

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V03210202

Myelodysplastisk syndrom og akutte leukæmier

Daniel Kristensen¹, Anne Stidsholt Roug^{1, 2} & Marianne Tang Severinsen^{1, 2}

1) Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V03210202

HOVEDBUDSKABER

- Diagnostik af myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi inkluderer morfologi og immunhistokemi, cytogenetik, flowcytometri og molekylærbioologiske undersøgelser.
- Genomisk profilering indgår i risikostratifikation og behandlingsvalg.
- Tidligere tiders »one size fits all-strategi« er afløst af nye behandlingsalgoritmer.

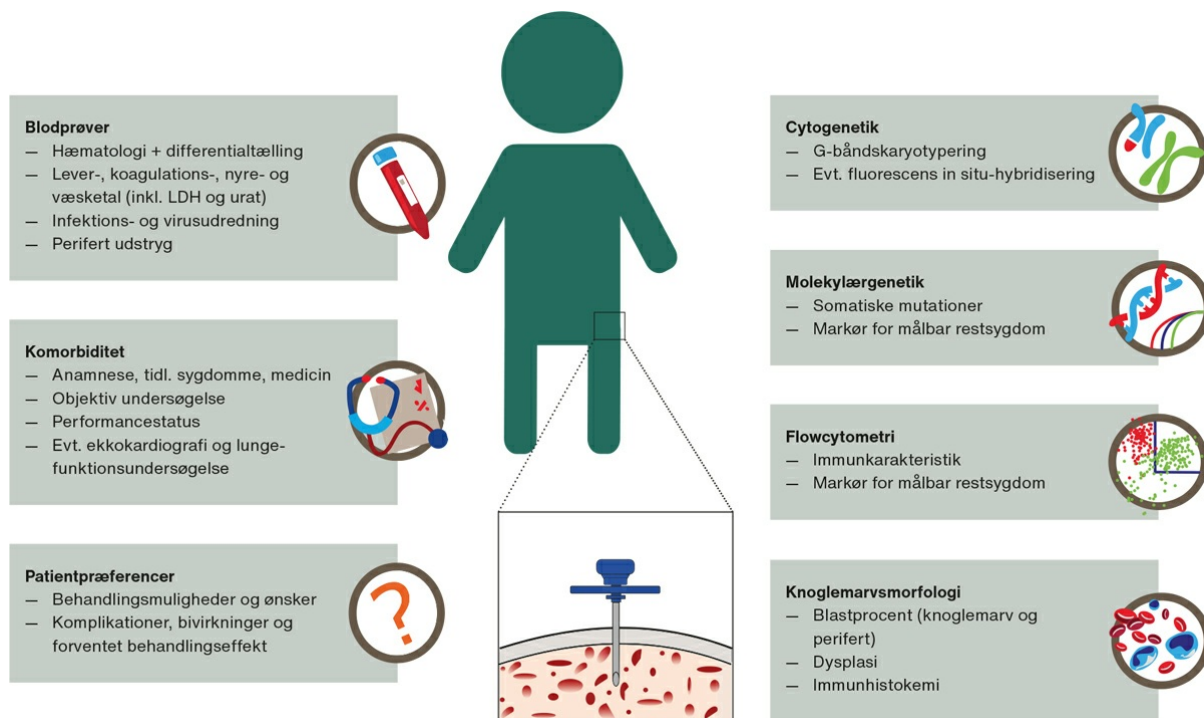
Myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) er klonale sygdomme, der skyldes somatiske mutationer og/eller strukturelle kromosomforandringer i hæmatopoietiske stam- og progenitorceller. Nye molekylærbioologiske teknikker har medført en forbedret forståelse af sygdommenes patogenese, og nye medikamenter er godkendt som standardbehandling i de seneste år. Således har man endeligt gjort op med tidligere tiders »one size fits all-strategi«, hvor AML-behandling var begrænset til intensiv kemoterapi med daunorubicin og cytarabin i form af »DA 3 + 7«, lavintensiv cytoreduktiv behandling eller palliation samt transfusioner til patienter med MDS. I denne artikel gennemgås den seneste udvikling i forståelsen af patogenese, prognose og behandling af MDS og AML.

