synes å fungere bra og gir bedre kreftomsorg.

Det er viktig å ha både et kortsiktig og et langsiktig perspektiv for det psykososiale arbeidet. Allerede på diagnosetidspunktet bør en ha tanker/planer for pasientens rehabilitering og tiltak som skal til for at pasienten og familiens skal komme best mulig tilbake til dagliglivet.

Det er viktig å oppfordre pasienten til å holde kontinuerlig kontakt med arbeidsplassen i behandlingstiden. Forskning og erfaring viser at langvarig fravær fra jobben gjør det svært vanskelig å komme i gang igjen.

Det psykososiale arbeidet forutsetter tverrfaglig samarbeid. Aktuelle yrkesgrupper i tillegg til behandlingspersonalet som lege og sykepleier kan være sosionom, fysioterapeut, ergoterapeut, ernæringsfysiolog, psykiater, psykolog, psykiatrisk sykepleier og prest. Det er en forutseting at det psykososiale arbeidet er et tilbud og at det utføres ut fra pasienten og familiens ønsker og behov (brukerperspektivet)

Utsatte pasientgrupper som bør få tilbud om psykososial kartlegging:

* unge pasienter under 18 år
* ungdom/studenter over 18 år
* pasienter med omsorg for barn/ungdom under 18 år
* pasienter som er selvstendig næringsdrivende, spesielt enmannsforetak
* pasienter med svakt sosialt nettverk
* pasienter som tidligere har hatt store psykososiale belastninger
* pasienter med sammensatte behov som trenger et tverrfaglig behandlings- og rehabiliteringsopplegg

### Viktige rettigheter og hjelpeordninger

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen, har et eget kapittel om trygderettigheter, se [www.helsedirektoratet.no/publikasjoner](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner)

NAV: Består av tidligere Trygdeetat, AETAT (arbeidskontor) og etter hvert også Sosialetaten. I de fleste kommuner har etatene nå felles kontor. Etatene har felles internettsider som inneholder alle tilbud, lovverk, skjemaer etc. [www.nav.no](http://www.nav.no)

Grunn- og hjelpestønad

Det er en utbredt oppfatning at grunn- og hjelpestønad er en rettighet ved kreftsykdom. Disse rettighetene er imidlertid begrenset til spesielle utgifter og situasjoner med et varighetskrav på 2–3 år.

Grunnstønad: Skal dekke helt eller delvis visse typer ekstrautgifter som har oppstått p.g.a. sykdommen og som friske personer ikke har. Ekstrautgiftene må være løpende (ikke engangsutgift) og det er svært begrenset hvilke utgifter som dekkes.

De viktigste ekstrautgiftene er til transport, telefon, støttebandasjer/strømper, ekstra slitasje på klær/sengetøy. Utgiftene og behovet må dokumenteres nøye. Oppdaterte satser fåes ved henvedelse til NAV eller se NAV sine nettsider.

Hjelpestønad: Hjelpestønad kan ytes til særskilt pleie- omsorgs- og tilsynsbehov ved sykdom. Det er et vilkår at det foreligger et privat pleieforhold, dvs. at det er de pårørende som utfører det. Ved vurdering av hjelpebehovet kan det også legges vekt på stimulering, opplæring og trening som utføres i hjemmet.

Søknadsskjema og mer utførlig omtale av grunn- og hjelpestønad i Folketrygdens kap. 6, [www.nav.no](http://www.nav.no)

Alvorlig sykdom hos barn/ungdom under 18 år

Ved alvorlig sykdom har foreldrene rett til pleiepenger (tilsvarer sykepenger opptil 6 G) i henhold til Lov om folketrygd § 9‑11. Eget søknadsskjema RTV-blankett 3.23A, «Legeerklæring ved krav om pleiepenger ved barns sykdom». [www.nav.no](http://www.nav.no)

Barn/ungdom med kreft sykdom kan ha krav på grunnstønad og forhøyet hjelpestønad etter ovennevnte retningslinjer selv om behandlings- og rehabiliteringstiden er av kortere varighet.

Skoleungdom/studenter mellom 18 og 26 år har rett til rehabiliteringspenger etter 20 ukers sykdom, forutsatt at en må avbryte studiene, utdannelsen er godkjent av Lånekassen og at en ikke har krav på sykepenger, Lov om folketrygd § 10‑8.

Søknadsskjema på nettet, [www.NAV.no](http://www.NAV.no)

Statens lånekasse kan gjøre om lån til stipend i inntil 4 ½ mnd. ved sykdom.

Informasjon og søknadsskjema på nettet: [www.lanekassen.no](http://www.lanekassen.no)

Pasienter i palliativ fase med kort forventet levetid, se Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.

[www.helsedirektoratet.no/publikasjoner](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner)

Kreftforeningens hefte «Rettigheter for pasienter og pårørende» og ulike spesialhefter og tilbud til pasienter og pårørende gir også informasjon: [www.kreftforeningen.no](http://www.kreftforeningen.no)

Universitetene og en del høyskoler har egen sosionomtjeneste og/eller helsetjeneste. Undersøk på den enkelte utdanningsinstitusjon.

### Aktuelle lover og forskrifter

Forskrift om barns opphold i helseinstitusjon

«Med barn menes i denne forskrift personer under 18 år. Helseinstitusjonen skal tilby foreldrene kontakt med sosionom, psykolog og/eller annet støttepersonell mens barnet er innlagt», § 6. 5 ledd.

Bestemmelser om foreldrenes rettigheter i forhold til opphold, mat, reise.

Lov om barn og foreldre

Regulerer ansvarsforhold og samhandling mellom barn og foreldre.

Kan være aktuelt i situasjoner hvor pasienter er under 18 år og foreldrene er skilt.

Lov om barnevernstjeneste

Kan tilby avlastnings- og støttetiltak ut fra barnets (u/18 år) behov, barn som pasient eller barn som pårørende. Helsepersonell har meldingsplikt til barnevernet i bekymringssaker.

Lov om sosiale tjenester

Økonomisk hjelp til vanskeligstilte

Praktiske hjelpetiltak

Avlastningstiltak

[www.NAV.no](http://www.NAV.no)

Lov om Folketrygd

[www.NAV.no](http://www.NAV.no)

Lov om pasient- og brukerrettigheter

Om individuell plan:

«Pasienter som har behov for langvarige koordinerte helsetjenester, har rett til å få utarbeidet individuell plan i samsvar med bestemmelsene i kommunetjenestelover, spesialisthelsetjenesteloven og lov om etablering og gjennomføring av psykisk helsevern.»

Lov om spesialisthelsetjenesten § 2‑6, Individuell plan

«Helseforetaket skal utarbeide en individuell plan for pasienter med behov for langvarige og koordinerte tilbud. Helseforetaket skal samarbeide med andre tjenesteytere om planen for å bidra til et helhetlig tilbud for pasientene».

Jfr. Stm. 21 «Ansvar og meistring 98/99», s. 10 om rehabilitering som er

«tidsavgrensa, planlagte prosesser med klare mål og virkemiddel, der fleire aktørar samarbeider om å gi nødvendig assistanse til brukaren sin eigen innsats for å oppnå best mogleg funksjon og meistringsevne, sjølvstende og deltaking sosialt og i samfunnet».

