



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Presisjonsmedisin i behandling av akutt myelogen leukemi

- status i dag, utfordringer og rolle i fremtidens kreftterapi

Anna Flugstad

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin – MED-3950, juni 2023

Veileder: Ole Morten Seternes, UiT, Institutt for farmasi

Forord

Denne masteroppgaven inngår som en del av profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø, og har blitt skrevet i løpet av studieåret 2022/2023. Oppgaven er en litteraturstudie innen presisjonsmedisin i behandling av akutt myelogen leukemi. Hematologiske kreftsykdommer har vært en spesiell interesse siden tredje studieår, og derfor var det naturlig å skrive om noe innenfor dette temaet. Med god hjelp fra veileder Ole Morten Seternes ved Institutt for farmasi, som arbeider med forskning innen presisjonsmedisin i kreft med spesielt fokus på kreft i blod, ble problemstillingen som danner grunnlaget for denne oppgaven formet:

Hvilken rolle spiller presisjonsmedisin i dagens behandling av akutt myelogen leukemi, hvilke utfordringer finnes og hvilken rolle vil presisjonsmedisin ha i fremtiden?

Takk til Ole Morten Seternes for god veiledning og nyttige råd under arbeidet med oppgaven. Jeg vil også takke Atle for korrekturlesning, og ikke minst for god støtte hele veien.

Anna Flugstad

Anna Flugstad, 30.05.2023

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	2
Sammendrag	4
Ordliste	5
1 Introduksjon	8
1.1 Bakgrunn	8
1.1.1 Epidemiologi, etiologi og patogenese ved AML	9
1.1.2 WHO-klassifisering	11
1.1.3 Standardbehandling av AML	12
1.2 Problemstilling og avgrensning av oppgaven	13
2 Materiale og metode	15
3 Resultater	17
3.1 Risikostratifisering og prognostiske faktorer	17
3.1.1 NPM1-mutasjoner	22
3.1.2 Mutasjoner og/eller fusjoner i myeloide transkripsjonsfaktorer	23
3.1.3 Epigenetiske regulatorer og modulatorer	24
3.1.4 Mutasjoner i tumorsuppressorgener	26
3.1.5 Mutasjoner i hyperaktiverte signalveier	27
3.1.6 Mutasjoner i spleisefaktorgener	28
3.1.7 Mutasjoner i kohesinkomplekset	29
3.2 Diagnostiske metoder	29
3.3 Restsykdom ved AML	30
3.4 Presisjonsbehandling av AML	32
3.4.1 Legemidler som retter seg mot sentrale signalveier	33
3.4.2 Legemidler mot proteiner som regulerer cellyklus og apoptose	37

3.4.3	Legemidler som virker på epigenetiske endringer.....	40
3.4.4	Andre presisjonslegemidler.....	41
3.4.5	Immunterapi.....	44
3.4.6	Nye cytostatikakombinasjoner brukt som presisjonsmedisin	49
3.5	Resistensmekanismer ved AML.....	49
4	Diskusjon	51
4.1	Utfordringer ved presisjonsmedisin i behandling av AML og dens rolle i fremtidens kreftherapi.....	51
4.2	Styrker og begrensninger	54
5	Konklusjon.....	56
6	Referanser.....	57

Sammendrag

Bakgrunn: Akutt myelogen leukemi (AML) er en kompleks og heterogen sykdom karakterisert av ukontrollert vekst og proliferasjon av myeloide forløperceller. Siden standardbehandling av AML med cytarabin og antrasyklin ble introdusert for rundt 50 år siden, har dette regimet blitt brukt i behandlingen av stort sett alle AML-pasienter. Sykdommen er preget av dårlig prognose, høy behandlingsrelatert dødelighet og lav overlevelse, spesielt hos eldre. Behovet for nye behandlingsmetoder er derfor stort.

Metode: Litteraturen er funnet ved hjelp av ett hovedsøk og flere mer spesifikke søk i PubMed. Artikkene ble selektert gjennom en trinnvis prosess med lesing av titler, sammendrag og fulltekst for å vurdere om de kunne bidra til å besvare oppgavens problemstilling. I tillegg ble referanselistene til artikkene studert, og relevante artikler inkludert i oppgaven.

Resultater: Denne litteraturstudien legger frem en oppdatert oversikt over mutasjonslandskapet ved AML, de ulike mutasjonenes prognostiske verdi og de mest sentrale presisjonslegemidlene rettet mot disse. Oppgaven omtaler elleve presisjonslegemidler som de siste årene har blitt godkjent av FDA for behandling av AML, i tillegg til å diskutere ulike utfordringer ved de nye behandlingsmetodene og deres rolle i fremtiden.

Konklusjon: Den raske utviklingen av presisjonslegemidler de to siste tiårene har gitt et bedre behandlingstilbud og bedret overlevelsen for mange AML-pasienter. De nye behandlingsmetodene medfører imidlertid flere utfordringer, blant annet knyttet til resistensutvikling, kostnader og logistikk. Videre forskning på leukemisk stamcellebiologi og legemiddelresistens, samt standardisering av både utredning, behandlingsregimer og studier er derfor nødvendig. Til tross for dette er det mye som tyder på at presisjonsmedisin vil spille en avgjørende rolle for å kunne tilby trygg og effektiv behandling av AML i fremtiden.

Ordliste

Forkortelse	Forklaring
2-HG	2-hydroksyglutarat
α -KG	α -ketoglutarat
ALK	Antistoff-legemiddel-konjugater
ALL	Akutt lymfatisk leukemi
allo-HSCT	Allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon
AML	Akutt myelogen leukemi
APL	Akutt promyelocytteleukemi
ATRS	All-trans retinsyre
BCL-2	B-cellelymfom/leukemi-2
BiKe	Bispesifikk NK-celleaktivator (<i>Bispesific killer engager</i>)
BiTe	Bispesifikk T-celleaktivator (<i>Bispesific T-cell engager</i>)
BRD	Behandlingsrelatert dødelighet
CEBP α	CCAAT/ <i>enhancer</i> -bindende protein alfa
CN-AML	AML med normal cytogenetikk
CTLA-4	Cytotoksisk T-lymfocytassosiert protein 4
DST	DNA skadetoleranse (<i>DNA damage tolerance</i>)
ELN	<i>European Leukemia Net</i>
FCI	Flow-cytometrisk immunfenotyping
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
FLT3	FMS-lignende tyrosin kinase 3
FLT3-ITD	FMS-lignende tyrosin kinase 3 – Interne tandemduplikasjoner
FLT3-TKD	FMS-lignende tyrosin kinase 3 – Tyrosinkinasedomenet
FR β	β -delen av folatreseptorfamilien
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
HDAC	Histondeacetylaser
HFO	Hendelsesfri overlevelse
HMA	Hypometylerende agent

HSFC	Hematopoetisk stam- og forløpercelle
IDH1/2	Isocitratdehydrogenase 1/2
JAK	Janus kinase
KAR	Kimær antigenreseptor
KAR-NK	Kimær antigenreseptor NK-celle
KAR-T	Kimær antigenreseptor T-celle
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
KML	Kronisk myelogen leukemi
KR	Komplett remisjon
LDAC	Lavdose cytarabin
MAPK	Mitogenaktivert protein kinase
MDS	Myelodysplastisk syndrom
MEK	Mitogenaktivert protein kinase kinase
MLL	<i>Mixed lineage leukemia</i>
MRC	<i>The United Kingdom Medical Research Council</i>
MRS	Minimal restsykdom
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NAPD+	Nikotinamid adenin dinukleotidfosfat
NGS	Nestegenerasjonssekvensering
NMP1	Nukleofosmin 1
PD-1	Programmert celledødprotein 1
PD-L1	Programmert celledød-ligand 1
PDGFR	Platederivert vekstfaktorreseptor (<i>plateletderived growth factor receptor</i>)
PI3K	Fosfatidylinositol 3-kinase
PIP	Pyrrrol-imidazol-polyamider
PLK-1	Polo-lignende kinase 1
RAS/NRAS/KRAS	Rottesarkom/Nevroblastom-rottesarkom/Kirsten-rottesarkom
SHH	Sonic Hedgehog
SNP	Singelnukleotidpolymorfisme
STAT	Signaltransduser og aktivator av transkripsjon

T/R	Tilbakevendende/refraktær
TKH	Tyrosinkinasehemmer
TO	Total overlevelse
TRR	Total responsrate
TP53	Tumorprotein 53
TriKe	Trispesifikk NK-celleaktivator (<i>Trispecific killer engager</i>)
VAF	Variant allelfrekvens
VEGF-R4	Vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptor 4 (<i>Vascular endothelial growth factor receptor 4</i>)
WHO	Verdens helseorganisasjon (<i>World Health Organization</i>)
XPO1	Exportin 1

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Leukemi er en malign sykdom som utgår fra bloddannende organer, karakterisert av ukontrollert proliferasjon av leukocytter og deres forløpere i blod og beinmarg. Leukemi kjennetegnes av kraftig økt antall unormale leukocytter i sirkulerende blod (1).

Vi deler leukemi inn i to generelle grupper: Lymfatisk leukemi og myelogen leukemi.

Lymfatisk leukemi er forårsaket av cancerøs produksjon av lymfoide celler, vanligvis med utgangspunkt i lymfeknuter eller andre lymfoide organer. Myelogen leukemi starter med cancerøs produksjon av umodne myelogene celler i beinmargen som videre sprer seg til blodet (2). Det skiller også mellom akutt og kronisk form ut ifra modningsgraden til de maligne cellene. Dette resulterer i fire hovedtyper leukemi: Akutt myelogen leukemi (AML), akutt lymfatisk leukemi (ALL), kronisk myelogen leukemi (KML) og kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (3).

Blodceller dannes hele tiden i beinmargen gjennom en prosess kalt hematopoese.

Hematopoetiske stam- og forløperceller (HSFC) er utgangspunktet for dannelse av nye stamceller og mer spesialiserte celler. Den hematopoetiske stamcellen er pluripotent og kan differensieres tidlig til myeloide eller lymfoide forløperceller. De myeloide forløpercellene kan differensieres videre til funksjonelle endestadier som trombocytter, erytrocytter, mastceller, granulocytter og monocytter. Disse kan videre differensieres til makrofager og dendrittiske celler. Lymfoide stamceller kan differensieres videre til NK-celler, T-celler eller B-celler som videre kan modnes til plasmaceller (Figur 1) (4).

Leukemiske stamceller (LSC) er utgangspunktet for både myeloide og lymfatiske neoplasmer. LSC kan deles inn i modne celler, som kun har en begrenset evne til å dele seg, og umodne celler, som har en ubegrenset evne til å dele og fornye seg, og dermed har stort potensiale til å spre de maligne cellene og danne en leukemisk klon (5). LSC stammer fra normale hematopoetiske stamceller og forløperceller, som i løpet av modningsprosessen har tilegnet seg mutasjoner og molekylære forandringer som gir grobunn for klonal ekspansjon av maligne celler (Figur 1) (6). For å oppnå varig remisjon må behandling derfor rette seg mot både AML-celler og LSC (5).

Den leukemiske klonen vil gradvis fortrengte normal hematopoese i beinmargen og undertrykke de andre cellerekkene. Dette kan hos pasientene presentere seg som anemi, trombocytopeni og granulopeni (6).

Under differensieringen fra hematopoetisk stamcelle til forløpercelle, og videre til perifere blodceller er genomisk stabilitet en viktig funksjon, som opprettholdes av et komplekst nettverk av DNA-reparasjonsmekanismer (DST, DNA skadetoleranse). DST gir høy toleranse for både endogene (som cellulær metabolisme, feil i DNA-replikasjon og aldring) og eksogene (som genotoksiske stoffer, oksidativt stress og kronisk inflammasjon) kilder til genomskaide og opprettholder genomisk integritet, og svekkes ved økende alder (4). Dette fører til en økning i reaktive oksygenforbindelser og økt skade på DNA. På sikt vil dette føre til akkumulasjon av somatiske mutasjoner i aldrende hematopoetiske stamceller. Disse mekanismene påvirker både normale og maligne signalveier, og resulterer i hemmet differensiering og økt potensiale til å danne maligne kolonier (4).

Flere studier viser at også kronisk inflammasjon er en viktig driver av myeloid malignitet og progresjon av leukemi, spesielt i kombinasjon med defekter i DNA-reparasjonssystemet hos hematopoetiske stamceller. Det er også vist at det er en sammenheng mellom aldring og kronisk inflammasjon med hensyn til genetisk ustabilitet og malign transformasjon.

Imidlertid fører ikke mutasjoner i hematopoetiske stamceller nødvendigvis til utvikling av hematologisk malignitet. AML forårsakes dermed ikke av malign transformasjon av én enkelt celle, men av en klonal ekspansjon drevet av både indre og ytre faktorer (4).

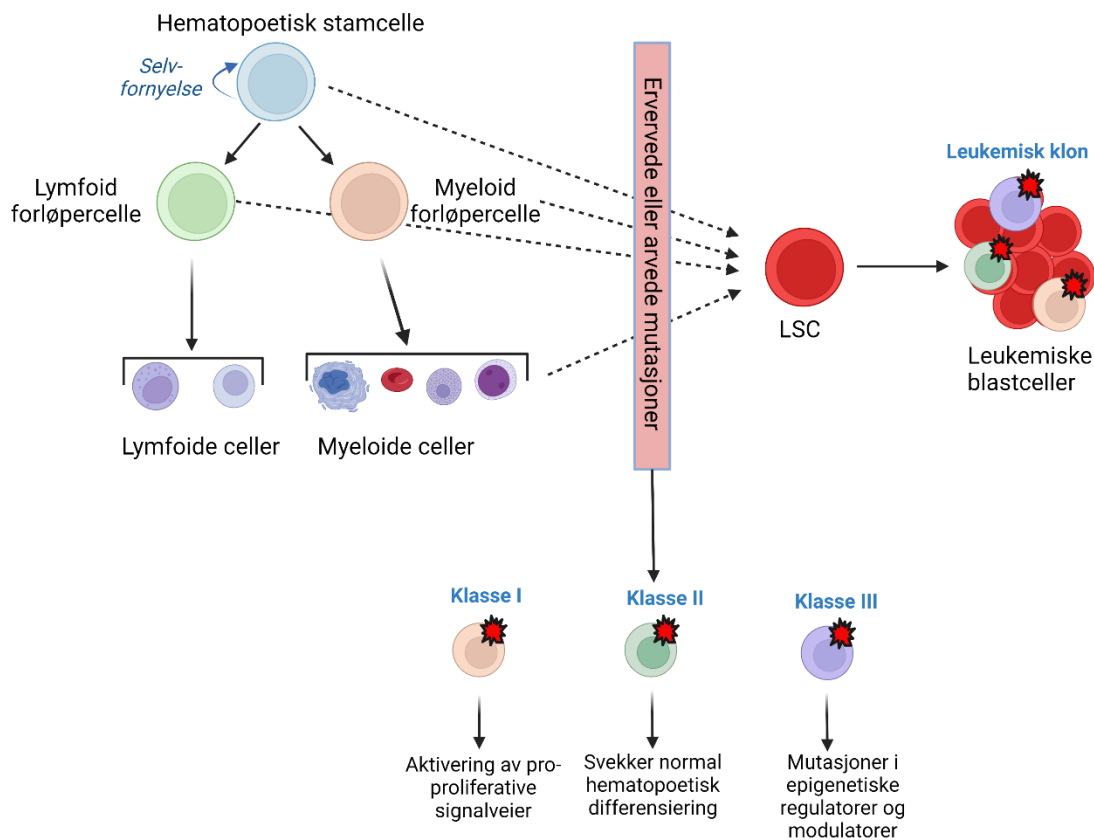
1.1.1 Epidemiologi, etiologi og patogenese ved AML

AML er en sjelden sykdom, med insidens i USA på 4,3 per 100 000 innbygger per år (7).

Insidensen øker med alder, og median alder for diagnosen er rundt 70 år. Aldersjustert insidens for personer over 65 år er rundt 20 tilfeller per 100 000 innbygger per personår i USA, og kun 2 tilfeller per 100 000 innbygger per personår under 65 år (7). I Norge er det om lag 150 tilfeller av AML årlig (8), og sykdommen er noe vanligere hos menn enn hos kvinner (7). AML er den vanligste formen for akutt leukemi hos voksne, og har kort overlevelsestid med en 5-årsoverlevelsesrate på ca. 24 % (7).

Etiologien ved AML er heterogen, og i de fleste tilfeller uklar. Vi skiller mellom *de novo* AML, som oppstår hos ellers friske individer, og sekundær AML, som oppstår hos pasienter med

underliggende hematologisk sykdom, eller som følge av tidligere behandling (7). En to-treffsmodell utviklet på slutten av 90-tallet forklarer en mulig patogenese ved leukemogenese, prosessen der normale HSFC blir omdannet til leukemiske celler. Denne modellen innebærer at både klasse I-mutasjoner, som resulterer i aktivering av pro-proliferative signalveier, og klasse II-mutasjoner, som svekker normal hematopoetisk differensiering, må inntreffe for at leukemi skal utvikle seg (9). Mutasjoner som innebærer forandringer i gener involvert i epigenetisk regulering har senere blitt kategorisert som klasse III-mutasjoner. Disse mutasjonene påvirker cellulær differensiering og proliferasjon, og finnes i mer enn 40 % av alle AML-tilfeller (10). Ifølge to-treffsmodellen er altså patogenesen ved AML avhengig av både interaksjon mellom ulike somatiske forandringer og rearrangering av kromosomer. Sentralt for utvikling av AML er kromosomale translokasjoner som resulterer i dannelse av kimære proteiner som endrer den normale modningsprosessen til myeloide forløperceller (10). De genetiske abnormalitetene kan både være ervervede og arvede (11). Se Figur 1 som illustrerer normal hematopoese og malign transformasjon via klasse I-, II- og III-mutasjoner til en leukemisk klon.



