

**NATIONELLA RIKTLINJER FÖR
DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV
AKUT MYELOISK LEUKEMI HOS VUXNA**

Gäller fr.o.m. 2007-11-19

Uppdateras senast 2009-11-19

Dessa riktlinjer finns på www.sfhem.se/filarkiv

Innehållsförteckning

Inledning	1
Aktuella kliniska studier	2
Diagnostik och utredning	3
Klassifikation.....	4
Rapportering.....	4
Respons- och remissionsbedömning	5
Prognostiska faktorer och riskgruppering.....	6
Indelning i riskgrupper - översikt.....	6
Responsrelaterade högriskfaktorer	6
Riskgruppering - bakgrund	6
Ålder som prognostisk faktor	7
Cytogenetik (karyotyp).....	7
Molekylärgenetik.....	9
Andra leukemirelaterade prognosfaktorer	10
Responsrelaterade prognosfaktorer inkl MRD	11
Cytostatikabehandling av AML.....	13
Sammanfattande rekommendationer	13
Flödesschema för behandling av nydiagnostiserad AML.....	14
Generellt om val av initial cytotatikabehandling.....	15
Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytotatikaterapi?.....	15
Dosreduktion vid remissionssyftande cytotatikaterapi?.....	15
Tidig dubbel-induktion till högriskpatienter?	16
Val av läkemedel	16
Antracykliner	16
Cytarabin.....	17
Andra cytotatika (etoposid, amsakrin, purinanaloger)	18
Lenalidomid.....	18
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i primärbehandlingen	18
Sviktregimer.....	19
Val av cytotatika vid hjärtjukdom.....	20
Behandling av CNS-leukemi.....	20
Myelosarkom.....	20
Rekommenderade cytotatikakurer.....	21
Understödjande behandling vid AML	23

Hyperleukocytos	23
Tumörlyssyndrom	24
Allogen stamcellstransplantation	24
Toxicitet, risker	24
HLA-typning	25
Indikationer för allo-SCT i CR1	25
Primärt refraktär AML	26
Indikationer för allo-SCT i \geq CR2/PR2	26
Transplantation med reducerad konditionering (RICT)	27
Autolog stamcellstransplantation	27
Handläggning av återfall	28
Bilaga 1. Evidensgradering	30
Bilaga 2. WHO-klassifikation av AML	31
Bilaga 3. Cytogenetiktablå	33
Referenser	35

Diagnostik och behandling av APL – se separat dokument på www.sfhem.se/filarkiv !

Förkortningar

ACE	Cytostatikakur baserad på amsakrin + cytarabin + etoposid
Allo-SCT	Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation
AML	Akut myeloisk leukemi
AMLCG	German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
APL	Akut promyelocytleukemi
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATRA	All-trans retinoic acid
Auto-SCT	Autolog stamcellstransplantation
<i>BAALC</i>	Brain and acute leukaemia cytoplasmic gene
BFM	Berlin-Frankfurt-Munich study group
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
<i>CEBPA</i>	CCAT/enhancer binding protein alpha
CR	Komplett remission
DA	Cytostatikakur baserad på daunorubicin och cytarabin (ARA-C)
DIC	Dissiminerad Intravaskulär koagulation
DLI	Donator-lymfocyt-infusion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAB	French-American-British
FA-Ida	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabine + idarubicin
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
<i>FLT3</i>	FMS-like tyrosine kinase 3
GO	Gemtuzumab ozogamicin
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HOVON	Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group
HSV	Herpes simplex virus
ITD	Internal tandem duplication
MRC	Medical Research Council
MDR	Multidrug resistance
MGG	May-Grünwald-Giemsa
<i>MLL</i>	Myeloid/lymphoid eller mixed-lineage leukemia (gene)
MRD	Minimal residual disease
<i>NPM1</i>	Nucleofosmin 1
OC	Onkologiskt centrum
OS	Overall survival
PR	Partiell remission

PTD	Partial tandem duplication
RICT	Reduced intensity conditioning transplantation
SFH	Svensk Förening för Hematologi
SWOG	Southwest Oncology Group
TLS	Tumörlyssyndrom
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
URDT	Unrelated donor transplantation

Inledning

Varje år insjuknar ungefär 320 vuxna (≥ 18 år) svenskar i AML. Sjukdomen förekommer i alla åldrar med en medianålder av 71 år. Praktiskt taget samtliga patienter under 70 år, en betydande del av dem i åldersgruppen 70-80 år samt enstaka över 80 år, erhåller intensiv cytostatikaterapi i syfte att uppnå bestående komplett remission, d v s bot. En avsevärd andel ”yngre” patienter genomgår även allo-SCT för att minimera risken för recidiv. Mycket gamla, samt de med svåra komplicerande sjukdomar, behandlas dock palliativt.

I Sverige utreds och behandlas patienter med AML vid ett 20-tal olika kliniker. Detta dokument syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning och behandling av vuxna patienter med AML oavsett ålder, inklusive principer för behandling av recidiv. Vi har avsiktligt avstått från att närmare diskutera olika experimentella terapier, t ex vid refraktär sjukdom, liksom rent palliativ behandling av AML. Riktlinjer för APL, utarbetade av särskild arbetsgrupp inom Svenska AML-gruppen, finns som separat dokument (se www.sfhem.se/filarkiv). Vad gäller MDS-AML hänvisas i första hand till MDS-gruppens studieprotokoll (www.nordicmids.org).

Våra rekommendationer bygger på kunskaper och erfarenheter från internationella studier, svenska behandlingsstudier, det tidigare fyr-regionala vårdprogrammet (patienter ≤ 60 år), data från det svenska akut-leukemiregistret samt opublicerade erfarenheter av AML-behandling vid svenska centra. Vi hoppas att riktlinjerna ska bidra till internationellt högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med AML. Vår kunskap om AML är dock i många stycken ofullständig och prognosen fortfarande mycket allvarlig. Vi vill därför starkt poängtera vikten av att AML-patienter, där så är möjligt, erbjuds deltagande i kontrollerade kliniska studier där nya terapialternativ värderas. Uppdaterad information om pågående studier med nationell bäring finns på Svenska AML-gruppens hemsida (www.sfhem.se/aml).

Nyheter i denna version

De första svenska, nationella riktlinjerna för vuxen-AML publicerades 2005-10-24. Detta dokument är den första uppdateringen.

Nytt jämfört med föregående version är framför allt följande

- *NPM1*-analys rekommenderas i primärutredningen.
- Patienter med normal karyotyp och *NPM1*pos/*FLT3*-ITDneg utgör en lågriskgrupp.
- Hyperleukocytos riskfaktor för tidig mortalitet men ej för recidiv.
- Daunorubicin kan ges som långtidsfusion (≥ 6 timmar) för att minimera kardiotoxicitet.
- Möjligheten att dosreducera cytarabin i konsolidering till äldre betonas.
- Avsnittet om GO (Mylotarg[®]) har omarbetats rejält.
- Tydligare hänvisningar till pågående kliniska studier.
- Evidensgradering i (delar av) terapiavsnittet.

Skrivargrupp. Kontaktinformation

AML-riktlinjerna har utarbetats av den i oktober 2006 bildade Svenska AML-gruppens styrgrupp (se nedan), i vilken samtliga sjukvårdsregioner är representerade. För kontaktuppgifter till styrgruppens medlemmar – se Svenska AML-gruppens hemsida (www.sfhem.se/aml). Dokumentet har ytterligare förankrats genom remissomgång till AML-intresserade kollegor vid de hematologiska läns- och regionklinikerna. Slutligen har SFH:s styrelse granskat riktlinjerna och konstaterat att de uppfyller minimikrav på struktur och process (se SFH:s policydoku-

ment, "Regelverk för diagnosgruppernas arbete med kvalitetetsfrågor inom hematologi", www.sfhem.se/filarkiv).

Disclosure statement

Svenska AML-gruppernas arbete med de nationella riktlinjerna för AML, såväl den första versionen (2005-10-24) som denna uppdatering, har bedrivits helt utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

Linköping, Skövde, Stockholm, Uppsala, Lund, Örebro och Umeå den 19/11 2007

Petar Antunovic
Gunnar Juliusson

Rolf Billström
Lars Möllgård

Åsa Derolf
Ulf Tidefelt

Martin Höglund
Anders Wahlin

Aktuella kliniska studier inom AML

Se även www.sfhem.se/aml !

Mylotargstudien

Fas 3 studie i vilken undersöks om tillägget GO (Mylotarg®) till standard induktionsbehandling med cytarabin + cerubidin vid nyupptäckt AML ger en förbättrad antileukemisk effekt. Därtill studeras värdet av underhållsbehandling med GO. Studien, som drivs av SWOG, startar i Sverige tidigt 2008 med deltagande av centra ingående i LGMS (Stockholm, Uppsala, Örebro, Linköping) jämte Göteborg, Lund och Sundsvall. Svensk huvudprövare är Leif Stenke, Karolinska-Solna (Leif.Stenke@ki.se).

Mer information – se även sid 19 i detta dokument. Protokoll finns på www.kpeks.se/swog.

Lenolidomidstudien

Prövarinitierad Fas II studie i MDS-gruppens regi. Patienter med AML eller högrisk-MDS med en karyotyp med 5q- eller monosomi 5 kan inkluderas. Det gäller patienter vid diagnos, relaps eller refraktär sjukdom där konventionell cytostatikabehandling inte är aktuell. Även patienter med relaps efter allogen SCT kan ingå.

För mer information – se protokoll på www.nordicmids.org eller kontakta Lars Möllgård, Karolinska-Huddinge (lars.mollgard@karolinska.se).

RICT-studien

I denna undersöks värdet av allogen SCT med reducerad konditionering (RICT) jämfört med standardkonsolidering med cytostatika hos patienter 51-70 år med intermediär-/högrisk-AML CR1. Huvudprövare är Mats Brune, Göteborg (mats.brune@medfak.gu.se). Protokoll samt CRF finns på www.nbmt.org

CEP701-studien

Fas II studie vid AML-recidiv där en MEA-liknande behandling ges +/- FLT3-inhibitorn CEP701. Patienten måste vara FLT3-positiv vid recidivet. Studien går i Stockholm och Lund.

Mer information – kontakta gärna Prof. Magnus Björkholm (magnus.bjorkholm@karolinska.se).

Flera andra Fas I-II-studier är under planering. Se www.sfhem.se/aml.

Diagnostik och utredning

Det kompletta provtagnings- och utredningsprogrammet nedan rekommenderas för fall där vårdplanen innebär kurativt syftande behandling inklusive överväganden angående allo-SCT. För övriga patienter föreslås att man modifierar provtagningen utifrån tänkta behov. Cytogenetikdata, ev även molekyärgenetiska analyser typ FLT3-status, kan ge värdefull information vid terapibeslut även vid äldre-AML (Grimwade et al. 2001).

Benmärgsprov

Det är viktigt att benmärgsutstryken är av god kvalitet. Ofta krävs två separata aspirationer (från samma lokal). Man kan t ex börja med en mindre mängd aspirerat material för utstryken, för att i en andra omgång säkra provmaterial för resterande analyser.

Cristabiopsi behövs normalt endast om utbytet vid aspiration är otillräckligt. Biopsi kan dock i vissa fall, t ex vid misstanke på megakaryoblastleukemi, ge värdefull tilläggsinformation.

Rekommenderade analyser	
	Mikroskopi. 5-7 utstryk. MGG-färgning. Ev cytochemiska färgningar.
	Immunfenotypning (flödescytometri) (Bain et al. 2002; Svensk Förening för Patologi 2005). Görs av diagnostiska skäl men kan även användas till att skapa en "MRD-profil".
	Cytogenetik (karyotypering).
	RNA/DNA-extraktion för kompletterande molekyärgenetiska analyser, exempelvis <i>PML/RAR</i> vid APL-misstanke, <i>FLT3</i> och <i>NPM1</i> vid normal eller intetsägande karyotyp samt <i>KIT</i> -mutationsanalys vid t(8;21). Se även lokala/regionala anvisningar!
	Vid klinisk misstanke om specifik leukemityp ev riktade undersökningar med FISH (t ex 15;17 vid misstanke på APL). Se även lokala/regionala anvisningar!
	Vitalfrysning av leukemiceller till biobank enligt lokala/regionala anvisningar.

Lokala logistiska rutiner krävs, eftersom "vilket laboratorium som gör vad" varierar inom och mellan regionerna.

Blodprover

Leukemiceller	Immunfenotypning och cytogenetik bör utföras på blod, förutsatt högt blastantal, i de fall man erhållit otillräckligt utbyte vid aspirat (t ex "dry tap"). Vitalfrysning av leukemiceller och/eller RNA/DNA-extraktion för (framtida) molekyärgenetiska analyser rekommenderas (se även lokala/regionala anvisningar).
HLA-typning	Typning av <i>patienten</i> görs vid diagnos i de fall allo-SCT kan bli aktuellt. Typning av <i>syskon</i> , liksom ev utvidgad familjeutredning/URD-sökning, bör normalt inte initieras före uppnådd remission. Mer utförligt – se sid 25.
Kem-lab	Hb, LPK, B-neutrofiler, TPK och B-mikroskopi. Leverstatus, LD, albumin, kreatinin, Na, K, Ca, fosfat, urat, glukos, CRP, PK/INR, APTT, fibrinogen, FDP eller D-dimer.
Serologi	HSV/VZV, CMV, hepatit B och C, HIV, fruset serum.
Blodcentral	Kontrollera att giltig blodgruppering finns.

LP – spinalvätska

Utförs vid klinisk misstanke om CNS-leukemi. Patienter med AML M4-5 respektive högt antal LPK har en större risk för CNS-engagemang (Brinch et al. 1988). Vid mycket hög blödningsrisk p g a koagulationsrubbnings i förening med grav trombocytopeni görs ev LP först i samband med andra cytostatikakuren. Vid ingreppet ges methotrexat 10 mg/m² (max 15 mg) intratekalt. Liquorprov skickas för cytologi och immunfenotypning (enbart immunfenotypning kan ge mycket svårvärderade resultat), Sp-celler och Sp-protein. Tolkningen av liquorfynd kan vara vanskelig vid samtidig förekomst av blaster i blodet p g a risken för kontamination orsakad av stickblödning.

Radiologi

Lungröntgen, vilket med fördel görs efter CVK-inläggning (extra lägeskontroll). Vid kliniska symtom tydande på CNS-engagemang görs MR-undersökning.

Hjärtundersökning

Rutin-EKG tas alltid. Övrig kardiologisk värdering inklusive ultraljud på klinisk indikation.

Tandläkarbedömning

Görs tidigt, helst före terapistart. Viktigt med dialog tandläkare – hematolog om vad som behöver åtgärdas.

Spermafrysning – äggpreservation

Cytostatikabehandling vid AML ger aspermi, som hos en del kan gå i regress efter flera år. Allo-SCT med konventionell konditionering leder oftast till bestående sterilitet (Zittoun et al. 1997). Män i reproduktiv ålder bör därför, om möjligt med hänsyn till leukemisjukdom och allmäntillstånd, erbjudas att frysa sperma före start av cytostatikabehandlingen (Agarwal et al. 2004). Utbytet av viabla spermier är lägre vid leukemi än andra cancerformer, men anses ändå kunna vara tillräckligt för fertilisering (Hallak et al. 1999).