EPIDEMIOLOGI, SYMPTOMER OG UDREDNING

MDS er en kronisk tilstand, som er karakteriseret ved ineffektiv hæmatopoiese, dysplasi i en eller flere cellelinjer og/eller veldefinerede genetiske forandringer. Årsagen til MDS er oftest ukendt, men eksponering for benzen, kemoterapi eller strålebehandling er veldokumenterede risikofaktorer. Hos yngre (< 40 år) må man få mistanke om arvelig tilstand [1]. Der diagnosticeres ca. 250 patienter med MDS om året i Danmark, og gennemsnitsalderen er 75 år. Nogle patienter oplever et fredeligt forløb uden behandlingsbehov, mens andre oplever hurtig progression med progredierende knoglemarvssvigt og transformation til AML [1, 2]. Korrekt diagnostik og klassifikation har stor betydning for planlægning af forløb og behandling [1-4].

AML er ofte en aggressiv kræftsygdom med hastigt progredierende knoglemarvssvigt og debutsymptomer i form af alvorlig infektion, blødning, anæmisymptomer, og sjældnere gingival hyperplasi, forstyrret cirkulation pga. leukostase, infiltration af centralnervesystemet, tumorlyse og nyrsvigt [5]. Akut promyelocyt leukæmi (APL) er en sjælden undertype, som bl.a. adskiller sig ved svære koagulationsforstyrrelser. APL betragtes som en særskilt sygdomskategori og vil ikke blive omtalt yderligere her [6]. Der diagnosticeres årligt ca. 250 patienter med AML i Danmark [4], og gennemsnitsalderen er 70 år. AML opstår oftest idiopatisk (de novo-AML), men 15% af patienterne har forudgående hæmatologisk sygdom, oftest MDS eller myelofibrose, og sygdommen benævnes

her sekundær AML (sAML). Få AML-tilfælde opstår som følge af tidligere kemoterapi eller strålebehandling og benævnes terapirelateret AML (tAML) [5]. I sjældne tilfælde påvises genetisk prædisposition [5].



LDH = laktatdehydrogenase.

DIAGNOSTIK

MDS-diagnosen stilles ved morfologisk vurdering af knoglemarv, hvor der kræves > 10% dysplasi i en eller flere cellelinjer og < 20% myeloblaster i knoglemarven [3]. Visse cytogenetiske forandringer er desuden patognomoniske [3, 7]. Diagnosen er vanskelig at stille på baggrund af morfologi, og targeteret next generation sequencing (NGS) udgør et vigtigt diagnostisk supplement [3]. Hovedparten af patienterne med MDS har en eller flere veldefinerede somatiske mutationer, som støtter diagnosen [8, 9]. Forekomst af mutationer, der er associeret med myeloid neoplasi, betegnes som klonal cytopeni af usikker signifikans, hvis der er cytopeni uden opfyldelse af diagnostiske kriterier for MDS, og klonal hæmatopoiese, hvis der ikke er cytopeni. Ca 10% af den raske befolkning over 70 år har klonal hæmatopoiese, med let øget risiko for senere udvikling af hæmatologisk neoplasi [10].

AML-diagnosen stilles ved morfologisk vurdering af knoglemarv eller blod, hvor der kræves tilstedeværelse af \geq 20% myeloblaster [3]. Desuden foretages der oftest en »hurtig« immunfænotypisk karakteristik ud fra udtryk af overflademarkører og intracellulære markører med flowcytometri [5]. Ved cytogenetisk undersøgelse og eventuelt også fluorescens in situ-hybridiseringsundersøgelse afklares forekomst af strukturelle kromosomforandringer [11]. Enkelte cytogenetiske forandringer er patognomoniske for AML uafhængigt af graden af leukæmiinfiltration i knoglemarv og blod [3]. Som ved MDS anvendes der i stigende omfang NGS, og hos patienter med AML findes blandt 150 hyppigt muterede gener i gennemsnit pr. patient 4-5 somatiske mutationer, som har diagnostisk, behandlingsmæssig og prognostisk betydning [3, 5, 12, 13].

PROGNOSE

Cytogenetik udgør den vigtigste prognostiske faktor for både patienter med MDS og patienter med AML, men

suppleres af anden information. Prognosen ved MDS kan belyses vha. det reviderede internationale prognostiske scoringssystem IPSS-R [1, 2]. I IPSS-R inddeles patienterne i fem risikokategorier med medianoverlevelse fra få måneder til ni år (Tabel 1) [1, 14]. Den prognostiske betydning af mutationers forekomst er ikke fuldt afklaret, men flere mutationer (f.eks. TP53) er associeret med overlevelse og/eller risiko for transformation til AML [15].