Figur 1: Til venstre illustreres normal hematopoese. En normal hematopoetisk stamcelle med evne til selvfornyelse kan videre differensieres til lymfoide og myeloide celler via

forløperceller. Ved utvikling av en LSC må både klasse I-, II- og eventuelt III-mutasjoner oppstå. De leukemiske cellene danner ved klonal ekspansjon en klon av leukemiske blastceller. Figuren er inspirert av Kirtonia et al. (11). Illustrasjon laget i Biorender.com.

Ved AML er det høy forekomst av mutasjoner og kromosomendringer på diagnosetidspunktet. En mutasjonsanalyse fra 2012 på 398 AML-pasienter fant genetiske mutasjoner hos mer enn 97 % (12). Genetiske mutasjoner forstyrrer den normale cellulære utviklingen, og fører til ukontrollert vekst og hemmet differensiering av de normale cellerekkene. Dette fører til akkumulasjon av leukemiske blaster i beinmargen og perifert blod, og dermed også beinmargssvikt og systemiske symptomer som følge av dette (13). Den kliniske presentasjonen og forløpet ved AML varierer fra pasient til pasient, avhengig av hvilken type AML som foreligger, de klonale cellenes molekylære og immunologiske trekk, pasientens alder, komorbiditeter og behandlingsrespons (5). Kliniske manifestasjoner av AML skyldes akkumulasjon av maligne, lavt differensierte myeloide celler i beinmarg og perifert blod, og av og til i andre organer. De fleste pasienter presenterer seg med en kombinasjon av leukocytose og tegn på beinmargssvikt som anemi og trombocytopeni. Fatigue, infeksjoner, anoreksi og vekttap er vanlige symptomer. Ubehandlet vil de fleste pasienter dø innen få måneder etter diagnosetidspunktet på grunn av infeksjon eller blødning (14).

Diagnosen AML settes ved tilstedeværelse av mer enn 20 % blaster i beinmargen eller perifert blod (14). Diagnosen kan også stilles ved tilstedeværelse av klonale, tilbakevendende cytogenetiske abnormaliteter, som $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13q22)$, $t(16;16)(p13;q22)$ og $t(15;17)(q22;q22)$ samt passende klinisk bilde, uavhengig av prosentandel blaster i beinmarg og perifert blod (15, 16). Dette illustrerer hvor sentral rolle cytogenetikk spiller ved AML (16).

1.1.2 WHO-klassifisering

På 1970-tallet ble AML klassifisert etter det fransk-amerikansk-britiske klassifiseringssystemet i åtte undergrupper basert på morfologi og de leukemiske blastenes cytokjemiske trekk. Verdens helseorganisasjon (*World Health Organization, WHO*) kom i 2008 med en ny klassifisering av AML som inkluderer genetiske endringer. WHO har senere revidert denne klassifikasjonen, og inkludert tilbakevendende genetiske og molekylære forandringer, sammen med klinisk presentasjon av sykdommen, morfologiske,

immunologiske og cytokjemiske trekk. Fra et klinisk perspektiv er denne klassifiseringen mer relevant da den gir god prognostisk informasjon. Den reviderte WHO-klassifiseringen deler AML inn i seks undergrupper: 1) AML med tilbakevendende genetiske abnormaliteter, 2) AML med myelodysplasirelaterte endringer, 3) Behandlingsrelaterte myeloide neoplasmer, 4) Uspesifisert AML, 5) Myeloid sarkom og 6) Myeloide proliferasjoner relatert til Downs syndrom (11).

1.1.3 Standardbehandling av AML

Standardbehandling av AML består i utgangspunktet av induksjonsbehandling, og har som mål å oppnå komplett remisjon (KR) av sykdommen. Det vil si < 5 % blaster i beinmargen og tilnærmet normale hematologiske verdier i blodet (11). Induksjonsbehandling etterfølges av konsoliderende behandling, med eller uten allogen stamcelletransplantasjon (allo-HSCT). Målet med den konsoliderende behandlingen er å fjerne eventuelt gjenværende restsykdom, slik at det gjenstår et så lavt antall kreftceller som mulig i beinmarg og perifert blod. Dette øker sjansen for varig remisjon og langtidsoverlevelse. Det finnes i tillegg behandlingsregimer for pasienter med tilbakevendende eller refraktær (som ikke responderer på behandling) AML (T/R AML) (17).

Induksjonsbehandling består vanligvis av et «7 + 3»-regime» der pasienten får 7 dager med cytarabin og 3 dager med et cytotoxisk antrasyklin (som daunorubicin eller idarubicin) til KR er oppnådd (18). Dersom pasienten har mutasjon i FMS-lignende tyrosin kinase 3 (FLT3-TKD) (Kapittel 3.1.5) anbefales i tillegg FLT3-hemmeren midostaurin fra dag 8 til 21 ved induksjonsbehandling (19). Opp til 25-50 % av pasientene oppnår ikke KR etter én runde med induksjonsbehandling (10). For disse pasientene er det aktuelt med en ny runde med standard-dose antrasyklin og cytarabine, eller høydosebehandling med cytarabin. Begge disse alternativene gir KR hos 50 % av pasientene. Rundt 60-80 % av pasienter med *de novo* AML vil til slutt oppnå KR med induksjonsbehandling (10).

Hos mange pasienter er fortsatt et lite antall kreftceller igjen ved KR. Dette betegnes som minimal restsykdom (MRS) (Kapittel 3.3) (18). Uten behandling er MRS den sterkeste prediktaoren for tilbakefall ved AML (11), og det anbefales derfor at induksjonsbehandling etterfølges av konsoliderende behandling (18). Konsoliderende behandling består i dag av cytostatikabehandling eller allo-HSCT. Behandlingsvalget baserer seg også her på risikoen for BRD, behandlingssvikt og tilbakefall (10). Allo-HSCT tilbys ofte pasienter i ugunstig

risikogruppe og pasienter med T/R AML. Det er imidlertid ikke alle som tåler allo-HSCT, spesielt eldre pasienter (5). Hos pasienter med intermediær cytogenetisk profil, men gunstige genetiske mutasjoner avhenger utfallet av de ulike behandlingene av hvilke mutasjoner som foreligger (10).

Standardbehandling med induksjonsbehandling og konsoliderende behandling tilbys pasienter med intermediær og gunstig prognose, og lav risiko for BRD. Pasienter med dårligere prognose får ofte høyere dose cytostatika (6). Dette er mer effektivt, men medfører samtidig økt toksisitet og tilbys stort sett kun i refraktære tilfeller (10).

Det finnes foreløpig ingen optimal strategi for behandling av AML hos pasienter over 65 år. Denne pasientgruppen presenterer seg ofte med en ugunstig cytogenetisk risikoprofil, har dårligere behandlingsrespons til cytostatika og er mer utsatt for å få toksiske reaksjoner på behandlingen. Det er imidlertid vist at induksjonsbehandling bedrer overlevelsen i denne gruppen sammenlignet med støtte- og palliativ behandling (10). Flere studier viser også at hypometylerende agenter (HMA) (Kapittel 3.4.3) gir bedre overlevelse sammenlignet med støtte- og palliativ behandling (20, 21). Hos eldre pasienter som ikke tåler intensiv cytostatikabehandling og allo-HSCT er den HMA-ene azacitidine og decitabine en del av standardbehandlingen ved AML (22).

Pasienter med T/R AML har svært dårlig prognose, og behandling av disse er en stor utfordring. Det finnes ingen universelt akseptert standardbehandling for denne gruppen. Den tradisjonelle behandlingen består av allo-HSCT, lavdose cytarabin (LDAC), HMA-er eller kun støttebehandling. De vanligste regimene for redningscytostatika kalles FLAG-IDA (bestående av purinanalogen fludarabin, cytarabin, idarubicin og granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF)), CLAG (bestående av cladribin, cytarabin og G-CSF) og MEC (mitocantron, etoposide og cytarabin). For yngre pasienter med T/R AML er det beste behandlingsalternativet intensiv cytostatika etterfulgt av allo-HSCT (22).

1.2 Problemstilling og avgrensning av oppgaven

Denne litteraturstudien tar sikte på å gi en god og oppdatert oversikt over ulike mutasjoner ved AML, deres prognostiske betydning og sentrale presisjonslegemidler rettet mot disse.

Temaene vil omtales med mål om å besvare oppgavens problemstilling:

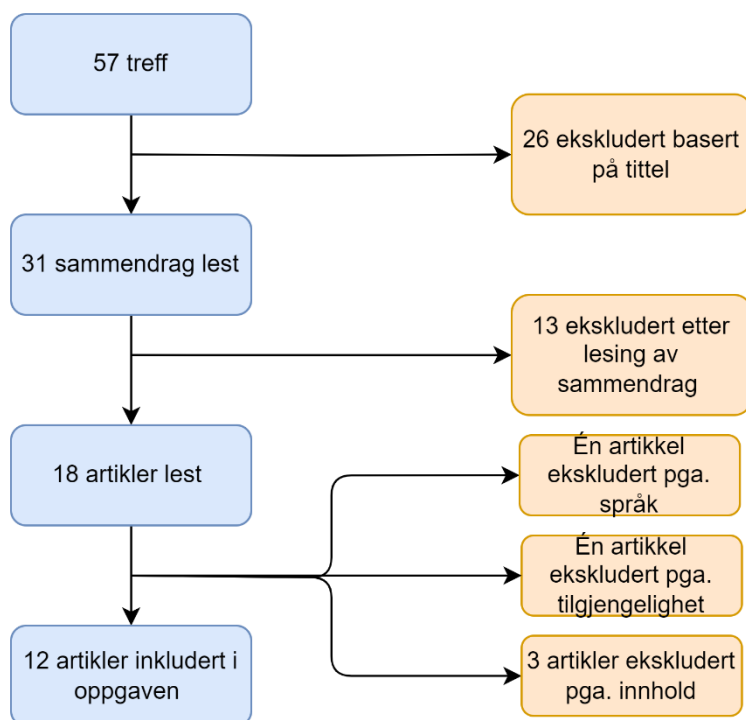
Hvilken rolle spiller presisjonsmedisin i dagens behandling av akutt myelogen leukemi, hvilke utfordringer finnes og hvilken rolle vil presisjonsmedisin ha i fremtiden?

Grunnet et svært stort antall mutasjoner og genetiske endringer ved AML, har jeg i denne oppgaven valgt å fokusere på de hyppigst muterte genene, de med størst prognostisk betydning og de som er egnede mål for presisjonsbehandling.

Det er også et svært stort omfang av studier på ulike presisjonslegemidler og behandlingsmål ved AML. Fra 2000 til 2020 ble 167 ulike legemidler rettet mot 96 ulike mål undersøkt i 397 fase II-studier. Av disse ble 28 legemidler forsøkt i fase III-studier (23). Det er i dag 41 legemidler som er godkjent av FDA for bruk i USA (24). Jeg har derfor valgt å sette søkelys på presisjonslegemidler som har oppnådd FDA-godkjenning, samt legemidler og terapeutiske mål som har vist lovende resultater i fase II- og III-studier. I tillegg diskuteres ulike utfordringer ved de nye behandlingsmetodene og deres rolle i fremtiden.

2 Materiale og metode

For å finne informasjon om emnet har jeg foretatt flere litteratursøk i søkemotoren PubMed. I hovedsøket mitt brukte jeg meSH-termen «*Leukemia, Myeloid, Acute*», som jeg begrenset til meSH-hovedemne, i kombinasjon med søkeordene «*precision therapy*» og «*targeted therapy*» for å finne relevante artikler. Dette resulterte i litteratursøket «*Leukemia, Myeloid, Acute*»[Majr] AND *precision therapy* AND *targeted therapy*». Kun oversikter (*reviews*), systematiske oversikter (*systematic reviews*) og meta-analyser ble inkludert i søkeresultatet. Videre ble kun artikler publisert siste fem år (2017-2022) inkludert. Dette søket ga 57 treff. Først ble alle titler lest, og 26 artikler ble ekskludert basert på tittelen. Videre ble 13 artikler ekskludert etter lesing av sammendrag. Tre artikler ble ekskludert fordi innholdet ikke var relevant for å besvare problemstillingen. Til slutt ble én artikkel ekskludert fordi fullteksten ikke var skrevet på norsk eller engelsk, og én artikkel ble ekskludert fordi den ikke var tilgjengelig for lesing av fulltekst via UiT sine sider. Dermed gjensto 12 artikler fra søket som grunnlag for oppgaven. Se Figur 2 som illustrerer utvelgelsesprosessen.



Figur 2: Flytskjema som illustrerer utvelgelsesprosessen.

Disse artiklene ga god oversikt over ulike diagnostiske metoder, mutasjoner og metoder for presisjonsbehandling som i dag enten er godkjent for behandling av AML eller er under utprøving. Videre har jeg gjort enkle litteratursøk der jeg brukte mer spesifikke søkeord, som spesifikke behandlingsmål eller legemidler, for å gå dypere inn på disse. I tillegg ble referanselistene studert, og artikler fra disse ble inkludert der det var hensiktsmessig. Der kliniske studier er omtalt i artiklene, har jeg hentet informasjon og resultater fra primærkilden og henvist til denne. Innholdet i alle artiklene er brukt for å besvare oppgavens problemstilling.

3 Resultater

3.1 Risikostratifisering og prognostiske faktorer

Nøyaktig evaluering av prognostiske faktorer er sentralt i valg av behandling av AML.

Stratifisering av pasienter etter risiko for behandlingsresistens og BRD er viktig for å avgjøre behandlingsstrategi for hver enkelt pasient: Standardbehandling og/eller presisjonsbehandling (10).

AML kan stratifiseres i gunstig, intermediær og dårlig prognosegruppe kun basert på den cytogenetiske profilen. Cytogenetiske forandringer er dermed den viktigste enkeltfaktoren for bestemmelse av behandlingsstrategi (25). AML-pasienter med få cytogenetiske forandringer, som t(8;21), t(15;17) og inv(16)/t(16;16), er forbundet med lang tilbakefallsfri overlevelse og gunstig prognosegruppe. Motsatt er flere cytogenetiske forandringer (minimum 3), inkludert endringer på kromosom 5 og 7, del (5q), 11q23-rearrangeringer og unormal 3q, forbundet med dårligere prognose og svært dårlig behandlingsrespons, samt økt risiko for tilbakefall. Imidlertid har om lag 50 % av pasientene med AML normal cytogenetikk (CN-AML), og deres kliniske utfall og risikogruppe er heterogen. Det er derfor svært viktig med molekylær og genetisk kartlegging, og videre klassifisering for å bestemme effektive behandlingsregimer for disse pasientene (11, 25). I tillegg bidrar kliniske faktorer som alder, komorbiditeter og ytelsesstatus, samt objektive funn som platetall og serumnivåene av kreatinin og albumin, til å forutsi risikoen for BRD (16, 26).

Behandlingsutløst AML og AML knyttet til tidligere hematologisk kreftsykdom medfører også dårligere prognose enn *de novo*-AML (10).

Kartlegging av genmutasjoner har bidratt til å ytterligere avgrense risikostratifiseringen. I tillegg til WHO-klassifikasjonen, finnes det to store klassifikasjoner som stratifiserer AML-tilfellene etter prognostisk gruppe. Disse er utviklet av *The United Kingdom Medical Research Council (MRC)* og *European Leukemia Net (ELN)*. MRC sin klassifisering baserer seg på det prognostiske utfallet til 5876 pasienter med AML fra 16 til 59 år og deler pasientene inn i tre risikogrupper; gunstig, intermediær og ugunstig risikogruppe. Den andre klassifikasjonen ble introdusert av ELN i 2010. Hensikten var å forutsi behandlingsutfallet for pasienter med AML basert på den tilgjengelige kunnskapen om cytogenetiske og molekylære forandringer som nukleofosmin 1 (NPM1), CCAAT/*enhancer*-bindende protein α (CEBP α) og FLT3-mutasjoner. I 2017 reviderte ELN retningslinjene, og inkluderte flere molekylære

abnormaliteter som runt-relatert transkripsjonsfaktor 1 (RUNX1) og tumorprotein 53 (TP53), og kategoriserte AML-pasienter i tre grupper; gunstig, intermediær og ugunstig risikogruppe (11). Molekylære forandringer spiller altså en særs viktig rolle i fininndelingen av prognosen hos pasienter med CN-AML. AML-genomet har i gjennomsnitt 10-13 mutasjoner per tilfelle. Av disse er minst fem mutasjoner tilbakevendende, og kjent som «drivermutasjoner», mens resten defineres som «passasjermutasjoner». NPM1, CEBP α , RUNX1, DNA metyltransferase 3 α (DNMT3A), tet metylcytosin dioksygenase (TET2), isocitrat dehydrogenase 1/2 (IDH1/2), FLT3, KIT, nevroblastom-rottesarkom (NRAS) og TP53 er mutert i mer enn 5 % av tilfeller med AML. Disse mutasjonene kan grupperes i kategorier basert på biologisk funksjon og klinisk signifikans: NPM1-mutasjoner, mutasjoner og/eller fusjoner i myeloide transkripsjonsfaktorer, mutasjoner i epigenetiske regulatorer og modulatorer, mutasjoner i tumorsuppressorgener, mutasjoner i hyperaktiverede signalveier, mutasjoner i spleisefaktorgener og mutasjoner i kohesinkomplekset (11). Mutasjoner i FLT3, CEBP α og NPM1 er nå en del av retningslinjene for risikostratifisering av AML med intermediær risiko (25). Tabell 1 viser en forenklet oversikt over utvalgte molekylære mål, deres prognostiske verdi og legemidler rettet mot disse.