AML-behandling till kvinnor i fertil ålder ger amenorré, vanligen med östrogenbrist-symtom, samt oftast en tidigarelagd menopaus. Kvinnor i fertil ålder bör därför i något skede av behandlingen remitteras till gynekolog för bedömning och senare uppföljning.

Nya metoder, såsom frysförvaring av ovariebiopsi eller ägg, finns för att försöka bevara möjligheten till graviditet efter allo-SCT. Patienten bör därför vid behov, samt om rimligt med hänsyn till leukemisjukdomen, få tillfälle att diskutera detta med specialist inom området (Hovatta 2004).

Klassifikation

WHO-klassifikationens kriterier för AML ($\geq 20\%$ blaster) följes (Harris et al. 1999; Brunning et al. 2001). Säkerställd t(8;21), inv(16) eller t(15;17) innebär att diagnosen AML ställs oberoende av blastantal. Tills vidare bör klassificering ske enligt såväl WHO som FAB (se Bilaga 2).

Rapportering

Samtliga fall med nyupptäckt AML ska anmälas till AML-registret, vilket ingår i Blodcancerregistret. Anmälan sker till respektive regionalt OC så snart diagnosen är klar. Uppföljningsblanketter skickas f n ut från OC sex månader efter diagnos och därefter årligen. Fr o 2008 sker en övergång till webbaserad registrering (www.incanet.se), såväl vid diagnos som avseende uppföljning. Anmälan till AML-registret kommer då att ersätta ordinarie canceranmälan (redan nu fallet i flertalet regioner).

Vid rapportering till AML/Blodcancerregistret anges, förutom diagnosdata, även huruvida patienten behandlats enligt de nationella riktlinjerna, om tidig dubbel-induktion givits (definition, se sid 16) samt om och när HLA-typning av släkting resp URD-sökning initierats. I och med detta finns möjlighet till viss utvärdering av våra riktlinjer ("kvalitetskontroll"), såsom om remissionsfrekvens och remissionsduration ligger på en acceptabel nivå jämfört med internationella protokoll.

Respons- och remissionsbedömning

Tidig responsevaluering ("dag 15-märg")

Hos alla patienter där behandlingen är kurativt syftande görs en första benmärgsundersökning redan dag 15 efter start av induktionsbehandling, vilket innebär samma veckodag som behandlingsstart. Eftersom frågeställningen är om det finns kvarvarande blaster anser vi det tillräckligt med aspiration. I fall av dåligt utbyte trots god teknik bör bedömningen bli att ingen signifikant absolut blastökning föreligger. För de sällsynta patienter som har primär svår fibros får individuellt ställningstagande göras.

Tidig benmärgsundersökning ger prognostisk information (se även sid 11) (Kern et al. 2003), samt möjlighet att identifiera de patienter som har dåligt initialt terapivar för ställningstagande till tidig ny induktionskur ("tidig dubbel-induktion") alt svikterapi.

För att bedöma CR görs ytterligare en benmärgsundersökning, i regel cirka dag 25.

Remissionskriterier

Morfologisk **komplett remission** innebär

- B-neutrofiler > 1 x 10 ⁹ /L
- TPK > 100 x 10 ⁹ /L
- inget erytrocyttransfusionsbehov
- < 5 % blaster utan krav på cellhalt i benmärgen (räknat på minst 200 kärnförande celler samt krav på att man ser regenererande poeser)
- frånvaro av extramedullär leukemi
- inget krav på att dessa förhållanden ska ha varat en viss tidsrymd

Ovanstående CR-definition rekommenderas av företrädare för stora AML-studiegrupper (Cheson et al. 2003). Den bör även tillämpas i detta vårdprogram som registerparameter för CR och instrumentellt för terapibeslut. Det kommer dock att finnas fall där konsolidering ges till patient med morfologisk remission i benmärgen men med viss kvarstående cytopeni. Vid rapportering till AML/Blodcancerregistret anges då som "datum för CR" datum för det första benmärgsprov efter induktionskuren som inte visar kvarvarande leukemi (blastandel < 5%).

Cytogenetik som CR-variabel har ungefär samma känslighet som morfologi och rekommenderas ej som led i rutinemässig remissionsbedömning. Cytogenetik kan dock vara av värde i vissa situationer, t ex om trilinear dysplasi och väldefinierad cytogenetisk avvikelse föreläggat vid diagnos.

"Immunfenotypisk CR" och "molekylär CR" har mer med MRD-konceptet att göra än med rutinemässig CR-värdering. Flödescytometri för MRD-utvärdering vid tidpunkten för remissionsbedömning har dock ett värde eftersom påvisad MRD efter induktionsbehandling medför ökad risk för återfall (se sid 12) (San Miguel et al. 2001; Kern et al. 2004; Laane et al. 2006).

Benmärgsprovtagning efter uppnådd remission

Benmärgsprov (morfologisk bedömning) bör sedan tas cirka fyra veckor efter varje cytostatikakur samt efter avslutad terapi. I de fall ingen klinisk eller laboriemässig misstanke på recidiv föreligger kan man överväga att avstå från märgprov inför andra och tredje konsolideringskuren.

Angående MRD – se sid 11.

Prognostiska faktorer och riskgruppering

Indelning i riskgrupper vid diagnos samt responsrelaterade riskfaktorer – översikt

Lågrisk	– APL med t(15;17) eller påvisat rearrangemang av <i>PML/RAR</i> med passande klinik och morfologi (se separat dokument "APL-riktlinjer")
	– inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22) eller molekylärt påvisat rearrangemang av <i>CBFB/MYH11</i>
	– t(8;21)(q22;q22) eller påvisat rearrangemang av <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (tidigare <i>AML1/ETO</i>). Undantag: Om CD56+ eller <i>KIT</i> pos ej lågrisk
	– normal karyotyp med påvisad <i>NPM1</i> -mutation i frånvaro av <i>FLT3-ITD</i>
Intermediärrisk	Patienter som inte klassificeras som låg- eller högrisk.
Högrisk	– tidigare hematopoetisk stamcellssjukdom
	– påvisad <i>FLT3</i> -mutation av ITD-typ
	– -7 (som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser)
	– del5q eller -5 (som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser)
	– t(_:11)(_:q23). Undantag: t(9;11)(p22;q23), vilken räknas som intermediär-risk
	– t(6;9)(p23;q34)
	– inv/t(3)(q21q26)
– komplex karyotyp (fem eller fler avvikelser där en tvåvägstranslokation räknas som 1 avvikelse)	

Responsrelaterade högriskfaktorer

andel blaster $\geq 10\%$ i benmärgsprov taget ungefär en vecka efter avslutad kemoterapi (cirka dag 15)

> 15% blaster vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren

> 2 kurer krävts för att uppnå CR

Riskgruppering - bakgrund

Drygt hälften av alla AML-fall går att inordna i ett antal subtyper som kännetecknas av en viss, mer eller mindre specifik, cytogenetisk bild eller molekylärgenetisk avvikelse i leukemicellerna,

ofta kopplad till morfologiska kännetecken och till särdrag när det gäller kliniska manifestationer, tumörbiologiska tillväxtmekanismer, proliferationstakt samt känslighet för cytostatika. Kunskaperna inom detta område har successivt vuxit fram under de senaste tre decennierna. De stora skillnaderna i terapieresultat och långtidsöverlevnad mellan subtyperna har lett fram till konceptet "riskadapterad terapi".

Indelningen av AML i riskgrupper syftar i första hand till att identifiera grupper som skiljer sig åt beträffande risk för recidiv eller chans till bot efter standardbehandling. Riskgrupperingen används således inte för bedömning av prognos på kort sikt. Ett tydligt exempel på detta är APL med hög mortalitet i initialskedet men med liten recidivrisk efter uppnådd CR. Likaså innebär extremt höga blasttal i blodet vid diagnos en ökad risk för tidig mortalitet, men är inte en tydlig högriskfaktor för recidiv (Greenwood et al. 2006).

Riskstratifiering utnyttjas främst, men inte uteslutande, vid ställningstagande till allo-SCT. Viktigt blir då att urskilja de patienter som har god chans till bestående remission med enbart cytostatikabehandling ("lågrisk"). Vidare vill vi urskilja den grupp som har hög respektive mycket hög risk för recidiv efter konventionell behandling ("intermediärrisk" respektive "högrisk"). Inom gruppen "högrisk" kan man sannolikt urskilja en subgrupp som har utomordentligt dålig prognos inkluderande hög risk för recidiv även efter allo-SCT. Med utgångspunkt från data från tidsperioden 1997-2003, bedömer vi att i åldersgruppen ≤ 60 år omfattas $< 15\%$ av patienterna av lågrisk- (inkl APL), 50% av intermediärrisk- resp 35% av högrisk-kriterierna (Wahlin et al. 2007). Riskprofilen är sämre i åldersgruppen > 60 år.

Riskstratifieringen med åtföljande terapibeslut är komplex. Att avstå från allo-SCT på fall/subtyper med förmodat god prognos, och att använda sådan behandling vid högrisk för återfall, har blivit etablerat i hela västvärlden. Denna strategi är dock problematisk på flera nivåer och bär tydliga drag av reduktionism. Hela idén med riskadapterad terapi står och faller med hurvida 1) extra intensiv behandling inklusive allo-SCT verkligen förändrar resultaten i subgrupperna med sämre prognos resp 2) risken för TRM och morbiditet vid allo-SCT överstiger recidivrisken för lågriskgruppen.

Ålder

Vid sidan av cytogenetik är ålder den prognostiskt starkaste riskfaktorn. AML hos äldre är oftare förknippad med högriskcytogenetik och cytostatikaresistens, vilket medför mindre chans att uppnå CR och större risk för recidiv (Rowe 2000; Grimwade et al. 2001). Svår kronisk sjukdom samt nedsatt allmäntillstånd ("performance status") är vanligare hos äldre och bidrar till att terapirelaterad mortalitet ökar med stigande ålder (Chen et al. 2005).

Cytogenetik (karyotyp)

Litteraturen om cytogenetik, AML och prognos är omfattande (Mrozek et al. 2004). Resultat från stora kliniska studiegrupper som MRC (Grimwade et al. 1998), CALGB (Byrd et al. 2002) och SWOG/ECOG (Slovak et al. 2000) har haft stor betydelse för att få tidigare kända eller förmodade samband mellan AML-cytogenetik och prognos bekräftade samt kliniskt användbara. De vanligaste, prognostiskt intressanta, kromosomavvikelserna sammanfattas i bilaga 3, sid 33. Vid sidan av dessa finns ett stort antal beskrivna avvikelser vilkas prognostiska innebörd ännu är oklar.

Ett antal av de prognostiskt viktiga kromosomavvikelserna är subtila och kan missas vid rutinmässig cytogenetisk analys. Det är därför viktigt att utnyttja de cytogenetiska AML-syndromens cytologiska, immunfenotypiska och kliniska särdrag för att göra riktade undersökningar med exempelvis FISH-teknik. Detta förutsätter ett livligt och löpande samarbete mellan kliniker, patologer, benmärgslaboratorier, cytogenetiker och molekylärgenetiker (Arber et al. 2003). Multiplex-PCR eller annan molekylär screening löser inte problemet (Olesen et al. 2004).

Lågrisk-cytogenetik

För nedanstående AML-typer gäller att de ska *handläggas* som lågrisk endast vid gott initialt svar på behandling. De klassas som lågrisk även om de har sekundära kromosomförändringar.

APL. Akut promyelocytyleukemi med t(15;17) eller påvisat rearrangemang av *PML/RAR* med passande klinik och morfologi (Mistry et al. 2003). I Sverige utgör APL < 3% av alla fall med vuxen-AML, men 15% av dem under 40 år. APL har en speciell klinisk bild med DIC samt betydande risk för tidig mortalitet. Svåradiagnosticerad variantform utan hypergranulering förekommer.

Patienter med APL kräver speciell terapi med bl a ATRA, och har ett särskilt behov av mycket aktivt primärt omhändertagande. De patienter som överlever första månaden har en övertygande god prognos (Sanz et al. 2005) (se i övrigt separat dokument "APL-riktlinjer"; www.sfhem/filarkiv).

AML med inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22) eller molekylärt påvisat rearrangemang av *CBFB/MYH11*. Utgör 2-4% av all vuxen-AML. Ungefär 75% har morfologiskt AML M4Eo, alltså en myelomonocytär bild med benmärgseosinofili (Marlton et al. 1995). Immunfenotypiskt ses vanligen ett aberrant CD2-uttryck. Patienterna har ofta högt blastantal i blodet med risk för hyperleukocytosyndrom, men trots detta övertygande god prognos med hög andel långtidsöverlevande efter enbart kemoterapi. Vare sig graden av leukocytos vid diagnos eller förekomst av andra, sekundära kromosomavvikelse försämrar prognosen.

AML med t(8;21)(q22;q22) eller påvisat rearrangemang av *RUNX1/RUNX1T1* (tidigare *AML1/ETO*). Utgör < 3% av vuxen-AML i Sverige och har en mycket karakteristisk benmärgsbild med M2-morfologi, Auerstavar, ibland eosinofili, speciellt blastutseende med monocytoida kärnor, dysplastiska neutrofiler och andra särdrag. Oftast förekommer aberrant CD19-positivitet, ibland aberrant CD56-uttryck. Benägenhet för klorom/myelosarkom framför allt epiduralt och periorbitalt. Oklart om leukocytos vid diagnos ger sämre prognos.

CD56-uttryck innebär sannolikt sämre prognos, varför **CD56+ t(8;21)-AML inte ska räknas som lågrisk** (Baer et al. 1997). Flera publikationer de senaste åren talar för att förekomst av punktmutation i *KIT*-genen, vilket ses i en mindre andel av t(8;21)-AML-fall (Cairolì et al. 2006), innebär sämre prognos. **Patienter med KITpos t(8;21)-AML ska därför inte räknas som lågrisk.**

AML med normal karyotyp

Detta är den största gruppen och utgör ungefär hälften av alla fall med AML hos vuxna. AML med normal karyotyp är en prognostisk heterogen grupp. Det har länge stått klart att en del av dessa patienter haft relativt gynnsam prognos även utan SCT, men denna undergrupp har hitintills inte gått att identifiera prospektivt med någon högre grad av säkerhet. Nu föreligger dock god evidens för att molekylärgenetisk analys av *FLT3-ITD* och *NPM1*, och möjligen även *CEBPA*, kan ge värdefull information (se nedan) (Baldus et al. 2007; Mrozek et al. 2007). Således ska AML-patient med normal karyotyp, *FLT3-ITD*-negativ, *NPM1*-positiv samt avsaknad av andra negativa riskfaktorer, såsom trilinjär dysplasi, benmärgsfibros eller overta extramedullära manifestationer, betraktas som lågrisk.

Cytogenetiska avvikelser av oklar valör

Ett antal cytogenetiska avvikelser har oklar betydelse som oberoende prognostisk riskfaktor. Dessa patienter hänförs, förutsatt ingen annan låg- eller högriskfaktor, till intermediärriskgruppen.