Lov om helsepersonell

I henhold til ny § 10 er helsepersonell pålagt å bidra til å ivareta behovet for informasjon og nødvendig oppfølging av barn av foreldre med alvorlig somatisk sykdom.

Kreftforeningen (<http://www.kreftforeningen.no>) har mange nyttige tilbud, bla. informasjon om kreftsykdommer og behandling, pasientrettigheter, informasjonsbrosjyrer mm.

Vardesentere: Vardesentere i Oslo, Trondheim og Tromsø sykehus eies og driftes av Helseforetak og Kreftforeningen. Hensikten er å bidra til at kreftrammede opplever størst mulig grad av mestring i et aktivt hverdagsliv ved kreftsykdom og under kreftbehandling. Tjenestetilbud med samtaler, kurs/grupper, fysisk aktivitet, kosthold/ernæring og rehabilitering/mestring i regi av partene og samarbeidspartnere/-aktører gjennomføres. Sentrene er ment som en arena og møteplass for kreftrammede, pasientforeninger, likemannstjeneste og helsefaglig personell med aktiviteter som fremmer helse, livskvalitet og mestring. Se: [www.vardesenteret.no](http://www.vardesenteret.no)

## Retningslinjer for fysioterapi til blodkreftpasienter

Behovet for fysioterapi innen denne pasientgruppen vil variere mye. Det vil være store forskjeller i de fysiske funksjonsforstyrrelser den enkelte pasient får som følge av sykdom og behandling. For blodkreftpasientene vil det ofte være visse kritiske faser hvor fysioterapi er av betydning for å redusere funksjonstap.

Følgende «hovedområder» utpeker seg i forhold til behov for fysioterapi – intervensjon:

1. Diagnose og oppstart av cellegiftbehandling
2. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
3. Fatigue
4. Rehabilitering/opptrening
5. Palliasjon

### Fysioterapitiltak i forbindelse med diagnose og oppstart av behandling

Fordi en langvarig behandlingsperiode ofte fører til generelle og spesielle fysiske funksjonsvansker kan det være nyttig at pasientene får råd og veiledning i forhold til fysisk aktivitet/trening under selve behandlingsperioden.

Pasienten kan ved hjelp av fysioterapeut få utarbeidet et tilpasset treningsprogram.

### Fysioterapitiltak i forbindelse med høydosebehandling og induksjonsbehandling av akutt leukemi

Isolatperioden etter høydosert cytostatikabehandling er en periode hvor pasienten er særlig utsatt for infeksjoner og komplikasjoner. Et viktig mål for fysioterapien er å begrense omfanget av f.eks. pneumoni og muskelatrofi. Pasienten bør motta informasjon om nytten av fysisk aktivitet under isolatperioden. De bør også få veiledning og instruksjon i enkle øvelser / treningsprogram før oppstart av høydosebehandlingen.

Aktuelle tiltak er lungefysioterapi og lavdoserte øvelser for bevegelighet, styrke og kondisjon.

Kontraindikasjoner for trening er vanlig i denne behandlingssituasjonen. Man må blant annet ta hensyn til feber, gastrointestinale symptomer og blodverdier.

### Fysioterapi ved myelomatose

Osteoporose og hyperkalsemi forverres ved fysisk inaktivitet. Det er derfor viktig at myelomatosepatienter unngår langvarig sengeleie.

Effektiv smertelindring kan medvirke til økt fysisk aktivitet. Trening av patienter bør planlegges i samarbeid med lege, fysio-og eventuelt ergoterapeut, gjerne allerede på diagnosetidspunktet. Hovedregelen er at man kan mobilisere til smertegrensen. Tyngre løft og kraftig vridning av ryggen frarådes. Immobilisering kan være nødvendig f.eks. ved brudd eller sammenfall af rygghvirvler, men bør minimaliseres. Pasienten bør informeres om at det er viktig å være i fysisk aktivitet hvis mulig.

Ved skjelettsykdom kan man henvise til fysio- og evt ergoterapeut, og sørge for relevante hjelpemidler ved behov. Aktuelt kan være gripetang, spesialmadrass, regulerbar seng, stol- og toilettforhøyer etc. Fysioterapeuten bør instruere patienten om avlastning og trening av ryggen. En skriftlig veiledning kan være en støtte.

Fysioterapeuten kan tilrettelegge og gjennemføre individuelle treningsprogrammer i samarbeid med det tverrfaglige team f.eks. hos

* sengeliggende patient: pusteøvelser, tromboseprofylakse.
* ved tverrsnittslesjon: kontrakturprofylakse og mobilisering etter legeordinasjon.
* ved frakturer: mobilisering og belastning etter legeordinasjon.
* pasient som klarer å være oppe: supplerende holdningstrening, styrke- og gangtrening.
* før utskriving: gjennemgå planlagt treningsprogram i hjemmet og ved behov rapportere til Hjemmesykepleien.

Noen ganger kan et ortopedisk korsett i en avgrenset periode være et verdifullt hjelpemiddel ved mobilisering ved rygghvirvelbrudd og/eller ryggsmerter.

# Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester (379) § 12‑5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere.

Helsedirektoratet har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestids­punktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer skal en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

## Kunnskapsbasert prosess

De nasjonale retningslinjene er utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere/handlingsprogram.

I dette Nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer har faggruppen og Helsedirektoratet arbeidet på følgende måte:

* I en tidlig fase av arbeidet har faggruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer.
* Litteratursøk og vurdering har vært gjort av kapittelforfatterne. For de fleste kapittelforfattere, som alle er erfarne overleger, er dette basert på søk i Pubmed. Dette er supplert med overvåking av de største tidskriftene som Blood, NEJM, JCO, Haematologica og Leukemia, og regelmessig deltakelse på internasjonale kongresser som ASH og EHA.

Søk etter retningslinjer:

* + Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>
  + European Association of Urology (EAU) Guidelines: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
  + NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>
  + SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>
  + AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>
  + Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>

Søk etter systematiske oversikter:

* + CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  + Cochrane Library: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html>
  + Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

## Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I disse retningslinjene har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Studietype | Evidensnivå | Gradering av evidensnivå |
| Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier. | Nivå 1a | A |
| Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie | Nivå 1b |
| Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering | Nivå 2a | B |
| Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering | Nivå 2b |
| Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammen­lignende studier, korrelasjonsstudier og case studier | Nivå 3 | C |
| Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter | Nivå 4 | D |

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

## Arbeidsgruppe ved første utgave 2012

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer som ledd i den daværende Nasjonal strategi for kreftområdet å ta utgangspunkt i, og bygge på dette arbeidet. Helsedirektoratet rettet i januar 2009 en henvendelse til Norsk Selskap for Hematologiog ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe. Det ble bedt om at alle nødvendige faggrupper skulle være representert og at gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner.