Tabell 1: *Oversikt over utvalgte molekylære mål, prognostisk betydning og legemidler rettet mot disse.*

Molekylært mål	Mekanisme	Prognostisk betydning	FDA-godkjente legemidler	Andre mulige legemidler	Kilder
NPM1	Kjernefosfoprotein som skifter mellom kjernen og cytoplasma.	Gunstig prognose-gruppe ved samtidig villtype FLT3. Intermediær risikogruppe med FLT3-ITD-mutasjoner.	-	NSC34884 Selinexor (KPT-330) BET-hemmere CIGB-300 ATRS, arsenetrioksid GO Venetoklaks LDAC	(16)
DNMT3A	Katalyserer metylering av	Ugunstig i intermediær	Decitabine	Valproatsyre	(27)

	cytosin på dinukleotider.	risikogruppe, hos eldre og ved FLT3-mutasjon.	Azacididine	Høydose daunorubicin Guadecitabine (SGI-110) Sapacitabine (CYC682)	
IDH1 og IDH2	Omdannelse av α -KG til 2-HG. Nøkkelpåkomponent i sitronsyresyklusen.	Avhenger av flere faktorer. Generelt forbundet med gunstig prognose, spesielt sammen med NPM1- og bialleliske CEBP α -mutasjoner.	Ivosidenib Enasidenib Olutasidenib		(27, 28)
TET2	Omdanning av 5-metylcytosin til 5-hydroksymetylcytosin. Funksjonstapsmutasjoner som gir økning i DNA-metylering.	Ugunstig ved villtype FLT3- og NPM1-mutasjon. Noen studier finner ingen prognostisk betydning.	-	HMA	(11, 16)
MLL-fusjoner	Del av multiprotein-komplekser som regulerer genuttrykk under tidlig utvikling og hematopoese. Mutasjoner gir unormalt genuttrykk som driver leukemogenese.	Intermediær/ugunstig prognosegruppe.	-	DOT1L-hemmere BET-hemmere	(11)
FLT3-ITD og FLT3-TKD	Tyrosinkinase-reseptor som uttrykkes på overflaten til HSFC og er viktige for vekst, proliferasjon og differensiering.	FLT3-ITD: Ugunstig prognose ved høy allelratio ($\geq 0,5$). Intermediær ved høy allelratio og samtidig NPM1-mutasjon.	Midostaurin Gilteritinib	Sorafenib Lestaurtinib Tandutinib Quizartinib Crenolanib Pexidartinib	(29)

		FLT3-TKD: Gunstig prognose ved samtidig mutasjon i NPM1 eller kjernebindende faktor, ellers ugunstig prognose.			
RAS	Overfører signaler fra tyrosinkinase-reseptoren, virker oppstrøms for MAPK- og PI3K/AKT-signalveier. Aktiverende mutasjoner fører til oppregulering av signalveiene og gir uregulert proliferasjon og utilstrekkelig modning av cellene.	Uavklart	-	Trametinib Binimetinib	(30)
KIT	Tyrosinkinase-reseptor som er nødvendig for vekst og differensiering av normale HSFC-er.	Ugunstig	-	Imatinib Dasatinib Pazopanib	(11, 31)
Spleisosom	Anses som en grunnleggende hendelse ved utvikling av hematologisk malignitet, og finnes ofte i preleukemiske tilstander som MDS. Det er funnet <i>hotspot</i> -mutasjoner i nøkkel-komponenter i spleisosomet.	Ugunstig	-	H3B-8800 Pladienolid-derivater E7107 spleisostatin OTX015 GSK525762	(16)
Kohesin-komplekset	Proteinkompleks som regulerer kromosomal segregering ved	Ugunstig	-	-	(11, 16)

	anafase under meiose og mitose.				
PLK1	Spiller en viktig rolle i G2/M-fasen i cellyklusen og cellevekst.	Høyt uttrykk er korrelert med dårlig prognose	-	Volasertib (tidligere FDA-godkjent for AML) Rigosertib	(11, 32)
BCL2	Antiapoptotisk protein sentralt i regulering av apoptose. Overuttrykt i leukemiske blast- og stamceller.	Ugunstig	Venetoklaks	ABT737	(4, 27)
SHH	Antiapoptotisk protein sentralt i regulering av apoptose. Overuttrykt i leukemiske blast- og stamceller.	Uklar	Glasdegib	-	(33) (4, 11)
XPO1	Transport av spesifikke proteiner over kjernen og cytoplasma.	Ugunstig	-	Selinexor Eltanexor (godkjent for MDS)	(11), (34)
PML-RARA	Fungerer som en dominant-negativ hemmer av villtype retinsyre-reseptoren, som resulterer i differensieringsblokk og unormal akkumulasjon av promyelocytter i beinmargen.	Gunstig	ATRS + arsenetriksid (godkjent for APL)	GO	(35)
CD33	Differensieringsantigen for myeloide stamceller. CD33 er sterkt uttrykt på myeloide leukemiske blastceller.	Uklar	GO	Vadastuximab talirin (SGN-33A)	(22, 27)
CD123/IL-3Rα	CD123 er sterkere uttrykt på AML-celler enn på normale HSFC-er.	Ugunstig	-	CART33 CART123	(5)
TP53	P53 opprettholder balanse mellom	Ugunstig	Eprenetapopt (APR-346)	Arsenetriksid	(35)

	celledød og cellevekst. Mutasjon i TP53 fører til ukontrollert proliferasjon av tumorceller.		(Fast track designation)	Statiner	
CEBPα	Essensiell transkripsjonsfaktor som fremmer differensieringen av myeloide forløperceller til nøytrofile granulocytter.	Gunstig ved bialleliske mutasjoner. Ugunstig ved tilstedeværelse av FLT3-ITD-mutasjon	-	-	(11, 25)
RUNX1	Transkripsjonsfaktor som kontrollerer vekst og differensiering av HSFC-er, lokalisert på kromosom 21.	Ugunstig	-	Alkylerende midler PIP	(11, 16)

3.1.1 NPM1-mutasjoner

NPM1 er et kjerneprotein som veksler mellom cellekjernen og cytoplasma for å opprettholde normale cellulære funksjoner, som ribosombiogenese, DNA-reparasjon og regulering av apoptose (programmert celledød) (16). Mutasjoner i NPM1 fører gjennom endring av flere av disse prosessene til leukemogenese (11). NPM1-mutasjoner er av de hyppigste mutasjonene ved AML. Disse mutasjonene oppstår hos 25 til 35 % av pasientene (11, 16, 25), og hos om lag 45-50 % av pasientene med CN-AML (16, 25). NPM1-mutasjoner synes å oppstå sent i forløpet, etter DNMT3A-, IDH1- eller NRAS-mutasjoner (16). Den prognostiske effekten av NPM1-mutasjoner avhenger av hvilke andre mutasjoner som foreligger. CN-AML-pasienter med NPM1-mutasjon og samtidig villtype-FLT3 eller IDH1/-2-mutasjoner har god prognose og bedre overlevelse. Disse pasientene blir stratifisert i gunstig prognosegruppe (11). Tilstedeværelse av både NPM1-mutasjon og FLT3-ITD-mutasjon (Intern tandemduplikasjon) (Kapittel 3.1.4) -mutasjon er derimot forbundet med dårlig prognose og dårligere total overlevelse (TO). Forholdet mellom FLT3-mutert og villtype FLT3 er også ansett som en viktig prognostisk faktor hos pasienter med NPM1-mutasjon (11). Uavhengig av dette forholdet er det nå gjeldende praksis å inkorporere en FLT3-hemmer i

tillegg til standard cytostatikabehandling både for induksjons- og konsolideringsbehandling (36).

NPM1-mutasjoner er også assosiert med økt CD33-uttrykk, slik at CD33-antistoffer som gemtuzumab ozogamicin (GO) (Kapittel 3.4.5) kan brukes som presisjonsbehandling for pasienter med NPM1-mutasjon og høyt CD33-uttrykk (36). Hos unge og spreke pasienter med FLT-ITD-negativ AML, har også tillegg av GO til intensiv cytostatikabehandling resultert i høyere ratio av MRS-negativitet, lavere kumulativ insidens av tilbakefall og høyere hendelsesfri overlevelse (HFO) (31). Samtidig har dette gitt økt toksisitet og tidlig død som vist i fase III-studien AMLSG 09-09 (31). For eldre pasienter med NPM1-mutert AML, eller for de som ikke kan få standard cytostatikabehandling, har venetoklaks i kombinasjon med HMA-er eller LDAC vist å gi signifikant respons, med KR hos 70-90 % av pasientene. Det er også vist at pasienter med NPM1-mutasjoner er sensitive for høydose cytostatika, noe som resulterer i bedre utfall (31). Det har også blitt vist at kombinasjon av tretinoin (all-trans retinsyre, ATRS) og arsenetrioksid, i tillegg til standardbehandling, selektivt kan indusere apoptose og differensiering av NPM1-muterte celler, i tillegg til å fremme regresjon av leukemi hos eldre pasienter som ikke er egnet for cytostatikabehandling (36).

RNA-sekvenseringsanalyse av eldre pasienter med NPM1-mutasjon har vist anrikning av gener relatert til TGF-beta-signalveien, noe som fører til immunsuppresjon og modulasjon av mikromiljøet. To antileukemiske midler, NSC34884 og CIBN-300, hemmer henholdsvis oligomerisering og fosforylering av NPM1, noe som fører til apoptose av leukemiske celler. NPM1 kan også aktivere homeoboks (HOX)/MEIS1-proteinuttrykk, noe som initierer og vedlikeholder leukemogenese (11).

3.1.2 Mutasjoner og/eller fusjoner i myeloide transkripsjonsfaktorer

Flere transkripsjonsfaktorer spiller en sentral rolle i regulering av myeloid identitet og differensiering. Dysregulering av disse transkripsjonsfaktorene ses ofte hos pasienter med myelogen leukemi (11).

CEBP α -mutasjoner

CEBP α er en essensiell transkripsjonsfaktor som fremmer differensieringen av myeloide forløperceller til nøytrofile granulocytter. Inaktiverende mutasjoner i CEBP α finnes i omtrent

10-15 % av alle AML-tilfeller og er assosiert med høyere KR og gunstig prognose (11, 25). CEBP α -mutasjoner forekommer ofte sammen med mutasjoner i NPM1 og FLT3-ITD. CN-AML med mutasjon i CEBP α eller NPM1 og fravær av FLT3-ITD har prognostiske likhetstrekk med AML med gunstige cytogenetiske forandringer. Derimot gir tilstedeværelse av FLT3-ITD dårligere prognose, slik at CN-AML med FLT3-ITD er klassifisert i ugunstig risiko/prognosegruppe (10, 18). Bialleliske CEBP α -mutasjoner er assosiert med høyere KR og gunstig prognose, og finnes ofte sammen med mutasjoner i GATA2 og TET2 (11).

RUNX1-mutasjoner

RUNX1 er en transkripsjonsfaktor som kontrollerer vekst og differensiering av HSFC-er og er lokalisert på kromosom 21. RUNX1 er ofte translokert til RUNX1T1, som koder for RUNX1/RUNX1T1 eller t(8;21)(q22;q22). Denne fusjonen undertrykker uttrykket av gener nedstrøms for RUNX1 og blokkerer selvfornyelse og differensiering av myeloide celler og er forbundet med gunstig prognose (11). Mutasjoner i RUNX1, som vanligvis er funksjonstapsmutasjoner, er i motsetning til fusjonen, forbundet med behandlingsresistens og kortere overlevelse. Punktmutasjoner i RUNX1 forekommer i 5-13 % av alle AML-tilfeller, og forekommer oftere sammen med trisomi av kromosom 13 og 21 og i fravær av NPM1- og CEBP α -mutasjoner (11, 16). Det er vist at tap av villtype RUNX1 har stor innflytelse på genuttrykket ved AML (11).

Alkylerende midler og pyrrol-imidazol-polyamider (PIP) har vist sterk antileukemisk respons ved å hemme uttrykket av RUNX1-regulerte gener i dyremodeller (11). Mutasjoner i RUNX1 gjør også cellene mer sensitive for syntetiske glukokortikoider som flumetasone og dexametasone, som brukes mye ved andre hematologiske maligniteter. Dette indikerer at glukokortikoider muligens også kan brukes til AML-pasienter med RUNX1-mutasjoner (11).

3.1.3 Epigenetiske regulatorer og modulatorer

DNMT3A-mutasjoner

DNMT3A-genet koder for en DNA metyltransferase, et enzym som katalyserer metylering av cytosin på dinukleotider (11). Mutasjoner i DNMT3A spiller også en viktig rolle for bestemmelse av prognose og behandling av AML. Disse mutasjonene finnes hos 15-22 % av pasienter med AML og hos 34 % med CN-AML, og virker sammen med mutasjoner i FLT3, IDH1, IDH2 og NPM1. Den prognostiske rollen til DNMT3-mutasjoner er avhengig av flere

faktorer. For eldre, pasienter i intermediær risikogruppe og hos pasienter med FLT3-mutasjoner er DNMT3A-mutasjoner forbundet med dårligere prognose (10, 11). Den prognostiske innvirkningen av samtidige IDH1/2-mutasjoner er imidlertid mindre etablert og sannsynligvis påvirket av andre samtidig forekommende mutasjoner. Ved tilfeller av FLT3-ITD-negativ og NPM1-mutert CN-AML, har IDH1- og IDH2-mutasjoner vist å gi økt TO (10). AML-pasienter med DNMT3A- eller NPM1-mutasjoner har vist bedre total- og tilbakefallsfri overlevelse etter behandling med høydose daunorubicin sammenlignet med standarddoser (11).

TET2-mutasjoner

TET2-mutasjoner finnes hos omtrent 8-27 % av pasienter med *de novo* AML. TET2 regulerer det første steget i DNA-demetyleringen gjennom å katalysere omdanningen av 5-metylcytosin til 5-hydroksymetylcytosin i DNA (11, 16). TET2-mutasjoner regnes som funksjonstapsmutasjoner, og kan føre til økning i DNA-metylering (11, 16). Pasienter med TET2-mutasjoner har dårligere prognose ved samtidig villtype FLT3- og NPM1-mutasjon (11).

IDH1- og IDH2-mutasjoner

IDH1 og IDH2 er nikotinamid adenin dinukleotidfosfat (NADP⁺) -avhengige enzymer som katalyserer den oksidative dekarboksyleringen av isocitrat til α -ketoglutarat (α -KG) og er dermed nøkkelkomponentene i sitronsyresyklusen. IDH1 finnes hovedsakelig i cytoplasma og peroksisomer, mens IDH2 finnes i mitokondriematriks. Somatiske funksjonsøkingsmutasjoner i IDH1 og IDH2 finnes hos opp mot 20 % av pasientene med AML (29, 31, 37) og fører til akkumulasjon av onkometabolittene 2-hydroksyglutarat (2-HG), en onkometabolitt som hemmer α -KG-avhengige enzymer, og dermed bidrar til epigenetisk deregulering og påfølgende hemming av celledifferensiering (4). Disse effektene kan oppheves ved bruk av IDH-hemmere, som binder seg til et allosterisk sete på IDH-molekylet og hindrer omdanning av α -KG til 2-HG og dermed gjenoppretter aktiviteten til α -KG (37). Innvirkningen av IDH1/2-mutasjoner på prognosen avhenger av flere faktorer, blant annet tilstedeværelsen av andre genetiske abnormaliteter. Generelt er IDH-mutasjoner forbundet med gunstig prognose, spesielt når de finnes samtidig med andre gunstige genetiske mutasjoner som NPM1 og bialleliske CEBP α -mutasjoner (12).

MLL-mutasjoner

Mixed lineage leukemia (MLL)-genet (også kjent som KMT2A) er involvert i kromatinmodifiseringer. Mutasjoner i MLL-fusjonsproteinet forårsaker unormalt genuttrykk som driver leukemogenese, og er forbundet med dårlig prognose (11). *Disruptor of telomeric silencing 1-like* (DOT1L) -hemmere har vist sterk antileukemisk effekt i prekliniske modeller og har blitt brukt i kliniske studier for AML med MLL-mutasjoner. I noen AML-tilfeller er det observert tandemduplikasjoner, og det er også funnet tilbakevendende mutasjoner i blant annet DNMT3A, FLT3, IDH1/2, TET2, RUNX1 og NRAS. Mutasjoner i DNMT3A, TET2, IDH1 og IDH2 er funnet i prøver fra fullstendig remisjon, noe som indikerer at kloner som bærer disse mutasjonene under remisjon kan virke som et reservoar for påfølgende tilbakefall (11).

3.1.4 Mutasjoner i tumorsuppressorgener

TP53-mutasjoner

TP53, genet som koder for p53, omtales som «genomets beskytter», og dets funksjon er å opprettholde balanse mellom celledød og cellevekst ved genomisk stress. P53 er sentralt i sjekkpunktmekanismen i cellyklus, og sørger normalt for at celler som er skadet og ikke lar seg reparere, gjennomgår apoptose. Mutasjon i TP53-genet fører dermed til dannelse og ukontrollert proliferasjon av tumorceller (35).

