

Monitorering av MRD efter allogen HSCT vid AML, HEM 13555

Innehåll

Syfte och omfattning	2
Bakgrund	2
Termer och förkortningar	2
MRD-uppföljning	2
Rekommendationer	3
Hänvisningar	4
Relaterade dokument	4
Referenser	4
Dokumenthistorik	5

Syfte och omfattning

Detta PM ger riktlinjer för monitorering av MRD efter allogen HSCT vid AML och riktar sig till läkare vid sektionen för hematologi (HEM).

Bakgrund

Angående indikation för allogen HSCT vid AML samt principer för behandling av AML-recidiv efter allogen HSCT – se Vårdprogram för AML www.sfhem.se/riktlinjer. Se även det nationella vårdprogrammet för AML som innehåller rekommendationer för MRD-uppföljning efter transplantation. För val av konditionering och stamcellskälla se, [Konditioneringsterapier och val av blodstamcellskälla vid allogen HSCT VUXNA, HEM 13543](#).

Termer och förkortningar

AML	Akut myeloisk leukemi
CR	Complete remission
DLI	Donator lymfocytinfusion
MRD	Minimal residual disease
MDS	Myelodysplastiskt syndrom
PR	Partial remission

MRD-uppföljning

Recidivriskerna efter allogen HSCT hos patienter med låg-/intermediärriskcytogenetik-AML och som transplanteras i CR1 är cirka 20 %. Hos dem med högriskcytogenetik återfaller 30–40%, i vissa cytogenetiska undergrupper exv. "monosomal karyotyp" uppemot 2/3. Recidivriskerna beror även på om patienten transplanteras i CR1 eller senare, om AML-sjukdomen har föregåtts av MDS, samt på remissionsstatus vid tidpunkt för transplantation (CR eller PR, MRD-positiv eller negativ).

Syftet med MRD-uppföljning efter allogen HSCT är att tidigt kunna sätta in motåtgärder, främst snabb uttrappning av ev. kvarvarande immunsuppression och DLI. Erfarenheten talar för att DLI är mest effektivt om det ges innan manifest recidiv, d.v.s. vid återfall på MRD-nivå. Resultat från nyligen publicerade studier talar för att hos patienter med FLT3-positiv AML, speciellt de som konverterar från MRD-negativitet pretransplant till MRD-positivitet post transplant, kan risken för manifest återfall minskas genom behandling med kinashämmaren sorafenib (Nexavar®).

Utebliven full donorchimerism eller förlust av sådan kan förebåda recidiv. Chimerism-analys är dock jämfört med MRD-analys med flödescytometri eller molekylära metod (se nedan) en mindre känslig och mindre specifik metod för att tidigt upptäcka återfall.

8-10-färgsflödescytometri är en väl etablerad metod att följa MRD vid behandling av AML. Känsligheten är högre när analysen görs på benmärg i stället för blod. Hos en mindre andel AML-patienter (10–15%) kan man dock inte identifiera en immunfenotyp som är användbar för MRD-uppföljning.

Monitorering av MRD med molekyllära markörer (qPCR) har hög känslighet och bör väljas i stället för flödescytometri där så möjligt. Området är under snabb utveckling och den kliniska valören av provsvar kan ibland vara svårtolkad – diskutera gärna sådana fall med metodkunnig klinisk genetiker.

Vid Avd för Klinisk Genetik finns uppsatt molekyllära metoder för MRD-analys vid AML med NPM1-mutation, inv(16)(p13q22) och t(8;21)(q22;q22). Vid dessa tre avvikelser kan MRD-analysen även göras på blod, men då med lägre känslighet jämfört med analys utförd på benmärgsaspirat. Vid några andra mutationer såsom IDH1/IDH2 kan MRD-analys med digital droplet PCR (ddPCR) göras på särskild begäran och efter diskussion med klinisk genetiker. I vissa fall med AML, inkl där sjukdomen föregåtts av MDS, kan MRD-uppföljning med next-generation sequencing (NGS-myeloid panel) övervägas. Observera att vid uppföljning med ddPCR eller NGS är känsligheten mutationsspecifik.

”Molekylärt recidiv”: Hos patient med NPM1pos AML som är MRDneg (molekylärt) pretransplant och konverterar till MRDpos post-transplant är risken för morfologisk relaps stor. I det fall patienten är MRDpos inför transplantationen gäller att kvarvarande MRDpos (qPCR) +3 månader post transplant, eller stigande nivå qPCR oavsett tidpunkt, är risken för manifest morfologisk relaps stor.

Sannolikt gäller ovanstående principer även övriga molekyllära markörer men erfarenheten av dessa i klinisk rutin är mer begränsad.

Konventionell cytogenetik (karyotypering) och FISH är däremot relativt okänsliga metoder för MRD-detektion.