TABEL 1 Risikostratificering af myelodysplastisk syndrom ifølge det reviderede internationale prognostiske scoringssystem [2].

	Point	Andel af patienter med MDS, %	Median-overlevelse, år	Mediantid til 25% udvikler AML, år
<i>IPSS-R-risikogruppe: sum af point</i>				
Meget lav: ≤ 1,5		19	8,8	NR
Lav: 2-3		38	5,3	10,8
Intermediær: 3,5-4,5		20	3,0	3,2
Høj: 5-6		13	1,6	1,4
Meget høj: ≥ 6,5		10	0,8	0,7
<i>Risikokategori</i>				
<i>Cytogenetisk kategori*</i>				
Meget favorabel	0			
Favorabel	1			
Intermediær	2			
Ugunstig	3			
Meget ugunstig	4			
<i>Myeloblaster i KM, %:</i>				
≤ 2	0			
2,1-4,9	1			
5-10	2			
> 10	3			
<i>Hæmoglobin, mM:</i>				
> 6,2	0			
4,9-6,2	1			
< 4,9	1,5			
<i>Trombocytaltal, × 10⁹/l:</i>				
≥ 100	0			
50-99	1			
< 50	2			
<i>Neutrofilital, × 10⁹/l:</i>				
0,8	0			
< 0,8	1			

AML = akut myeloid leukæmi; KM = knoglemarv; MDS = myelodysplastisk syndrom; NR = endepunkt ikke nået; IPSS-R = det reviderede internationale prognostiske scoringssystem.

a) Meget favorabel: del(11q), -Y; favorabel: normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) + 1 anden abnormitet; intermediær: del(7q), +8, +19, i(17q), øvrige enkeltabnormaliteter; ugunstig: -7, inv(3), +(3q), del(3q), 2 forandringer hvor den ene er -7/del(7q), kompleks karyotype (3 abnormiteter); meget ugunstig: > 3 abnormiteter.

Hos danske patienter, som har AML og er blevet behandlet med kurativt sigte, er femårsoverlevelsen omkring 50% og 25% for hhv. patienter ≤ 60 år og patienter > 60 år [4]. De seneste årtiers fremskridt med allogent knoglemarvstransplantation (KMT) og bedre understøttende behandling har resulteret i forbedret overlevelse

[16]. I Danmark anvendes European Leukemia Net (ELN)-risikostratifikation fra 2017 (den forventes revideret i løbet af 2021), hvor man på basis af cytogenetik og mutationsstatus (**Tabel 2**) inddeler patienterne i favorabel, intermediær eller ugunstig risikogruppe [5]. Den favorable risikogruppe (15-25%) er karakteriseret ved såkaldt core binding-faktor AML og APL, AML med biallellisk *CEBPA*-mutation, samt *NPM1*-mutation uden eller med *FLT3*-ITD-mutation i lav allelratio. Den intermediære risikogruppe udgøres af ca. halvdelen af patienterne og er karakteriseret ved normal karyotype, kromosomale forandringer, som ikke er klassificeret som favorable eller ugunstige, samt *NPM1*-mutation med *FLT3*-ITD-mutation med høj allelratio eller *NPM1*-vildtype og *FLT3*-ITD i lav allelratio. Den ugunstige risikogruppe (20-30%) er karakteriseret ved kompleks eller monosomal karyotype, en række ufavorable translokationer samt forekomst af visse mutationer, herunder *TP53*, *ASXL1* og *RUNX*.

TABEL 2 Risikostratificering af akut myeloid leukæmi ifølge European Leukemia Net 2017 [5].