Mutasjoner i tumorsuppressorgenet TP53 er den hyppigste genmutasjonen ved kreft hos mennesker, og har en insidens på 5-10 % ved *de novo* AML og 30 % ved behandlingsrelatert AML (11, 35). TP53-mutasjoner er sterkt assosiert med ugunstig cytogenetikk og kompleks karyotype. Mutasjonen forekommer oftere hos eldre pasienter og sekundært til tidligere behandling. Det er også høyere forekomst av resistens mot standardbehandling med antrasyklin og cytarabin ved TP53-mutasjon (31, 37). TP53-mutasjon er en uavhengig indikator på dårlig prognose, og er den prognostiske faktoren som alene er forbundet med dårligst prognose, uavhengig av cytogenetisk profil (27). Pasienter med TP53-mutasjoner har lavere insidens av FLT3-ITD-, NPM1- og DNMT3A-mutasjoner sammenlignet med pasienter med villtype TP53. Da denne pasientgruppen har svært dårlig prognose er det et stort behov for utvikling av nye og mer effektive behandlingsmetoder (31, 37).

3.1.5 Mutasjoner i hyperaktiverte signalveier

RAS-mutasjoner

Rottesarkomproteiner (RAS) er viktige for celledeling, og virker oppstrøms for mitogenaktivert protein kinase (MAPK)- og PI3K/AKT-signalveier. Aktiverende mutasjoner i gener som koder for RAS-proteiner, som NRAS og Kirsten-RAS (KRAS) kan føre til oppregulering av disse signalveiene, og dermed medføre uregulert proliferasjon og utilstrekkelig modning av cellene (30).

RAS-endringer finnes hos 17-53 % av pasienter med AML, avhengig av undergruppe (30). Pasienter med villtype RAS har ofte endringer i andre relaterte gener som KIT, platederivert vekstfaktorreseptor (*plateletderived growth factor receptor*, PDGFR) og FLT3, som koder for RAS-avhengige signalveier. Disse genetiske endringene aktiverer antiapoptotiske og pro-proliferative signaler som er avgjørende for leukemogenese av myeloide celler. Disse mutasjonene omtales som klasse I-mutasjoner (30).

Pasienter med RAS-mutasjoner har hatt god effekt av konsoliderende behandling med høydose cytarabin etter remisjon. Trametinib, en mitogenaktivert protein kinase kinase (MEK)-hemmer, har vist god klinisk respons gjennom å hemme nedstrøms signalering i RAS-mutert AML i kliniske studier for pasienter med refraktær AML (11). Den prognostiske rollen til RAS-mutasjoner er enda ikke helt avklart. Enkelte studier har rapportert at RAS-mutasjoner gir dårligere eller lik prognose som pasienter med villtype RAS-gen, mens andre studier assosierer RAS-mutasjoner med gunstig prognose (30).

FLT3-mutasjoner

FLT3 er en tyrosinkinasereseptor som uttrykkes på HSFC-er. FLT3 spiller en viktig rolle i celleoverlevelse og -proliferasjon (16, 38). Mutasjoner i FLT3 er en av de hyppigste mutasjonene hos pasienter med AML, og finnes hos om lag 30 % av pasientene (9, 25, 29, 31, 38). Mutasjonen opptrer hyppigst ved *de novo*- og CN-AML (29). Vi deler FLT3-mutasjoner inn i to typer: Intern tandemduplikasjon (ITD), som resulterer i duplikasjon av nukleotidsekvenser, og enkelt nukleotid-varianter i tyrosin kinase-domenet (TKD). Begge typer fører til reseptorautofosforylering og dermed kontinuerlig aktivering av reseptoren og dens nedstrøms signalveier, som fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT (protein kinase B)/*mammalian target of rapamycin* (mTOR)-, RAS/MAPK, PI3/AKT og janus kinase (JAK)/signaltransduser og aktivator av transkripsjon (STAT), som alle er viktige for normal

proliferasjon av stamceller og forløperceller (9, 16). Overaktivering av disse signalveiene gir ukontrollert celleproliferasjon, -overlevelse og mangelfull differensiering ved AML. FLT3-ITD-mutasjoner er forbundet med økt fare for tilbakefall og dårligere prognose, mens FLT3-TKD-mutasjoners innvirkning på prognosen er mer omdiskutert (16). Det er også påvist at FLT3-mutasjoner samarbeider med andre onkogener ved leukemi og bidrar til å danne en mer aggressiv fenotype (9). Mutasjoner i FLT3-TKD med samtidig tilstedeværelse av mutasjon i NMP1 eller kjernebindende faktor er derimot forbundet med bedre prognose (37). FLT3 er et egnet mål for presisjonsbehandling av AML, og to presisjonslegemidler er i dag godkjent av FDA for behandling av FLT3-mutert AML (Kapittel 3.4.1) (9).

c-KIT-mutasjoner

Tyrosinkinasereseptoren c-KIT er et transmembranprotein som er viktig for vekst og differensiering av normale HSFC-er. Mutasjoner i c-KIT gir dermed unormal vekst og proliferasjon av stam- og forløpercellene. Mutasjoner i c-KIT finnes hos om lag 12-46 % av pasienter med AML med kjernebindende faktor-mutasjon, inv(16)(p12.1q22) eller t(8;21) (11, 31). Blant pasienter med t(8;21) gir tilstedeværelse av c-KIT-mutasjon signifikant økt risiko for tilbakefall, og reduserer TO sammenlignet med pasienter i intermediær risikogruppe (10, 11). Ved c-KIT-mutert AML kan presisjonsbehandling gjennom tyrosinkinasehemmere (TKH) som dasatinib, imatinib og pazopanib forsøkes (11).

3.1.6 Mutasjoner i spleisefaktorgener

RNA-spleising katalyseres av spleisosomer, som er komplekser mellom kjerneproteiner, hjelpeproteiner og RNA-molekyler. Gjennom høygjennomstrømmingssekvensering har man funnet somatiske *hotspot*-mutasjoner i nøkkelkomponenter i spleisosomet (*I2AF1*, *SF3B1*, *SRSF9*, *ZRSR2*) ved hematologiske maligne sykdommer. Mutasjoner i spleisefaktorgener anses som en grunnleggende hendelse ved utvikling av hematologisk malignitet, og finnes ofte i preleukemiske tilstander som myelodysplastisk syndrom (MDS) (16). Dersom det foreligger spleisosommutasjoner ved AML antas det at AML-sykdommen er sekundær og har utviklet seg fra MDS (11). Disse mutasjonene er generelt forbundet med dårligere behandlingsrespons og prognose (16).

3.1.7 Mutasjoner i kohesinkomplekset

Kohesin er et proteinkompleks som regulerer kromosomal segregering ved anafase under meiose og mitose. Mutasjoner i kohesinkomplekset har blitt oppdaget hos 13 % og lavt uttrykk av komplekset er observert i 15 % av pasienter med AML. Mutasjoner i kohesinkomplekset finnes ofte sammen med DNMT3A-, NPM1-, RUNX1- og TET2-mutasjoner, og er generelt sterkt assosiert med dårlig klinisk utfall (11, 16).

3.2 Diagnostiske metoder

Diagnostikk og bestemmelse av prognose- og risikogruppe ved AML skjer blant annet ved undersøkelse av morfologi, immunfenotype, cytogenetikk og molekylær cytogenetikk og molekylær genetisk testing. Ved undersøkelse av cellenes morfologi bør minst 200 leukocytter på blodutstryk og 500 kjerneholdige celler på beinmargsutstryk telles. Det kreves minst 20 % blaster i blod- eller beinmargsutstryk for å stille diagnosen AML, bortsett fra ved tilstedeværelse av t(15;17), t(8;21), inv(16) eller t(16;16) (14).

Cytogenetiske abnormaliteter som finnes før behandling er svært viktig for bestemmelse av utfall og for å dele pasienter inn i de ulike risikogruppene, og er bestemmende for behandlingsvalget. Cytogenetisk analyse er derfor en sentral del av det diagnostiske arbeidet ved AML (39). Åtte balanserte translokasjoner og inversjoner er inkludert i WHO-kategorien «AML med tilbakevendende genetiske forandringer». Ni balanserte rearrangeringer og flere ubalanserte abnormaliteter er tilstrekkelig for å oppfylle kravene til WHO-diagnosen «AML med myelodysplasi-relaterte forandringer» når det samtidig foreligger mer enn 20 % blaster i blod eller beinmarg. Dersom cytogenetisk analyse ikke er tilstrekkelig, kan *fluorescence in situ hybridization (FISH)* være et alternativ for å detektere rearrangeringer, fusjoner eller tap av kromosomer (14).

Det diagnostiske arbeidet bør også inkludere screening for mutasjoner i NPM1, CEBP α , FLT3 og RUNX1, da disse definerer sykdomskategorier. I tillegg bør det undersøkes om det foreligger mutasjoner i TP53 og ASXL1, da disse er forbundet med dårlig prognose (39).

Flow-cytometrisk immunfenotyping (FCI) er en nøyaktig og objektiv metode for kvantitativ og kvalitativ vurdering av hematopoetiske celler. Ved AML blir FCI primært brukt for å bestemme cellerekken til blastcellene (lymfoid, myelogen eller blandet), og for vurdering av MRS etter cytostatikabehandling (39).

For pasienter med karyotypiske abnormaliteter er mutasjonsanalyse av FLT3, NPM1 og CEBP α viktig for risikostratifisering. Mange andre mutasjoner i flere gener med potensiell prognostisk signifikans har blitt identifisert gjennom nestegenerasjonssekvensering (NGS) og analyse av singelnukeotidpolymorfisme (SNP), kalt *SNP-array-analyse*. Flere genmutasjoner kan opptre samtidig, og disse mutasjonene kan påvirke hverandre. Det er også vist at hos 99,5 % av pasienter med AML finnes mer enn ett drivermolekyl. Likevel har man sett at pasienter i intermediaær risikogruppe har flere muterte drivergener enn pasientene i gunstig og ugunstig risikogruppe. Å finne én enkelt mutasjon er derfor ikke tilstrekkelig for å forutsi klinisk prognose. Dette understreker viktigheten av omfattende molekylærgenetisk kartlegging for å bedre risikostratifiseringen av AML-pasienter (39).

Det blir stadig funnet flere og flere hyppig muterte gener ved AML, og NGS har blitt førstevalget for kartlegging av disse. Selv om NGS har en høyere startkostnad, er det relativt billig å introdusere nye gener til panelet. Bruk av kostnadseffektiv NGS har tillatt dybdeanalyse av et bredt spekter av somatiske mutasjoner som driver klonal evolusjon ved hematologisk malignitet. NGS-teknikker gjør det også mulig å estimere hvor stor andel av cellene som bærer en somatisk mutasjon av interesse basert på allelfrekvensen. Det er vist at mutasjoner i epigenetiske modulatorer som DNMT3A, TET2 og IDH2 hyppig har variant allelfrekvens (VAF) opp mot 50 %, noe som tyder på at de vanligvis er til stede i størsteparten av cellene, mens aktiverende mutasjoner i vekstfaktorsignalveier, som FLT3, KIT, NRAS og KRAS vanligvis har lavere VAF. Disse funnene tyder på at noen mutasjoner oppstår tidlig i forløpet ved AML, eller er initierende mutasjoner i den grunnleggende klonen, mens andre mutasjoner oppstår senere i forløpet, i takt med den klonale evolusjonen. Også friske individer vil erverve flere somatiske mutasjoner ved økende alder. Disse mutasjonene er i imidlertid ikke alltid av betydning for utvikling av hematologisk malignitet (39).

3.3 Restsykdom ved AML

Cytogenetiske og molekylære forandringer ved diagnostidspunktet brukes som nevnt til å forutsi prognose og utfall for pasientene. Basert på store retrospektive studier brukes en rekke ulike mutasjoner, som NPM1, CEBP α , FLT3, KIT, RUNX, og TP53 for å stratifisere pasientene i gunstig, intermediaær og ugunstig risikogruppe. Dette er imidlertid en statistisk form for prognostisering. Tidlig måling av behandlingsrespons har de siste årene blitt et viktig verktøy for å forutsi og overvåke behandlingsutfall (38).

MRS er tilstedeværelse av en liten andel maligne celler etter behandling. MRS-positivitet indikerer at det gjenstår maligne celler i kroppen, mens MRS-negativitet betyr at ingen maligne celler kan detekteres, selv ved bruk av svært sensitive metoder. Måling av MRS skjer ved sensitive metoder som flowcytometri, DNA-sekvensering, PET-CT og ulike PCR-metoder. Den mest etablerte metoden for måling av MRS ved hematologisk kreftsykdom er tradisjonell multiparameter flowcytometri (38). Flowcytometri måler proteinmarkører på overflaten til hver enkel maligne celle, og krever derfor en fersk beinmargsprøve. Immunfenotypisk vurdering ved flowcytometri kan finne én malign celle blant 1000-10000 normale celler, og er en rask metode for kartlegging av restsykdom, med svartid på under ett døgn (40).

PCR-metoder leter etter små mengder spesifikke avvikende gensekvenser i en leukemisk klon. Kvantitative PCR-metoder kan måle nivået av en mutert genotype sammenlignet med villtypegenet eller et kontrollgen. Denne metoden kan brukes for flere typer genetiske endringer som har blitt identifisert ved NGS på diagnosetidspunktet. PCR-metoder er sensitive ($10^3 - 10^5$), standardiserte og med veletablerte rutiner for kvalitetssikring (40).

Et stort antall genetiske endringer kan identifiseres ved diagnosetidspunktet ved bruk av NGS. På grunn av iboende feil ved PCR og sekvensering, som amplifikasjonsfeil eller feil under prosessen ved sekvenseringen, er det imidlertid vanskelig å oppdage og måle allefrekvenser under 1 % ved bruk av standard NGS. Flere feilrettingsmetoder finnes for å skille feil fra ekte mutasjoner, og kan detektere VAF helt ned til 0,1 %. Dette krever imidlertid ultradyp sekvensering, noe som både er kostbart og ressurskrevende. Nye NGS-teknikker som omgår behovet for høy sekvenseringsdybde er under utvikling. Dette vil føre til enklere, mer standardiserte og sensitive metoder for måling av MRS (40). Bruk av NGS for måling av MRS er mindre standardisert og kun godkjent for enkelte undergrupper av AML. FDA anser MRS som en biomarkør som er pålitelig for kvantifisering av tumorbyrde, uavhengig av analysemetode (31, 38).

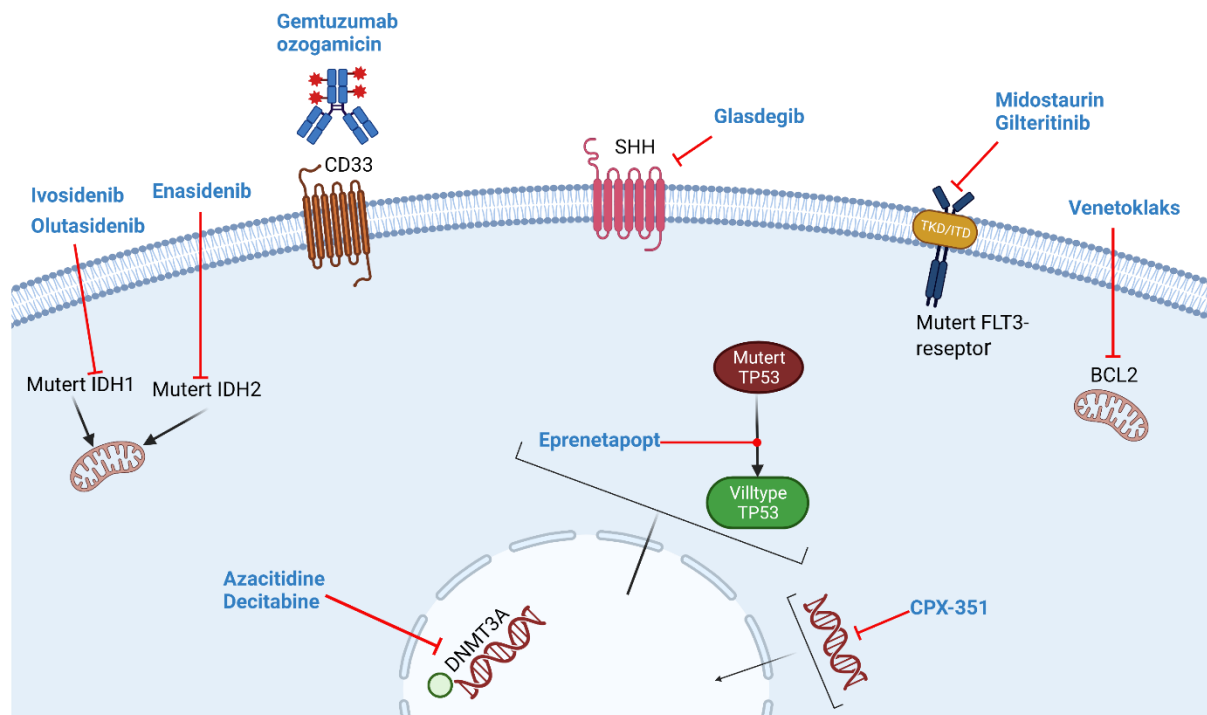
MRS bør undersøkes hos pasienter som oppnår remisjon med eller uten komplett hematologisk gjenoppretting for å vurdere risikoen for tilbakefall. ELN la i 2021 frem oppdaterte retningslinjer med anbefaling for flowcytometri og molekylær MRS-analyse, samt definerte terskelverdier for MRS for å standardisere og veilede behandlingen av AML. Dette er et viktig steg mot bruk av presisjonsmedisin mot AML, og kan potensielt bidra til flere

godkjenninger og økt effektivitet av studier som bruker MRS for å måle behandlingsrespons (31).