Rekommendationer

- Redan innan transplantationen bör göras en bedömning, inklusive journalanteckning, om hur patienten ska följas upp med avseende AML-återfall under första året efter allogen HSCT.
- Hos de 30-40 % av AML-patienterna som har en tidigare påvisad mutation av NPM1 eller någon av de cytogenetiska avvikelserna inv(16)(p13q22) eller t(8;21)(q22;q22). – rådgör med Klinisk Genetik huruvida qRT-PCR för NPM1 eller annan cytogenetisk/molekylär avvikelse är möjlig att använda för MRD-diagnostik efter transplantationen. Analyserna görs i första hand på benmärgsaspirat (1 EDTA-rör).
- Benmärgsprov för såväl morfologisk bedömning som MRD-analys med flödescytometri och ev. molekyllär markör tas 1–2 veckor innan start av konditionering samt 3, 6, 9 och 12 månader efter transplantation. Hos patienter med högriskcytogenetik eller morfologiskt påvisbar sjukdom vid transplantationstillfället bör MRD kontrolleras även efter 1,5 och 4,5 månader.
- Vid benmärgsprov där huvudsyfte är MRD-diagnostik bör den första portionen som aspireras gå till denna analys.

- En MRD-nivå på $\geq 0,1$ % (mätt med flödescytometri), eller molekylärt recidiv enligt ovan, efter allogen HSCT ska ses som begynnande recidiv och bör föranleda snabb uttrappning av ev. immunsuppressiv behandling samt därefter vid ställningstaganden till DLI (se [Donator lymfocyt infusion \(DLI\) vuxen, HEM 13528](#)) såvida patienten inte har en aktiv GVHD. Hos patienter med aktiv GVHD görs bedömning från fall till fall. Fortsatt MRD provtagning sker enligt individuell bedömning.
- Påvisbar MRD men $< 0,1$ % (mätt med flödescytometri) bör i första hand föranleda nytt prov om 2 veckor. Om då oförändrad eller stigande MRD-nivå bör detta handläggas som ett begynnande återfall och föranleda snabb uttrappning av ev. immunsuppressiv behandling samt ställningstagande till DLI. (se [Donator lymfocyt infusion \(DLI\) vuxen, HEM 13528](#)). Fortsatt MRD provtagning sker enligt individuell bedömning.
- Vid påvisbar molekylär MRD men med ett värde nära detektionsgränsen bör nytt prov tas om 2 veckor.
- Vid tveksamhet om tolkning av MRD-svar – rådgör med ansvarig hematopatolog eller klinisk genetiker (molekylär MRD).

Hänvisningar

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2025-01-08 där inget annat anges.

Relaterade dokument

[Donator lymfocyt infusion \(DLI\) vuxen, HEM 13528](#)

[Konditioneringsterapier och val av blodstamcellskälla vid allogen HSCT VUXNA, HEM 13543](#)

Nationellt vårdprogram för AML (www.sfhem.se/riktlinjer)

Referenser

Bazarbachi, A. et al (2019). "Sorafenib improves survival of FLT3-mutated acute myeloid leukemia in relapse after allogeneic stem cell transplantation: a report of the EBMT Acute Leukemia Working Party." *Haematologica* **104**(9): e398-e401.

Burchert, A. et al (2020). "Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN)." *J Clin Oncol* **38**(26): 2993-3002.

Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes AF, Patel Y, Bhudia N, Farah H, Mason J, Wall K, Akiki S, Solomon E, McCaughan F, Linch DC, Gale RE, Vyas P,

Freeman SD, Russell N, Burnett AK, Grimwade D. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. NEJM 2016; 374: 422

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, Nov 1, 3889-3898, 2013.

Walter RB, Gooley TA, Wood BL, Milano F, Fang M, Sorrow ML, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(9):1190-7.

Dokumenthistorik

Författare: Martin Höglund

2015-06-09 Nytt dokument. XD528.

2017-01-02 Nytt dokumenthanteringssystem, nytt ID-nummer: 13555.

2017-07-13 Mindre ändringar och förtydliganden i Bakgrund och Rekommendationer. Uppdaterat länkar.

2020-11-03 Behandling med sorafenib vid FLT3-positiv AML. Bakgrund och rekommendation kring monitorering med molekyllära metoder. Definition av molekyllärt recidiv. Rekommendation omtag av prov vid MRD-svar nära gränsen. Benmärgsprov tas 1–2 veckor innan start av konditionering. Möjlighet till MRD-analys med digital dropplet PCR.

2025-01-08 Hänvisning till vårdprogram för AML. Tagit bort om sorafenib-biverkningar samt metodkänslighet. Vid tre specifika avvikelser kan MRD-analys även göras på blod. Smärre ändringar i formulering. Tillgänglighetsanpassats. Reviderad/granskad av Martin Höglund, Kristina Carlson, Merete Adegunle.