

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

Gäller fr o m 2010-01-01

Uppdateras senast 2011-12-31

Dessa riktlinjer finns på www.sfhem.se/filarkiv

Innehållsförteckning

Inledning	1
Aktuella kliniska studier inom AML.....	3
Diagnostik och utredning	4
Klassifikation och slutgiltig diagnos	6
Rapportering och utvärdering	6
Respons- och remissionsbedömning	7
Prognostiska faktorer och riskgruppering – sammanfattande översikt	8
Patientrelaterade prognosfaktorer	8
Leukemirelaterade prognosfaktorer.....	8
Övriga leukemirelaterade riskfaktorer vid diagnos	9
Responsrelaterade riskfaktorer.....	9
Ålder, funktionstatus och komorbiditet.....	9
Cytogenetik.....	9
Molekylärgenetik.....	13
Andra leukemirelaterade prognosfaktorer	14
Responsrelaterade prognosfaktorer inkl MRD	15
Cytostatikabehandling av AML	16
Sammanfattande rekommendationer	16
Flödesschema för behandling av nydiagnostiserad AML.....	18
Generellt om val av initial cytotatikabehandling.....	19
Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytotatikaterapi?.....	19
Dosreduktion vid remissionssyftande cytotatikaterapi?.....	19
Tidig dubbelinduktion till högriskpatienter?.....	20
Val av läkemedel	20
Antracykliner	20
Cytarabin.....	21
Andra cytotatika.....	22
Lämpliga sviktregimer.....	23
Rekommenderade cytotatikakurer	23
Sviktbehandlingar	24
Cytostatikakurer i de fall dosreduktion anses indicerat redan från terapistart.....	24
Val av cytotatika vid hjärtsjukdom.....	25
Behandling av CNS-leukemi.....	25
Behandling av myelosarkom.....	25

Behandling av AML hos äldre	25
Flödesschema – Behandling av AML hos äldre > 65 år (ej APL).....	27
Icke-remissionssyftande behandling	28
Underhållsbehandling med IL-2 + histamin (Ceplene [®]).....	28
Handläggning av återfall.....	29
Understödjande behandling	30
Hyperleukocytos	31
Tumörlyssyndrom	31
Extravasering av antracykliner	31
Allogen stamcellstransplantation	32
Toxicitet, risker.....	32
HLA-typning	33
Indikationer för allo-SCT i CR1	33
AML med lågrisk-cytogenetik.....	33
AML med intermediärrisk-cytogenetik	33
AML med högrisk-cytogenetik eller andra prognostiskt ogynnsamma faktorer	34
Primärt refraktär AML	34
Indikationer för allo-SCT i CR2 (PR2) hos tidigare ej allogentransplanterade	34
Indikationer för allo-SCT i CR2 (PR2) hos tidigare allogentransplanterade.....	34
Transplantation med reducerad konditionering (RICT)	35
Autolog stamcellstransplantation.....	35
Förslag till uppföljningsrutiner efter avslutad AML-behandling	35
Bilaga 1. Evidensgradering.....	37
Bilaga 2. Klassifikation av AML enligt WHO (2008)	38
Bilaga 3. Funktionsstatus (Performance status) enligt WHO	40
Referenser	41

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

Förkortningar

ACE	Cytostatikakur baserad på amsakrin + cytarabin + etoposid
AL	Akut leukemi
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
BAALC	Brain and acute leukemia cytoplasmic gene
BFM	Berlin-Frankfurt-Munich study group
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBF	Core binding factor
CEBPA	CCAT/enhancer binding protein alpha
CR	Komplett remission
DA	Cytostatikakur baserad på daunorubicin och cytarabin (ARA-C)
DIC	Dissiminated intravascular coagulation
DLI	Donator-lymfocyt-infusion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European Leukemia Net
FAB	French-American-British
FA-Ida	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabine (ARA-C) + idarubicin
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
GO	Gemtuzumab ozogamicin
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HOVON	Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group
HSV	Herpes simplex virus
IL-2	Interleukin-2
ITD	Internal tandem duplication
KVAST	Patologi/cytolog-föreningens kvalitets- och standardiseringskommitté
MDR	Multidrug resistance
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MLL	Myeloid/lymphoid eller mixed-lineage leukemia (gene)
MRC	Medical Research Council

MRD	Minimal residual disease
MPD (MPN)	Myeloproliferativ sjukdom
NBMT	Nordiska Benmärgstransplantationsgruppen
NOPHO	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology
NPM1	Nukleofosmin 1
OC	Onkologiskt centrum
OS	Overall survival
PR	Partiell remission
PS	Performance status
PTD	Partial tandem duplication
RICT	Reduced intensity conditioning transplantation
SBMT	Svenska Benmärgstransplantatinsgruppen
SFH	Svensk Förening för Hematologi
SWOG	Southwest Oncology Group
TLS	Tumörlyssyndrom
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
URDT	Unrelated donor transplantation