MRS-positiv status eller fremvekst av MRS hos pasienter som tidligere har hatt MRS-negativ status er en av de sterkeste predikatorene for tilbakefall av AML (31). Pasienter som oppnår KR etter induksjonsbehandling, har signifikant økt overlevelse sammenlignet med pasienter med behandlingsresistent AML. Hos pasienter med intermediær risiko er deteksjon av MRS ved flowcytometri en uavhengig prediktor for tilbakefall og overlevelse, og spiller en viktig rolle for videre behandling (10), inkludert å forutsi utfall, overvåke sykdommen og vurdering av behandling med allo-HSCT (31).

3.4 Presisjonsbehandling av AML

Bruk av presisjonsmedisin i behandlingen av AML har de siste årene fått økt fokus og betydning. Dette kapitlet omtaler elleve presisjonslegemidler som i dag er godkjent av FDA for behandling av AML, inkludert ett legemiddel som har fått godkjenning gjennom «*fast track designation*» av FDA. I tillegg omtales flere legemidler som har vist lovende resultater i fase I- II- og III-studier. Figur 3 gir en enkel illustrasjon av de omtalte FDA-godkjente legemidlene og deres molekylære mål.



Figur 3: Illustrasjon av de elleve omtalte FDA-godkjente presisjonslegemidlene og deres molekylære mål, samt cytostatikakombinasjonen CPX-351. Figuren er inspirert av Döhner et al. (37) og Patel et al. (29). Illustrasjon laget i Biorender.com.

3.4.1 Legemidler som retter seg mot sentrale signalveier

Sonic hedgehog-hemmere

Sonic hedgehog (Shh) er en signalvei som vanligvis kun er aktiv under embryonal utvikling. Ved hematologisk malignitet kan den imidlertid reaktiveres hos voksne, og den virker da til å spille en sentral rolle for leukemiske stamcellers overlevelse og proliferasjon. Ved å hemme denne signalveien kan man undertrykke stamceller som er resistente mot cytostatika og dermed forsinke tilbakefall av sykdommen (4, 11).

Glasdegib er en potent hemmer av proteinet Smoothened (SMO), som er en driver i denne signalveien. Dette fører til redusert uttrykk av gener som gir proliferasjon av kreftceller, og kan dermed bremse progresjon av sykdommen. Glasdegib fikk basert på fase II-studien BRIGHT AML-1003 (33) i 2018 FDA-godkjenning for bruk hos eldre som ikke kan få standardbehandling (27, 31). Studien viste effekten av «glasdegib + LDAC» sammenlignet med LDAC alene, med median TO 8,3 måneder vs. 4,3 måneder, hos nydiagnostiserte pasienter som ikke kunne motta intensiv cytostatikabehandling (27, 33). En påfølgende fase III-studie (BRIGHT AML-1019, NCT03416179) som undersøkte effekten av å kombinere glasdegib med standard cytostatikabehandling («7 + 3»), og med HMA-en azacitidine hos yngre pasienter med tidligere ubehandlet AML, er nylig avsluttet (41). Resultatene fra denne studien vil ligge til grunn for en eventuell godkjenning av Glasdegib av EMA for bruk i Europa (4, 31, 37). Det er også gjennomført studier i tidlig fase for å undersøke effekten av andre Shh-hemmere i behandlingen av AML (NCT02073838 og NCT01826214) (27).

FLT3-hemmere

Mutasjoner i FLT3 er et svært egnet mål for presisjonsbehandling, og er blant de feltene innenfor presisjonsmedisin av AML som har hatt størst aktivitet og utvikling de siste årene (37). Man skiller mellom type I- og type II-FLT3-hemmere. Type-I-hemmere, som midostaurin, crenolanib og gilterinib, kan binde både til den aktive og inaktive formen av tyrosin kinase-domenet. Type II-hemmere, som sorafenib og quizartinib, binder kun til den inaktive formen av tyrosin kinase-domenet. FLT3-ITD-mutasjoner innehar kun den inaktive formen av tyrosin-kinase-domenet, mens FLT3-TKD-mutasjoner har den aktive formen. Dermed virker type-II-hemmere kun mot FLT3-ITD-mutasjoner, mens type I-hemmere virker mot både FLT3-ITD- og -TKD-mutasjoner. Vi skiller også mellom første- og andregenerasjons-FLT3-hemmere. Førstegenerasjons FLT3-hemmere, som midostaurin og sorafenib, er

multikinasehemmere, mens andregenerasjonshemmere, som gilteritinib, crenolanib og quizartinib, har høyere spesifisitet for FLT3 (4).

Midostaurin er en multikinasehemmer, som i tillegg til FLT3 også hemmer KIT, vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptor 4 (VEGF-R4) og PDGFR α og β , noe som gjør dens spesifisitet suboptimal (29). Midostaurin har vist kun beskjeden og flyktig antileukemisk aktivitet som enkeltlegemiddel, men effekten synes imidlertid å øke i kombinasjon med standard induksjons- og konsoliderende behandling (4, 29). Dette har blant annet blitt vist i fase III-studien CALGB 10603/RATIFY, en blindet, randomisert kontrollert studie fra 2017 med 717 nydiagnostiserte AML-pasienter med FLT3-mutasjon i aldersgruppen 18-59 år. Pasientene ble stratifisert basert på sin FLT3-status (TKD- eller ITD-, samt høy eller lav allelratio). Det primære endepunktet var TO. Studien viste at standard «7 + 3»-behandling kombinert med FLT3-hemmeren midostaurin ga signifikant bedre TO (74,7 vs. 25,6 måneder), i tillegg til bedret HFO sammenlignet med standardbehandling og placebo. Den økte effekten av midostaurin ble sett i alle undergruppene uavhengig av FLT3-mutasjonstype. De vanligste observerte bivirkningene var økt nivå av transaminaser, kvalme, nøyotropen feber, hypokalsemi og mukositt (29, 42). Midostaurin er den første FLT3-hemmeren som har inngått i rutinemessig behandling av FLT3-mutert AML. På grunnlag av CALGB 10603/RATIFY-studien ble midostaurin godkjent av FDA for bruk i behandlingen av AML i kombinasjon med standardbehandling (4, 29, 31). EMA har også godkjent legemidlet for bruk i vedlikeholdsbehandling etter konsoliderende behandling ved FLT3-mutert AML (4, 31). Det pågår for øyeblikket en stor studie som sikter på å undersøke om mer spesifikke FLT3-hemmere kan øke de terapeutiske effektene ytterligere. Studien sammenligner midostaurin med andregenerasjons FLT3-hemmeren gilteritinib, i tillegg til standardbehandling, inkludert allo-HSCT (NCT04027309) (4).

Sorafenib er en type II-, første generasjons FLT3-hemmer som har i gjennomgått flere fase II-studier. Fase II-studien SORAML fra 2015, en dobbelblindet, randomisert, kontrollert studie med 276 deltakere, viste bedring av HFO hos pasienter under 60 år med nydiagnostisert AML som mottok sorafenib i tillegg til standardbehandling. Studien viste imidlertid også økt forekomst av toksiske reaksjoner som feber, infeksjoner, smerte, diaré, blødning og hudreaksjoner (31, 43). Fase II-studien SORMAIN, en randomisert, kontrollert dobbeltblindet studie med 83 deltakere, viste at sorafenib reduserer risikoen for tilbakefall og død når det

blir administrert etter allo-HSCT for FLT-ITD-positiv AML (44). Sorafenib har også vist klinisk aktivitet i kombinasjon med HMA-en azacitidine hos pasienter med FLT3-ITD-positiv T/R AML (27).

Sorafenib har også vist å kunne gjenopprette uttrykket av IL-15 i leukemiceller, noe som kan føre til allogen CD8+ T-cellerespons, slik at FLT3-ITD ikke kan unngå immunsystemet. Andre FLT3-hemmere som midostaurin, crenolanib og quizartinib kan også oppnå samme immunologiske effekt i FLT3-ITD-celler. En rekke fase II- og fase III-studier tyder også på at vedlikeholdsbehandling med sorafenib eller midostaurin etter allo-HSCT kan forhindre tilbakefall av AML (4, 31).

Godkjenningen av midostaurin har ført til signifikant bedring i TO for pasienter med FLT3-mutert AML, og 60-80 % oppnår komplett remisjon. Imidlertid er forekomsten av T/R AML mye høyere for pasienter med FLT3-mutasjon, og den gjennomsnittlige tiden til tilbakefall er om lag fire måneder uten post-induksjonsbehandling. Behovet for effektive medisiner innenfor denne molekylære undergruppen av pasienter har ført til studier på andregenerasjons FLT3-hemmere som gilteritinib, quizartinib og crenolanib (4, 29). Andregenerasjons FLT3-hemmere er mer selektive og har mindre toksiske virkninger enn førstegenerasjonsmidlene (4).

Gilteritinib er en svært selektiv FLT3-hemmer og hemmer få andre kinaser enn FLT3. En av de andre kinasene som blir hemmet av gilteritinib er AXL, en tyrosin kinase som fremmer proliferasjon og aktiverer AML-celler (27). En stor randomisert fase III-studie (ADMIRAL) sammenlignet monoterapi med gilteritinib med standard cytostatikabehandling hos 247 pasienter med T/R FLT3-mutert AML. Studien viste signifikant lengre TO i gruppen som mottok Gilteritinib som monoterapi (9,3 måneder sammenlignet med 5,6 måneder for gruppen som fikk cytostatika), samt høyere grad av KR (34 % vs. 15,3 % i gruppen som kun fikk cytostatika) (45). På grunnlag av denne studien er Gilteritinib i dag godkjent av både av FDA og EMA som monoterapi for behandling av T/R AML med FLT3-mutasjon (4, 29, 31).

De vanligste bivirkningene av gilteritinib er febril nøytropeni, anemi, og trombocytopeni. Alle disse bivirkningene oppstod imidlertid sjeldnere i gilteritinib-gruppen enn i cytostatikagruppen. Andre bivirkninger av gilteritinib var differensieringssyndrom, posterior reversibel encefalopati-syndrom og forlenget QTc-tid. I ADMIRAL-studien hadde imidlertid

kun 5 % av deltakerne forlenget QTc-tid, og kun ett tilfelle der QTc-tiden var forlenget over 500 millisekunder (22).

Fase III-studien QUANTUM-R har undersøkt om *Quizartinib* som monoterapi kan bedre overlevelsen hos pasienter med T/R AML sammenlignet med redningsbehandling. Blant de 367 pasientene som deltok i denne randomiserte kontrollerte studien, hadde gruppen som mottok Quizartinib som monoterapi signifikant, men liten økning i TO sammenlignet med gruppen som mottok redningsbehandling (6,2 måneder i quizartinib-gruppen vs. 4,7 måneder i kontrollgruppen). Det var ingen forskjell i HFO mellom de to gruppene (46). På bakgrunn av dette, i tillegg til toksiske bivirkninger som økt QTc-tid og benmargssuppresjon, valgte FDA å ikke godkjenne legemidlet for bruk som monoterapi hos pasienter med T/R AML (22).

Til tross for lovende resultater er FLT3-hemmere som enkeltlegemiddel begrenset av fremvekst av resistens. I tillegg vil kun et fåtall av pasientene få langvarig sykdomskontroll dersom de ikke får allo-HSCT. Det finnes flere ulike resistensmekanismer, klassifisert som *on-* og *off-target*-resistensmekanismer. Disse innebærer blant annet mutasjoner i tyrosin kinasedomenet og aktivering av alternative onkogene signalveier. Det fokuseres på kombinasjon av nyere FLT3-hemmere med induksjons- og konsoliderende behandling, HMA-er eller kombinasjoner av flere nye legemidler for å unngå resistensutvikling (37).

PLK1-hemmere

Polo-lignende kinase 1 (PLK1) er sterkt oppregulert ved flere maligne sykdommer, inkludert AML. PLK1 spiller en avgjørende rolle i celleproliferasjon, og syntetiske PLK1-hemmere har vist lovende antileukemisk aktivitet i kliniske studier (11, 32).

Volasertib er en svært spesifikk, potent småmolekylær hemmer av PLK1 og binder sterkt kompetitivt til den ATP-bindende lommen på PLK1-proteinet. Volasertib kombinert med lave doser cytarabin i behandlingen av AML-pasienter i en fase II-studie viste signifikant økning i TO. På dette grunnlaget fikk volasertib «*orphan drug status*» (legemiddel mot sjeldne sykdommer) av FDA, og ble brukt videre i kliniske fase III-studier for AML og MDS. Grunnet manglende bedring av TO, samt alvorlige bivirkninger som infeksjoner, infestasjoner og febril nøyttropeni, ble utviklingen av volasertib imidlertid stoppet i 2018 (11, 32).

STAT-hemmere

STAT3-tyrosinfosorylering er oppregulert i opptil 50 % av tilfellene med AML og er forbundet med dårlig prognose. Aktivisering av STAT3-signalveier er også stimulert av FLT3-reseptorliganden, og er et mulig trinn i utviklingen av FLT3 sin resistensutvikling mot TKH-er. Småmolekylære STAT3-hemmere er under utvikling og utprøving for behandling av AML. Det har også blitt vist at behandling med STAT3-hemmeren *C188-9* reduserer STAT3-fosorylering og induksjon av apoptose i AML-cellerekker (10).

3.4.2 Legemidler mot proteiner som regulerer cellesyklus og apoptose

Legemidler rettet mot mutasjon i TP53

Tilbakefall og resistens er fremdeles et utbredt problem ved TP53-mutert AML. Det er derfor nødvendig med nye behandlingsalternativer. Hovedmålet med disse metodene er å gjenopprette normal funksjon i TP53, enten ved å degradere eller ved å inaktivere mutert p53, eller ved å gjenopprette villtype p53 (35).

Flere småmolekylære midler har vist å kunne gjenopprette normal funksjon i muterte p53-proteiner, blant annet *Eprenetapopt* (også kjent som APR-246) (31, 37). *Eprenetapopt* er en analog av PRIMA 1 (p53-reakivering og induksjon av massiv apoptose) som virker ved å binde kovalent til cysteiner i mutert p53 og med dette induserer konformasjonsendring til en villtype-lignende struktur (35). Dette muliggjør p53-binding til en spesifikk DNA-sekvens, noe som fører til reaktivering av proapoptotisk funksjon ved å øke transkripsjonen av målgenet. *Eprenetapopt* har aktivitet i celler uten detekterbart TP53-uttrykk og i celler med villtype TP53 gjennom å indusere økt oksidativt stress, som gir apoptose. *Eprenetapopt* har også synergisk effekt med HMA-en azacitidine (35).

En fase II-studie som undersøkte sikkerheten og effekten av *eprenetapopt* i kombinasjon med azacitidine hos pasienter med ubehandlet TP53-mutert AML og MDS i ugunstig risikogruppe viste en total responsrate (TRR) på 33 %, derav 17 % med KR hos AML-pasientene. 73 % av pasientene som responderte på behandlingen oppnådde TP53-negativ status målt med NGS. De vanligste bivirkningene av behandlingen var febril nøytropeni og nevrologiske bivirkninger (47). Basert på disse resultatene ble *eprenetapopt* i 2020 godkjent gjennom «*fast track designation*» av FDA for behandling av TP53-mutert AML (31, 37, 47).

Andre legemidler som har vist effekt ved mutasjoner i TP53 er arsenetrioksid og statiner. *Arsenetrioksid* er et av legemidlene som utgjør standardbehandlingen av akutt promyelocytteleukemi (APL) med t(15;17)-translokasjon eller PML-RARA-genuttrykk. Arsenetrioksid degraderer mutert TP53 i tillegg til å aktivere villtype P53, noe som fører til apoptose av tumorceller (35). *Statiner*, som er kolesterolsenkende legemidler, har vist å kunne indusere degradering av unormale TP53- gener med minimal effekt på villtype p53, og dermed gjenopprette normal apoptose og hemme tumorvekst i disse cellene. Det pågår nå en pilotstudie for å undersøke om statiner er tilstrekkelig for å senke nivået av mutert TP53 ved TP53-muterte maligniteter som AML (NCT03560882) (27).

BCL-2-hemmere

Det er flere mekanismer som regulerer apoptose i både maligne og ikke-maligne celler. B-cellelymfom/leukemi-2 (BCL-2) er et antiapoptotisk protein som er svært sentralt i reguleringen av den apoptotiske signalveien i mitokondriene (4). Å rette behandlingen mot slike signalveier som regulerer cellenes overlevelse er en effektiv terapeutisk strategi for AML.

Proapoptotiske proteiner fra BH3-onlyfamilien utløser ved binding av effektorproteiner dannelse av porer i mitokondriemembranen som tillater frisetting av cytokrom C i cytosol. Dette fører igjen til kaspaseaktivering og apoptose. BCL-2 og andre pro-overlevelsesproteiner har evnen til å motvirke det proapoptotiske potensialet til BH3-proteiner ved å binde til dem på celleoverflaten (4, 37).

Balansen mellom celleoverlevelse og celledød bestemmes av en tredelt balanse mellom pro-overlevelse BCL-2-signallering og proapoptotiske BH3- BAX- og BAK-proteiner. Når onkogener, som BCL-2, overuttrykkes, kan de undertrykke apoptose. Dette er et karaktertrekk for de fleste kreftceller. Som respons kan kreftceller med økt pro-overlevelsesterskel bli selektert og sensitiviseres for prosesser som øker proapoptotisk aktivitet, som BH3-mimetika. BH3-mimetika er legemidler som etterlikner BH3-domenet på proapoptotiske proteiner og dermed bidrar til å fremme apoptose i maligne celler (37).