RHF’ene har gitt tilbakemelding på arbeidsgruppenes sammensetning. RHF’ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Arbeidsgruppen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Navn | Institusjon | Område |
| Jens Hammerstrøm (leder) | NTNU – St. Olavs hospital | KLL/samordning |
| Einar Kristoffersen | Haukeland Universitetssykehus | Diagnostikk/  Immunfenotyping |
| Anne Tierens | OUS – Radiumhospitalet | Diagnostikk/Patologi |
| Randi Hovland | Haukeland Universitetssykehus | Diagnostikk/Genetikk |
| Petter Qvist-Paulsen | NTNU – St. Olavs hospital | ALL |
| Bjørn Tore Gjertsen | Haukeland Universitetssykehus | ALL |
| Peter Meyer | Stavanger US | ALL |
| Lorentz Brinch | OUS – Rikshospitalet | AML |
| Øystein Bruserud | Haukeland Universitetssykehus | AML |
| Jakob Dalgaard | Drammen Sykehus | AML |
| Geir E. Tjønnfjord | OUS – Rikshospitalet | KLL |
| Robert Brudevold | Ålesund Sjukehus | KLL |
| Tobias Gedde-Dahl | OUS – Rikshospitalet | KML |
| Henrik Hjorth-Hansen  Franz Gruber (1963–2016) | NTNU – St. Olavs hospital  UNN – Tromsø | KML  KML |
| Ingunn Dybedal | OUS – Rikshospitalet | Myelodysplasi |
| Jon Magnus Tangen | OUS – Ullevål | Myelodysplasi |
| Sigbjørn Berentsen | Haugesund sjukehus | Waldenstrøm |
| Håvar Knutsen | OUS – Ullevål | Myeloproliferative sykdommer |

Kapittelet om myelomatose er utarbeidet av en egen arbeidsgruppe med følgende medlemmer

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Anders Waage | St Olavs Hospital | hematologi |
| Jon Hjalmar Sørbø | Sykehuset Levanger | hematologi |
| Nina Gulbrandsen | Oslo universitetssykehus | hematologi |
| Jürgen Rolke | Sørlandet sykehus | hematologi |
| Roald Lindås | Haukeland universitetssykehus | hematologi |
| Einar Haukås | Stavanger universitetssykehus | hematologi |
| Inger Marie Dahl | Universitetssykehuset Nord-Norge | hematologi |
| Petter Urdal | Oslo universitetssykehus | medisinsk biokjemi |
| Anders Walløe | Oslo universitetssykehus | ortopedi |
| Bjørn Østenstad | Oslo universitetssykehus | onkologi |
| Svein Halvorsen | Haukeland universitetssykehus | radiolog |
| Tove Gridset | Oslo | allmennpraktiker |

Forfatterne leverte februar 2012 forslag til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne i mars 2012 arbeidet og utkast til retningslinjer ble sendt på høring til Kreftforeningen og dens pasientorganisasjoner, samt til RHF-ene og Den norske legeforening. Høringsuttalelsenes merknader er forsøkt innarbeidet i programmet i mai 2012. Handlingsprogrammet ble forsommeren 2012 ferdigstilt av Helsedirektoratet i samarbeid med arbeidsgruppen.

## Habilitet og ressursmessige konsekvenser

Alle gruppens medlemmer ble i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Ingen interessekonflikter ble oppgitt. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til utarbeiding av utkast til nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer.

## Oppdatering 2013, 2014, 2015: Oppdateringer av handlingsprogrammet

Våren 2013 nedsatte Helsedirektoratet en oppdateringgruppe på bakgrunn av forslag til sammensetning fra Norsk selskap for hematologi. Oppdateringsgruppen leverte reviderte versjoner av retningslinjene til direktoratet i juni 2013, juni 2014 og oktober 2015.

Handlingsprogrammet ble publisert i desember 2015 i revidert utgave.

## Oppdatering 2016: Femte utgave av handlingsprogrammet

Oppdateringsgruppen har gjennomgått og oppdatert handlingsprogrammet.

Gruppen leverte en revidert versjon av retningslinjene til direktoratet i august 2016.

Handlingsprogrammet ble publisert i oktober 2016 i revidert utgave.

Leder: overlege Jakob Dalgaard, Oslo universitetssykehus.

(Drammen Sykehus fra 1. juli 2016 frem til 06.03.17).

overlege, prof. Jens Hammerstrøm, St. Olavs Hospital

overlege, prof. Øystein Bruserud, Haukeland universitetssjukehus

prof. Randi Hovland, Haukeland universitetssjukehus

overlege Astrid Olsnes Kittang, Haukeland universitetssjukehus

overlege Anne Kristin Lehmann, Haukeland universitetssjukehus

overlege Peter Meyer, Stavanger universitetssykehus

overlege Einar Haukås, Stavanger universitetssykehus

overlege Waleed Majeed, Stavanger universitetssykehus

overlege Sigbjørn Berentsen, Haugesund sjukehus, Helse Fonna

overlege Petter Quist-Paulsen, St. Olavs Hospital

overlege Henrik Hjorth-Hansen, St. Olavs Hospital

overlege, prof. Anders Waage, St. Olavs Hospital

overlege, Fredrik Hellem Schjesvold, Bærum sykehus

overlege Tobias Gjedde-Dahl d.y., Oslo universitetssykehus

avdelingsleder, prof. Geir E. Tjønnfjord, Oslo universitetssykehus

overlege Håvar Knutsen, Oslo universitetssykehus

overlege Ingunn Dybedal, Oslo universitetssykehus

overlege Signe Spetalen, Oslo universitetssykehus

overlege Waleed Ghanima, Sykehuset Østfold, Fredrikstad

overlege Jurgen Rolke, Sørlandet sykehus, Kristiansand

overlege Sigurd Liestøl, Oslo universitetssykehus

overlege Yngvar Fløisand, Oslo universitetssykehus

overlege Nina Gulbrandsen, Oslo universitetssykehus

overlege Lars Helgeland, Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus

overlege Anders Vik, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

## Oppdatering 2018: Sjette utgave av handlingsprogrammet

Oppdateringsgruppen har gjennomgått og oppdatert handlingsprogrammet.

Gruppen leverte en revidert versjon av retningslinjene til direktoratet våren 2018. Handlingsprogrammet ble publisert i september 2018 i revidert utgave.

Leder for utarbeiding av handlingsprogrammet overlege Tor Henrik Andersen Tvedt, Haukeland Universitetssykehus.

Hovedforfattere og medforfattere:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Kapittelleder | Medforfattere |
| Leder for handlings­program­gruppen | Tor Henrik Andersen Tvedt, Haukeland Universitetssykehus |  |
| Kapittel |  |  |
| Diagnostikk | Randi Hovland | Signe Spetalen  Lars Helgeland |
| AML | Øystein Bruserud | Tor Henrik Tvedt  Jakob Dalgård  Håkon Reikvam |
| ALL | Petter Quist Paulsen | Peter Meyer  Anders Vik  Sigurd Liestøl  Anette Eilertsen |
| KML | Henrik-Hjort-Hansen | Tobias Gedde-Dahl  Waleed Ghanima |
| KLL | Geir Tjønnfjord | Andrea Lenartova  Eivind Galteland |
| Myelomatose | Anders Waage | Fredrik Schjesvold  Nina Guldbrandsen  Einar Haukås  Jürgen Rolke |
| Myelodysplastike syndromer | Ingunn Dybedal | Astrid Olsnes  Synne Torkildsen |
| Myeloproliferative sykdommer | Håvar Knutsen | Waleed Ghanima  Hoa Tran  Diaa Hassaf |
| LP sykdommer | Sigbjørn Berentsen | Geir Tjønnfjord |

## Oppdatering januar 2019: Syvende utgave av handlingsprogrammet

Etter publisering av sjette utgave ble det oppdaget at avsnitt om Waldenströms makroglobulinemi (avsnitt 8.1 i denne syvende utgaven) var falt ut av 6. utgave som ble publisert høsten 2018. Samtidig ble det gjort enkelte mindre endringer i kapittel KLL. Øvrige kapitler er ikke endret, med unntak av metodekapittelet med denne tilføyelsen og referanselisten. Handlingsprogrammet ble publisert vinteren 2019 i revidert utgave.