Exempel på sällsynta kliniskt-genetiska entiter som i små patientmaterial visat dålig prognos är t(8;16) (förknippat med M5 och hemofagocytos) och t(3;21) (associerat med sekundär

AML). Värdering av denna typ av sällsynta avvikelser får ske från fall till fall och gärna efter samråd med klinisk-genetisk expertis.

Ett specialfall är AML med del17p som förekommer hos cirka 7% av alla AML-fall och är förenad med mutation av p53-genen. Mycket dålig prognos har visats i en stor retrospektiv svensk studie (n = 387) (Nahi et al. 2007). Många patienter med del17p har dock samtidigt en komplex karyotyp. Huruvida del17p är en *oberoende* negativ prognostisk faktor är därför fortfarande inte entydigt visat.

Högrisk-cytogenetik

AML med -7
Som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser. (Grimwade et al. 1998).
AML med del(5q) eller -5
Som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser. (Grimwade et al. 1998)
AML med t(9;11)(p22;q23)
<i>Undantag:</i> t(9;11)(p22;q23), vilken räknas som intermediär-risk (Byrd et al. 2002)
AML med t(6;9)(p23;q34)
(Slovak et al. 2004)
AML med inv/t(3)(q21q26)
Utomordentligt dålig prognos (Fonatsch et al. 1994) med låg andel CR, tidiga recidiv och stark benägenhet för recidiv även efter allo-SCT (Reiter et al. 2000). Utgör någon procent av all vuxen-AML. Patienterna har vanligen trilinejär dysplasi samt M0-morfologi, men myelomonocytär och megakaryoblastisk bild förekommer. Ofta ses normalt TPK eller trombocytos vid diagnos, ibland mjältförstoring. Sjukdomen har vanligen relativt långsam progressions-takt, men är regelmässigt uttalat cytostatikaresistent. I motsats till tidigare uppfattning är det uppenbart att långtidsöverlevnad efter allo-SCT är möjlig för åtminstone en minoritet av fallen (opubl).
AML med komplex karyotyp (fem eller fler avvikelser där en tvåvägstranslokation räknas som 1 avvikelse)
Utgör cirka 10% av all vuxen-AML och förekommer dels sekundärt till mutagen behandling, dels som <i>de novo</i> AML (Schoch et al. 2005). Morfologi varierar, men dysplastiska drag inklusive trilinejär dysplasi är vanligt.
Om den komplexa karyotypen innefattar en eller flera av följande avvikelser: -5, del(5q), -7 eller del(7q) anses den innebära en <i>mycket</i> hög recidivrisk (i tidigare riktlinjer benämnd "extrem högrisk"). Chansen att uppnå leukemifri långtidsöverlevnad är då utomordentligt liten oavsett val av postremissionsterapi. Även chansen att uppnå stabil CR är liten.

Molekylärgenetik

FLT3-ITD

FLT3 är en tyrosinkinasreceptor som har stor betydelse för hematopoetisk cellproliferation. Vid 18-30% av all vuxen-AML ses en intern tandemduplikation (ITD) av *FLT3*, som anses ge ett konstitutivt påslag av tyrosinfosorylering ledande till leukemitillväxt (Drexler et al. 2004). *FLT3*-ITD är vanligast förekommande vid AML med normal karyotyp, högt blastantal i blodet samt vid APL. Antalet kompletta remissioner i den här patientgruppen motsvarar sannolikt dem utan *FLT3*-ITD, men det finns samstämmiga uppgifter om att FLT3-ITDpos är associerat till hög recidivrisk, åtminstone hos yngre patienter med AML (non-APL) (Kottaridis et al. 2001).

En annan typ av molekylär avvikelse i FLT3, aktiverande punktmutationer i en av tyrosinkinas-domänerna (ATKD), är mindre vanligt förekommande vid AML och har oklar prognostisk innebörd (Yanada et al. 2005; Mead et al. 2007).

Det har tidigare angivits att riskadapterad behandling inklusive allo-SCT inte kan förändra utsikterna för AML-patienten med FLT3-ITD (Gale et al. 2005). Denna inställning verkar dock vara på väg att ändras tack vare data från tyska studier som talar för att denna patientgrupp är betjänta av allo-SCT (Schlenk et al. 2006).

Flera FLT3-inhibitorer är f n i klinisk prövning, men sannolikt ännu relativt långt från rutinanvändning (Knapper 2007).

NPM1

Nucleofosmingenen kodar för ett protein som är involverat i flera funktioner, t ex transport av ribosomkomponenter. Det interagerar med bl a p53 och kontrollerar därmed cellproliferation och apoptos. Överuttryck av *NPM1* är associerat med cellproliferation. Uttrycket hos celler i benmärgen minskar med ökad mognadsgrad.

NPM1-mutationer förekommer hos 50-60% av AML med normal karyotyp och är vanligare hos kvinnor. Vanligen rör det sig om *de novo* AML och det finns en association med monocyt- och myelomonocyt-leukemier. Ofta ses ett högt blastantal och samtidig förekomst av *FLT3*-ITD är vanligt (Falini et al. 2007). Förutsatt *FLT3*-negativitet ses en högre andel kompletta remissioner, samt en överlevnad motsvarande den vid "låg-riskkromosomer" (Dohner et al. 2005). Gruppen *FLT3*-ITDneg-*NPM1*pos patienter förefaller inte tjäna på allo-SCT.

Andra molekylärgenetiska markörer

Exempel på molekylärgenetiska avvikelser med möjligt men ännu ej klart visat värde som *oberoende* prognosmarkör är mutation i *CEBPA*-genen (lågriskmarkör), *MLL*-PTD (ca 8% av normal-karyotyp-AML; högriskmarkör) (Dohner et al. 2002) samt överuttryck av *BAALC* (högriskmarkör) (Mrozek et al. 2007). *CEBPA*-mutation ses hos cirka 15% av AML med normal karyotyp och är vanligare hos dem med M1-M2 samt vid lågt LPK (Bienz et al. 2005). Patienter med *CEBPA*pos AML har i några studier visat sig ha en relativt god prognos i frånvaro av *FLT3*-ITD (Frohling et al. 2004).

Andra leukemirelaterade prognosfaktorer

Vid sidan av de cytogenetiskt och molekylärgenetiskt definierade subtyperna finns ett stort antal andra leukemirelaterade prognosfaktorer. För samtliga dessa gäller att de i dåligt kartlagd utsträckning samvarierar med varandra och med kända cytogenetiska subtyper. Nedan följer några exempel på kända sådana prognostiska faktorer. För flertalet av dessa gäller att värdet som *oberoende* riskfaktor inte är klart visat.

- Tidigare känd kronisk hematologisk stamcellssjukdom, främst MDS och MPD, är en väl belagd negativ prognostisk faktor (Leone et al. 1999).
- *Sekundär AML* i bemärkelsen "sjukhistoria innefattande mutagen exposition, t ex cytostatikabehandling för annan sjukdom än AML", är i sig ingen stark *oberoende* prognostisk riskfaktor. Prognosbedömningen avgörs från fall till fall enligt ovan angivna riktlinjer (Larson 2007).
- *Trilinjär dysplasi*. Begreppet trilinjär/multilinjär dysplasi är inte lätt att exakt definiera eller standardisera. Flera studier har visat en negativ prognostisk betydelse av detta fynd (Arber et al. 2003). AML med multilinjär dysplasi kan prognosmässigt sannolikt jämföras med AML efter känd MDS.

- *Hyperleukocytos*. Högt antal blaster i blodet har traditionellt ansetts som en negativ prognosfaktor vid AML (Dutcher et al. 1987). Hög tidig morbiditet och mortalitet av leukostas är en realitet och kräver rask handläggning (se sid. 23) (Porcu et al. 2000). Det finns dock föga eller inget stöd för den traditionella uppfattningen att hyperleukocytos (LPK > 100 x 10⁹/L) i sig skulle vara en högriskfaktor för recidiv (Greenwood et al. 2006).
- *CNS-leukemi* förekommer hos 0,5-2% av alla nydiagnostiserade AML och har tidigare ansetts vara ett högriskkriterium. Stödet för detta i aktuell litteratur är dock inte övertygande (Abbott et al. 2003).
- *Vissa antigenuttryck immunfenotypiskt*. Som oberoende prognosfaktor har uttryck av vissa antigen en oklar roll, eftersom det finns en uttalad samvariation med cytogenetisk riskgruppering (Wheatley et al. 1999). Däremot kan immunfenotypiska fynd inom en cytogenetisk subgrupp ge prognostisk information, t ex CD56-positivitet vid AML med t(8;21).
- *Uttryck av MDR-proteiner*. Oklar roll i klinisk vardag jämfört med övriga prognosinstrument (Leith et al. 1999).

Responsrelaterade prognosfaktorer inkl MRD

Terapival efter induktionsbehandlingen bör givetvis även påverkas av svaret på cytostatikaterapi. T ex bör låg/intermediärrisk-patienter (undantag: APL) med trögt/dåligt svar på induktionsbehandlingen enligt nedan handläggas som högrisk-AML.

Andel blaster ≥ 10% i benmärgsprov taget ungefär en vecka efter avslutad kemoterapi (cirka dag 15)

Nyligen publicerade studier visar att det *tidiga* terapivaret, uttryckt som antal blaster vid benmärgsutvärdering cirka en vecka efter första induktionskuren ("blastclearance"), är en viktig oberoende prognostisk faktor, åtminstone hos patienter med intermediär-/högrisk-cytogenetik. Den tyska AML-gruppen (AMLCG) har sålunda visat att förekomst av blaster (≥ 10%) cirka en vecka efter avslutad kemoterapi innebär sämre remissionsfrekvens, relapsfri överlevnad samt total överlevnad, oberoende av ålder, cytogenetik och LD (Kern et al. 2003). Skillnaderna var mest markanta i gruppen med intermediär cytogenetik (CR 58% vs 83%, medianöverlevnad 12 vs 26 månader) (Haferlach et al. 2004) och gällde såväl efter behandling med dubbel induktion med TAD-HAM som med HAM-HAM. Likande resultat har rapporterats från de pediatrika AML-BFM93 och 98-studierna (Creutzig et al. 2004) (CR 80% vs 91%, 5-årsöverlevnad 44% vs 58%).

> 15% blaster vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren

> 2 kurer krävts för att uppnå CR

MRC-data visar klart att patienter med dåligt svar på induktionsbehandlingen, enligt något av ovanstående två kriterier, har sämre långtidsprognos (Wheatley et al. 1999).

MRD

Med hjälp av flödescytometri vid diagnos kan man identifiera en immunfenotyp som kan användas för MRD-uppföljning hos 80-90% av patienterna. Påvisande av kvarvarande leukemiceller med flödescytometri, trots att patienten definitionsmässigt är i komplett remission, är en riskfaktor för återfall. Sannolikt har MRD efter givna konsolideringar en större prognostisk betydelse än MRD efter induktionsbehandling (Venditti et al. 2000), men även kinetiken tycks ge prognostisk information (Buccisano et al. 2006). Det finns data som talar för att denna pa-

tientgrupp bör genomgå allo-SCT (Buccisano et al. 2006; Laane et al. 2006), men detta har ännu inte bekräftats av större studier. Rutinmässig MRD-analys kan således ännu inte rekommenderas inom ramen för dessa riktlinjer.

Cytostatikabehandling av AML

Nedanstående kapitel behandlar alla typer av vuxen-AML med undantag av APL (se separat dokument "APL-riktlinjer" på www.sfhem.se/filarkiv) och MDS-AML (se Nordiska MDS-gruppens studieprotokoll på www.nordicmids.org). *För en översikt av rekommenderad behandling* – se flödesschema på sid 14.

Sammanfattande rekommendationer

Majoriteten av AML-patienter upp till cirka 80 års ålder bör komma ifråga för remissionssyftande behandling [Evidensnivå: < 65 år: Ia, > 65 år: Ib]. Detta gäller även patienter med sekundär leukemi [Evidensnivå IIb].

Endast en mycket liten andel av patienterna över 80 år har nytta av kombinationskemoterapi varför dessa patienter bör behandlas palliativt [Evidensnivå III].

Induktionsbehandling bör startas utan onödigt dröjsmål [Evidensnivå IIa].

Rutinmässig dosreduktion till äldre bör undvikas [Evidensnivå IV].

Benmärgsaspiration dag 15 under induktionsbehandling kan ge värdefull prognostisk tilläggsinformation och bör därför utföras hos patienter som behandlas med kurativ intention [Evidensnivå IIa].

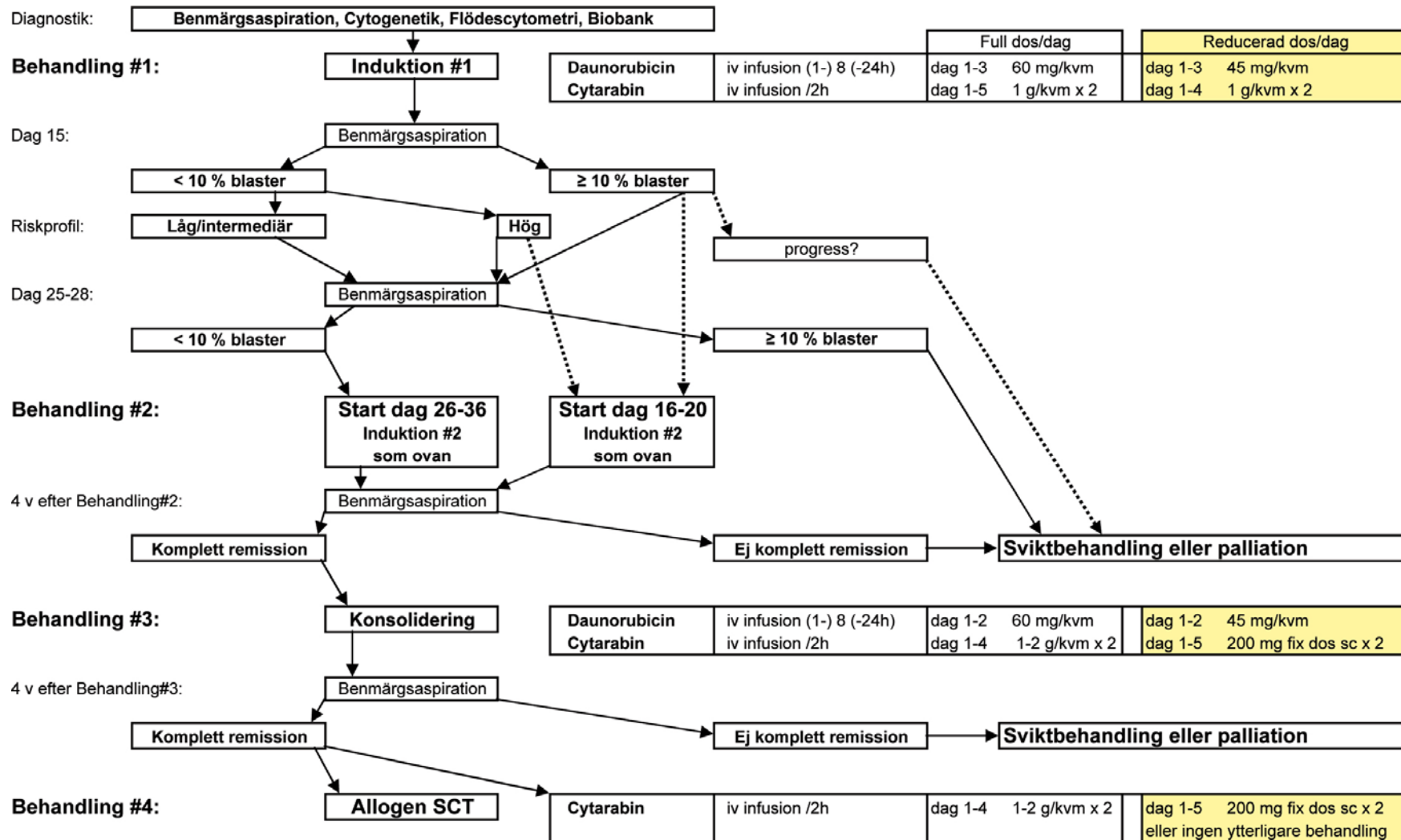
För äldre patienter, i synnerhet de med högriskcytogenetik, som inte uppnår komplett eller nära komplett remission (< 15% blaster) på en kur med kombinationskemoterapi, bör man i regel övergå till palliativ behandling [Evidensnivå IV].