Risikokategori	Genetiske forandringer
Favorabel	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> eller inv(16)(p13.1;q22)/t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> t(15;17)(q24;q21); <i>PML-RARα</i> Muteret <i>NPM1</i> uden <i>FLT3</i> -ITD eller med <i>FLT3</i> -ITD _{lav} ^a Biallellisk muteret <i>CEBPA</i>
Intermediær	Muteret <i>NPM1</i> og <i>FLT3</i> -ITD _{høj} ^a Wild-type <i>NPM1</i> uden <i>FLT3</i> -ITD eller med <i>FLT3</i> -ITD _{lav} ^a uden andre ugunstige genetiske forandringer t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> Cytogenetiske forandringer ikke klassificeret som favorable eller ugunstige
Ugunstig	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -genrearrangement t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) eller t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i> -5 eller del(5q); -7; -17/17p-forandringer Kompleks karyotype ^b ; monosomal karyotype ^c Wild-type <i>NPM1</i> og <i>FLT3</i> -ITD _{høj} ^a Muteret <i>RUNX1</i> ^d Muteret <i>ASXL</i> ^d Muteret <i>TP53</i>

ITD = internal tandem duplication.

a) Lav og høj refererer til den allelliske ratio: lav < 0,5, høj ≥ 0,5, baseret på DNA-fragment analyse: mutant to wild-type.

b) ≥ 3 ikke-relaterede strukturelle kromosomale forandringer uden tilstedeværelse af følgende WHO-definerede hyppige translokationer eller inversioner: t(8;21), inv(16) eller t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) eller t(3;3); AML med *BCR-ABL1*.

c) Tilstedeværelse af ≥ 1 kromosomal monosomi: tab af X- eller Y-kromosom undtaget, med ≥ 1 yderligere monosomi eller strukturel kromosom abnormitet: t(8;21), inv(16) og t(16;16) undtaget.

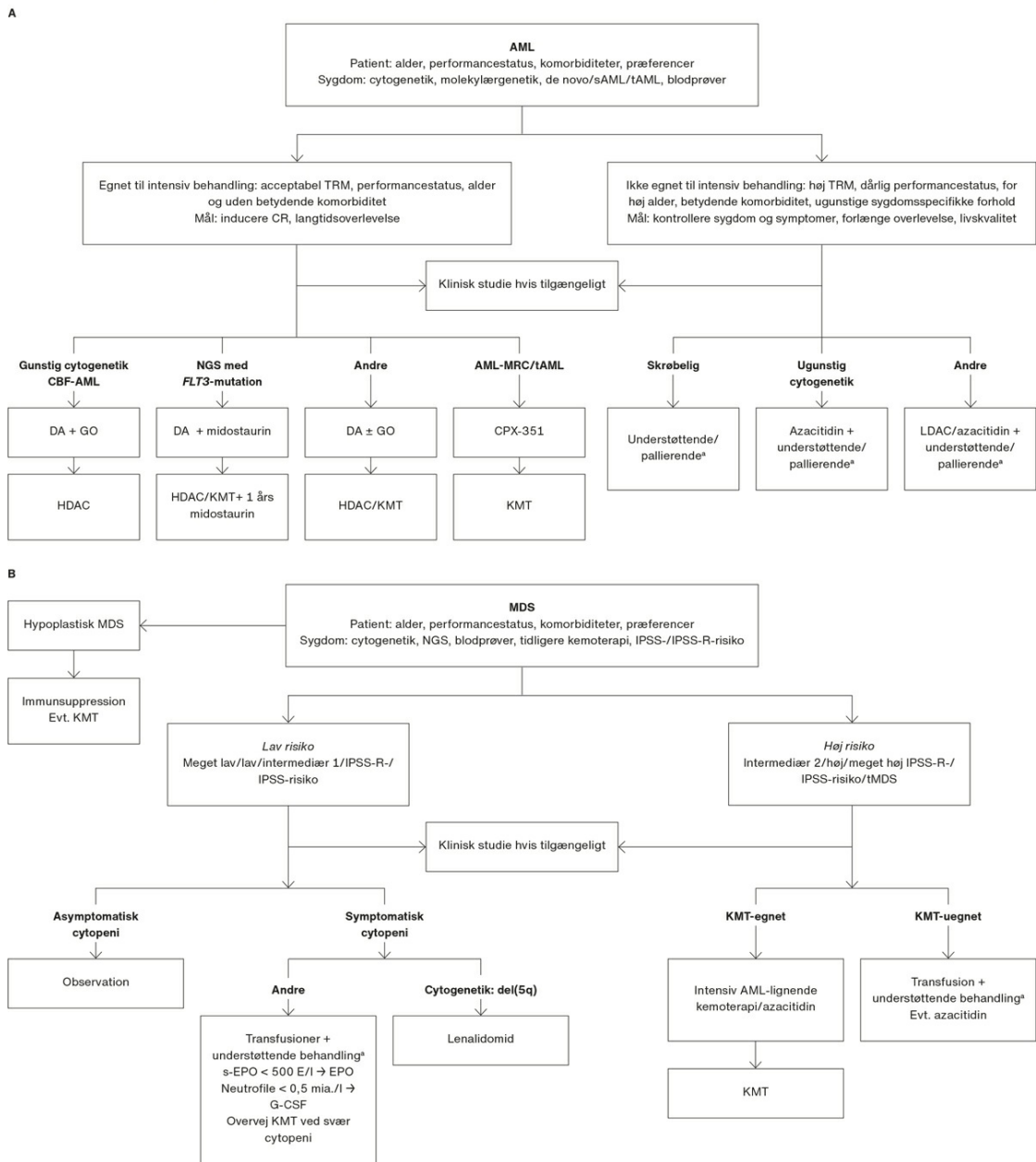
d) Den ugunstige prognostiske betydning frafalder i sammenfald med favorable forandringer.