Inledning

Varje år insjuknar ungefär 325 vuxna (≥ 18 år) svenskar i AML. Sjukdomen förekommer i alla åldrar med en medianålder av 71 år (1). Praktiskt taget samtliga patienter under 70 år, drygt hälften av dem i åldersgruppen 70-80 år samt enstaka över 80 år, erhåller intensiv cytostatikaterapi i syfte att uppnå bot eller åtminstone långvarig komplett remission. Cirka 40% av gruppen patienter < 60 år genomgår även allo-SCT i CR1 eller senare stadier för att minimera risken för recidiv (2). 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 i stort sett avstått från att diskutera mer experimentella terapier. Riktlinjer för APL, utarbetade av särskild arbetsgrupp inom Svenska AML-gruppen, finns som separat dokument (se www.sfhem.se/filarkiv). Vad gäller AML som utvecklats ur en MDS – se även MDS-gruppens studieprotokoll (www.nordicmids.org). Angående AML hos patienter med Downs syndrom hänvisar vi till barnprotokoll (www.nopho.org).

Våra rekommendationer bygger på kunskaper och erfarenheter från internationella studier, svenska behandlingsstudier inklusive sammanställning av det tidigare 4-regionala vårdprogrammet (patienter ≤ 60 år) (3) samt data från det svenska akut-leukemiregistret (1, 4). Vi har, i synnerhet när det gäller diagnostiken, eftersträvat samstämmighet med internationella riktlinjer (5-7), speciellt ELN:s hösten 2009 publicerade rekommendationer för handläggning av AML (8).

Vi hoppas att våra riktlinjer ska bidra till internationellt högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med AML. Vår kunskap om denna sjukdom är dock i många stycken ofullständig och prognosen fortfarande mycket allvarig (9). 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, en första uppdatering 2007-11-19. Detta dokument är den andra uppdateringen.

Nytt jämfört med föregående version är framför allt följande

- Provsamling vid diagnos till nationell AL-biobank anbefalls.
- Den år 2008 uppdaterade WHO-klassifikationen används.
- Ny cytogenetisk riskgruppindelning enligt guidelines från ELN.
- Patienter med normal karyotyp och *CEBPA*-mutation utgör en lågriskgrupp och bör ej genomgå allo-SCT i CR1.
- Förtydliganden att hos äldre som efter induktionsbehandling uppnått CR1 bör antalet konsolideringar anpassas med hänsyn komorbiditet, PS samt toxicitet av tidigare kurer.
- Förtydliganden att hos äldre som inte svarat tillfredsställande på en kur induktionskemoterapi bör övergång till palliativ behandling övervägas.
- Särskilda avsnitt om behandling av äldre patienter med AML, icke-remissionssyftande terapi, extravasering av antracykliner samt uppföljning efter avslutad behandling.

Skrivargrupp och kontaktinformation

AML-riktlinjerna har utarbetats av den i oktober 2006 bildade Svenska AML-gruppens styrgrupp (se nedan)¹, i vilken samtliga sjukvårdsregioner är representerade, förstärkt med Vladimir Lazarevic, Lund och Kristina Myhr-Eriksson, Luleå. För kontaktuppgifter till styrgruppens medlemmar – se Svenska AML-gruppens hemsida (www.sfhem.se/aml). Rolf Billström (Skövde), KVA:s hematopatologgrupp samt flera svenska kliniska genetiker har gett värdefulla synpunkter på dokumentets diagnostikdel. Avsnittet om indikationer för allo-SCT vid AML har granskats av Svenska Benmargstransplantationsgruppen. Ett särskilt tack till Mats Brune (Göteborg) för många goda förbättringsförslag.

Riktlinjerna uppfyller de minimikrav på struktur och process som sammanfattas av SFH:s policydokument, "Regelverk för diagnosgruppernas arbete med kvalitetetsfrågor inom hematologi" (www.sfhem.se/filarkiv).

Disclosure statement

Svenska AML-gruppens arbete med de nationella riktlinjerna för AML har bedrivits helt utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

Linköping, Stockholm, Uppsala, Lund, Luleå, Göteborg, Örebro och Umeå den 23/12 2009.

Petar Antunovic Linköping	Åsa Derolf Stockholm	Martin Höglund Uppsala	Gunnar Juliusson Lund
Vladimir Lazarevic Lund	Sören Lehmann Stockholm	Kristina Myhr-Eriksson Luleå	Lars Möllgård Stockholm
Dick Stockelberg Göteborg	Ulf Tiddefelt Örebro	Anders Wahlin Umeå	

¹ I arbetet med föregående två versioner av riktlinjerna deltog även Rolf Billström, Skövde.

Aktuella kliniska studier inom AML

RICT-studien

Akademisk internationell studie i vilken undersöks värdet av allo-SCT från syskongivare efter reducerad konditionering (RICT) jämfört med standardkonsolidering hos patienter 51-70 år med AML i CR1, intermediär- eller högrisk. Inklusion i studien sker först efter uppnådd CR1 och före HLA-typning av första syskonet ("genetisk randomisering"). Ett protokollstillägg för att möjliggöra tidigare typning av syskon och även mini-URDT inom studiens ram är för närvarande (december 2009) under utarbetande. För mer information – kontakta studiens huvudprövare Mats Brune, Göteborg (brune@gu.se) eller lokal prövare. Protokoll samt CRF finns på www.nbmt.org.