Hos yngre patienter som ej uppnår CR efter två induktionsbehandlingar bör man växla till annan cytostatikaregim [Evidensnivå IV].

Hos yngre patienter i relativt gott allmäntillstånd och med cytogenetiskt högriskkriterium vid diagnos och/eller $\geq 10\%$ blaster i BM dag 15, kan övervägas att ge ytterligare en induktionskur utan att invänta mäggregation [Evidensnivå IIb].

Förlängd infusionstid av antracykliner reducerar risken för hjärttoxicitet och kan därför rekommenderas [Evidensnivå Ia].

Flödesschema för behandling av nydiagnostiserad AML



Generellt om val av initial cytostatikabehandling

Många randomiserade studier har genomförts vid AML, dock utan att tydliga förbättringar i studiearmens långtidsöverlevnad kunnat visas (MRC10, MRC12, EORTC, ECOG, CALGB m fl). En generellt accepterad bästa behandlingsstrategi kan således inte definieras utifrån litteraturen. I vissa fall har intensifierad behandling givit längre remission, men på bekostnad av ökad toxisk tidig mortalitet. Prognostiska variabler, framförallt ålder, cytogenetik och tidig responsevaluering, har stort genomslag vid alla typer av behandlingar. Det är tyvärr ännu inte klart visat att intensifierad behandling förbättrar resultaten för patienter med högrisk-AML, eller om det i stället är de med lågrisksjukdom som har störst nytta av detta.

Intensifiering av behandlingen kan göras primärt genom att ge högre doser, flera läkemedel eller tätare behandlingar. Intensifiering kan även göras vid konsolidering och senare, i form av allo-SCT eller auto-SCT (se separat avsnitt, sid 24-28), eller med dosintensiv cytostatika, vanligen cytarabin, eller genom kombinationer av ovanstående.

Filosofin bakom våra rekommendationer har varit att fokusera på dokumenterat effektiva strategier, men undvika cytostatika vars tilläggsvärde inte är visat och som därtill kan ge ökad toxicitet. Att ge alternerande behandlingar med olika läkemedel har inte visats vara av värde. I en nyligen genomförd jämförande studie från CALGB ger sålunda konsolidering med enbart högdos cytarabin samma sjukdomsfria och totala överlevnad som alternerande kemoterapi innehållande cyklofosamid/etoposid och mitoxantron/diaziquone, men med mindre extrahe-matologisk toxicitet (Moore et al. 2005). För majoriteten av patienter som uppnår stabil remission finner vi därför inte skäl att inkludera många läkemedel, utan istället utnyttja de sannolikt mest effektiva på bästa sätt.

Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikaterapi?

I registret för akut leukemi finns rapporterat behandlande läkares uppfattning vid diagnos om möjligheten att ge remissionssyftande kombinationsbehandling, alternativt palliativ kemoterapi eller enbart palliation. Majoriteten av patienter under 70 år har bedömts lämpliga för remissionssyftande behandling. Med stigande ålder blir dock andelen mindre, och endast ett fåtal över 80 år har bedömts lämpliga för remissionssyftande terapi.

Av intresse är att vi i olika delar av landet har haft olika syn på detta. Särskilt påtagligt är detta i åldersgruppen 70-79 år, där vissa regioner givit remissionssyftande terapi till 3/4 av dessa patienter, medan andra förbehållit sådan behandling till en minoritet utgörande 1/3 av alla. Skillnaden är särskilt stor avseende den fjärdedel av patienterna som har AML sekundär till annan sjukdom/behandling, där spannet för remissionsinduktion i denna åldersgrupp mellan olika regioner varit så stort som 15%-80%. Långtidsuppföljning av dessa patienter visar att 2-årsöverlevnaden är högre i de regioner där fler får remissionssyftande behandling, och att detta gäller såväl de novo som sekundär AML. Den tidiga mortaliteten var inte högre hos patienter som fick remissionssyftande terapi i regioner där de flesta äldre gavs sådan behandling, jämfört med regioner som mer selektivt valde ut en liten andel av patienterna för sådan terapi (Juliussen et al. 2005).

Induktionsbehandling bör startas utan onödigt dröjsmål. I en studie från ECOG fann man signifikant bättre resultat i en kohort av patienter över 55 år där behandling startades tidigt jämfört med den kohort där behandlingsstart blev senarelagd p g a förbehandling med cyto-kiner alternativt placebo (Rowe et al. 2004).

Dosreduktion vid remissionssyftande cytostatikaterapi?

Såväl egna som internationella erfarenheter talar för att dosreduktion minskar chansen till snabb remission samtidigt som risken för långdragen cytopeni och svår toxicitet snarast ökar (Rowe 2005). Behandling med höga doser cytarabin kan dock ge allvarlig cerebellär toxicitet,

speciellt hos äldre patienter. De cytarabindoser vårdprogrammet rekommenderar förefaller dock tolereras relativt väl även av äldre (Juliussen et al. 2003). Allt sammantaget vill vi avråda från rutinmässig dosreduktion, speciellt av de inledande cytostatikakurerna, vid remissions-syftande behandling av äldre. Vid konsolidering anger riktlinjerna olika alternativ till dosering av cytarabin, diskuterat i stycket om cytarabin, för anpassning till patienter med olika funktionsstatus och toxicitet under induktionsbehandlingen.

Tidig dubbel-induktion till högriskpatienter?

Det är angeläget att förbättra de för närvarande mycket dåliga terapieresultaten vid främst högrisk-AML. "Tidig dubbel-induktion" innebär att redan dag 15-21, utan att invänta benmärgens återhämtning, återstarta kemoterapi hos (högrisk)patienter som inte har svår icke-hematologisk toxicitet av föregående behandling (Buchner et al. 1999; Büchner et al. 2004; Heil et al. 2004).

Denna strategi har länge tillämpats av bland annat den tyska AML-gruppen (AMLCG), främst på patienter med hög andel blaster ($\geq 10\%$) vid tidig responseevaluering (benmärgsprov cirka dag 16). Preliminära resultat antyder att start av ytterligare en induktionskur (enligt ovan) kan ge bättre överlevnad och recidivfri överlevnad, främst hos patienter med högrisk-AML (> 60 år, ogynnsam karyotyp, förhöjt LD och/eller blaster dag 16 $\geq 10\%$) (Büchner et al. 2004). Tidig dubbel-induktion har även givits till barn med högrisk-AML av BFM-gruppen. I den amerikanska CCG2891-studien på barn-AML gav sålunda tidig andra induktion efter bara 6 dagars vila bättre remissionsfrekvens (80% vs 72%) och 10-årsöverlevnad (49% vs 35%) jämfört med gruppen där andra behandlingen på konventionellt sätt gavs efter regeneration av benmärgen (Woods 2004).

Trots ovanstående lovande resultat får strategin med tidigt upprepad induktionskur ännu anses vara otillräckligt utvärderad i kontrollerade studier och kan därför inte rekommenderas mer generellt. **Hos yngre patienter i relativt gott allmäntillstånd och med högriskkriterier vid diagnos eller $\geq 10\%$ blaster i BM dag 15, kan dock övervägas tidig upprepning av induktionskuren under apasifasen.** Den möjliga vinsten i form av bättre antileukemisk effekt måste i det enskilda fallet vägas mot risken för längre cytopenifas. I de fall som genomgår tidig dubbel-induktion (enligt ovan) är det angeläget att toxicitet dokumenteras särskilt noga.

Vid en genomgång hösten 2006 av de svenska patienter som fått tidig dubbel-induktion med DA noterades en hög komplett remissionsfrekvens, även hos patienter med hög andel blaster i dag 15-märg; alla dessa hade då LPK under 1. Några patienter drabbades av svåra infektioner före uppnådd remission. De flesta gick vidare till allo-SCT. För den mycket begränsade gruppen av patienter som har stationär eller ökande LPK med blaster dag 15 finns skäl att överväga omedelbart byte av cytostatikaregim.

Val av läkemedel

Antracykliner

I början av 1990-talet presenterades flera studier som indikerade en bättre effekt av idarubicin än av daunorubicin. Varken i senare uppföljningar (Rowe et al. 2004) eller vid metaanalyser (Kern et al. 2002) av dessa och nyare studier har någon sådan skillnad kunnat påvisas. Skillnader kan ha uppkommit till följd av olika dosintensitet med olika behandlingar. Vi har därför förespråkade **daunorubicin**, som är det mest etablerade läkemedlet, och som i aktuell prislista kostar ungefär hälften av ekvipotent dos mitoxantron och ungefär fjärdedelen av ekvipotent dos idarubicin.

Optimal dosnivå av antracykliner är okänd, förutom att betydligt lägre doserade regimer ger sämre effekt. Detta är av stor betydelse, då det är väl etablerat att en hög kumulativ dos ökar risken för hjärttoxicitet, ofta irreversibelt och med dödlig utgång. Risken ökar även med stigande ålder. De här givna rekommendationerna kommer nära de etablerade kumulativa maximalt

accepterade doserna, vilket innebär att marginalerna vid framtida leukemiåterfall begränsas, samtidigt som målsättningen med primärterapi måste vara att maximera möjligheten till stabil första remission.

Redan under 1980-talet kunde man i studier på möss och såväl barn som vuxna cancer-patienter, främst med doxorubicin, visa att längre infusionstid av antracykliner, vilket ger lägre toppar i serumkoncentrationen, medför minskad hjärttoxicitet jämfört med bolusinjektion (Legha et al. 1982; Weiss et al. 1983; Hortobagyi et al. 1989; Shapira et al. 1990; Bielack et al. 1996). Inga tecken till försämrad antitumoral effekten sågs. Ofta studerades kontinuerlig infusion över 1-3 dygn, men i en randomiserad studie av 62 cancerpatienter påvisades mindre hjärttoxicitet med 6-timmarsinfusion. I en färsk Cochrane metaanalys konkluderas att långtidsinfusion (6h eller längre) av antracykliner reducerar risken för klinisk hjärtsvikt och subklinisk hjärtskada utan att ge sämre terapieffekt (van Dalen et al. 2006).

Sammantaget bedöms att långtidsinfusion av antracykliner kan rekommenderas, särskilt vid behandling av äldre och patienter med hjärtsjukdom (alt ACE, se även sid 20). I flödes-schemat anger vi 8 timmars infusion som ett av praktiska skäl tilltalande alternativ.

Cytarabin

Cytarabin (ara-C) i doser kring 100-200 mg/kvm/dygn i 5-10 dagar har varit standardbehandling vid AML sedan 30 år. På 1980-talet introducerades konsolideringar med cytarabin i dosen 3 g/kvm. Kontrollerade studier har visat att denna dos i konsolideringen medför förbättrad överlevnad jämfört med 100 mg/kvm och 400 mg/kvm (Mayer et al. 1994). Högdos cytarabin har även givits i den initiala behandlingen (Bradstock et al. 2005), men har här medfört högre tidig mortalitet som reducerat vinsten med förlängd remissionsduration (Kern et al. 1998). I en meta-analys, publicerad som abstrakt, visades att högdos cytarabin i induktionsbehandlingen gav en bättre 4-årsöverlevnad men inte bättre remissionsfrekvens eller medianöverlevnad (Kern et al. 2002). Vår strategi innebär användande av intermediär högdos cytarabin 1 g/kvm i induktionen, utifrån erfarenheten att detta kan ge snabbt insättande remission utan ökad toxicitet (se nedan).

Cytarabin är en prodrog som behöver aktiveras i leukemiceller för effekt. Svensk-amerikanska farmakokinetiska studier har visat att maximal mättnad av aktiva cytarabin-metaboliter i humana leukemiceller in vivo uppnås vid en koncentration av cirka 500 mg/kvm/timme (Plunkett et al. 1987), och utifrån dessa data har vi i Sverige i stor utsträckning använt cytarabin i dosen 1 g/kvm/2 timmar var 12:e timme. Induktionsbehandling med cytarabin i denna dos, tillsammans med antracyklin, har visats ge snabbt insättande remission med begränsad toxicitet. I en svensk multicenterstudie av äldre AML-patienter (60-85 år, medianålder 71 år) gav sådan induktionsbehandling (cytarabin 1 g/kvm/2h var 12:e timme kombinerat med idarubicin) en remissionsfrekvens kring 60% och en tidig mortalitet på endast cirka 10%, vilket för denna åldersgrupp är mycket gynnsamt (Juliussen et al. 2003). Nämnad dos har inte jämförts med andra doseringsschema i randomiserade studier, men utifrån svenska erfarenheter finner vi skäl att ha detta som bas i induktionsbehandlingen.

Att ge effektiv induktionsbehandling under en relativt kort tid (läs 4-5 dagar) möjliggör regeneration av den normala benmärgen tidigare än efter utdragen kemoterapi. Exempelvis skedde återhämtning av neutrofila granulocyter och trombocyter efter induktionsterapi till äldre AML-patienter i ovanstående studie redan på dag 22 respektive dag 17 vilket bidrog till förhållandevis låg toxicitet och även reducerat vårdbehov (Juliussen et al. 2003).

Vid konsolidering rekommenderar vi, likaledes utifrån svenska erfarenheter, dosen 2 g/kvm till de flesta patienter. Hos äldre patienter synes det rimligt att fortsätta cytarabinbehandlingen i dosen 1 g/kvm/2h även om induktionen har skett med fulldoserad regim, då det föreligger ökad risk för CNS-toxicitet med 2 jämfört med 1 g/kvm, och skillnaden i effekt mellan dessa doser har aldrig värderats. Likaledes är det rimligt att patient som uppnått CR med fulldoserad

induktion, men som haft betydande toxicitet och inte återhämtat sig helt från denna, ges konsolidering enligt det dosreducerade förslaget. I de fall man väljer att ge dosreducerad konsolidering föreslår vi cytarabin i standarddos som subkutan injektion (se sid 21). Det bör noteras att cytarabin i standarddos av farmakokinetiska skäl har betydligt bättre effekt när det ges som långtidsinfusion eller – enklare – som subkutan injektion, jämfört med som intravenös injektion. Intravenös bolusinjektion bör därför inte användas.