BEHANDLING

Valg af behandlingsintensitet, intensiv kemoterapi, lavintensiv kemoterapi, palliation eller inklusion i et klinisk forsøg er en stor klinisk udfordring. Beslutningen træffes på baggrund af patienternes præferencer samt patient- og sygdomsspecifikke faktorer (**Figur 1**) [17]. Patientspecifikke faktorer (bl.a. alder, komorbiditet og performancestatus) er af stor betydning, når klinikeren skal estimere den behandlingsrelaterede mortalitet

(TRM). TRM under intensiv behandling er reduceret i takt med bedre understøttende behandling (blodprodukter og antibiotika), men er fortsat 5-10% for patienter < 70 år og stiger kraftigt med stigende alder [18].

FIGUR 1 A. Oversigt over vejledende behandlingsvalg i akut myeloid leukæmi.
B. Oversigt over vejledende behandlingsvalg i myelodysplastisk syndrom.



AML = akut myeloid leukæmi; CBF = core binding-faktor; CPX-351 = daunorubicin/cytarabin; CR = komplet remission; DA = daunorubicin/cytarabin-holdig kemoterapi; G-CSF = granulocyt-kolonistimulerende faktor; GO = gemtuzumab-ozogamicin; HDAC = højdosiscytarabin; IPSS = det internationale prognostiske scoringssystem; IPSS-R = det reviderede internationale prognostiske scoringssystem; KMT = allogen knoglemarvstransplantation; LDAC = lavdosiscytarabin; MDS = myelodysplastisk syndrom; MRC = myelodysplastiske forandringer; NGS = next-generation sequencing; s = sekundær; t = terapirelateret; TRM = behandlingsrelateret mortalitet.
a) Transfusion med blodprodukter, antibiotika, vækstfaktorer (epo/G-CSF) og palliering af symptomer hvis til stede.

Mange patienter med AML og patienter med MDS behandles udelukkende med understøttende behandling i form af transfusion med blodprodukter, tranexamsyre, og antibiotika. De mindre fremskredne former af MDS behandles med vækstfaktorer. Patienter med visse undertyper af MDS har cytopeni som følge af autoimmune mekanismer og kan behandles med immunsuppressiva. Azacitidin tilhører gruppen af hypometylerende lægemidler og har vist effekt hos både patienter med højrisiko-MDS og patienter med højrisiko-AML [1, 19]. Virkningsmekanismen, ud over en cytostatisk effekt som antimetabolit til cytidin, er epigenetisk regulation ved

hæmning af en række af enzymer, som er involveret i DNA-metylering. Azacitidin foretrækkes til patienter med AML med lavere blasttal og med underliggende dysplasi. Patienter med højrisiko-MDS med $\geq 10\%$ myeloblaster i knoglemarven kan behandles med intensiv AML-kemoterapi.

Intensiv behandling af AML har siden 1970'erne bestået af en kombination af daunorubicin og cytarabin (DA) [5]. I talrige studier har man afprøvet dosisintensivering og tillæg af anden cytostatika uden større effekt indtil for nylig. Hjørnestenen i AML-behandling i Danmark er fortsat DA i form af to induktionskure »DA 3 + 10« og »DA 3 + 8« (Tabel 3) [5].