Venetoklaks er en oral BCL-2-hemmer som virker ved å binde seg til BH3-bindingssetet på BCL-2, og induserer dermed apoptose mot kreftceller. I en fase II-studie viste venetoklaks TRR på 19 % som monoterapi hos pasienter med T/R AML som ikke kunne motta intensiv

cytostatikabehandling (27, 48). En fase Ib/II-studie med 82 pasienter vurderte tryggheten og effekten av venetoklaks i kombinasjon med LDAC hos eldre pasienter med tidligere ubehandlet AML, som ikke kvalifiserte for intensiv cytostatikabehandling. I denne studien oppnådde 54 % KR med eller uten hematologisk gjenoppretting, og median TO på 10,1 måneder hos 82 AML-pasienter (27, 49). Nok en fase Ib-studie har også undersøkt tryggheten og effekten av venetoklaks i kombinasjon med HMA-ene azacitidine og decitabine hos eldre pasienter som var uegnet for intensiv cytostatikabehandling. Også denne studien viste gode resultater med KR hos 67 % av pasientene og KR med eller uten hematologisk gjenoppretting hos 73 % av pasientene i «venetoklaks + HMA»-gruppen. Median TO var 17,5 måneder. Studien viste også at kombinasjon av venetoklaks med decitabine eller azacitidine var effektivt og godt tolerert hos eldre pasienter med AML (27, 29, 50). Basert på disse studiene ble venetoklaks godkjent av FDA som førstelinjebehandling i kombinasjon med både LDAC og HMA-ene azacitidine og decitabine for behandling av eldre pasienter med AML som ikke kvalifiserer for intensiv cytostatikabehandling (27).

Hos pasienter med T/R AML pågår studier for å undersøke effekten av venetoklaks i kombinasjon med FLT3-hemmere, intensiv cytostatikabehandling eller decitabine (NCT03214562, og NCT03404193) (27).

For kombinasjon av venetoklaks og azacitidine har VIALE-A-studien undersøkt effekten av «azacitidine + venetoklaks» sammenlignet med «azacitidine + placebo» hos pasienter med tidligere ubehandlet AML. Studien viste en median TO på 14,7 måneder i «azacitidine + venetoklaks»-gruppen sammenlignet med 9,6 måneder i «azacitidine + placebo»-gruppen. Insidensen av KR var også høyere i «azacitidine + venetoklaks»-gruppen (66,4 % vs. 28,3 %) (51). VIALE-C-studien, en randomisert fase III-studie, undersøkte effekten av «venetoklaks + LDAC» sammenlignet med «placebo + LDAC». Studien viste en median TO på 7,2 måneder i «venetoklaks + LDAC»-gruppen sammenlignet med 4,1 måneder i «placebo + LDAC»-gruppen, samt KR hos henholdsvis 48 % og 13 % i de to gruppene (52). Disse studiene viser at kombinasjonsbehandling med venetoklaks er bedre enn HMA og LDAC alene, også hos pasienter med ugunstig cytogenetisk profil (4).

Studier har også vist at effekten av venetoklaks kan være avhengig av tilstedeværelsen av andre genetiske mutasjoner ved behandling av AML. Pasienter med NPM1- eller IDH-

mutasjoner har vist bedre respons på venetoklaks, mens de med FLT3- eller TP53-mutasjoner har hatt dårligere respons. Kombinasjonsbehandlinger med venetoklaks og andre legemidler som retter seg mot ulike signalveier er under utvikling, og kliniske studier pågår (37).

3.4.3 Legemidler som virker på epigenetiske endringer

Epigenetikk handler om hvordan gener uttrykkes i kroppens celler, og kan gi endret genuttrykk via kromatinendringer, uten å forandre DNA-sekvensen. Man kan dele de epigenetiske mekanismene inn i tre hovedgrupper:

1. DNA-metylering: Innebærer at en metylgruppe festes til cytosin i DNA-et og medfører at genene slås av. Reaksjonen er katalysert av DNA-metyltransferaser (DNMT).
2. Histonmodifisering: Metyl og acetyl festes til proteiner kalt histoner, byggesteinene i nukleosomer, og fører til at genet inaktiveres.
3. Ikke-kodende RNA-tråder fester seg til mRNA og blokkerer translasjon (proteinproduksjon) fra mRNA. Dette medfører også at genene inaktiveres (53).

Epigenetiske forandringer kan fremme fornyelse av stamceller og hemme differensiering av forløperceller, noe som kan føre til utvikling av AML. Epigenetisk regulering utføres av en rekke enzymer som kan orkestrere reversible posttranslasjonelle DNA- og histonmodifikasjoner. Disse reversible forandringene er interessante mål for presisjonsbehandling av AML (36, 37).

Hypometylerende agenter (HMA)

DNA-metylering er et viktig terapeutisk mål ved hematopoetiske kreftsykdommer. DNA-metylering er katalysert av DNMT, og mutasjoner i dette enzymet finnes hos opptil 36 % av pasienter med AML (36). *Azacitidine* og *decitabine*, som var de første epigenetiske legemidlene brukt som HMA-er, ble godkjent av FDA for behandling av AML allerede på 2000-tallet (27). *Azacitidine* og *decitabine* er nå tatt i bruk som førstelinjebehandling av pasienter som ikke er egnet til å motta intensiv cytostatikabehandling (37). I 2018 godkjente FDA også *azacitidine* og *decitabine* for bruk i kombinasjonsbehandling med venetoklaks for samme pasientgruppe (27).

HDAC-hemmere

Histondeacetylaser (HDAC) katalyserer fjerning av funksjonelle acetylgrupper fra histonproteinene. HDAC spiller også en viktig rolle i reguleringen av immunsystemet ved å rette seg mot effekten av transkripsjonsregulatoren STAT3. HDAC er viktige proteiner som direkte regulerer genuttrykk og kontrollerer cellulær aktivitet gjennom å reversere acetylering av histoner. Dersom kromatinstrukturen endres gjennom deacetylering eller acetylering av histoner, kan dette resultere i nedsatt eller økt transkripsjon, og dermed endre uttrykket av et gen. Flere studier har vist at dysregulert HDAC-aktivitet kan føre til utvikling av hematologiske neoplasmer. HDAC-hemmere har vist seg å ha evnen til å inducere differensiering, cellesyklusarrest og apoptose i AML. Studier viser imidlertid at HDAC-hemmere foreløpig kun har effekt som tillegg til standard cytostatikabehandling, og ikke alene. Videre forskning og utvikling er derfor nødvendig for effektiv bruk av HDAC-hemmere til behandling av AML (54).

3.4.4 Andre presisjonslegemidler

IDH1/IDH2-hemmere

Ivosidenib og enasidenib er selektive hemmere av henholdsvis IDH1 og IDH2, og var de to første IDH-hemmerne som ble godkjent av FDA for behandling av AML. Nylig ble også IDH1-hemmeren Olutasidenib godkjent av FDA for behandling av T/R AML med IDH1-mutasjon (55).

Ivosidenib er i dag godkjent av FDA for behandling av både pasienter med nydiagnostisert og T/R AML. *Ivosidenib* viste TRR på 41 % som enkeltlegemiddel i en fase I-studie som undersøkte doseøkning og doseutvidelse hos 258 T/R-AML-pasienter med IDH1-mutasjon. Median TO var 8,8 måneder. I denne studien oppsto IDH-differensieringssyndrom (beskrevet senere i kapitlet) hos 3,9 % av pasientene som begynte med en daglig dose på 500 mg *ivosidenib* (27, 28). Basert på resultatene i denne studien, godkjente FDA i 2019 *ivosidenib* for pasienter med nydiagnostisert AML > 75 år og som ikke kan få intensiv cytostatikabehandling (27, 29). En fase I-studie med 60 nydiagnostiserte AML-pasienter med IDH1- eller IDH2-mutasjon viste også klinisk effekt av *ivosidenib* og *enasidenib* som førstelinjebehandling i kombinasjon med intensiv cytostatikabehandling, med KR med eller uten hematologisk gjenoppretting hos henholdsvis 77 % og 74 % for de to legemidlene (27, 56).

Enasidenib ble i 2017 godkjent av FDA for behandling av T/R AML med IDH2-mutasjon (27, 57). Grunnlaget for godkjenningen var en fase I/II-studie hvor enasidenib (100mg/dag per oralt etter doseeksponeringsfase) ga en TRR på 38,8 % og KR hos om lag 20 % pasientene med T/R IDH2-mutert AML. Median TO for de 214 pasientene som mottok enasidenib var 8.8 måneder. Enasidenib ble godt tolerert i denne studien, men også her oppsto IDH-differensieringssyndrom hos 6,4 % av pasientene (27, 57).

Ivosidenib og enasidenib som kombinasjonsbehandling med induksjons-, konsoliderende- eller vedlikeholdsbehandling undersøkes for øyeblikket i en randomisert fase III-studie for nydiagnostiserte, tidligere ubehandlede AML-pasienter med IDH1/2-mutasjon (NCT03839771) (27).

Olutasidenib er en potent, oralt biotilgjengelig selektiv hemmer av IDH1 utviklet for behandling av T/R AML med IDH1-mutasjon. Olutasidenib fikk så sent som i desember 2022 godkjenning av FDA for behandling av T/R AML med IDH1-mutasjon. Godkjenningen var basert på en åpen, multisenter fase I/II-studie for AML-pasienter over 18 år med IDH1-mutert AML uten tidligere behandling med IDH1-hemmere som fremdeles pågår (NCT02719574). I den primære analysen av fase II-dataene oppnådde 34,7 % av pasientene KR med eller uten hematologisk gjenoppretting. Median TO var 11,6 måneder, og TRR var 48,3 %. Etter behandling med olutasidenib fikk 10,9 % av pasientene allo-HSCT (55).

Ulike studier undersøker også kombinasjonsregimer med IDH-hemmere sammen med cytostatika og legemidler som azacitidine (HMA), venetoklaks (BCL-2-hemmer) og andre småmolekylære presisjonslegemidler. Ivosidenib kombinert med azacitidine ble undersøkt i en fase III-studie for nydiagnostiserte IDH1-muterte AML-pasienter med en median TO på 24 måneder ved bruk av «ivosidenib + azacitidine» sammenlignet med 7,9 måneder for «placebo + azacitidine»-gruppen. Basert på disse dataene godkjente FDA i 2022 dette kombinasjonsregimet for nydiagnostiserte IDH1-muterte AML-pasienter over 75 år og for de som ikke kvalifiserer til standardbehandling (31, 58).

Prekliniske data tyder på at IDH1/IDH2-mutert AML er svært avhengig av anti-apoptoseproteinene BCL-2. Dette gir grunnlag for presisjonsbehandling med BCL-2-hemmere hos pasienter med IDH1/IDH2-mutert AML. Behandling med dobbel- (IDH-hemmer og venetoklaks) eller trippel-regimer (IDH-hemmer, venetoklaks og azacitidine) kan derfor vurderes hos pasienter med IDH1/IDH2-mutert AML (37). Prekliniske studier har også vist at

poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-hemming vesentlig kan øke effekten av både IDH1/IDH2-hemmere og FLT3-hemmere. På bakgrunn av dette pågår nå studier som undersøker effekten av behandling med PARP-hemmere for pasienter med AML (37).

Det er imidlertid unike toksiske reaksjoner knyttet til bruk av IDH-hemmere, kalt IDH-differensieringssyndrom (37, 40). Syndromet kjennetegnes av uforklarlig feber, lungeødem, vektoppgang, lungeinfiltrat, hypoksi og dyspné. Det er derfor viktig med klinisk vurdering, samt vurdering av behandlingsrespons med molekylære og flowcytometri-baserte metoder for å trygt kunne administrere disse legemidlene (37). Det er også flere viktige aspekter ved virkningsmekanismen og utviklingen av resistens som ikke er fullstendig kartlagt. Det er stor variabilitet i initial behandlingsrespons ved bruk av IDH1/IDH2-hemmere (primær resistens). I tillegg er det uklart hvorfor enkelte pasienter i KR ikke responderer på videre behandling med disse legemidlene (ervert resistens). Evnen til å respondere på IDH-hemmere synes ikke å korrelere med byrden av mutasjonene, men synes å være påvirket av tilstedeværelsen av mutasjoner i andre gener (37). Nylige studier indikerer at sameksisterende mutasjoner i RAS-signalveien gir dårligere respons til monoterapi med IDH-hemmere, mens tilstedeværelse av JAK2-V617F-mutasjon gir økt behandlingsrespons ved bruk av IDH-hemmere (31, 37).

Ervert resistens er sannsynligvis forårsaket av den komplekse og dynamiske biologien til AML som fører til utvikling av spesifikke resistensmekanismer. Et eksempel på dette er tilegnelsen av nye mutasjoner i de muterte IDH-genene. Disse mutasjonene hindrer aktiviteten til den allosteriske hemmeren og gjenoppretter dermed nivåene av 2-HG slik at AML-cellene blir mindre sensitive for IDH-hemming. IDH1/IDH2-mutert AML kan også utvikle resistens i form av isotype-selektive IDH-hemmere gjennom isotypebytte fra mutant IDH1 til mutant IDH2 (eller omvendt). Bytting fra én mutant isoform til en annen opphever den terapeutiske responsen til spesifikke IDH1- eller IDH2-hemmere. Denne mekanismen skyldes sannsynligvis tilstedeværelse av ulike IDH-isoformer før behandlingsstart (37).

Det er stor interesse for forskning på å omgå eller overvinne resistensutvikling mot IDH-hemmere. En metode går ut på å bruke en kombinasjon av IDH1-hemmere og IDH2-hemmere når det detekteres flere isoformer av IDH. Grunnet assosiasjonen mellom mutasjoner i RAS-signalveien og behandlingsresistens mot IDH-hemmere er det også forsøkt å kombinere IDH-hemmere med MAPK-hemmere eller TKH-er. I tillegg forsøkes det å legge

IDH-hemmere til standardbehandling med cytostatika eller HMA-er tidlig i forløpet for å hindre utvikling av nye mutasjoner. Data fra studier i tidlige faser viser lovende effekter av kombinasjonene. Fase III-studier for å bekrefte disse foreløpige observasjonene pågår (NCT03839771 og NCT03173248) (37).

XPO1-hemmere

Den nukleære eksportøren exportin 1 (XPO1) er hovedmediatoren for transport og eksport av proteiner fra cellekjernen til cytoplasma. Høyere nivå av XPO1 har blitt observert hos AML-pasienter med FLT3- og NPM1-mutasjoner og har sammenheng med signifikant høyere andel av blaster og dårlig prognose ved hematologisk kreftsykdom (11).

XPO1-hemmere som *selinexor* og *eltanexor* har vist sterk antileukemisk effekt og induisert myeloid differensiering i primære i AML-cellerekker i pasientderiverte xenograft, samtidig som det hemmer onkogen signalering som FLT3, c-KIT og NPM1. Selinexor har vist imponerende effekt i kliniske studier for pasienter med hematologisk kreftsykdom, og er godkjent av FDA for behandling av myelomatose (11). Det pågår flere studier som undersøker effekten av selinexor i behandlingen av AML (59). Eltanexor er en andregenerasjons XPO1-hemmer, og har markant redusert penetrasjon over blod-hjernebarrieren sammenlignet med selinexor. Dette bidrar til langt færre bivirkninger som sentralnervesystem-mediert anoreksi, vekttap og kvalme. I tillegg indikerer studier på rotter og aper at eltanexor er mindre toksisk mot normale HSFC-er (34). Eltanexor har vist stor antileukemisk aktivitet og kan eliminere både leukemiske blaster og leukemi-initierende celler i pasientderiverte xenograft, samtidig som normale hematopoetiske stamceller spares (11). Disse funnene indikerer at eltanexor også bør testes i kliniske studier for pasienter med T/R AML (34).

3.4.5 Immunterapi

Immunterapi har som mål stimulere å immunforsvaret til å ødelegge maligne celler. Nye former for immunterapi mot AML består hovedsakelig av antistoffer, kimære antigenreseptorer (KAR) og immunsjekkpunkthemmere (54). Immunterapi har potensiale både som monoterapi og i kombinasjon med andre behandlingsformer (37).

Utviklingen av immunterapi for behandlingen av AML er fortsatt i en tidlig fase, og det finnes foreløpig ingen kurativ immunterapi mot AML (5, 37). Det er flere utfordringer ved bruk av immunterapi i behandlingen av AML, der en av de viktigste er mangelen på antigenspesifisitet for kun maligne celler. I tillegg danner AML-blaster et immunosuppressivt mikromiljø. Hoveddelen av overflateproteiner som definerer maligne myeloide blaster uttrykkes også på normale forløperceller (54). De fleste målproteinene er imidlertid i mye mindre grad uttrykt på friske stamceller, noe som gir håp for et tilstrekkelig terapeutisk vindu for å oppnå klinisk effekt (5). Flere antistoff- og cellebaserte immunterapier har til nå vist klinisk aktivitet mot et bredt spekter av AML-genotyper, og vist at det er mulig å overvinne visse former for resistens mot presisjonsbehandling (37).

En rekke antigen uttrykt ved AML har blitt undersøkt som mål for immunterapier. Undersøkelsene viser at det ved behandling med immunterapi kan ta lenger tid før man oppnår en klinisk målbar effekt sammenlignet med cytostatikabehandling, noe som tyder på at immunterapi kan være mer gunstig hos pasienter med lav tumorbyrde og langsom progresjon av sykdommen (37).