Angående högdos cytarabin vid CNS-leukemi – se sid 20.

Andra cytostatika (amsakrin, etoposid, purinanaloger)

Amsakrin hämmar DNA-syntesen och har kliniska effekter som liknar antracyklinernas. Amsakrin har ingen myokardskadande effekt, men kan ge arytm, särskilt om behandling ges till patient med hypokalemi. Amsakrin har använts rutinmässigt i induktionsbehandlingen av äldre och hjärtsjuka patienter sedan början av 1980-talet, i regel i kombination med etoposid och cytarabin. Ingen randomiserad studie har gjorts för jämförelse med de behandlingsresultat som uppnås med kombination av antracyklin plus cytarabin, men de sammanställningar som gjorts visar likvärdiga resultat (Wahlin 1989).

Tilllägg av **etoposid** har utvärderats i flera stora AML-studier, bl a MRC AML-10, dock utan att någon gynnsam effekt på överlevnad påvisats. Konsolidering med alternerande kemoterapi, innehållande bland annat etoposid, gav i en färsk studie mer extra-hematologisk toxicitet utan förbättrad antileukemisk effekt jämfört med högdos cytarabin (Frag et al. 2005). Likaledes gav etoposid med standarddos cytarabin (ICE) mer mucositis än fludarabin och högdos cytarabin (FLAI) (Russo et al. 2004), samt innebär sannolikt även en ökad risk för DNA-skada och sekundär leukemi. Vi anser därför att etoposid inte bör användas *primärt* vid induktion eller till patienter i remission.

Fludarabin har använts tillsammans med såväl cytarabin som andra läkemedel i sviktbehandling av AML, översikt i (Robak 2003), dock har få randomiserade studier rapporterats. En HOVON-studie av FLAG jämfört med AG till äldre patienter (> 60 år) med högrisk-MDS och AML visade ingen förbättring av fludarabin-tillägg (Ossenkoppele et al. 2004). I en fransk studie gav tillägg av fludarabin till standarddos cytarabin och antracyklin inget mervärde (Witz et al. 2000). Estey rapporterade sämre effekt av FA jämfört med idarubicin och cytarabin i registerstudier (Estey et al. 2001).

Den svenska randomiserade fas II-studien av äldre patienter med AML visade snabbare remission utan ökad toxicitet med tillägg av **kladribin** till cytarabin + idarubicin, men studien var inte dimensionerad för att värdera överlevnad. Den polska randomiserade fas III-studien av kladribin som tillägg till standarddos cytarabin och daunorubicin visade också snabbare remissioner och möjligen viss överlevnadsvinst i vissa patientgrupper (Holowiecki et al. 2004).

Angående **clofarabin** – se avsnittet om relapsbehandling, sid 28.

Lenalidomid (Revlimid[®]) är en vidareutveckling av thalidomide som i stort sett saknar sistnämndas neurologiska biverkningar. Lenalidomidbehandling vid lågrisk MDS med del(5q) ger en hög andel med erytroida och cytogenetiska responser (Raza et al. 2007). Nordiska MDS-gruppen har därför tagit initiativet till en studie där man ger lenalidomid som singelbehandling vid högrisk MDS eller AML med en karyotyp som innehåller del (5q) eller monosomi 5. Studien gäller patienter vid diagnos, refraktär sjukdom eller recidiv där intensiv cytostatikabehandling ej är aktuell. För ytterligare information se gruppens hemsida (www.nordicmds.org) eller kontakta Lars Möllgård (lars.mollgard@karolinska.se).

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]) är ett nytt läkemedel som utgörs av ett toxin (calicheamicin) bundet till en monoklonal antikropp mot CD33. Efter bindning till CD33-antigenet, som uttrycks av myeloiska celler av olika mognadsgrad, internaliseras komplexet varefter to-

xinet frigörs och förorsakar DNA-dubbelsträngsbrott, med celldöd som följd (Giles et al. 2003). GO är nu registrerat i USA under indikationen "recidiv av AML hos äldre som inte bedöms tåla sedvanlig remissionssyftande kemoterapi". I Sverige är idag GO tillgängligt endast på licens och inom kontrollerade studier.

GO givet som singeldrog i totaldosen 18 mg/kvm (via två iv infusioner med två veckors mellanrum) till 277 AML-patienter med recidiv gav CR hos 26% av patienterna (Larson et al. 2005). GO har även givits i kombination med "sedvanlig" cytostatika, men där rekommenderas lägre GO-doser för undvikande av excessiv toxicitet. I en pågående, jämförande MRC-studie (AML 15) ges antracyclin + cytarabin med eller utan GO i dosen 4 mg/kvm till vuxna AML-patienter vid diagnos. Enligt en aktuell interimrapport från drygt 1 000 patienter uppvisade "GO-armen" hittills en signifikant längre DFS, utan märkbart större toxicitet (Burnett et al. 2006).

SWOG har nyligen påbörjat en randomiserad fas-III-studie (S0106) som under de närmsta åren kommer att analysera tillägg av GO i induktionsbehandling. Där jämförs daunorubicin (D) + cytarabin/ara-C (A) (60 mg/kvm/d 3 dgr resp 100 mg/kvm/d 7 dgr) med DA + GO (6 mg/kvm engångsdos, daunorubicindosen reducerad till 45 mg/kvm 3 dgr). I en andra randomisering av CR-patienter efter högdos cytarabinkonsolidering jämförs postkonsolidering med GO (5 mg/kvm i 3 omgångar) med ingen ytterligare behandling. Primära endpoints inkluderar DFS från diagnos och efter postkonsolidering. Flera svenska sjukhus kommer att ansluta sig till studien, som beräknas starta tidigt år 2008 och avser att rekrytera totalt nära 700 patienter i USA, Kanada och Sverige. **Patienter i Sverige som uppfyller kriterierna för inklusion i S0106-studien bör i möjligaste mån erbjudas deltagande i studien och då ej handläggas strikt enligt de nationella riktlinjerna.** Mer information - se www.kpeks.se/swog eller kontakta svensk huvudprövare Leif Stenke (leif.stenke@ki.se) alt regionalt "AML-ansvarig".

Biverkningsmässigt har singelbehandling med GO i "fulldos" (18 mg/kvm) rapporterats ge neutro- och trombocytopeni jämförbar med vad som ses efter induktionsbehandling med kemoterapi, medan grad 3 eller 4 sepsis, pneumoni och mucosit har varit relativt milda (17%, 8% resp 3%) (Larson et al. 2005). I tillägg har vid singelbehandling noterats grad 3 eller 4 leverpåverkan (ökning av bilirubin eller transaminaser) hos upp mot 30% av patienterna samt även s k venoocklusiv sjukdom (VOD). Denna senare, i vissa fall dödliga komplikation beskrevs i Larsons rapport efter 5% av dostillfällena, främst hos patienter som också behandlades med allo-SCT, hos < 1% av dem utan allo-SCT. Risken för VOD och leverpåverkan förefaller kunna minskas med lägre GO-doser, om minst 3 månader förlöper mellan GO-behandling och allo-SCT, samt om samtidig behandling med andra levertoxiska substanser (t ex tioguanin, paracetamol) undviks (McKoy, 2007 #249). Enligt uppgift har inget fall av VOD hittills registrerats i den ovan beskrivna MRC AML15-studien (Burnett, personlig kommunikation 2007).

Angående GO som behandling vid återfall – se sid 29.

Lämpliga sviktregimer

Ovan nämnda randomiserade studier visar resultat för större populationer av AML-patienter. Det är inte uteslutet att dessa läkemedel, d v s andra än antracyclin + cytarabin, kan ha större betydelse för vissa grupper av patienter. För patienter där induktionsbehandling med cytarabin + daunorubicin inte leder till komplett eller mycket god partiell remission finns därför skäl till behandling med alternativa läkemedel, såsom amsakrin, etoposid och purinanaloger. Exempel på "sviktregimer", innehållande andra medel än cytarabin/antracyclinpreparat och som använts med viss framgång, är ACE (Wahlin 1989), FA-Ida (Pastore et al. 2003) och HAM (Hiddemann et al. 1987).

Val av cytostatika vid hjärtsjukdom

Hos patienter med hjärtsjukdom kan det vissa fall vara direkt olämpligt att ge antracycliner, åtminstone i de doser som vårdprogrammet föreskriver. I dessa fall kan man överväga ACE som induktionsbehandling, alternativt ge DA men med daunorubicin som långtidsinfusion (6-24 timmar).

Behandling av CNS-leukemi

CNS-leukemi förekommer i endast 0,5-2% av alla fall med nyupptäckt AML. Incidensen är högre i vissa subgrupper (AML M4-M5, högt LPK vid diagnos) samt vid recidiv (Brinch et al. 1988; Cassileth et al. 1988). Symtom/fynd tydande på engagemang av kranialnerv(er), nervrötter eller hjärnparenkym, alternativt diffusa neurologiska symtom i kombination med maligna celler i liquor, bör bedömas som klinisk CNS-leukemi.

Behandling av overt CNS-leukemi utformas individuellt. I litteraturen finns belägg för god effekt av högdos (≥ 3 g/kvm) cytarabin kombinerat med intratekalt methotrexat (Pinkel et al. 1994).

Om liquorcytologi visat otvetydig förekomst av blaster, men kliniska/radiologiska fynd saknas, bedöms subklinisk CNS-leukemi föreligga. I sådana fall kan ges metotrexat intratekalt en gång i veckan tills liquor är fri och därefter ytterligare 3-4 gånger (t ex i samband med konsolideringskurerna).

Behandling av myelosarkom

Myelosarkom bör, även i frånvaro av påvisbart märengagemang, betraktas som en form av AML (Brunning et al. 2001) och därvid även anmälas till AML/Blodcancerregistret. Sjukdomen är sällsynt och såväl klinisk presentation, förlopp som prognos är mycket varierande. Vanligaste lokalet är bröstkörtel, öga, lunga och mag/tarmkanalen.

Det stora flertalet patienter med "isolerat" myelosarkom utvecklar så småningom overt märengagemang (Byrd et al. 1995). Eventuell lokalterapi (främst radioterapi) bör därför kompletteras med kemoterapi.

Prognosen vid myelosarkom är generellt dåligt. Preliminära data talar för att allo-SCT är indicerad, åtminstone hos patienter med generaliserad sjukdom och utan lågriskcytoetik (Chevalier et al. 2007).

Rekommenderade cytostatikakurer

Remissionsinduktion

Behandling nr 1 och 2 (DA)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m ² x1	iv infusion (1-)-8-(-24) h	1, 2, 3
Cytarabin	1 g/m ² x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4, 5

Konsolidering

Behandling nr 3 (modifierad DA)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m ² x1	iv infusion (1-)-8-(-24) h	1, 2
Cytarabin	2 g/m ² x 2 alt. 1g/m ² x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4

Behandling nr 4 (cytarabin)			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	2 g/m ² x 2 alt. 1 g/m ² x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4

Sviktbehandlingar

ACE			
OBS! S/P-Kalium ska kontrolleras före samt dagligen under kuren!			
	Dos	Administrering	Dag
Amsakrin	150 mg/m ² x1	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	100 mg/m ² x 1	iv infusion 20-24h	1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	110 mg/m ² x 1	iv infusion 1h	1, 2, 3, 4, 5

FA-Ida			
OBS! Cytarabin ska ges fyra timmar efter start av fludarabin			
	Dos	Administrering	Dag
Fludarabin	30 mg/m ² x1	iv infusion 30 min	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	2 g/m ² x 1	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4, 5
Idarubicin	10 mg/m ² x 1	iv infusion 1h	1, 2, 3

HAM			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	2 g/m ² x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3 samt 5, 6
Mitoxantron	12 mg/m ² x 1	iv infusion 1h	5, 6

Cytostatikakurer i de fall dosreduktion anses indicerat redan från terapistart

Remissionsinduktion

Behandling nr 1 och 2 (DA) - reducerad dos			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	45 mg/m ² x 1	iv infusion (1-)-8-(24)h	1, 2, 3
Cytarabin	1 g/m ² x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4

Konsolidering

Behandling nr 3 (modifierad DA) - reducerad dos			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	45 mg/m ² x 1	iv infusion (1-)-8-(24)h	1, 2
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	s.c. injektion	1, 2, 3, 4, 5

Behandling nr 4 (cytarabin) - reducerad dos			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	s.c. injektion	1, 2, 3, 4, 5

Understödjande behandling vid AML

Intensiv cytostatikaterapi vid AML är förenad med en cirka 10-14 dagar lång period med grav neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) då merparten av patienterna får feber, varav cirka 1/3 odlingsverifierad sepsis (Heil et al. 1997). Aplasirelaterad mortalitet, med infektion som dominerande orsak, varierar mellan 7-40%, främst beroende på patientmaterialens ålderssammansättning (Rowe et al. 1995).

Remissionssyftande kemoterapi vid AML bör bedrivas vid **specialiserade enheter**, där det finns tillräcklig kunskap och resurser dygnet runt året runt för att hantera de svåra komplikationer som kan uppstå i samband med sådan behandling. Hörnstenar i den understödjande terapin är goda hygienrutiner, noggrann munvård, välfungerande central infart, optimalt omhändertagande av neutropena patienter, samt transfusioner med trombocyter och erytrocytkoncentrat.

Användning av **filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter** innebär lägre risk för feberreaktioner, immunisering samt CMV-överföring och bör vara rutin hos patienter med AML (eller annan malign, hematologisk sjukdom) (Ratko et al. 2001) (Evidensnivå Ib).

Aciclovir förhindrar reaktivering av HSV, samt minskar risken för bakteriella infektioner, troligen genom att motverka HSV-relaterade slemhinnelesioner (Lonnqvist et al. 1993). Aciclovirprofylax bör därför ges, åtminstone till patienter med positiv HSV-serologi, i samband med induktionsbehandlingen (Evidensnivå Ib), och är sannolikt av värde även efter konsolideringarna (Evidensnivå IV).

Svampprofylax med flukonazol bör övervägas (Maertens et al. 2007). Flukonazol minskar graden av jästsvamp-kolonisering samt ytliga candidainfektioner (Evidensnivå IIa). Huruvida flukonazol även minskar risken för djupa candidoser hos AML-patienter under cytostatikabehandling är dock oklart (Bow et al. 2002; MPA 2006). Peroral posakonazolprofylax i samband med induktionsbehandling minskar risken för invasiv svampinfektion, i synnerhet aspergillos (Cornely et al. 2007) (Evidensgrad Ib). Med tanke på den relativt låga incidensen invasiv aspergillos vid svenska centra kan dock posakonazolprofylax inte rekommenderas generellt, men bör ha i åtanke vid t ex vid lokala aspergillusepidemier, pågående ombyggnationer samt hos särskilda högriskpatienter.