TABEL 3 Godkendte behandlinger til akut myeloid leukæmi (non-akut promyelocyt-leukæmi) og myelodysplastisk syndrom.

Intensitet	Lægemiddelregime Indholdsstof	Indikation	Bemærkninger	Referencer
Intensiv	»DA 3+7« »DA 3+10«	Intensiv 1.-linjebehandling til AML og højrisiko-MDS: induktionsbehandling	I Danmark foretrækkes »DA 3+10« som 1.-induktionsbehandling cytarabin 200 mg/m ² dgl. dag 1-10 og daunorubicin 60 mg/m ² på dag 1, 3 og 5 2.-induktion administreres som »DA 3+8« med daunorubicin 50 mg/m ² og cytarabin samme dosering dag 1-8	[1, 4]
	FLAG-Ida	Relaps eller refraktær AML tidligere kemoterapifølsom uden targeterbare læsioner Evt. 1.-linjebehandling af højrisiko-AML eller MDS: induktionsbehandling	Intensiveret kemoterapi bestående af antracyclin idarubicin, purinanalogen fludarabin samt højere dosis cytarabin sammenholdt med »DA 3+10«: mere toksisk men bedre CR-rater sammenlignet med »DA 3+10«	[1, 4, 25]
	Gemtuzumab ozogamicin	1.-linjebehandling som tillæg til »DA-regime«, induktionsbehandling CD33-positive patienter med AML ≥ 15 år med favorabel eller intermedier cyto-genetik	Gemtuzumab-ozogamicin er et rekombinant, humaniseret anti-CD33 monoklonalt antistof-lægemiddel-konjugat hvor der til Fc-delen er påsat det antineoplastiske lægemiddel calicheamicin Antistoffet bindes til CD33 og komplekset internaliseres og via lysosomal nedbrydning frigives calicheamicin intracellulært	[20, 24]
	Midostaurin	1.-linjebehandling som tillæg til »DA-regime« samt 1 års vedligeholdelsesbehandling ved <i>FLT3</i> -mutteret hos patienter med AML < 60 år	Multitargeteret kinaseinhibitor med aktivitet mod bl.a. <i>FLT3</i> -tyrosin-protein-kinase som er konstitutivt aktiveret i <i>FLT3</i> -mutterede patienter både til <i>FLT3</i> -ITD og <i>FLT3</i> -TKD	[22, 23]
	CPX-351: daunorubicin + cytarabin	Intensiv 1.-linjebehandling til AML-MRC eller tAML egnet til allogen knoglemarvstransplantation: induktionsbehandling	Liposomal formulering af daunorubicin og cytarabin: »DA 3+7«, i molært forhold 5:1 som akkumuleres i knoglemarven Behandlingen har i randomiserede studier vist øget aktivitet i tAML samt AML-MRC og dermed større chancer for at opnå CR mhp. knoglemarvstransplantation	[21, 24]
Nonintensiv	Lavdosiscytarabin	1.-linjebehandling af patienter med AML der er uegnet til intensiv behandling	Behandlingen gives ambulant hver 4.-6. uge i 10 dage, hvor cytarabin administreres 2 x dgl. subkutant: 20 mg Behandlingen er mindre effektiv ved AML med ugunstig cyto-genetik	[4, 18]
	Azacitidin	Intermedier 2 og højrisiko-MDS 1.- eller 2.-linjebehandling af patienter med AML med/uden ugunstig cyto-genetik uegnet til intensiv behandling	Patienter med MDS som ikke er egnede til allogen knoglemarvstransplantation eller som remissionsinducerende/sygdomsstabiliserende behandling før allogen knoglemarvstransplantation Ved nonintensiv behandling af patienter med AML uegnede til intensiv behandling ses den bedste effekt ved blastprocent < 30 Behandlingen gives ambulant i 5-7 dage med azacitidin 75-100 mg/m ² /dag Behandlingen egner sig mindre godt til patienter med AML med prolifererende sygdom	[1, 4, 19]

AML = akut myeloid leukæmi; CR = komplet remission; DA = daunorubicin og cytarabin; Fc = krystalliserbart fragment; FLAG-Ida = fludarabin, højdosiscytarabin, idarubicin, granulocyt-kolonistimulerende faktor; ITD = internal tandem duplication; MDS = myelodysplastisk syndrom; MRC = myelodysplastiske forandringer; t = teraporelateret; TKD = tyrosinkinasedomænet.