Antistoffer

Antistoff-mediert immunterapi for pasienter med AML kan deles inn i tre undergrupper: Monoklonale antistoffer, bi-spesifikke antistoffer og antistoff-legemiddel-konjugater (ALK) (37). Antistoffer utøver sin antitumoraktivitet gjennom direkte binding til de leukemiske cellene, eller gjennom konjugering av cytotoksiske stoffer som tillater målrettet levering av potent cytostatika til de maligne cellene (10). Antistoffene kan på denne måten fremme celledød og interagere med viktige signalveier for cellenes overlevelse (37).

Det er i dag kun et fåtall antistoffbaserte stoffer som er under klinisk utprøving for pasienter med AML (5). De fleste antistoffene som i dag undersøkes klinisk retter seg mot CD33 eller CD123. Monoklonale antistoffer konjugert med en toksisk agent, ALK, har blitt utviklet fordi ukonjugerte monoklonale antistoffer har vist seg å være ineffektive for AML. Videre har antistoffer som binder seg til både immunceller og leukemiske celler nylig blitt utviklet, kalt bispesifikke antistoffer. Disse antistoffene bringer cytotoksiske T-celler (ved å binde til CD33) nært de leukemiske cellene (ved å binde et spesifikt leukemi-antigen), og fører til T-celleaktivering og destruksjon av leukemiske celler (27).

ALK er en ny behandlingsform som kombinerer et monoklonalt antistoff spesifikt for et behandlingsmål og et lite molekyl med høy toksisitet (22). Det tumorassosierte antigenet ved AML som er best beskrevet er CD33. CD33 er et egnet mål for antistoffbehandling uttrykt hos omtrent 90% av AML-pasienter (22, 27). Da CD33 ikke uttrykkes på pluripotente hematopoetiske stamceller unngår man permanent hemming av det hematopoetiske systemet (22).

Gentuzumab ozogamicin (GO), et humanisert anti-CD33-antistoff konjugert med det cytotoksiske stoffet calicheamicin. GO virker ved binding til CD33-uttrykkende celler, og gir frigjøring av cytotoksiske stoffer intracellulært som induserer cellesyklusarrest og apoptose gjennom brudd i dobbeltrådet DNA (60). GO var en av de første behandlingsmetodene mot AML basert på monoklonale antistoffer (22, 31).

GO ble for første gang godkjent for behandling av AML allerede i 2000. Godkjenningen ble senere trukket tilbake da man i videre studier ikke klarte å vise tilstrekkelig effekt av legemidlet, i tillegg til bivirkninger som langvarig cytopeni og leversykdom (5). I 2017 fikk GO på nytt godkjenning av FDA for behandling av pasienter med nylig diagnostisert- og T/R CD33-positiv AML, i kombinasjon med cytostatika. GO bør fortrinnsvis brukes i behandlingen av yngre pasienter uten komorbiditeter, da det er sett størst effekt i denne gruppen (4). Den nye godkjenningen baserte seg på resultatene av tre studier: ALFA-0701, AML-19 og MyloFrance-1. I ALFA-0701-studien, som var en åpen, randomisert fase III-studie med 271 pasienter fra 50 til 70 år med nylig diagnostisert *de novo* AML, ble det estimert en HFO på 17,3 måneder i «GO + cytostatika»-gruppen sammenlignet med 9,5 måneder i gruppen som kun mottok cytostatika (hasardrate 0,56) (27, 61). AML-19, en randomisert fase III-studie med 237 pasienter viste at førstelinje-monoterapi med lavdose GO, sammenlignet med støttebehandling, signifikant bedret TO hos eldre pasienter som ikke kan motta cytostatikabehandling (62). MyloFrance-1-studien var en fase II-studie som undersøke effekten og tryggheten av ulike doser GO gitt til 57 voksne pasienter med T/R AML. Resultatene av studien støttet bruk av lavdose GO hos pasienter med T/R AML (63). GO har siden blitt godkjent av FDA for behandling av voksne med nylig diagnostisert CD33-positiv AML og pasienter over 2 år med T/R CD33-positiv AML i 2017. I 2020 utvidet FDA godkjenningen til å omfatte barn fra 1 måneds alder (27).

De senere årene har det også blitt forsøkt å utvikle legemidler som angriper LSC gjennom interleukin-3-reseptor (CD123) ved å konjugere liganden interleukin-3 med et cytotoxisk legemiddel. Et slikt legemiddel, *tagraxofusp*, ble i 2018 godkjent av FDA for behandling av pasienter med blastisk plasmacytoid dendrittisk celleneoplasi. Det er også forsøkt å rette seg mot alfakjeden på CD123. Det finnes imidlertid ingen antistoffer rettet mot CD123 som i dag er godkjent for AML (5).

Den største utfordringen med både CD33 og CD123 som mål for immunterapi er at de også er uttrykt på modne myeloide celler og forløperceller, noe som medfører risiko for langvarig cytopeni og/eller beinmargssuppresjon for pasienter som mottar denne behandlingen (37).

Bispesifikke antistoffer er modifiserte antistoffer som er designet for kryssbinding mellom tumor- og immunceller, som NK- eller T-celler. Bispesifikke T-celle-aktivatorer (*Bispesific T-cell-engagers*, BiTE), er et antistoff-legemiddel som kombinerer et antistoff med et overflateantigen på tumorcellen og et antistoff mot et antigen uttrykt på immunceller, slik som CD3. BiTe er allerede etablert som behandling for pasienter med B-celle-ALL. Ved AML ligger imidlertid utviklingen av BiTE-behandling noe etter (27). Det har også blitt utviklet bi- og tri-spesifikke antistoffer som aktiverer NK-celler, såkalte BiKE (*Bispesific killer engagers*)- og TriKe- (*Trispesific killer engagers*) som er under utprøving (27).

Immunsjekkpunkthemmere

Immunsjekkpunkthemmere har allerede blitt godkjent av FDA for behandling av flere solide svulster. Ved hematologiske maligniteter er immunsjekkpunkthemmere kun godkjent for behandling av Hodgkin lymfom. Flere immune sjekkpunktssignalveier, slik som cytotoxisk T-lymfocytassosiert protein 4 (CTLA-4), programmert celledødprotein 1 (PD-1) og makrofagsjekkpunkt CD47, kan spille en viktig rolle i behandlingen av AML (27).

Immunsjekkpunkthemmere er under utprøving, men har foreløpig ikke vist effekt hos pasienter med AML (37).

Kimære antigenreseptorer (KAR)

KAR er syntetiske celler med antistofflignende spesifisitet. Ved KAR-T-terapi reprogrammeres autologe T-celler til å gjenkjenne spesifikke antigener på kreftcellenes overflate. Ved å kombinere en enkeltkjedet del fra et monoklonalt antistoff med de transmembrane og intracellulære domenene på T-cellereseptoren dannes en gruppe

vertsderiverte KAR-T-celler som kan rettes direkte mot forhåndsbestemte antigener. KAR-T-terapi har vist god effekt ved ALL og B-cellelymfom, der man har utviklet både autologe KAR-T-celler og allogene KAR-NK-celler (37). Når man har rettet KAR-T-terapien mot myeloide antigener har man i større grad sett suppresjon av den normale hematopoesen, noe som har ført til klinisk alvorlig benmargssuppresjon. KAR-T-terapi har derfor hatt en mindre sentral rolle i behandlingen av AML enn av ALL og andre lymfatiske kreftsykdommer (27).

Ved bruk av KAR-T-terapi mot AML må man identifisere spesifikke antigener for de maligne cellene. Det ideelle antigenet bør spille en nøkkelrolle i celledifferensiering og -overlevelse. Det har vist seg å være svært vanskelig å finne et slik antigen som ikke også uttrykkes på friske celler (54), da mange av de AML-assosierte antigenene, som CD33 og CD123, til en viss grad også er uttrykt på normale myeloide celler (27). CD33 uttrykkes på omtrent 85-90 % av alle AML-blastceller, noe som gjør det til et lovende terapeutisk mål. CD33 er imidlertid også uttrykt på normale myeloide celler, og det er rapportert at behandlingen i tillegg til antitumoreffekter også medfører alvorlige cytopenier (54). I tillegg er alvorlig cytokinfrigjøring rapportert etter bruk av KAR-T-terapi ved AML. De kliniske studiene som har undersøkt effekten av KAR-T-terapi har ikke klart å vise god effekt, til tross for lovende resultater i prekliniske studier (27).

Andre har fokusert på β -delen av folatreseptorfamilien (FR β) i et forsøk på å selektivt angripe leukemiske myeloide celler. Denne reseptorgruppen uttrykkes primært på myeloide hematologiske celler og er oppregulert ved malignitet (10, 11). FR β uttrykkes i 70 % av tilfellene med AML, og er rapportert å øke minst 20 ganger ved behandling med ATRS (11). FR β -spesifikk KAR-T-terapi har vist effekt mot FR β -positive AML-cellerekker både *in vitro* og i xenograft. Disse studiene har ikke vist toksisk effekt mot friske humane CD34-positive stamceller *in vitro* (10, 11). Noen av de største utfordringene med utviklingen av suksessfull KAR-T-terapi mot AML er å identifisere riktig antigen, minimalt med effekt utenfor målorganet (*off-target* effekt) og lav toksisitet. Selv om studiene fremdeles er i tidlige stadier, viser KAR-T-terapi lovende resultater og kan i fremtiden være et alternativ for behandling av pasienter med refraktær AML (10, 11).

Det er flere begrensninger som må tas i betraktning ved utvikling av nye KAR-T-cellebaserte behandlinger for AML. I tillegg til store kostnader og logistiske hindringer, krever KAR-T-cellebehandling omfattende kunnskap om KAR-teknikken. KAR-T- og KAR-NK-cellebehandling

kan derfor kun utvikles ved svært spesialiserte sentre. I tillegg er det en rekke bivirkninger ved behandlingen, blant annet tumorlysesyndrom, varig cytopeni og nevrotoksiske effekter (5, 37). Det er utarbeidet flere strategier for å omgå disse effektene. En av disse er å kombinere KAR-T-cellebehandling med allo-HSCT. En annen metode er å inaktivere CD33 på HSFC-er slik at CD33-rettet KAR-T-behandling kun retter seg mot de leukemiske stamcellene (5).

Et annet viktig problem ved KAR-behandling er at man til nå ikke har tatt høyde for sykdommens mangfold og kompleksitet, men kun har fokusert på ett eller to overflateproteiner. Da flere subkloner kan føre tilbakefall av sykdommen, kan det i fremtiden bli aktuelt å utvikle legemidler som retter seg mot flere ulike mål. Det er i tillegg mange former for legemiddelresistens ved AML, og flere av disse kan ha innvirkning på behandlingsresponsen ved immunterapi (Kapittel 3.5) (5).

3.4.6 Nye cytostatikakombinasjoner brukt som presisjonsmedisin

CPX-351 (også kalt Vyxeos) er en kombinasjonsformulering av cytarabin og daunorubicin i forholdet 5:1 kombinert i en liposomal formulering. Begge virkestoffene virker ved å hemme DNA-syntesen. CPX-351 har vist seg å akkumulere i beinmargen og gi en forlenget frigjøring med høyere konsentrasjon, og dermed større eksponering for leukemiske celler (4, 11). CPX-351 har vist svært god antileukemisk aktivitet med høyere responsrate, forlenget HFO og TO sammenlignet med intensiv redningsbehandling hos pasienter med T/R AML (64). En annen randomisert studie for pasienter fra 60-75 år med nydiagnostisert høy-risiko AML viste også signifikant økt andel som oppnådde KR. Fordelen var gjennomgående i de ulike aldersgruppene og AML-subtypene, og holdt seg også for pasienter som gikk videre til allo-HSCT (65). CPX-351 er godkjent av FDA for behandling av nydiagnostisert t-AML, AML med myelodysplasi-relaterte forandringer og MDS (11, 29). I fremtiden kan kombinasjon av CPX-351 med andre FDA-godkjente legemidler være fordelaktig for pasienter med ulike typer AML (11).

3.5 Resistensmekanismer ved AML

Det finnes en rekke resistensmekanismer ved AML. De leukemiske stamcellene ved AML er en heterogen populasjon av celler med ulike molekylære endringer og flere, uavhengige, men klonespesifikke, resistensmekanismer hos hver enkelt pasient. Man kan generelt dele

resistensmekanismer ved AML inn i fire typer: 1) Iboende (primær) stamcelleresistens i alle subkloner ved AML, 2) ervervet (sekundær) resistens mediert av ervervede somatiske mutasjoner, tap av tumorsuppressorantigener eller tap av mål-antigener, 3) nisjecellemediert resistens og 4) immunologisk resistens fremkalt av uttrykk av spesifikke sjekkpunktmolekyler på leukemiske stamceller (5).

Iboende resistens er ofte relatert til hvilende LSC-er og mangel på spesifikke legemiddeltransport-antigener. Denne typen resistens er ofte sentral ved behandling med tradisjonelle antileukemiske legemidler. En lovende metode for å overvinne denne formen for resistens er bruk av antistoffer, ALK eller KAR-T-/KAR-NK-celler rettet direkte mot overflatemolekyler uttrykt på de leukemiske stamcellene. Det er imidlertid ikke alle hvilende LCS-er som uttrykker disse antigenene (5).

Den ervervede formen for resistens kan være en respons på immunterapi eller cellebasert behandling. Den kan også ære assosiert med tap av spesifikke overflateproteiner, som CD33 (5).

Nisjecellemediert resistens mot cytostatika og presisjonslegemidler spiller også en viktig rolle ved AML. Nisjecellene som bidrar til resistens er stromale celler, endotelceller og osteoblaster. Så langt er det imidlertid uklart om nisjemediert resistens mot immunterapi også spiller en funksjonell rolle (5).

Immunologisk resistens er ofte assosiert med uttrykk av immune sjekkpunktmolekyler, som programmert celledød-ligand 1 (PD-L1) eller CD47. Flere faktorer og mekanismer kan føre til uttrykk av slike molekyler på de leukemiske stamcellene. Uttrykket kan for eksempel være induert av onkoproteiner, cytokiner eller en kombinasjon av disse. Enkelte legemidler, som HMA-er, kan også fremme uttrykk av PD-L1 (5).

Sammen er flere former for resistens relevant ved AML, og flere resistensmekanismer kan virke sammen. Dette gjør at alle LSC i mange tilfeller ikke kan utryddes. Det trengs derfor mer forskning på nye metoder for å overvinne behandlingsresistens ved AML (5).

4 Diskusjon

4.1 utfordringer ved presisjonsmedisin i behandling av AML og dens rolle i fremtidens kreftterapi

Presisjonsmedisin i behandlingen av AML er et kraftig voksende felt. I løpet av de siste 20 årene har antall legemidler under utprøving mer enn firedoblet seg. Til tross for en rekke studier på ulike typer presisjonsbehandling, får fremdeles majoriteten av pasientene standardbehandling med cytarabin og antrasyklin. Presisjonslegemidler har gitt betydelig fremgang i behandlingen av spesifikke undergrupper av AML, blant annet hos pasienter med FLT3-mutasjoner. Det er imidlertid flere utfordringer ved presisjonsbehandling av AML.

Å utvikle nye presisjonsbehandlinger medfører kostnader både for pasientene, helsepersonell og forskere involvert og for samfunnet. For det første er deltakelse i kliniske studier krevende både for pasientene og for behandlerne. Pasientene kan bli utsatt for legemidler som gir skadelige bivirkninger, uten noen garanti for at det vil kurere sykdommen. I tillegg er kliniske studier svært dyre. For eksempel er det estimert at den kliniske utviklingen av IDH-hemmerne ivosidenib og enasideib kostet henholdsvis 82,5 og 430,5 millioner amerikanske dollar, som med dagens kurs tilsvarer over 5 milliarder norske kroner. Dette inkluderer ikke kostnader knyttet til prekliniske eller fase I-studier. Med tanke på både den økonomiske og den personlige kostnaden er det derfor svært viktig at det velges ut relevante og egnede legemidler for forskning i studiedesign av høy kvalitet. Et sentralt spørsmål i slike studier bør ikke bare være om legemiddelet viser antileukemisk aktivitet, men om det gir bedre resultater enn behandlingen som allerede finnes (23). Man må også vurdere kostnad opp mot både forlenget overlevelse og potensiell økt livskvalitet, samt en kontinuerlig vurdering av hvilke pasienter som kan ha nytte av de ulike behandlingsregimene (40).

Sykdommens biologi representerer også en stor utfordring i seg selv, med klonal heterogenitet og evolusjon ved progresjon av sykdommen som kan utvikle seg i respons til det terapeutiske trykket. Videre progresjon av sykdommen vil derfor ofte føre til at flere underkloner oppstår, ofte med ulike resistensmekanismer, som igjen kan føre til at presisjonslegemidler blir mindre sensitive (31, 40). I tillegg introduseres de fleste nye legemidler først for pasienter med T/R AML, som allerede har fått standardbehandling. De fleste avvikene som finnes ved T/R AML er som regel ikke til stede på diagnosetidspunktet,

noe som kan tyde på at disse har blitt skapt eller forsterket av induksjonsbehandlingen (22), for eksempel gjennom ervervelse av nye genmutasjoner, sekundære mutasjoner i samme gen og nye endringer i signalveier (27). Videre forskning på de longitudinelle forandringene i de genetiske avvikene hos hver enkelt pasient er også nødvendig, da monitorering og presis karakterisering av mangfoldet ved den klonale evolusjonen er viktig for å forstå utviklingen av tilbakefall og mekanismen bak ulike former for resistens (40). Behandlingsresistens oppstår vanligvis innen uker til måneder etter behandlingsstart (37). Nye legemidler bør derfor fortrinnsvis bli utforsket som førstelinjebehandling, før mekanismer for legemiddelresistens har blitt ervervet under standardbehandlingen (37). Da det er sannsynlig at flere mutasjoner, spesielt epigenetiske endringer, kan unnslippe standardbehandlingen og vedvare under morfologisk KR, bør screening for epigenetiske endringer kombineres med måling av MRS for å bekrefte hvorvidt pasienten er i molekylær eller morfologisk KR (11). Tilstedeværelse av flere mutasjoner ved diagnosetidspunktet, samt videre evolusjon av disse, gjør det også usikkert om legemidler som retter seg mot ett enkelt avvik vil være suksessfullt (23).