Värdet av **primärprofylax med antibiotika** under perioden med cytostatika-inducerad neutropeni, generellt eller till vissa högriskgrupper, är omdiskuterat (Hughes et al. 2002). Kinolonprofylax minskar antalet gramnegativa septikemier (Bucaneve et al. 2005) Nyligen publicerade meta-analyser talar även för vinster vad avser infektionsrelaterad morbiditet och mortalitet (Gafter-Gvili et al. 2005; Bucaneve et al. 2007) (Evidensgrad Ia). Risken för resistensutveckling gör dock att en generell användning av kinolonprofylax vid AML-behandling inte oreserverat kan anbefallas (Baden 2005).

G-CSF givet efter induktionsbehandling och/eller konsolidering förkortar neutropeniperioden, men påverkar inte djupet av neutropenin. Remissionsfrekvens, leukemifri överlevnad samt total överlevnad påverkas inte (Heil et al. 1997). Flertalet studier har visat en minskad infektionsrelaterad morbiditet, speciellt färre dagar med intravenös antibiotikabehandling, hos de patienter som behandlats med G-CSF. Ingen minskning av incidensen svåra infektioner eller av infektionsrelaterad mortalitet har kunnat visas. G-CSF som primärprofylax efter cytostatikabehandling av AML har nyligen bedömts som rimlig (reasonable) av ASCO (Smith et al. 2006), i synnerhet för äldre patienter, men kan mot bakgrund av data ovan inte rekommenderas för *rutinmässigt* bruk (MPA 2001).

Hyperleukocytos

Mycket högt antal vita är en riskfaktor för svåra komplikationer i samband med induktionsbehandlingen (Dutcher et al. 1987; Porcu et al. 2000). Inte minst har dessa patienter, delvis p g a

leukostas, en hög risk för intrakraniella blödningar (Nowacki et al. 2002). I en aktuell studie av 375 patienter har man funnit att risken för död under induktionsbehandling är ökad redan vid en LPK-nivå $> 32 \times 10^9/L$, men de patienter som uppnådde remission hade normal recidivrisk och normal överlevnad (Greenwood et al. 2006).

Leukaferes kan övervägas i det enskilda fallet (Powles et al. 2003). Observera dock att detta är kontraindicerat vid promyelocytleukemi p g a risk för aktivering av koagulationssystemet (Vahdat et al. 1994). Det viktigaste torde vara att induktionsbehandling startas utan onödigt dröjsmål, samt att patienterna övervakas särskilt noga. En högre gräns för profylaktisk trombocyttransfusion bör tillämpas, liksom en lägre sådan för erytrocyttransfusioner (p g a hyperviskositet).

Tumörllyssyndrom

TLS beror på snabbt sönderfall av ett stort antal tumörceller och kan uppstå såväl innan terapistart som under induktionsbehandlingens inledningsskede. Typiska manifestationer är hyperuricemi, hyperfosfatemi samt akut njursvikt. Riskfaktorer för utveckling av TLS är främst högproliferativ sjukdom, högt LPK, högt s-urat, dehydrering och/eller njurpåverkan innan terapistart, se även aktuell översikt (Cairo et al. 2004).

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering före/under induktionsbehandlingen jämte allopurinol med start dagen före cytostatika. Hos patienter med mycket hög risk för TLS bör man ge profylax med rekombinant uratoxidas (rasburikas; Fasturec[®]), vilket ges som daglig iv infusion under induktionsbehandlingen med start dagen före cytostatika (Goldman et al. 2001).

Allogen stamcellstransplantation

Allo-SCT är den långsiktigt mest effektiva antileukemiska behandlingen (Lowenberg 2004). Patienter som transplanteras i CR1 har generellt en recidivrisk på 10-20%. Återfallsrisken är dock större hos patienter med högriskcytogenetik. I flertalet studier har patienter som genomgått allo-SCT en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med dem som konsoliderats med enbart kemoterapi (Cornelissen et al. 2007). Vinsten i form av minskad recidivrisk reduceras dock av TRM, varför en positiv effekt på överlevnad tidigare inte klart visats. I nämnda studie ingår även en meta-analys från HOVON+MRC, vilken visar att OS är bättre efter allo-SCT samt att detta gäller såväl intermediärrisk- som högriskgruppen (Cornelissen et al. 2007). Detta trots att TRM vid flera av de centra som ingick i studien är väsentligt högre än vid svenska centra. Överlevnadsvinsten var dock statistiskt signifikant endast för patienter < 40 år. Sammanfattningsvis får man vid ställningstagande till transplantation ta hänsyn till såväl risken för recidiv som svåra transplantationskomplikationer (se nedan).

Toxicitet, risker

Allo-SCT är förenad med betydande morbiditet och mortalitet, främst p g a akut och kronisk GVHD, lungtoxicitet samt svåra tidiga eller sena infektioner. TRM vid allo-SCT med HLA-identisk syskongivare ligger i de flesta internationella material på 10-25%, vid svenska centra snarast i den nedre delen av detta område. Av patienter behandlade enligt det fyr-regionala vårdprogrammet levde sålunda 90% av dem som genomgått allo-SCT med syskondonor eller obesläktad givare 100 dagar efter transplantationen (Wahlin et al. 2007). I en aktuell rapport redovisar Bacigalupo och medarbetare att TRM har sjunkit till 6% för patienter som transplanterats med HLA-identisk familjedonor i CR1 (Bacigalupo et al. 2004). I samma studie fann man att TRM fortfarande ligger i nivån 25-30% för patienter som transplanterats i senare sjukdomsskede.

TRM varierar med ett flertal faktorer relaterade till patientens ålder, allmäntillstånd (performance status), sjukdomsstatus (CR1/CR \geq 2/refraktär sjukdom) samt val av donator (besläktad/obesläktad, ev mismatch, CMV-status, donatorns kön om manlig patient). Flera, framför allt äldre, studier visar högre TRM och större risk för svår GVHD vid användning av celler från obesläktad givare jämfört HLA-identiskt syskon. Nyare erfarenheter visar dock ingen eller obetydlig skillnad i överlevnad mellan besläktad och obesläktad allo-SCT (Moore et al. 2007).

Typ av konditionering har stor betydelse för akut toxicitet (se även avsnittet om RICT). I val av konditionering respektive GvHD-profylax finns möjligheter att påverka balansen mellan risken för leukemiåterfall och risken för svår GvHD (Juliusson et al. 2003; Burroughs et al. 2005).

Patientens ålder är en tung faktor när det gäller såväl risken för TRM som för svår GVHD och få centra accepterar patienter > 60 år för myeloablative allo-SCT. Icke desto mindre vill vi inte fastslå någon absolut övre åldersgräns. Vi förordar istället att remitterande klinik och aktuellt transplantationscentrum i varje enskilt fall gör en riskbedömning utifrån patientens "biologiska ålder" samt övriga riskfaktorer (se ovan).

HLA-typning

Det är viktigt att diskussioner om allo-SCT tas upp tidigt i sjukdomsförloppet, lämpligen vid uppnådd CR1. Detta gäller speciellt vid högrisksjukdom, där risken för tidigt återfall är stor.

I de fall allo-SCT övervägs bör HLA-typning av syskon, liksom ev URD-sökning, initieras vid uppnådd remission. I utvalda fall kan det även vara motiverat att göra en utvidgad familjeutredning, gärna efter föregående diskussion med det laboratorium som utför HLA-typningarna. Datum för HLA-typning av släkting (första provet) respektive av start URD-sökning ska dokumenteras (se även sid 4 under "Rapportering").

Observera att hos patienter (51-70 år) där man överväger RICT inom ramen för den pågående internationella studien ska syskon HLA-typas först efter att patienten inkluderats i studien (se även sid 27).

Indikationer för allo-SCT i CR1

Observera att inte endast *riskgrupp vid diagnos* (enligt nedan) utan även *responsrelaterade riskfaktorer*, såsom trögt svar på induktionsbehandlingen (\geq 10% blaster i dag 15-märg, > 15% blaster vid konventionell utvärdering efter kur 1, > 2 kurer för att uppnå CR, förekomst av MRD), bör vägas in vid värdering av recidivrisk och beslut om alloSCT.

Lågrisk-AML (inklusive patienter med normal karyotyp och *FLT3-ITD*neg-*NPM1*pos)

Mer än 80% av patienterna med lågrisk-cytogenetik uppnår CR. Möjligheten att med enbart cytostatikabehandling uppnå bestående remission bedöms vara > 50%.

Rekommendation (Evidensnivå IIb)

Lågriskpatienter bör inte utsättas för de risker som allo-SCT i CR1 innebär. För de som får recidiv kvarstår möjligheten till transplantation i CR2. Resultaten av allo-SCT i CR2 hos patienter med lågrisk-cytogenetik är förhållandevis goda (Craddock et al. 2005).

Intermediärrisk-AML

Cirka 80% av patienterna (< 61 år) i intermediärriskgruppen uppnår CR. Risken för recidiv efter konsolidering med enbart kemoterapi är minst 50%. Intermediärriskgruppen är dock prognostiskt mycket heterogen och innehåller även en grupp patienter med helt normal karyotyp, *FLT3-ITD*neg och utan några "högriskdrag" (avsaknad av trilinjär dysplasi, ej benmärgsfibros, inga extramedullära manifestationer) och med CR efter första induktionsbehandlingen. Dessa patienter har relativt god chans till bot med enbart cytostatikabehandling,

men samtidigt är resultaten av allo-SCT i CR för denna undergrupp goda (opublicerade data, fyr-regionala vårdprogrammet).

Rekommendation (Evidensnivå IIb)

Hos patient med intermediärrisk-AML som har ett HLA-identiskt syskon bör man överväga allo-SCT, såvida inte hög ålder och dåligt allmäntillstånd kontraindicerar. Hos något yngre patienter med ogynnsamma prognosmarkörer och utan släktinggivare bör URDT övervägas. Angående RICT – se nedan.

Högrisk-AML

Cirka 65% av patienterna (< 61 år) med högrisk-AML uppnår CR1. De remissioner som uppnås är dock vanligen kortvariga. Mindre än 10% av högriskpatienterna förväntas få långvarig eller bestående CR med enbart cytostatikabehandling. Risken för recidiv är dock betydande även efter allo-SCT, speciellt hos de med komplex karyotyp.

Rekommendation (Evidensnivå III)

Patienter med högrisk-AML bör erbjudas allo-SCT, såvida ålder och allmäntillstånd tillåter. I de fall lämplig familjedonator saknas bör man tidigt i förloppet, i regel samband med konstaterad remission, starta sökning efter obesläktad donator. För gruppen högriskpatienter är det särskilt viktigt att allo-SCT utförs så tidigt som möjligt i CR1.

Primärt refraktär AML

Vid refraktär sjukdom är resultaten av allo-SCT genomgående dåliga p g a såväl hög TRM som hög recidivrisk. Hos patienter med ett partiellt svar på induktionsterapi och samtidigt lågproliferativ sjukdom är dock resultaten något bättre (Biggs et al. 1992; Fung et al. 2003; Schmid et al. 2006).

Rekommendation (Evidensnivå IV)

Allo-SCT kan inte generellt rekommenderas vid refraktär AML. Hos yngre patienter med lågproliferativ sjukdom och acceptabel sjukdomskontroll kan dock allo-SCT övervägas i det enskilda fallet.

Indikationer för allo-SCT i CR2 (PR2)

Se även kapitlet om recidivbehandling, "Handläggning av återfall", sid 28.

Endast ett fåtal av de patienter som uppnår CR2 blir botade med enbart kemoterapi (Ferrara et al. 2004). Vid AML med lågrisk-cytogenetik är resultaten av allo-SCT i CR2 relativt goda. Vid intermediär eller högrisk-AML blir minst 1/5 av de patienterna som genomgått allo-SCT i CR2 långtidsöverlevande (Craddock et al. 2005).

Rekommendation (Evidensnivå IIb)

Hos *tidigare icke-allogentransplanterade patienter* med recidiv och som efter cytostatikaterapi går i CR2 (alt mycket god PR2) bör man starkt överväga allo-SCT, såvida inte ålder och komplicerande sjukdomar kontraindicerar.

Om patienten recidiverat efter föregående allo-SCT är möjligheten att uppnå en andra remission betydligt sämre än om enbart kemoterapi givits tidigare. TRM i samband med andra allo-SCT med full konditionering är mycket hög. Hos patienter som tidigare inte haft svår GVHD kan kemoterapi följt av DLI övervägas. I enstaka fall kan en andra allogen transplantation med reducerad konditionering eller med annan donator övervägas.

Rekommendation (Evidensnivå IV)

Varje fall av *recidiv efter allo-SCT* bör handläggas individuellt och gärna i samråd mellan behandlade hematolog och transplanterande klinik.

Transplantation med reducerad konditionering (RICT)

För hög-/intermediärriskpatienter där allo-SCT med myeloablativ konditionering bedöms vara alltför riskfylld på grund av ålder eller organskada kan RICT övervägas. Erfarenheterna av RICT vid AML är relativt goda (Feinstein et al. 2003). Flera studier visar bättre korttidsresultat efter RICT (p g a lägre TRM) jämfört med efter konventionell, myeloablativ allo-SCT, medan långtidsresultaten förefaller vara likvärdiga (Juliussen et al. 2003; de Lima et al. 2004; Diaconescu et al. 2004; Ho et al. 2004; Remberger et al. 2004; Sorror et al. 2004; Valcarcel et al. 2005). Detta trots att patienter i RICT-protokoll oftast är äldre och har mer avancerad sjukdom. Resultat från stora, väl kontrollerade studier saknas dock ännu (Blaise et al. 2007; Kiss et al. 2007). RICT bör därför i första hand genomföras inom ramen för pågående kliniska studier.

Rekommendation

Patienter med intermediär/hög-risk-AML CR1 (51-70 år) och syskon, där man primärt överväger RICT, bör erbjudas ingå i den pågående internationella studien, som syftar till att utvärdera värdet av RICT vid AML i CR1.

Observera att denna studie innebär "biologisk randomisering", vilket betyder att patient med lämplig syskondonator genomgår RICT, medan patient som inte har sådan erhåller standardbehandling med kemoterapi. Patient som ska ingå i studien inkluderas vid uppnådd CR1 men före HLA-typning av syskon. Notera även att patient som planeras för allo-SCT med myeloablativ konditionering eller för URDT inte kan delta i studien. Mer information om studien finns Nordiska Benmärgstransplantationsgruppens hemsida (www.nbmt.org) eller kan fås från huvudprövare Mats Brune (mats.brune@medfak.gu.se).

Autolog stamcellstransplantation

Nyligen publicerade internationella erfarenheter talar inte för auto-SCT i CR1 (Linker 2003; Ganser et al. 2004). Auto-SCT tycks i vissa (men inte alla) studier minska återfallsrisken, men däremot inte påverka överlevnaden. En förklaring till denna diskrepans kan vara att möjligheten till "rescue" med auto-SCT i andra remission förbättrar resultatet i kontrollarmen. Bestickande är att i den studie där kontrollarmen innehöll konsolidering med högdos cytarabin sågs ingen skillnad i DFS. En analys 2004 av behandlingsresultat i det fyr-regionala vårdprogrammet ger inte heller något stöd för auto-SCT i CR1, vare sig hos intermediär- eller hög-riskpatienter.