## Oppdatering september 2019: Åttende utgave av handlingsprogrammet

Handlingsprogrammet ble publisert høsten 2019 i revidert utgave.

## Oppdatering av retningslinjene

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer vil oppdateres etter følgende prosess:

* Norsk selskap for hematologi melder fra til Helsedirektoratet om behov for å endre retningslinjene
* Helsedirektoratet kan også ta initiativ til oppdatering
* Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.
* De oppdaterte retningslinjene vil foreligge på [helsedirektoratet.no](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer)
* De oppdaterte retningslinjene vil foreligge som nett-utgave på [helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/forord)

Utviklingen på fagområdet går raskt og det kommer hyppig nye metoder og medikamenter. Helsedirektoratet tar derfor sikte på å oppdatere dette handlingsprogrammet årlig.

[Nye metoder](https://nyemetoder.no/)

Utviklingen på dette fagområdet går raskt og det behandles stadig nye metoder (medikamenter) i Nye Metoder og Beslutningsforum som gjelder disse pasientgruppene. For fullstendig oppdatert informasjon om metoder som er til behandling eller er behandlet i Nye Metoder, se [nettsidene](https://nyemetoder.no/) til Nye Metoder.

Referanser

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer: nasjonale faglige retningslinjer. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2747. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>

2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. 3. utg utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. IS-2586. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>

3. Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen:nasjonal faglig retningslinje. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2800. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/palliasjon>

4. Seneffekter etter kreftbehandling: faglige råd. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. IS-2551. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf/_/attachment/inline/d773fe85-b9d7-4ad9-bc25-43268a6b6be1:391236444bada745bb3d8c6ad1a12a6a9e81c33a/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf>

5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.

6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4 utg. Lyon: IARC; 2008.

7. Haferlach C, Rieder H, Lillington DM, Dastugue N, Hagemeijer A, Harbott J, et al. Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. Genes Chromosomes Cancer 2007;46(5):494-9.

8. Hastings R, Howell R, Betts D, Porter S, Haferlach C, Dastugue N, et al. Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics: a common European framework for quality assessment for banded chromosome studies and molecular cytogenetic investigations of acquired abnormalities. Neuilly, France: European cytogeneticist association; 2013. European cytogeneticist association newsletter No. 31 January 2013. Tilgjengelig fra: <http://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/NL31_Acquired_Guidelines.pdf>

9. Lippert E, Girodon F, Hammond E, Jelinek J, Reading NS, Fehse B, et al. Concordance of assays designed for the quantification of JAK2V617F: a multicenter study. Haematologica 2009;94(1):38-45.

10. Wang YL, Vandris K, Jones A, Cross NC, Christos P, Adriano F, et al. JAK2 Mutations are present in all cases of polycythemia vera. Leukemia 2008;22(6):1289.

11. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, red. ISCN 2016: an International System for Human Cytogenomic Nomenclature Basel: Krager; 2016.

12. Heim S, Mitelman F, red. Cancer cytogenetics. 4. utg. Hoboken, N.J: Wiley-Blackwell; 2015.

13. Bustin SA, Beaulieu JF, Huggett J, Jaggi R, Kibenge FS, Olsvik PA, et al. MIQE precis: Practical implementation of minimum standard guidelines for fluorescence-based quantitative real-time PCR experiments. BMC Mol Biol 2010;11:74.

14. Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia 2011;25(4):567-74.

15. Davis BH, Holden JT, Bene MC, Borowitz MJ, Braylan RC, Cornfield D, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the flow cytometric immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia: medical indications. Cytometry B Clin Cytom 2007;72 Suppl 1:S5-13.

16. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. Leukemia 2015;29(5):999-1003.

17. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(4):424-47.

18. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2016;374(23):2209-21.

19. Charles NJ, Boyer DF. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. Arch Pathol Lab Med 2017;141(11):1462-8.

20. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood 2015;125(16):2477-85.

21. Wolach O, Stone RM. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. Curr Opin Hematol 2017;24(2):139-45.

22. Pomerantz A, Rodriguez-Rodriguez S, Demichelis-Gomez R, Barrera-Lumbreras G, Barrales-Benitez O, Lopez-Karpovitch X, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: suboptimal treatment when the 2008/2016 WHO classification is used. Blood Res 2016;51(4):233-41.

23. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhauser M, Juliusson G, 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(10):579-90.

24. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol 2016;27(Supplement 5):v119-v33.

25. Luskin MR, Lee JW, Fernandez HF, Abdel-Wahab O, Bennett JM, Ketterling RP, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. Blood 2016;127(12):1551-8.

26. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van PW, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361(13):1235-48.

27. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood 2015;125(25):3878-85.

28. Vaezi M, Bahar B, Mousavi A, Yaghmai M, Kasaeian A, Souri M, et al. Comparison of 60 and 80 mg/m(2) of daunorubicin in induction therapy of acute myeloid leukaemia. Hematol Oncol 2017;35(1):101-5.

29. Lee JH, Kim H, Joo YD, Lee WS, Bae SH, Zang DY, et al. Prospective Randomized Comparison of Idarubicin and High-Dose Daunorubicin in Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2017;35(24):2754-63.

30. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28(5):808-14.

31. Bertoli S, Bérard E, Huguet F, Huynh A, Tavitian S, Vergez F, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. Blood 2013;121(14):2618-26.

32. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. Blood 2009;113(1):28-36.

33. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017;377(5):454-64.

34. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol 2014;15(9):986-96.

35. Vellenga E, van PW, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Blood 2011;118(23):6037-42.

36. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;331(14):896-903.

37. Tangen JM, Fløisand Y, Foss-Abrahamsen J, Haukås E, Næss IA, Skjelbakken T. Overlevelse hos voksne med akutt myelogen leukemi. Tidsskr Nor Legeforen 2008;128(10):1164-7.

38. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood 2007;109(12):5129-35.

39. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005;106(8):2912-9.

40. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. Cancer 2009;115(20):4715-26.

41. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood 2017;129(1):30-7.

42. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(8):1343-59.

43. 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.

44. 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.

45. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, 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(31):3889-97.

46. Paydas S. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy. Crit Rev Oncol Hematol 2016;104:52-64.

47. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. Womens Health (Lond) 2014;10(3):255-66.

48. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevitch D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17(5):263-7.

49. Solh M, Solomon S, Morris L, Holland K, Bashey A. Extramedullary acute myelogenous leukemia. Blood Rev 2016;30(5):333-9.

50. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115(3):453-74.

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

52. Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, Michallet M, Fenaux P, Cordonnier C, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. J Clin Oncol 1995;13(1):11-8.

53. de la Rubia J, Regadera AI, Martin G, Cervera J, Sanz GF, Martinez JA, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. Leuk Res 2002;26(8):725-30.

54. Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. J Clin Med 2015;4(4):665-95.

55. Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. Blood 2015;126(3):319-27.

56. Wahlin A, Brinch L, Hornsten P, Evensen SA, Oberg G, Simonsson B, et al. Outcome of a multicenter treatment program including autologous or allogeneic bone marrow transplantation for de novo acute myeloid leukemia. Eur J Haematol 1997;58(4):233-40.

57. Mohty M, Malard F, Blaise D, Milpied N, Socié G, Huynh A, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. Haematologica 2017;102(1):184-91.

58. Schmid C, Schleuning M, Hentrich M, Markl GE, Gerbitz A, Tischer J, et al. High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. Bone Marrow Transplant 2008;41(8):721-7.

59. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, 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(3):1092-9.

60. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol 2005;23(9):1969-78.

61. Reikvam H, Kittang AO, Melve G, Mosevoll KA, Bentsen PT, Ersvær E, et al. Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: Will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions? Curr Cancer Drug Targets 2013;13(1):30-47.

62. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel NK, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(4):653-60.

63. Craddock C, Labopin M, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Haematologica 2016;101(7):879-83.

64. Safety Study of 5-Azacitidine and Standard Donor Lymphocyte Infusion (DLI) to Treat Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS) Relapsing After Allogeneic Stem Cell Transplantation [pågående studie]. 2011. NCT00795548. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795548>

65. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, 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(6):1114-24.

66. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, 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(3):291-9.

67. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, 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. Lancet Oncol 2009;10(3):223-32.

68. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28(4):562-9.

69. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, 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(21):2670-7.

70. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2016;375(21):2023-36.

71. Duong VH, Bhatnagar B, Zandberg DP, Vannorsdall EJ, Tidwell ML, Chen Q, et al. Lack of objective response of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia to decitabine after failure of azacitidine. Leuk Lymphoma 2015;56(6):1718-22.

72. Fredly H, Ersvær E, Kittang AO, Tsykunova G, Gjertsen BT, Bruserud O. The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia. Clin Epigenetics 2013;5(1):13.

73. Fredly H, Gjertsen BT, Bruserud O. Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: the effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other antileukemic agents. Clin Epigenetics 2013;5(1):12.

74. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(13):1295-305.

75. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369(2):111-21.

76. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood 2010;115(25):5137-46.

77. Adès L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. J Clin Oncol 2006;24(36):5703-10.

78. Martínez-Cuadron D, Montesinos P, Vellenga E, Bernal T, Salamero O, Holowiecka A, et al. Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy. Leukemia 2018;32(1):21-9.

79. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood 2012;120(8):1570-80; quiz 752.

80. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 2009;27(4):504-10.

81. Meloni G, Diverio D, Vignetti M, Avvisati G, Capria S, Petti MC, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. Blood 1997;90(3):1321-5.

82. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, Dombret H, Thomas X, Sanz M, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. J Clin Oncol 2005;23(1):120-6.

83. Sanz MA, Labopin M, Gorin NC, de la Rubia J, Arcese W, Meloni G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2007;39(8):461-9.

84. Sainty D, Liso V, Cantu-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. Blood 2000;96(4):1287-96.

85. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, Noguera NI, Diverio D, Finolezzi E, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. Blood 2004;104(7):1995-9.

86. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. Blood 2000;95(1):90-5.

87. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, Raffoux E, Guerci A, Thomas X, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. J Clin Oncol 2009;27(16):2668-76.

88. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood 2014;123(18):2777-82.

89. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, 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(4):624-7.

90. Versluis J, Labopin M, Niederwieser D, Socie G, Schlenk RF, Milpied N, 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(1):51-7.

91. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. Blood 2010;116(22):4422-9.

92. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2017.

93. Pernille Horgmo Jæger PQ-P. BEHANDLINGSRESULTATER FOR VOKSNE MED AKUTT LYMFOBLASTISK LEUKEMI I NORGE 2008-2015

Hovedoppgave. 2017.

94. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. Leukemia 2017;31(1):58-64.

95. Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KW, Schimmer AD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. Br J Haematol 2013;163(4):458-64.

96. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. Blood 2013;122(8):1366-75.

97. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;125(24):3711-9.

98. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2016;128(4):504-7.

99. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood 2014;124(26):3870-9.

100. Maude SL. Tisagenlecleucel in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 2018;16(10):664-6.

101. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018.

102. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gokbuget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol 2017;35(16):1795-802.

103. Bersvendsen H, Kolstad A, Blystad AK, Aurlien E, Fossa A, Kvaloy SO, et al. Multimodal treatment with ALL-like chemotherapy, Auto-SCT and radiotherapy for lymphoblastic lymphoma. Acta Oncol 2014;53(5):680-7.

104. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2017;113:304-17.

105. Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15(8):809-18.

106. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, Ciceri F, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Cancer 2016;122(19):2941-51.

107. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2008;112(4):1005-12.

108. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2016;375(11):1044-53.

109. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.

110. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27(35):6041-51.

111. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122(6):872-84.

112. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord GE, Wisløff F. Blodsykdommer. 5 utg. Oslo: Universitetsforlaget; 1999.

113. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009;23(6):1054-61.

114. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;108(1):28-37.

115. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: An analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood 2010;116(19):3758-65.

116. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. Blood 2011;118(26):6760-8.

117. Mahon F-X, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010;11(11):1029-35.

118. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J Clin Oncol 2008;26(20):3358-63.

119. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 2012;119(5):1123-9.

120. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012;26(10):2197-203.

121. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol 2018;36(3):231-7.

122. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol 2010;28(14):2381-8.

123. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol 2007;8(11):1018-29.

124. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011;118(5):1208-15.

125. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2012;367(22):2075-88.

126. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, Garcia-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia 2016;30(8):1648-71.

127. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol 2012;30(28):3486-92.

128. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2010;95(2):224-31.

129. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014;6(1):e2014028.

130. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115(10):1880-5.

131. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16(15):1547-55.

132. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. Cancer 2016;122(23):3650-6.

133. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of treatment in chronic myeloid leukaemia - The EURO-SKI trial. Lancet Oncol Under publisering 2019.

134. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol 2014;32(5):424-30.

135. Ly B, Hammerstrøm J, Bergheim J, Dahl IM, Grøttum KA, Lødemel B. En populasjonsbasert undersøkelse av symptomer, funn, komplikasjoner og behandlingsvalg. Tidsskr Nor Legeforen 1998;118(2):228-32.

136. Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2009;360(7):659-67.

137. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008;359(6):575-83.

138. Tjønnfjord GE, Jønsson V, Ly BE, Johannesen TB. Familiær forekomst av kronsik lymfatisk leukemi i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2012;132(18):2060-3.

139. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87(12):4990-7.

140. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111(12):5446-56.

141. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48(1):198-206.

142. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46(2):219-34.

143. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Harris NL. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC; 2001. s. 195-6.

144. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007;109(11):4679-85.

145. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. Blood 2008;111(4):1820-6.

146. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343(26):1910-6.

147. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94(6):1840-7.

148. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94(6):1848-54.

149. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Thorn I, Söderberg O, Hultdin M, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99(6):2262-4.

150. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2003;348(18):1764-75.

151. Pepper C, Majid A, Lin TT, Hewamana S, Pratt G, Walewska R, et al. Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukaemia patients. Br J Haematol 2012;156(4):499-507.

152. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst 1999;91(10):861-8.

153. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, Elter T, Wendtner CM, Goede V, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. Blood 2011;117(6):1817-21.

154. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376(9747):1164-74.

155. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25(35):5616-23.

156. Pettitt R, Matutes E, Dearden C, Oscier D, Carruthers S, Dodd J, et al. Results of the phase II NCRI CLL206 trial of alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone for high-risk (17P-) CLL. Haematologica 2009;94(Suppl 2):138-9.

157. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369(1):32-42.

158. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370(11):997-1007.

159. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009;114(16):3382-91.

160. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares R, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9583):230-9.

161. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27(26):4378-84.

162. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370(12):1101-10.

163. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28(10):1756-65.

164. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28(10):1749-55.

165. Österborg A, Foa R, Bezares RF, Dearden C, Dyer MJS, Geisler C, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2009;23(11):1980-8.

166. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Bottcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: Long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood 2010;116(14):2438-47.

167. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus. Leukemia 2007;21(1):12-7.

168. Guiney MJ, Liew KH, Quong GG, Cooper IA. A study of splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16(1):225-9.

169. Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S, Cosset J-M, Ganem G, Carde P, et al. A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: Analysis of predictive parameters of response to treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(1):148-55.

170. Cusack J, Seymour JF, Lerner S, Keating MJ, Pollock RE. Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. J Am Coll Surg 1997;185(3):237-43.

171. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1997;15(1):52-60.

172. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch SC, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A comparison of two dose regimes. Br J Haematol 1994;88(1):209-12.

173. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. Blood 1989;73(2):366-8.

174. Jurlander J, Hartmann GC, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. Eur J Haematol 1994;53(2):114-8.

175. Gribabis DA, Panayiotidis P, Boussiotis VA, Hannoun C, Pangalis GA. Influenza virus vaccine in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. Acta Haematol 1994;91(3):115-8.

176. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2003;44(4):649-52.

177. Hamblin TJ. Autoimmune Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Oncol 2006;33(2):230-9.

178. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 1995;91(2):341-4.

179. Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1998;16(5):1885-9.

180. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99(3):1092-4.

181. Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2002;16(10):2092-5.

182. Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100(6):2260-2.

183. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, Richter M, Krugmann J, Burek C, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. Am J Surg Pathol 2007;31(10):1605-14.

184. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood 2011;117(12):3391-401.

185. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4. utg. Lyon: IARC; 2008.

186. Leblond V, Treon SP, Dimopoulos MA, red. Waldenström's Macroglobulinemia. Heidelberg: Springer International Publishing; 2016.

187. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol 2003;30(2):110-5.

188. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012;367(9):826-33.

189. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. Br J Haematol 2017;176(5):728-42.

190. Stone MJ. Pathogenesis and morbidity of autoantibody syndromes in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11(1):157-9.

191. Randen U, Troen G, Tierens A, Steen C, Warsame A, Beiske K, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014;99(3):497-504.

192. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, Varettoni M, Buske C, Eyre TA, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. Blood 2019;133(4):299-305.

193. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, Fornecker LM, Poulain S, Snijders TJ, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica 2017;102(1):43-51.

194. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood 2018;132(14):1478-85.

195. Abeykoon JP, Paludo J, King RL, Ansell SM, Gertz MA, LaPlant BR, et al. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol 2018;93(2):187-94.

196. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2015;373(6):584-6.

197. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Blood 2016;128(10):1321-8.

198. Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. Haematologica 2013;98(12):e155-7.

199. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. J Clin Oncol 2013;31(3):301-7.

200. Castillo JJ, Treon SP. Toward personalized treatment in Waldenstrom macroglobulinemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017(1):365-70.

201. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381(9873):1203-10.

202. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2013;122(19):3276-82.

203. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016;31(3):149-62.

204. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2015;372(15):1430-40.

205. Ghanima W, Heldal D, Tjønnfjord GE. Hårcelleleukemi behandlet med cladribin. Tidsskr Nor Legeforen 2002;122(11):1094-7.

206. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, Hedenus M, Malm C, Wallman K, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. J Clin Oncol 1995;13(4):989-95.

207. Sarvaria A, Topp Z, Saven A. Current Therapy and New Directions in the Treatment of Hairy Cell Leukemia: A Review. JAMA Oncol 2016;2(1):123-9.

208. Else M, Dearden CE, Matutes E, Forconi F, Lauria F, Ahmad H, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:75-8.

209. Osuji N, Matutes E, Tjonnfjord G, Grech H, Del Giudice I, Wotherspoon A, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. Cancer 2006;107(3):570-8.

210. Moignet A, Hasanali Z, Zambello R, Pavan L, Bareau B, Tournilhac O, et al. Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. Leukemia 2014;28(5):1134-6.

211. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538-48.

212. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol 2004;124(6):717-26.

213. Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. Eur J Radiol 2014;83(7):1222-30.

214. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol 2017;35(29):3279-89.

215. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10068):519-27.

216. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518-28.

217. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906-17.

218. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359(9):906-17.

219. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17(8):e328-e46.

220. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(8):874-85.

221. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2018;36(8):728-34.

222. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer 2018;124(20):4032-43.

223. Dimopoulos MA, Kastritis E. Denosumab for myeloma bone disease: ready for prime time? Lancet Oncol 2018;19(3):277-8.

224. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2017;130(8):974-81.

225. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, Tiab M, Anglaret B, Benboubker L, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. Haematologica 2015;100(2):e56-9.

226. Beck J, Schwarzer A, Glaser D, Mugge LO, Uhlig J, Heyn S, et al. Lenalidomide in combination with bendamustine and prednisolone in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase 2 clinical trial (OSHO-#077). Journal of cancer research and clinical oncology 2017;143(12):2545-53.

227. Sivaraj D, Green MM, Kang Y, Long GD, Rizzieri DA, Li Z, et al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood Cancer J 2018;8(8):71.

228. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood 2017;130(22):2401-9.

229. de Waal EG, de Munck L, Hoogendoorn M, Woolthuis G, van der Velden A, Tromp Y, et al. Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients. Br J Haematol 2015;171(5):720-5.

230. Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, Bos GMJ, Broijl A, Klein SK, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. Blood 2016;128(19):2297-306.

231. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood 2016;127(21):2561-8.

232. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. Blood 2014;124(1):63-9.

233. Kaufman JL, Mina R, Jakubowiak AJ, Zimmerman TL, Wolf JJ, Lewis C, et al. Combining carfilzomib and panobinostat to treat relapsed/refractory multiple myeloma: results of a Multiple Myeloma Research Consortium Phase I Study. Blood Cancer J 2019;9(1):3.

234. Chari A, Cho HJ, Dhadwal A, Morgan G, La L, Zarychta K, et al. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma. Blood advances 2017;1(19):1575-83.

235. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. Kidney diseases 2016;2(1):10-9.

236. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992;79(7):1817-22.

237. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. J Clin Oncol 2013;31(34):4319-24.

238. Pardanani A, Witzig TE, Schroeder G, McElroy EA, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2003;101(3):827-30.

239. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Lacy MQ, Hayman S, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. Am J Hematol 2010;85(10):757-9.

240. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, Sloan JM, Berk JL, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood 2015;126(20):2345-7.

241. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood 2012;119(19):4387-90.

242. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood 2012;119(19):4391-4.

243. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, Kumar SK, Buadi FK, Hayman SR, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. Bone Marrow Transplant 2013;48(10):1302-7.

244. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kourelis TV, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. Am J Hematol 2016;91(10):984-8.

245. Huang X, Wang Q, Chen W, Zeng C, Chen Z, Gong D, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. BMC medicine 2014;12:2.

246. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood 2011;118(16):4346-52.

247. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood 2002;99(12):4276-82.

248. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, Maurer M, Liu J, Flombaum C, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. Leukemia 2013;27(4):823-8.

249. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. Blood Cancer J 2017;7(3):e546.

250. D'Souza A. Doxycycline to Upgrade Organ Response in Light Chain (AL) Amyloidosis Trial (DUAL) [pågående studie]. 2020. NCT02207556. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207556>

251. Berk JL. Safety and Effect of Doxycycline in Patients With Amyloidosis [pågående studie]. 2017. NCT01677286. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677286>

252. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood 2017;130(7):900-2.

253. Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. Blood 2016;128(15):1987-9.

254. Sanchorawala V, Shelton AC, Lo S, Varga C, Sloan JM, Seldin DC. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. Blood 2016;128(8):1059-62.

255. Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. Blood 2017;129(15):2120-3.

256. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Pamboukas C, Boletis I, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. Blood 2012;119(23):5384-90.

257. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, Roy V, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. Blood 2012;119(21):4860-7.

258. Sanchorawala V, Patel JM, Sloan JM, Shelton AC, Zeldis JB, Seldin DC. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. Haematologica 2013;98(5):789-92.

259. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. Journal of cardiovascular electrophysiology 2013;24(7):793-8.

260. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation 2007;116(21):2420-6.

261. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. Circulation 2009;119(18):2490-7.

262. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation 1981;63(6):1285-8.

263. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation 2005;112(13):2047-60.

264. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 2005;79(4):319-28.

265. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchorawala V, Landau H, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012;26(11):2317-25.

266. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-65.

267. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2014;28(2):241-7.

268. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013;122(22):3616-27; quiz 99.

269. Nordic MDS Group. Nordic guidelines: germline predisposition to myeloid neoplasms: recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up. Stockholm: NMDS; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.nmds.org/index.php/guidelines/118-summary-pages-of-nordic-guidelines-germline-predisposition-to-myeloid-neoplasms-recommendations-for-genetic-diagnosis-clinical-management-and-follow-up-version-1-0-may-20th-2019>

270. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. rev. 4. utg. Lyon: IARC; 2017.

271. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. Blood 2017;129(17):2347-58.

272. Duetz C, Westers TM, van de Loosdrecht AA. Clinical Implication of Multi-Parameter Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes. Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology 2019;86(1):14-23.

273. Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, Balleisen JS, Bettelheim P, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. Leukemia 2012;26(7):1730-41.

274. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, Burbury K, Cremers E, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. Leukemia 2014;28(9):1793-8.

275. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89(6):2079-88.

276. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(13):1753-62.

277. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med 2017;376(6):536-47.

278. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108(2):419-25.

279. Nilsson-Ehle H, Birgegard G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H, et al. Quality of life, physical function and MRI T2\* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of >/=120 g/L with darbepoetin alfa +/- filgrastim or erythrocyte transfusions. Eur J Haematol 2011;87(3):244-52.

280. Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, Park S, de Swart L, Fenaux P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. Journal of internal medicine 2017;281(3):284-99.

281. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia 2018;32(12):2648-58.

282. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol 2003;120(6):1037-46.

283. Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. Br J Haematol 2019;184(2):134-60.

284. Fink EC, Ebert BL. The novel mechanism of lenalidomide activity. Blood 2015;126(21):2366-9.

285. Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, He PF, Yao DM, Xu ZJ, et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide for Treatment of Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with or without 5q Deletion: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one 2016;11(11):e0165948.

286. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011;118(14):3765-76.

287. Saft L, Karimi M, Ghaderi M, Matolcsy A, Mufti GJ, Kulasekararaj A, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). Haematologica 2014;99(6):1041-9.

288. Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. J Clin Oncol 2011;29(15):1971-9.

289. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. Blood 2016;128(7):902-10.

290. Aggarwal S, van de Loosdrecht AA, Alhan C, Ossenkoppele GJ, Westers TM, Bontkes HJ. Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implications for immunotherapy. Br J Haematol 2011;153(5):568-81.

291. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. Blood advances 2018;2(14):1765-72.

292. Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, Faderl S, Jabbour E, Estrov Z, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 2012;157(3):312-20.

293. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. Leuk Res 2010;34(9):1143-50.

294. Hoeks M, Yu G, Langemeijer S, Crouch S, de Swart L, Fenaux P, et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. Haematologica 2019;Jul 5 [Epub ahead of print].

295. Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, Sockel K, von Bonin M, Schönefeldt C, et al. MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(23):6460-8.

296. Wermke M, Eckoldt J, Götze KS, Klein SA, Bug G, de Wreede LC, et al. Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. Lancet Haematol 2018;5(5):e201-e10.

297. Armand P, Kim HT, Virtanen JM, Parkkola RK, Itälä-Remes MA, Majhail NS, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(8):1248-51.

298. Dodillet H, Kreuzer KA, Monsef I, Skoetz N. Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes. The Cochrane database of systematic reviews 2017;9:CD009883.

299. Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. Lancet Haematol 2018;5(3):e117-e26.

300. Mittelman M, Platzbecker U, Afanasyev B, Grosicki S, Wong RSM, Anagnostopoulos A, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018;5(1):e34-e43.

301. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol 2017;4(3):e127-e36.

302. Platzbecker U. Treatment of MDS. Blood 2019;133(10):1096-107.

303. Girmenia C, Candoni A, Delia M, Latagliata R, Molteni A, Oliva EN, et al. Infection control in patients with myelodysplastic syndromes who are candidates for active treatment: Expert panel consensus-based recommendations. Blood Rev 2019;34:16-25.

304. Saber W, Horowitz MM. Transplantation for myelodysplastic syndromes: who, when, and which conditioning regimens. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016(1):478-84.

305. Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, Nishihori T, Malone AK, Valcárcel D, et al. Scoring System Prognostic of Outcome in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol 2016;34(16):1864-71.

306. Shimoni A, Labopin M, Savani B, Volin L, Ehninger G, Kuball J, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. Journal of hematology & oncology 2016;9(1):118.

307. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). J Clin Oncol 2017;35(19):2157-64.

308. Ruutu T, Volin L, Beelen DW, Trenschel R, Finke J, Schnitzler M, et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. Haematologica 2011;96(9):1344-50.

309. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. Blood 2013;121(15):2854-63.

310. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. BMC hematology 2018;18:3.

311. Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. J Clin Oncol 2012;30(36):4533-40.

312. Voso MT, Leone G, Piciocchi A, Fianchi L, Santarone S, Candoni A, et al. Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study. Ann Oncol 2017;28(7):1547-53.