Nye behandlingsformer er indført til udvalgte patienter. Gemtuzumab ozogamicin (GO) er et rekombinant, humaniseret anti-CD33 monoklonalt antistoflægemiddelkonjugat med det aktive lægemiddel calicheamicin. GO er godkendt i tillæg til DA til behandling af CD33-positiv AML uden ugunstig risikoprofil, hvor det er påvist, at det har medført signifikant forbedret langtidsoverlevelse [20]. CPX-351 er en liposomal formulering af DA, som akkumuleres i knoglemarven og er godkendt til behandling af tAML og AML med myelodysplastiske forandringer (AML-MRC). CPX-351 har vist signifikant højere responsrater og dermed øget mulighed for at bringe patienter til KMT sammenlignet med DA [21]. Patienter med *FLT3*-mutationer udgør 25-35%, oftest som internal tandem duplication i juxtamembrandomænet (*FLT3*-ITD), sjældnere som punktmutation i tyrosinkinasedomænet (*FLT3*-TKD). Disse patienter er karakteriseret ved at have prolifererende sygdom med højt leukocytaltal og stor tumorbyrde i knoglemarven [22]. *FLT3*-ITD er associeret med øget risiko for relaps. Midostaurin er en multikinaseinhibitor, som er godkendt som tillæg til DA til patienter med *FLT3*-mutation, da studier har vist signifikant øget overlevelse hos patienter, som har AML og er < 60 år. Andre *FLT3*-inhibitorer er under afprøvning [23-25].

Den præterapeutiske risikostratifikation for både patienter med MDS og patienter med AML har stor indflydelse

på, om der stiles mod KMT efter opnået sygdomskontrol. For patienter med MDS er KMT det eneste kurative behandlingstilbud. Patienter med MDS med høj IPPS-R-score, patienter med AML med højrisikosygdom, intermediær risiko og alder > 60 år samt patienter med utilfredsstillende behandlingsrespons bør tilbydes KMT hvis muligt [1, 5].

Lavintensiv AML-behandling, dvs. intermediær eller lavdosis cytarabin- samt azacitidinbehandling, tilbydes primært til skrøbelige patienter, der ikke tåler intensiv kemoterapi. Formålet med lavintensiv behandling er ikke primært at opnå komplet remission (CR), men det lykkedes dog hos 10-20% at opnå langvarig CR og transfusionsfrihed [26]. Behandlingen reducerer tumormængden langsomt uden at bringe patienten i svær neutropeni, hvilket kræver tålmodighed og høj grad af understøttende behandling i de indledende måneder. Med udvikling af nye, herunder targeterede, behandlinger som tillæg til lavintensiv behandling er mange års begrænsede behandlingsmuligheder og pessimisme nu afløst af entusiasme og optimisme. Resultater af igangværende kliniske studier med kombinationsbehandling afventes. Mest lovende er BCL2-inhibitoren venetoclax i tillæg til lavdosis cytarabin eller azacitidin [24]. Venetoclax i kombination med azacitidin har vist effekt hos patienter med AML, hvor man ikke tidligere har forsøgt behandling med azacitidin eller andre hypometylerende lægemidler samt intermediære eller ugunstige cytogenetiske forandringer, hvor responsraterne er påvist at være dobbelt så høje og overlevelsen signifikant forlænget [27]. Specielt tyder retrospektive resultater på, at kombinationen har bedre effekt end intensiv kemoterapi hos patienter med *NPM1*-muteret AML [28].

RESPONSEVALUERING

Indførelsen af intensiv kemoterapi i behandling af AML i 1960'erne medførte også en erkendelse af, at morfologisk remission i knoglemarven er en betingelse, men ikke garanti, for helbredelse. Der er en betydelig usikkerhed forbundet med den præterapeutiske prognostiske vurdering. Således ses der tilbagefald af AML hos patienter med favorabel risikoprofil og vice versa.