Rekommendation (Evidensnivå Ib)

Auto-SCT i CR1 rekommenderas ej.

Vissa data talar för att auto-SCT kan vara av värde vid AML CR2, åtminstone för patienter med sena recidiv (CR1 > 1 år) (Linker et al. 2002) samt patienter med lågrisk-cytogenetik, i synnerhet APL (Locatelli et al. 2003). Data från väl kontrollerade studier saknas dock. Några bestämda rekommendationer angående auto-SCT vid AML i CR2 kan därför inte ges.

Handläggning av återfall

Diagnostik

Om behandlingsmålet är palliation (se nedan) och återfallet helt uppenbart (snabbt stigande LPK med tydlig blastökning) kan benmärgsdiagnostik vara överflödigt. Benmärgsundersökning bör däremot alltid göras hos patienter där remissionssyftande behandling är aktuell. Om den kliniska bilden eller cytologiska benmärgsfyndet vid återfall då avviker från den vid diagnos kan man, särskilt vid hög terapiambition, överväga förnyad cytogenetisk undersökning.

Behandling

Patienter med recidiv av AML har generellt en dålig långtidsprognos (Craddock et al. 2005). Gruppen är dock mycket heterogen och ett flertal faktorer har prognostisk betydelse (Ferrara et al. 2004). Följande faktorer är särskilt viktiga för handläggningen (Breems et al. 2005):

1	Föregående remissions längd
2	Möjligheter att konsolidera med SCT
3	Patientens aktuella status (allmäntillstånd, komplicerande sjukdomar)
4	Sjukdomsutvecklingen vid återfallet (låg- eller högproliferativt)
5	Cytogenetisk riskgrupp vid AML-diagnos

Patienter, även i högre åldrar, där **tidigare remission varat ett år eller mer** har goda möjligheter att uppnå en ny remission av kliniskt värde (Leopold et al. 2002). Detta gäller främst patienter utan högriskkriterier vid diagnos. Förnyad remission kan uppnås efter konventionell behandling, såsom den tidigare givna. Alternativt ges en behandling modifierad utifrån önskemål att introducera nya läkemedel, eller för att minska risken för kumulativ toxicitet, främst hjärttoxicitet. Exempel på möjliga behandlingar är de som föreslagits som sviktterapi, d v s ACE eller FA-Ida.

Clofarabin är en andra generationens nukleosidanalog och har en effekt vid AML-återfall (Faderl et al. 2005). Den är så länge begränsade erfarenheten av preparatet, liksom den mycket höga kostnaden, gör dock att det i nuläget inte kan rekommenderas.

Då CR2 generellt är kortare än CR1 bör patienter i möjligaste mån genomgå **SCT** som konsolidering snarast möjligt efter uppnådd CR2. I de flesta fall föredras allo-SCT (se även kapitlet om SCT, sid 24). För patienter med lågriskcytogenetik och långsam progressionstakt kan auto-SCT i CR2 utgöra ett alternativ (Linker et al. 2002).

För patienter med **kort remissionsduration**, liksom dem med högrisk-cytogenetik eller väsentligt nedsatt funktionsstatus, är det rimligt att primärt överväga **palliativ terapi**. Palliation av patienter med leukopeni åstadkommes bäst utan cytostatika. För palliativ kemoterapi med syfte att begränsa blastexpansion kan cytarabin i relativt låg dos, t ex Cytarabin 100 mg/ml, 1 ml subkutant dagligen tills blastantalet är reducerat, varefter lämpligt dosintervall uttitreras. Alternativt ges cytarabin i dosen 20 mg x 1 s.c. i 10 dagar, vilket kan upprepas var 4-6:e vecka användas (Burnett et al. 2007). Perorala alternativ är mindre effektiva, men hydroxyurea, tioguanin och vepesid kan provas.

För patienter med **kort primär remissionstid** är bedömningen även avhängig möjligheten att konsolidera en ev förnyad remission med SCT. Om möjlighet till SCT saknas är det oftast inte av värde att eftersträva ny remission, då chansen att uppnå sådan är liten och förväntad remissionstid mycket kort. Är däremot patienten i skick att genomgå allo-SCT i CR2 och donator finns stärks argumenten för induktionsbehandling. Har en sådan patient passande stam-

cellsgivare finns ofta skäl att förbereda för allo-SCT samtidigt som reinduktionsbehandling inleds. Om typning av patient och syskon inte vidtagits tidigare bör detta göras snarast. Vid avsaknad av passande familjedonator bör sökning av obesläktad givare övervägas.

Då det ofta tar flera månader att hitta en passande registerdonator kan det vara rimligt att avstå sökning ifall den första remissionen varat ≤ 3 månader, om återfallet uppvisade snabb progression eller andra ogynnsamma riskfaktorer.

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]) vid recidiv

Vid behandling av relaps med GO har remission uppnåtts hos cirka 30% (Larson et al. 2002). Noterbart är att skillnaden i remissionsfrekvens i relation till duration av tidigare remission inte är lika stor vid GO som för kombinationskemoterapi. Singelbehandling med GO kan möjligen övervägas vid tidigare kort remissionsduration, men medför ej fördelar hos patienter med lång tidigare remission. (Estey et al. 2002). Angående toxicitet – se sid 19.

Bilaga 1. Evidensgradering

Evidence levels and recommendations grades

Where possible and appropriate, recommendation grade (A, B and C) and evidence level (I – IV) are given (for definitions see below). Grade A does not imply that a treatment is more recommendable than a grade B, but implies that the given recommendation regarding the use of a specific treatment is based on at least one randomised trial.

A Levels of evidence

Level	Type of evidence
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports and/or clinical experiences of respected authorities

B Grades of recommendation

Grade	Evidence level	Recommendation
A	Ia, Ib	Required: At least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation
B	IIa, IIb, III	Required: Availability of well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation
C	IV	Required: Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates absence of directly applicable studies of good quality

Bilaga 2. WHO-klassifikation av AML

(Mer detaljerat - se www3.svls.se/sektioner/pa. En uppdatering av WHO-klassifikationen kommer att presenteras tidigast i slutet av 2008).

AML med vissa specifika genetiska aberrationer

- t(8;21)(q22;q22)

Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster är < 20%.

- inv(16)(p13;q22) eller t(16;16)(p13;q22)

Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster är < 20%.

- t(15;17)(q22;q12)

- 11q23 aberrationer

AML med multilinjär dysplasi (AML-DYS)

- AML-DYS de novo

Dysplasi ska föreligga i > 50% av celler i åtminstone 2 linjer.

- AML-DYS efter MDS eller MDS/MPD

Transformation av tidigare känd MDS eller MDS/MPD.

Terapi-relaterad AML (AML-T)

Anamnes på cytotoxisk eller strålterapi definierar följande subkategorier

- AML relaterad till alkylterande substanser

- AML relaterad till topoisomeras II inhibitorer

- Annan terapi-relaterad AML

Övriga AML

Inklusionskriterier för grupp 1-3 ej uppfyllda. Följande subkategorier definieras med ytterligare kriterier

a	Akut myeloblastleukemi med minimal differentiering (FAB M0)
b	Akut myeloblastleukemi utan utmognad (FAB M1)
c	Akut myeloblastleukemi med utmognad (FAB M2)
d	Akut myelomonocytleukemi (FAB M4)
e	Akut monoblast- och akut monocytleukemi (FAB M5 a+b)
f	Akut erytroid leukemi (FAB M6)
g	Akut megakaryoblastleukemi (FAB M7)
h	Akut basofil leukemi
i	Akut panmyelos med myelofibros
j	Myelosarkom

Akuta leukemier med oviss linjetillhörighet

- Odifferentierad akut leukemi (uttryck av HLA-DR, CD34, CD38, ev TdT och CD7)
- Bilinjär akut leukemi (två simultana subpopulationer leukemiceller: myeloisk + lymfatisk eller T + B)
- Bifenotypisk akut leukemi (blastpopulation med samtidig expression av myeloiska + lymfatiska eller T + B markörer)

Bilaga 3. Cytogenetiktablå

Cytogenetisk avvikelse	Molekylärt rearrangemang	Förekomst hos vuxna i Sverige	Typisk morfologi	Typisk immunfenotyp	Kliniska särdrag	Svårighetsgrad cytogenetisk diagnostik
t(15;17)(q22;q21)	PML/RAR	3%	Akut promyelocyt leukemi, bilobe-rade kärnor, hyper- till agranulära promyelocyter, multipla Auer-stavar	Myeloisk. Oftast CD2+ och CD34-HLA-DR-	Gynnsam prognos. Specifik handläggning inklusive ATRA	Ofta svårt
inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22)	CBFB/MYH11	3%	Myelomonocytär. Oftast eosinofili i BM. Ibland Auerstavar	Oftast CD2+	Gynnsam prognos. Ofta höga blasttal i blodet vid diagnos, leukostasrisk.	Svårt!
t(8;21)(q22;q22)	RUNX1(AML1)/RUNX1T1(ETO)	3%	Ofta promyelocytdominans. Eosi-nofili BM hos 30% av pat. Auer-stavar > 90%. Dysgranulopoes, > 90%. "M4-liknande" blastkärnor. Prominent golgi-apparat, cytoplasmavakuoler	Myeloiska antigen. Alltid CD34+. Oftast CD19+. Ibland CD56+	Gynnsam prognos. Ev sämre om leukocytos och/eller CD56-positivitet. 25% har eller får myelo-sarkom	Oftast lätt
t(9;11)(p21;q23)	MLL/MLLT3	1-2%	Monocyt/monoblast	Inga specifika särdrag	Intermediär prognos	Ibland svårt
Övriga t(____;11)(____;q23)	MLL	1-2%	Varierar	Inga specifika särdrag	Ogynnsam prognos	Varierar
inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26)	?	1%	Vanligen M0, M4 el M7. Karakteristisk märm med fibros, dysme-gakaryopoes. Trilnjär dysplasi. Ofta normalt TPK eller trombocytos.	Ingen specifik.	Mycket ogynnsam prognos	Ibland svårt
Andra translokationer med 3q21 eller 3q26 involverade	?	1%	Varierar	Inga specifika särdrag	Ogynnsam prognos	Varierar
-7 som enda avvikelse	-	3%	Varierar	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Lätt
Deletion 7q som enda avvikelse	-	2%	Varierar	Ingen specifik	Intermediär prognos	Oftast lätt

Nationella riktlinjer för AML_uppdatering1_2007-11-19

Deletion 5q som enda avvikelse	-	1%	Varierar. I regel inte "MDS 5q-morfologi".	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Oftast lätt
Komplex med 3-4 avvikelser, ej 5/7, ej annan specifik avvikelse	-	2%	Varierar	Ingen specifik	Intermediär-ogynnsam prognos	
Komplex med 5 eller fler avvikelser, ej 5/7, ej annan specifik avvikelse	-	2%	Varierar	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	
Komplex ≥ 5 avvikelser inkl -5, del(5q), -7 eller del(7q)	-	3%	Oftast trilinjär dysplasi	Ingen specifik.	Mycket ogynnsam prognos, oberoende av om de novo el sekundär till alkylare/ radioterapi	
+8 som enda avvikelse	-	3%	Varierar	Ingen specifik	Intermediär-ogynnsam prognos	Vanlig sekundär avvikelse, t ex vid APL
t(9;22)q34;q11)	BCR/ABL1	< 1%	Varierar	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Oftast lätt
+13 som enda avvikelse	-	1%	Ofta "M0-morfologi"	Ingen specifik	Intermediär-ogynnsam prognos	Lätt
Övriga trisomier som enda avvikelse (+11, +21, +22, +19, +4, +6 m fl)	-	5%	Varierar	Ingen specifik	Intermediär prognos	Lätt. +22 är en "markör" för inv(16), vanlig sekundär avvikelse!
Övriga monosomier som enda avvikelse (-Y m fl)	-	3%	Varierar	Ingen specifik	Intermediär prognos	
t(____;11)(____;p15)	____/NUP98	2%	Varierar. Oftast Auerstavar	Ofta CD7+	Ogynnsam prognos	Varierar
t(8;16)(p11;p13)	MYST3/CREBBP	< 1%	Monocytär morfologi med hemofagocytos i blaster.	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Lätt
t(6;9)(p23;q34)	DEK/NUP214	1%	Trilinjär dysplasi, ev MDS-fas. Basofili i BM	Oftast CD34-neg	Ogynnsam prognos	Ibland svårt

Referenser

- Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2003; 17(11): 2090-6.
- Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004; 81(2): 342-8.
- Arber DA, Carter N H, Ikle D and Slovak ML. Value of combined morphologic, cytochemical, and immunophenotypic features in predicting recurrent cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia. *Hum Pathol* 2003; 34(5): 479-83.
- Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ and Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(5): 672-80.
- Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2004; 89(10): 1238-47.
- Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med* 2005; 353(10): 1052-4.
- Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, Arthur DC, Byrd JC, Davey FR, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Blood* 1997; 90(4): 1643-8.
- Bain BJ, Barnett D, Linch D, Matutes E and Reilly JT. Revised guideline on immunophenotyping in acute leukaemias and chronic lymphoproliferative disorders. *Clin Lab Haematol* 2002; 24(1): 1-13.
- Baldus CD, Mrozek K, Marcucci G and Bloomfield CD. Clinical outcome of de novo acute myeloid leukaemia patients with normal cytogenetics is affected by molecular genetic alterations: a concise review. *Br J Haematol* 2007; 137(5): 387-400.
- Bielack SS, Erttmann R, Kempf-Bielack B and Winkler K. Impact of scheduling on toxicity and clinical efficacy of doxorubicin: what do we know in the mid-nineties? *Eur J Cancer* 1996; 32A(10): 1652-60.
- Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(4): 1416-24.
- Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbig W, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 1992; 80(4): 1090-3.
- Blaise D, Vey N, Faucher C and Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92(4): 533-41.
- Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS and Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94(12): 3230-46.
- Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, Baxter H, Catalano J, Brighton T, et al. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood* 2005; 105(2): 481-8.
- Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic Index for Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. *J Clin Oncol* 2005.
- Brinch L, Evensen SA and Stavem P. Leukemia in the central nervous system. *Acta Med Scand* 1988; 224(2): 173-8.

Brunning RD, Matutes E, Harris NL, Flandrin G, Vardiman JW, Bennett J, et al. Acute myeloid leukaemia WHO Classification of tumours: pathology and tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. E. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein and J. W. Vardiman. Lyon 2001; IARC Press: 76-107.

Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L and Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *European Journal of Cancer (Suppl)* 2007; 5(2): 5-12.

Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi M S, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353(10): 977-87.

Buccisano F, Maurillo L, Del Poeta G, Gattei V, Amadori S and Venditti A. Optimal post-remission therapy for flow-cytometry minimal residual disease positive adult patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006; 91(12 Suppl): ELT14.

Buccisano F, Maurillo L, Gattei V, Del Poeta G, Del Principe MI, Cox MC, et al. The kinetics of reduction of minimal residual disease impacts on duration of response and survival of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20(10): 1783-9.

Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93(12): 4116-24.