313. Santini V, Prebet T, Fenaux P, Gattermann N, Nilsson L, Pfeilstöcker M, et al. Minimizing risk of hypomethylating agent failure in patients with higher-risk MDS and practical management recommendations. Leuk Res 2014;38(12):1381-91.

314. Chang CK, Zhao YS, Xu F, Guo J, Zhang Z, He Q, et al. TP53 mutations predict decitabine-induced complete responses in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2017;176(4):600-8.

315. Montalban-Bravo G, Takahashi K, Garcia-Manero G. Decitabine in TP53-Mutated AML. N Engl J Med 2017;376(8):796-7.

316. Omoto E, Deguchi S, Takaba S, Kojima K, Yano T, Katayama Y, et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. Leukemia 1996;10(4):609-14.

317. Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, Brugger W, Kanz L. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2000;108(1):93-5.

318. Kerr R, Cunningham J, Bowen DT. Low-dose melphalan in elderly acute myeloid leukaemia: complete remissions but resistant relapse with therapy-related karyotypes. Leukemia 2000;14(5):953.

319. Whittle AM, Feyler S, Bowen DT. Durable second complete remissions with oral melphalan in hypocellular Acute Myeloid Leukemia and Refractory Anemia with Excess Blast with normal karyotype relapsing after intensive chemotherapy. Leukemia research reports 2013;2(1):9-11.

320. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere 2018;2(6):e150.

321. Patnaik MM, Vallapureddy R, Yalniz FF, Hanson CA, Ketterling RP, Lasho TL, et al. Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): Molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from de novo CMML. Am J Hematol 2018;93(1):65-73.

322. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. rev. 4. utg. Lyon: IARC; 2017. s. 81-96.

323. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2013;121(15):3005-15.

324. Patnaik MM, Parikh SA, Hanson CA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. Br J Haematol 2014;165(3):273-86.

325. Zahid MF, Barraco D, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Gangat N, et al. Spectrum of autoimmune diseases and systemic inflammatory syndromes in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2017;58(6):1488-93.

326. Selimoglu-Buet D, Badaoui B, Benayoun E, Toma A, Fenaux P, Quesnel B, et al. Accumulation of classical monocytes defines a subgroup of MDS that frequently evolves into CMML. Blood 2017;130(6):832-5.

327. Shen Q, Ouyang J, Tang G, Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Routbort M, et al. Flow cytometry immunophenotypic findings in chronic myelomonocytic leukemia and its utility in monitoring treatment response. Eur J Haematol 2015;95(2):168-76.

328. Elena C, Galli A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2016;128(10):1408-17.

329. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2018;93(6):824-40.

330. Duong HK, Akhtari M, Ahn KW, Hu ZH, Popat UR, Alyea IEP, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult chronic myelomonocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(2 SUPPL. 1):S30-S1.

331. Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, Hamadani M, Nishihori T, Wirk B, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(5):767-75.

332. Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, Piciocchi A, Finke J, Beelen D, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol 2015;171(2):239-46.

333. Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, Maertens J, Bourhis JH, Passweg JR, et al. Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(9):1615-20.

334. Robin M, Fenaux P. Hypomethylating Agents as Bridging Therapy before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia? Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(1):1-2.

335. Costa R, Abdulhaq H, Haq B, Shadduck RK, Latsko J, Zenati M, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. Cancer 2011;117(12):2690-6.

336. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. Blood 1996;88(7):2480-7.

337. Andersen CL, Andreasson B, Hasselbalch H, Hultcrantz M, Knutsen H, Lindgren M, et al. Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms. rev. utg. Stockholm: Nordic MPD study group; 2013. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/pagefiles/5783/nordisk%20handlingsprogram%20for%20mpd%202.pdf>

338. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353(1):33-45.

339. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marin F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. Haematologica 2016;101(8):926-31.

340. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood 2013;121(10):1720-8.

341. Birgegård G, Besses C, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison CN, Hamdani M, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. Haematologica 2018;103(1):51-60.

342. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol 2017;4(4):e165-e75.

343. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL. Interferon alpha-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. Leuk Res 2014;38(10):1177-83.

344. Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Seminars in immunopathology 2019;41(1):5-19.

345. Cuthbert D, Stein BL. Therapy-associated leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms - What do we know? Best Pract Res Clin Haematol 2019;32(1):65-73.

346. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? Best Pract Res Clin Haematol 2014;27(2):141-53.

347. Desterro J, McLornan DP, Curto Garcia N, O'Sullivan J, Alimam S, Keohane C, et al. Essential thrombocythaemia treated with recombinant interferon: 'real world' United Kingdom referral centre experience. Br J Haematol 2019;186(4):561-4.

348. Landtblom AR, Bower H, Andersson TM, Dickman PW, Samuelsson J, Björkholm M, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. Leukemia 2018;32(10):2203-10.

349. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 2013;368(1):22-33.

350. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350(2):114-24.

351. Hasselbalch HC, Bjørn ME. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015;372(17):1670.

352. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. Haematologica 2016;101(7):821-9.

353. Pieri L, Pancrazzi A, Pacilli A, Rabuzzi C, Rotunno G, Fanelli T, et al. JAK2V617F complete molecular remission in polycythemia vera/essential thrombocythemia patients treated with ruxolitinib. Blood 2015;125(21):3352-3.

354. Verger E, Soret-Dulphy J, Maslah N, Roy L, Rey J, Ghrieb Z, et al. Ropeginterferon alpha-2b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells in vitro and in vivo. Blood Cancer J 2018;8(10):94.

355. Gowin K, Jain T, Kosiorek H, Tibes R, Camoriano J, Palmer J, et al. Pegylated interferon alpha - 2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. Leuk Res 2017;54:73-7.

356. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. Blood 2013;122(6):893-901.

357. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol 2009;27(32):5418-24.

358. Aloe Spiriti M, Latagliata R, Avvisati G, Battistel V, Montefusco E, Spadea A, et al. Erythropoietin treatment of idiopathic myelofibrosis. Haematologica 1993;78(6):371-3.

359. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol 2004;127(4):399-403.

360. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2006;134(2):184-6.

361. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol 2016;91(1):50-8.

362. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29(6):761-70.

363. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2017;92(1):94-108.

364. Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2015;171(3):306-21.

365. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS, Kremyanskaya M, Rampal RK, et al. Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. J Clin Oncol 2015;33(33):3953-60.

366. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. Br J Haematol 2016;172(3):337-49.

367. Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? Blood 2014;124(24):3529-37.

368. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):787-98.

369. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):799-807.

370. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113(13):2895-901.

371. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010;115(9):1703-8.

372. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol 2011;29(4):392-7.

373. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. Leukemia 2014;28(9):1804-10.

374. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. Haematologica 2000;85(6):595-9.

375. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. Br J Haematol 2005;129(6):771-5.

376. Shimoda K, Shide K, Kamezaki K, Okamura T, Harada N, Kinukawa N, et al. The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia: retrospective analysis of 39 patients in Japan. International journal of hematology 2007;85(4):338-43.

377. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. Blood 2009;113(20):4829-33.

378. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am 2011;25(2):261-75, vii.

379. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. (helse- og omsorgstjenesteloven). LOV-2011-06-24-30.