Målbar restsygdom (MRD) refererer til det begreb, at man kan detektere leukæmiceller på et dybere niveau end det, der kan erkendes ved morfologi. MRD er en uafhængig, prognostisk indikator, der kan anvendes til at støtte behandlingsvalg under og efter endt behandling, herunder støtte beslutning om KMT. Desuden kan MRD-måling anvendes i sygdomsmonitorering og afsløre tidligt tilbagefald. Der anvendes primært polymerasekædereaktion og flowcytometri baserede teknikker, og der kan identificeres en egnet restsygdomsmarkør hos op mod 90% af alle patienter med AML. I fremtiden vil sensitive NGS-teknikker også her vinde større indpas [29, 30].

PERSPEKTIVER OG KONKLUSION

At stille en MDS- eller AML-diagnose er i dag en multidisciplinær øvelse, hvor morfologi, immunhistokemi, cytogenetik, flowcytometri og molekylærbiologiske undersøgelser indgår. Disse undersøgelser bidrager desuden med sygdomsspecifik viden, der indgår i risikostratifikation og understøtter det kliniske behandlingsvalg. Den »genomiske revolution« har kun netop gjort sit indtog i den kliniske hverdag, men man har allerede i dag lagt klar afstand til tidligere tiders »one size fits all-princip«.

Både AML og MDS er stadig forbundet med betydelig mortalitet. Fremtiden vil utvivlsomt tilvejebringe forbedrede og mere præcise prognostiske modeller, som inkluderer både sygdomsspecifikke og patientspecifikke forhold, samtidig med at forbedrede behandlingstilbud vil blive godkendt.

Antaget 29. april 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. oktober 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer Findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V03210202

SUMMARY

Myelodysplastic syndrome and acute leukaemia

Daniel Kristensen, Anne Stidsholt Roug & Marianne Tang Severinsen

Ugeskr Læger 2021;183:V03210202

Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia are neoplastic diseases caused by genetic alterations of the haematopoietic stem cells. Advances in sequencing techniques have led to a profound understanding of the underlying pathogenesis. Somatic mutations and chromosomal aberrations can be found in > 90% of the cases. The improved understanding of the pathogenesis has translated into better risk stratification and drug development. Somatic mutations may affect targetable protein-kinases or neomorphic enzymes, and new treatment options for specific molecular subgroups of patients are in the pipeline.

REFERENCER

1. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943-64.
2. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
4. Akut Leukæmi Gruppen(ALG). Dansk Akut Leukæmi Register årsrapport (<https://hematology.dk/index.php/en/om-alg/arsrapporter/403-alg-arsrapport-2019/file>) (7. jul 2021).
5. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-48.
6. Tøstesen M, Østgård LSG, Kjeldsen E et al. Akut promyelocyt leukæmi. *Ugeskr Læger* 2018;2-5.
7. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129:680-93.
8. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-7.
9. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-27.
10. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* 2019;366:eaan4673.
11. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116:354-65.
12. Leisch M, Jansko B, Zabolnsky N et al. Next generation sequencing in AML-on the way to becoming a new standard for treatment initiation and/or modulation? *Cancers (Basel)* 2019;11:1-32.
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209-21.

14. Schanz J, Tüchler H, Solé F et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820–9.
15. Hou HA, Tsai CH, Lin CC et al. Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J* 2018;8:39.
16. Jakobsen LH, Roug AS, Øvlisen AK et al. Temporal changes in survival among adult patients with acute myeloid leukaemia in the period 2000-2016: a Danish population-based study. *Br J Haematol* 2021;193:482-7.
17. Ossenkoppele G, Lowenberg B. How I treat the older patient with AML. *Blood* 2015;125:767-74.
18. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113:4179-87.
19. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E 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;28:562-9.
20. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR 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;15:986-96.
21. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE et al. Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-92.
22. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML study group Ulm. *Blood* 2002;100:4372-80.
23. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-64.
24. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood* 2020;135:85-96.
25. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood* 2020;136:1023-32.
26. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125:767-74.
27. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383:617-29.
28. Lachowiec CA, Loghavi S, Kadia TM et al. Outcomes of older patients with NPM1-mutated AML: Current treatments and the promise of venetoclax-based regimens. *Blood Adv* 2020;4:1311-20.
29. Roug AS, Ommen HB. Clinical use of measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:28.
30. Dillon R, Potter N, Freeman S et al. How we use molecular minimal residual disease (MRD) testing in acute myeloid leukaemia (AML). *Br J Haematol* 2021;193:231-44.