Det er nå økende interesse for å teste trippel- og kvadrupelbehandling i kliniske studier for å dekke flere genetiske avvik og unngå resistens (37). Trippel- og kvadrupelregimer som inkluderer HMA-er og presisjonslegemidler som venetoklaks er sentrale i nyere kliniske studier, og disse regimene kan forbedre dybden til responsen før allo-HSCT. Dette er et viktig hensyn da det ultimate målet for mange pasienter er behandling med kurativ heller enn palliativ målsetting (29). Selv om kombinasjonsbehandling kan øke den antileukemiske effekten og redusere sannsynligheten for tilbakefall og resistensutvikling, kan det også føre til økning i både hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet (31). Enn så lenge er det derfor få kliniske studier som forsøker dette (37).

De nye virkningsmekanismene til presisjonslegemidlene har også lengre responstid, slik at det tar lengre tid før antileukemisk effekt kan måles og observeres, spesielt når disse administreres som monoterapi. Dette er uheldig da sykdommen hos AML-pasienter kan utvikle seg raskt. I tillegg kan den omfattende genetiske testingen som utføres, samt måling av MRS, forsinke behandlingen. I fravær av indikasjoner på at behandlingsstart haster synes denne forsinkelsen imidlertid ikke å ha noen innvirkning på utfallet hos pasientene, spesielt ikke hos eldre pasienter (31). Resultater fra flere kliniske studier viser imidlertid at bruk av

presisjonsbehandling tidligere i sykdomsforløpet kan gi dypere og mer langvarig remisjon, og bedre overlevelsen for pasienter med T/R AML. Det er derfor viktig å utforske hva som er det beste tidspunktet for å gi presisjonsbehandling (22).

Utviklingen av prognostiske modeller som inkluderer cytogenetiske og molekylære data, informasjon om MRS og pasientrelaterte faktorer som alder, komorbiditeter og ytelsesstatus, gjør at man kan individualisere behandlingen for å øke overlevelse og livskvalitet. Pasienter som oppnår KR kan videre stratifiseres etter risikogruppe, noe som kan veilede bruk av allo-HSCT for egnede pasienter, eller vedlikeholdsbehandling med HMA-er eller andre kombinasjonslegemidler for å forhindre tilbakefall og oppnå bedre kontroll av sykdommen over tid. Fordelen ved bruk av de nye diagnostiske metodene og måling av MRS virker derfor å være større enn ulempene knyttet til kostnad og tidsbruk (31).

Nok en hindring er de logistiske og regulatoriske utfordringene ved rekruttering av pasienter og valg av studiedesign. AML er en sjelden sykdom, og kun et begrenset antall pasienter er tilgjengelig for et økende antall konkurrerende kliniske studier. Denne barrieren blir enda mer tydelig i presisjonsmedisinen, hvor kun pasienter med spesielle molekylære og genetiske endringer kan delta i studiene. For å omgå denne hindringen, har flere samarbeidsgrupper dannet sentraliserte plattformer som tillater genetisk profilanalyse for internasjonale multisenterstudier. Disse nye internasjonale rammene vil kunne bidra til å løse logistiske problemer gjennom screening av tusenvis av pasienter med AML, slik at et statistisk tilstrekkelig antall pasienter kan rekrutteres innenfor et kortere tidsvindu (37). I tillegg vil det gi mulighet for organisert oppfølging og tett evaluering på tvers av behandlingssentre (38).

Tradisjonelt sett har TO blitt sett på det eneste gyldige endepunktet for godkjenning av nye legemidler for behandling av AML. TO har imidlertid blitt en stadig mindre egnet indikator, da bruk av redningsbehandling etter behandlingssvikt vil konfundere estimatet av TO. Et annet foreslått endepunkt er derfor HFO, spesielt i studier som inkluderer intensiv cytostatika som førstelinjebehandling. HFO tar hensyn til manglende respons og tilbakefall uten at det påvirkes av påfølgende behandlinger, og er derfor et renere endepunkt enn TO for å vurdere det antileukemiske potensialet og den kliniske effekten av et legemiddel (37). Den prognostiske verdien til MRS-analyser ved AML er veletablert. Forbedrede teknikker for måling av MRS, i tillegg til arbeid for å standardisere bruk av ulike metoder for måling av

MRS, åpner også muligheten for å inkludere MRS-negativitet som et endepunkt i kliniske studier i fremtiden (37). Dette kan føre til godkjenning av enda flere legemidler for behandlingen av AML (37). Det er også viktig å fokusere på endepunkter som har betydning for pasientene. Ingen av studiene som i dag har ført til godkjenning fra FDA har inkludert livskvalitet som endepunkt (23).

I takt med kontinuerlig utvikling av nye legemidler, er det viktig å øke forståelsen for hvilke trekk ved sykdommens biologi og patofysiologi som bidrar til å forutsi behandlingsrespons og prognose. MRS-analyser gjør at man tidlig kan modifisere behandlingen for pasienter som ikke responderer, og slik at behandling for pasienter der tilbakefall er sannsynlig kan startes så tidlig som mulig. Veldesignede, prospektive kliniske studier vil kunne avgjøre om intervensjoner for å forhindre hematologisk tilbakefall hos MRS-positive pasienter kan endre utfallet til pasienter med AML (38).

Enkel tilgang til blod og beinmarg for å monitorere leukemiske sykdommer gir en unik mulighet for longitudinell oppfølging av sykdomsbyrde og genetiske avvik. Siden hematologiske kreftsykdommer forårsakes av et samspill av genetiske, adferds- og miljørisikofaktorer vil modeller som inkluderer både genetiske og ikke-genetiske data være nødvendige for å forutsi prognose. Genetisk karakteristikk er også avgjørende i risikostratifisering og for å forutsi prognose og risiko for tilbakefall (40).

En siste utfordring kan være å velge riktig behandling for hver enkelt pasient. Behandling bør velges basert på flere faktorer, som alder, ytelsesstatus, komorbiditeter og genetiske mutasjoner. Genomisk profilanalyse for nydiagnostiskerte AML-pasienter er nødvendig for å velge en optimal førstelinjebehandling, og bør gjennomføres både ved diagnosetidspunktet og ved tilbakefall for å fange opp den sekundære resistensen og nye mutasjoner. Slik kan en optimal andrelinjebehandling velges (27).

4.2 Styrker og begrensninger

Denne litteraturstudien tar sikte på å gi en helhetlig og oppdatert oversikt over eksisterende litteratur om presisjonsbehandling av AML. Oppgaven gir grunnlag for at videre forskning kan bygge på kunnskap som allerede har blitt utarbeidet gjennom de siste årene. En stor mengde litteratur fra de siste årene er gjennomgått, og oppgaven forsøker å gi en objektiv fremstilling av resultater fra de omtalte kliniske studiene. Det vil imidlertid alltid foreligge en

viss risiko for feil tolkning av resultater, eller at resultatene tolkes ulikt sammenlignet med hva andre forskere ville gjort, noe som utgjør en begrensning ved litteraturstudien.

En styrke ved denne oppgaven er at metoden tar sikte på å være så transparent som mulig. For å finne litteratur for å besvare oppgavens problemstilling er det tilstrebet at lesere i størst mulig grad skal kunne ettergå metoden og innhenting av litteratur. Dette ble gjort ved å ta utgangspunkt i ett hovedsøk, hvor utvelgelsesprosessen er nøyaktig beskrevet. Imidlertid ble det i tillegg gjort enkle litteratursøk med spesifikke søkeord, hentet litteratur fra referanselistene og andre relevante kilder der det var hensiktsmessig. Slik ble oppgaven mer helhetlig og utfyllende, samtidig som det gjorde metoden og innhenting av litteratur mindre transparent. Dette kan betegnes som en svakhet ved oppgavens metode.

5 Konklusjon

Det er nå rundt 50 år siden standardbehandling med cytarabin og antrasyklin i et «7 + 3» - regime ble introdusert. Inntil nylig har denne modellen blitt brukt i behandlingen av stort sett alle pasienter med AML. Teknologiske nyvinninger og rask utvikling av diagnostiske metoder som DNA-sekvensering, genomisk profilanalyse og cytogenetiske undersøkelser har revolusjonert tilnærmingen til klassifikasjon, diagnostikk, behandlingsvalg, prognostisering og risikostratifisering av AML-pasienter, i tillegg til å kartlegge et enormt landskap av mulige mål for presisjonsbehandling. Presisjonslegemidler retter seg mot genetiske eller molekylære mål som enten er spesifikke for, eller økt, ved AML. Dette gjør presisjonsbehandling mer effektiv og mindre toksisk enn konvensjonell cytostatikabehandling (22).

Denne oppgaven omtaler elleve presisjonslegemidler som i dag er godkjent av FDA for behandling av AML. Dette markerer de første stegene i en lenge etterlengtet forbedring av behandlingen og overlevelsen hos pasienter med AML. Videre forskning på leukemisk stamcellebiologi og legemiddelresistens vil bidra til å forme det terapeutiske landskapet de neste årene (29). Til tross for flere utfordringer og mye gjenstående forskning på feltet, er det mye som tyder på at presisjonsmedisin vil spille en avgjørende rolle for å kunne tilby trygg og effektiv behandling av AML i fremtiden.

6 Referanser

1. Birkeland KI, Gullestad L, Indremedisin I, 1. utg. Vett & Viten; 2017
2. Hall JE, Hall, ME, Textbook of Medical Physiology, 14. utg. Elsevier - Health Sciences Division; 2020
3. Quist-Paulsen P. Leukemi. Store medisinske leksikon [Internett]. [oppdatert 25.10.2020; hentet 05.10.2021]. Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/leukemi>
4. Westermann J, Bullinger L. Precision medicine in myeloid malignancies. *Semin Cancer Biol.* 2021. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.034
5. Valent P, Bauer K, Sadovnik I, Smiljkovic D, Ivanov D, Herrmann H, et al. Cell-based and antibody-mediated immunotherapies directed against leukemic stem cells in acute myeloid leukemia: Perspectives and open issues. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(11):1331-43.
6. Barlindhaud SF, Kildahl-Andersen O, Hjorth-Hansen H. Kronisk myelogen leukemi. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) [database]. [oppdatert 09.10.2020, hentet 05.10.2021]. Tilgjengelig fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/kronisk-myelogen-leukemi>
7. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70-87.
8. Helsedirektoratet. Akutt myelogen leukemi, 4.5 Epidemiologi og patogenese: nasjonal faglig retningslinje. [Oppdatert 23.12.2021, hentet 08.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/akutt-myelogen-leukemi-aml/epidemiologi-og-patogenese#epidemiologi-og-patogenese>.
9. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood.* 2002;100(5):1532-42.
10. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J.* 2016;6(7):e441.
11. Kirtonia A, Pandya G, Sethi G, Pandey AK, Das BC, Garg M. A comprehensive review of genetic alterations and molecular targeted therapies for the implementation of personalized medicine in acute myeloid leukemia. *J Mol Med (Berl).* 2020;98(8):1069-91.

12. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-89.
13. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-52.
14. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner 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.
15. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
16. Marando L, Huntly BJP. Molecular Landscape of Acute Myeloid Leukemia: Prognostic and Therapeutic Implications. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(6):61.
17. Folkehelseinstituttet. Statens legemiddelverk. Glasdegib til behandling av akutt myelogen leukemi [Internett]. [Oppdatert 15.11.2019, hentet 19.04.2023]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurdering/G/LM11119_Glasdegib%20til%20behandling%20av%20akutt%20myelogen%20leukemi.pdf
18. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1063-81.
19. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer: nasjonal faglig retningslinje. [Oppdatert 23.12.2021, hentet 05.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/akutt-myelogen-leukemi-aml>
20. 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.

21. 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.
22. Ma J, Ge Z. Recent advances of targeted therapy in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(4):409-21.
23. Cucchi DGJ, Polak TB, Ossenkuppele GJ, Uyl-De Groot CA, Cloos J, Zweegman S, et al. Two decades of targeted therapies in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2021;35(3):651-60.
24. National Cancer Institute. Drugs Approved for Leukemia [Internet] [oppdatert 23.01.2023, hentet 10.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/leukemia#3>.
25. Hao Z, Kota V. Volasertib for AML: clinical use and patient consideration. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1761-71.
26. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4417-23.
27. Miyamoto K, Minami Y. Cutting Edge Molecular Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14).
28. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-98.
29. Patel SA, Gerber JM. A User's Guide to Novel Therapies for Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(5):277-88.
30. Akram AM, Chaudhary A, Kausar H, Althobaiti F, Abbas AS, Hussain Z, et al. Analysis of RAS gene mutations in cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia patients reveals some novel alterations. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(7):3735-40.
31. Upadhyay Banskota S, Khanal N, Marar RI, Dhakal P, Bhatt VR. Precision Medicine in Myeloid Malignancies: Hype or Hope? *Curr Hematol Malig Rep*. 2022;17(6):217-27.
32. Döhner H, Symeonidis A, Deeren D, Demeter J, Sanz MA, Anagnostopoulos A, et al. Adjunctive Volasertib in Patients With Acute Myeloid Leukemia not Eligible for Standard Induction Therapy: A Randomized, Phase 3 Trial. *Hemasphere*. 2021;5(8):e617.

33. Heuser M, Smith BD, Fiedler W, Sekeres MA, Montesinos P, Leber B, et al. Clinical benefit of glasdegib plus low-dose cytarabine in patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia: long-term analysis of a phase II randomized trial. *Ann Hematol.* 2021;100(5):1181-94.
34. Etchin J, Berezovskaya A, Conway AS, Galinsky IA, Stone RM, Baloglu E, et al. KPT-8602, a second-generation inhibitor of XPO1-mediated nuclear export, is well tolerated and highly active against AML blasts and leukemia-initiating cells. *Leukemia.* 2017;31(1):143-50.
35. George B, Kantarjian H, Baran N, Krocker JD, Rios A. TP53 in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Aspects and Patterns of Mutation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19).
36. Yang X, Wang J. Precision therapy for acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):3.
37. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(9):577-90.
38. Heuser M, Mina A, Stein EM, Altman JK. How Precision Medicine Is Changing Acute Myeloid Leukemia Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:411-20.
39. Weinberg OK, Sohani AR, Bhargava P, Nardi V. Diagnostic work-up of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2017;92(3):317-21.
40. Wåsterlid T, Cavelier L, Haferlach C, Konopleva M, Fröhling S, Östling P, et al. Application of precision medicine in clinical routine in haematology-Challenges and opportunities. *J Intern Med.* 2022;292(2):243-61.
41. Cortes JE, Dombret H, Merchant A, Tauchi T, DiRienzo CG, Sleight B, et al. Glasdegib plus intensive/nonintensive chemotherapy in untreated acute myeloid leukemia: BRIGHT AML 1019 Phase III trials. *Future Oncol.* 2019;15(31):3531-45.
42. 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.
43. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1691-9.
44. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With

FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2993-3002.

45. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*.

2019;381(18):1728-40.

46. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):984-97.

47. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, Cuzzubbo S, Lehmann-Che J, Madelaine I, et al. Eprenetapopt Plus Azacitidine in TP53-Mutated Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1575-83.

48. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1106-17.

49. Wei AH, Strickland SA, Jr., Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277-84.

50. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17.

51. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.

52. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-45.

53. Martinsen L. Store medisinske leksikon. Epigenetikk [Internett]. [Oppdatert 04.10.2022, hentet 15.04.2023]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/epigenetikk>

54. Lejman M, Dziatkiewicz I, Jurek M. Straight to the Point-The Novel Strategies to Cure Pediatric AML. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4).

55. Kang C. Olutasidenib: First Approval. *Drugs*. 2023;83(4):341-6.
56. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Mims AS, Pratz KW, Savona MR, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*. 2021;137(13):1792-803.
57. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Pollyea DA, Stone RM, Altman JK, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood*. 2019;133(7):676-87.
58. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-31.
59. Galinski B, Alexander TB, Mitchell DA, Chatwin HV, Awah C, Green AL, et al. Therapeutic Targeting of Exportin-1 in Childhood Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24).
60. Norsk legemiddelhåndbok. Gemtuzumab [Internett]. [Oppdatert 21.06.2021, hentet 01.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.3.4.2/Gemtuzumab>
61. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-9.
62. Amadori S, Suci S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):972-9.
63. Norsworthy KJ, Ko CW, Lee JE, Liu J, John CS, Przepiorka D, et al. FDA Approval Summary: Mylotarg for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Oncologist*. 2018;23(9):1103-8.
64. Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, Rizzeri DA, Hogge DE, Larson M, et al. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer*. 2015;121(2):234-42.
65. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, 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(26):2684-92.