Burnett AK, Kell W, Goldstone AH, Milligan D, Hunter A, Prentice AG, et al. The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy for AML Improves Disease Free Survival without Induction Chemotherapy for AML Omproves Disease Free Survival without Extra Toxicity: Preliminary Analysis of 1115 Patients in the MRC AML15 Trial. *Blood* 2006; 105: 8a (abstract).

Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109(6): 1114-24.

Burroughs L and Storb R. Low-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies: separating graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 2005; 12(1): 45-54.

Büchner T, Hiddemann W, Berdel W, et al. Subgroup specific effects in AML: AML CG data. *Ann Hematol* 2004; 83(suppl1): S100.

Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ and Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1800-16.

Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100(13): 4325-36.

Cairo MS and Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127(1): 3-11.

Cairolì R, Beghini A, Grillo G, Nadali G, Elice F, Ripamonti CB, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood* 2006; 107(9): 3463-8.

Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM and Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6(3): 495-8.

Chen CC, Yang CF, Yang MH, Lee KD, Kwang WK, You JY, et al. Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2005;16(8): 1366-73.

Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4642-9.

Chevalier P, Chir Z, Brgerat JP, Michel G, Tilly H, Doconinc E, et al. Outcome of 50 leukaemic granulocytic sarcoma patients after allogeneic HSCT: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplantation* 2007; 39(Suppl 1): abstr. 0145.

Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109(9): 3658-66.

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 348-59.

Craddock C, Tauro S, Moss P and Grimwade D. Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 129(1): 18-34.

Creutzig U, Reinhardt D and Zimmermann M Prognostic relevance of risk groups in the pediatric AML-BFM trials 93 and 98. *Ann Hematol* 2004; 83 Suppl 1: S112-6.

de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno, Ippoliti C, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104(3): 865-72.

Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004; 104(5): 1550-8.

Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005; 106(12): 3740-6.

Dohner K, Tobis K, Ulrich R, Frohling S, Benner A, Schlenk RF, et al. Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol* 2002; 20(15): 3254-61.

Drexler HG and Quentmeier H. FLT3: receptor and ligand. *Growth Factors* 2004; 22(2): 71-3.

Dutcher JP, Schiffer CA and Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987; 5(9): 1364-72.

Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001; 98(13): 3575-83.

Estey EH, Thall PF, Giles FJ, Wang XM, Cortes JE, Beran M, et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood* 2002; 99(12): 4343-9.

Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, Bonate P, Cortes J, Estey E, et al. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias. *Blood* 2005; 105(3): 940-7.

Falini B, Nicoletti I, Martelli MF and Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood* 2007; 109(3): 874-85.

Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 482-93.

Feinstein LC, Sandmaier BM, Hegenbart U, McSweeney PA, Maloney DG, Gooley TA, et al. Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol* 2003; 120(2): 281-8.

Ferrara F, Palmieri S and Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(8): 998-1008.

Fonatsch C, Gudat H, Lengfelder E, Wandt H, Silling-Engelhardt G, Ludwig WD, et al. Correlation of cytogenetic findings with clinical features in 18 patients with inv(3)(q21q26) or t(3;3)(q21;q26). *Leukemia* 1994; 8(8): 1318-26.

Frohling S, Schlenk RF, Stolze I, Bihlmayr J, Benner A, Kreitmeier S, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 624-33.

Fung HC, Stein A, Slovak M, O'Donnell MR, Snyder DS, Cohen S, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(12): 766-71.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M and Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 1): 979-95.

Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, Linch DC. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients excluding acute promyelocytic leukemia from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* 2005; 106(10): 3658-65.

Ganser A, Krauter J, Hoelzer D, Ottman O, Martin H, Lübbert M, et al. Role of autotransplantation as late consolidation therapy in adults with standard risk acute myeloid leukemia aged ≥ 60 years: results of a prospective randomized multicenter trial. *Haematology J* 2004; 5(suppl.2): 203.

Giles F, Estey E and O'Brien S. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer* 2003; 98(10): 2095-104.

Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97(10): 2998-3003.

Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(7): 1245-52.

Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98(5): 1312-20.

Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998; 92(7): 2322-33.

Haferlach T, Kern W, Schoch C, Schnittger S, Sauerland MC, Heinecke A, et al. A new prognostic score for patients with acute myeloid leukemia based on cytogenetics and early blast clearance in trials of the German AML Cooperative Group. *Haematologica* 2004; 89(4): 408-18.

Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, Thomas AJ Jr and Agarwal A. Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: is it worth the effort? *Cancer* 1999; 85(9): 1973-8.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999; 10(12): 1419-32.

Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood* 1997; 90(12): 4710-8.

Heil G, Krauter J, Raghavachar A, Bergmann L, Hoelzer, Fiedler W, et al. Risk-adapted induction and consolidation therapy in adults with de novo AML aged ≤ 60 years: results of a prospective multicenter trial. *Ann Hematol* 2004; 83(6): 336-44.

Hiddemann W, Kreutzmann H, Straif K, Ludwig WD, Mertelsmann R, Donhuijsen-Ant R, et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1987; 69(3): 744-9.

Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, Parker JE, Mijovic A, Devereux S, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. *Blood* 2004; 104(6): 1616-23.

Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, et al. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* 2004; 18(5): 989-97.

Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989; 63(1): 37-45.

Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 Suppl 1: S50-4.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730-51.

Juliusson G and SALR group. Attitude Towards Remission Induction for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia Influences Survival. Analysis from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2006; 20, 42-47.

Juliusson G, Hoglund M, Karlsson K, Lofgren C, Mollgard L, Paul C, et al. Increased remissions from one course for intermediate-dose cytosine arabinoside and idarubicin in elderly acute myeloid leukaemia when combined with cladribine. A randomized population-based phase II study. *Br J Haematol* 2003; 123(5): 810-8.

Juliusson G, Karlsson K, Malm C, Frodin U, Mollen AS, Backstrom G, et al. Adjusted conditioning for allogeneic transplantation in a single center setting: mixed chimerism heralds relapse. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(4): 669-79.

Kern W, Aul C, Maschmeyer G, Schonrock-Nabulsi R, Ludwig WD, Bartholomaeus A, et al. Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison. *Leukemia* 1998; 12(7): 1049-55.

Kern W and Estey E. High-dose cytosine arabinoside in induction treatment of acute myeloid leukemia: meta-analysis of three trials involving 1691 randomized patients. *Blood* 2002; 100(11 suppl): 115a(abstract #581).

Kern W, Haferlach, Schoch C, Loffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission T on induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood* 2003; 101(1): 64-70.

Kern W, Voskova D, Schoch C, Hiddemann W, Schnittger S and Haferlach T. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 104(10): 3078-85.

Kiss TL, Sabry W, Lazarus HM and Lipton JH. Blood and marrow transplantation in elderly acute myeloid leukaemia patients - older certainly is not better. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(5): 405-16.

Knapper S. FLT3 inhibition in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007 Sep; 138(6): 687-99.

Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98(6): 1752-9.

Laane E, Derolf AR, Bjorklund E, Mazur J, Everaus H, Soderhal S I, et al. The effect of allogeneic stem cell transplantation on outcome in younger acute myeloid leukemia patients with minimal residual disease detected by flow cytometry at the end of post-remission chemotherapy. *Haematologica* 2006; 91(6): 833-6.

Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(1): 29-37.

Larson RA, Boogaerts M, Estey E, Karanes C, Stadtmauer EA, Sievers EL, et al. Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia* 2002; 16(9): 1627-36.

Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, Lowenberg B, Estey EH, Dombret H, et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2005; 104(7): 1442-52.

Legha SS, Benjamin, RS Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96(2): 133-9.

Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, Eijdem L, Slovak ML, TS McConnell, et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1999; 94(3): 1086-99.

Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F and Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84(10): 937-45.

Leopold LH and Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(9): 1715-27.

Linker CA. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(9): 731-8.

Linker CA, Damon LE, Ries CA, Navarro WA, Case D and Wolf JL. Autologous stem cell transplantation for advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(4): 297-301.

Locatelli F, Labopin M, Ortega J, Meloni G, Dini G, Messina C, et al. Factors influencing outcome and incidence of long-term complications in children who underwent autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood* 2003; 101(4): 1611-9.

Lonnqvist B, Palmblad J, Ljungman P, Grimfors G, Jarnmark M, Lerner R, et al. Oral acyclovir as prophylaxis for bacterial infections during induction therapy for acute leukaemia in adults. The Leukemia Group of Middle Sweden. *Support Care Cancer* 1993; 1(3): 139-44.

Lowenberg B. Strategies in the treatment of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(9): 1029-32.

Maertens J, Frère P, Lass-Flörl C, Heinz W and Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *European Journal of Cancer* 2007; (Suppl) 5(2): 43-48.

Marlton P, Keating M, Kantarjian H, Pierce S, O'Brien S, Freireich EJ, et al. Cytogenetic and clinical correlates in AML patients with abnormalities of chromosome 16. *Leukemia* 1995; 9(6): 965-71.

Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331(14): 896-903.

Mead AJ, Linch DC, Hills RK, Wheatley K, Burnett AK and Gale RE. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110(4): 1262-70.

Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E and Grimwade D. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Rev* 2003; 17(2): 71-97.

Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(5): 601-7.

Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood* 2005; 105(9): 3420-7.

MPA=Läkemedelsverkets workshop, 2001 (www.mpa.se). Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF) and Erythropoietin in Haematology and Oncology.

MPA=Läkemedelsverkets workshop, 2006 (www.mpa.se). Behandling och profylax av invasiva svampinfektioner.

Mrozek K, Heerema NA and Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004; 18(2): 115-36.

Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP and Bloomfield CD. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109(2): 431-48.

Nahi H, Lehmann S, Bengtzen S, Jansson M, Möllgård L, Paul C, et al. Aberrations in 17p and 9p predict drug-resistance and a short overall survival in AML. Submitted 2007.

Nowacki P, Zdziarska B, Fryze C and Urasinski I. Co-existence of thrombocytopenia and hyperleukocytosis ('critical period') as a risk factor of haemorrhage into the central nervous system in patients with acute leukaemias. *Haematologia (Budap)* 2002; 31(4): 347-55.

Olesen LH, Clausen N, Dimitrijevic A, Kerndrup G, Kjeldsen E and Hokland P. Prospective application of a multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction assay for the detection of balanced translocations in leukaemia: a single-laboratory study of 390 paediatric and adult patients. *Br J Haematol* 2004; 127(1): 59-66.

Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, Daenen SM, Biesma DH, Verdonck LF, et al. The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood* 2004; 103(8): 2908-13.

Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 2003;82(4): 231-5.

Pinkel D and Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994; 84(2): 355-66.

Plunkett W, Liliemark JO, Adams TM, Nowak B, Estey E, Kantarjian H, et al. Saturation of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine 5'-triphosphate accumulation in leukemia cells during high-dose 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine therapy. *Cancer Res* 1987; 47(11): 3005-11.

Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000; 39(1-2): 1-18.

Powles R, Sirohi B and Kulkarni S. The effective prevention and management of common complications of induction chemotherapy in haematological malignancy. Aesculapius Medical Press 2003.

Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001; 41(10): 1310-9.

Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase II study of lenalidomide in transfusion-dependent, low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2007.

Reiter E, Greinix H, Rabitsch W, Keil F, Schwarzingler I, Jaeger U, et al. Low curative potential of bone marrow transplantation for highly aggressive acute myelogenous leukemia with inversion inv (3)(q21q26) or homologous translocation t(3;3) (q21;q26). *Ann Hematol* 2000; 79(7): 374-7.

Remberger M, Svahn BM, Mattsson J and Ringden O. Dose study of thymoglobulin during conditioning for unrelated donor allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2004; 78(1): 122-7.

Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myeloid leukemias. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(3): 391-409.

Rowe JM. Treatment of acute leukemia in older adults. *The Hematologist* 2005; 2(2) (www.hematology.org/publications/hematologist/am05/review.cfm).

Rowe JM. Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults. *Leukemia* 2000; 14(3): 480-7.

Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995; 86(2): 457-62.

Rowe JM, Neuberg D, Friedenbergl W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004; 103(2): 479-85.

Russo D, Malagola M, Martinelli G, Damiani D, Isidori A, De Vivo A, et al. Efficacy and Toxicity of FLAI vs ICE for Induction Treatment of Newly Diagnosed AML Patients, Younger Than 60 Years. *Blood* 2004; 104(11 supp 1): 250a; abstract #878.

San Miguel JF, Vidriales MB, Lopez-Berges C, Diaz-Mediavilla J, Gutierrez N, Canizo C, et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. *Blood* 2001; 98(6): 1746-51.

Sanz MA, Tallman MS and Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005; 105(8): 3019-25.

Schlenk RF, Corbacioglu A, Krauter J, Bullinger L, Morgan M, Spath D, et al. Gene Mutations as Predictive Markers for Postremission Therapy in Younger Adults with Normal Karyotype AML. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006; 108(11): 4-.

Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid B leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108(3): 1092-9.

Schoch C, Kern W, Kohlmann A, Hiddemann W, Schnittger S and Haferlach T. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 43(3): 227-38.

Shapira J, Gotfried M, Lishner M and Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990; 65(4): 870-3.

Slovak ML, Bloomfield CD, Gundacker H, Dewald G, Appelbaum FR, Larson RA, et al. Acute Myeloid Leukemia (AML) with t(6;9)(p23;q34) Defines a Very Poor Risk Leukemia Subgroup with Distinguishing Clinicopathological Features: A United States (US) Cytogenetics Intergroup Study of 62 AML and MDS Cases. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104(11): 567-.

Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96(13): 4075-83.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3187-205.

Sorrer ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 2004; 104(4): 961-8.

Svensk Förening för Patologi, KVASt (www.svls.se/sektioner/pa/). Tillämpning av WHO-klassifikationen för akuta leukemier. 2005.

Vahdat L, Maslak P, Miller Jr WH, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994; 84(11): 3843-9.

Wahlin A. Amsacrine, cytarabine and etoposide in the treatment of bad prognosis acute myeloid leukemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989; 6(3): 199-205.

Wahlin A, Billstrom R, Brune M and Björ O. Application of risk-adapted therapy for acute myeloid leukemia to a population. Effects of stem cell transplantation on outcome. In manuscript 2007.

Valcarcel D, Martino R, Sureda A, Canals C, Altes A, Briones J, et al. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 74(2): 144-51.

van Dalen EC, van der Pal HJH, Caron H and Kremer L. Different dosages for reducing cardiotoxicity in cancer patient receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD05008.

Weiss AJ and Manthei RW. A hypothesis concerning the effect of changes in scheduling upon the cardiotoxicity of adriamycin. *Oncology* 1983; 40(3): 223-6.

Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, Maurillo L, Tamburini A, Cox C, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96(12): 3948-52.

Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 1999; 107(1): 69-79.

Witz F, Harousseau J, Sadoun A et al. A randomized study of fludarabine in part of induction and post-remission treatment for de novo acute myeloid leukemia in elderly patients. *Blood* 2000; 96(suppl11): 504(abstr).

Woods W. Intensified induction therapy for children with AML. *Ann Hematol* 2004; 83 (suppl11): 504(abstract).

Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H and Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia* 2005; 19(8): 1345-9.

Zittoun R, Suci S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F, et al. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(4): 307-15.