Ceplenestudien

Fas IV europeisk multicenter-studie, sponsrad av EpiCept, där patienter med AML i CR1 och som ej är kandidater för allo-SCT ges 18 månaders cyklisk underhållsbehandling med subcutana injektioner av histamin (Ceplene®) och IL-2 (Proleukin®). Huvudsyftet är att studera effekten av denna kombinationsbehandling på MRD och T-cellsfunktion. Flera svenska region- och läns hematologiska kliniker deltar. För mer information – kontakta svensk huvudprövare Mats Brune (brune@gu.se) eller lokal prövare.

Fas I studie av APR-246 vid terapirefraktär hematologisk malignitet

APR-246 är en variant av substansen PRIMA-1, vilken är en så kallad "small molecule" som i omfattande försök såväl *in vitro* (cellinjer, patientceller) som *in vivo* (djurförsök) visat sig avdöda tumörceller, bl a AML-celler. Huvudsyftet med denna first-in-man fas I doseskaleringsstudie är att hitta lämplig dos för senare fas II studie ("highest feasible dose"). Patienter med avancerad hematologisk malignitet, inkluderande AML, där annan behandling ej bedöms lämplig kan inkluderas. Varje patient behandlas med en viss dos APR-246 via 2-timmars intravenös infusion fyra dagar i streck och följs sedan noggrant i tre veckor.

Studien startade i maj 2009 och beräknas pågå i drygt 1 år. Den genomförs bl a vid de hematologiska enheterna på Karolinska-Huddinge, Lund, Sahlgrenska, Uppsala och Örebro. Studien beräknas inkludera 36 patienter (3 patienter/dosnivå). För mer information – kontakta studiens huvudprövare Sören Lehmann, Karolinska-Huddinge (Soren.Lehmann@ki.se) eller lokal huvudprövare.

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 om allo-SCT. För övriga patienter föreslår vi att man modifierar provtagningen utifrån tänkta behov. Kromosom-analys, sannolikt även molekylärgenetiska analyser typ *FLT3*-ITD-status, kan ge värdefull information vid terapibeslut även vid äldre-AML där remissionssyftande terapi övervägs (10).

Benmärgs- och blodprov

Det är viktigt att benmärgsutstryk och snitt är av god kvalitet. Ofta krävs minst 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 är inte obligat, men kan i många fall ge värdefull tilläggsinformation. Biopsi utförs alltid om utbytet vid aspiration är otillräckligt, vid misstanke på megakaryoblastleukemi eller vid AML sekundär till föregående MPD.

Vid fall av "dry tap" kan såväl immunfenotypning som cytogenetiska undersökningar utföras på "mosad biopsi" och/eller på perifert blod (se nedan).

Benmärgsprov – rekommenderade analyser	
Observera att lokala provtagningsanvisningar och logistiska rutiner krävs bl a eftersom "vilket laboratorium som gör vad" varierar inom och mellan regionerna.	
Mikroskopi	MGG-färgning. Ev cytokemiska färgningar. Mer detaljerat – se KVAST-gruppens rekommendationer (www.svfp.se)
Immunfenotypning (flödescytometri).	Görs för att säkerställa och precisera AML-diagnosen, men kan även användas för att skapa en "MRD-profil" (11). Mer detaljerat, inklusive minimipanel för flödescytometri vid AML, se anvisningar från KVAST (www.svfp.se) och ELN (12, 13). I de fall immunfenotypning görs även med tanke på senare MRD-analys krävs en mer omfattande flödescytometrisk undersökning.
Cytogenetik (kromosomanalys)	Kromosomantalet ska om möjligt bestämmas i minst 20 metafaser och så många som möjligt av dessa karyotyperas (14). Analyssvar bör erhållas inom 14 dagar. Vid fall av "dry tap" kan cytogenetik utföras på "mosad biopsi".
FISH	Vid misstanke om specifik leukemityp görs ev riktade undersökningar med FISH (exempelvis vid misstänkt APL) alt med molekylärgenetisk teknik (se nedan).
Molekylärgenetik	RNA och DNA-extraktion utförs med tanke på ev kompletterande molekylärgenetiska analyser. PCR för <i>FLT3</i> -ITD, <i>NPM1</i> och <i>CEBPA</i> -mutation görs vid normal eller intetsägande karyotyp. Vid APL-misstanke utförs alltid RT-PCR för <i>PML-RARA</i> . Speciellt vid fall av suboptimal kvalitet av karyotyperingen kan även andra riktade molekylärgenetiska undersökningar (alt i vissa fall FISH) komma ifråga för att påvisa specifik avvikelser av prognostisk betydelse. (Forts nästa sida).

Molekylärgenetik	Vid fall av t(8;21)(q21;q22) och inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22) bör man överväga s k <i>KIT</i> -mutationsanalys m a p mutation i kodon 816.
Biobank	Vitalfrysning av leukemiceller till nationell och ev lokal biobank rekommenderas starkt. Se även anvisningar från Nationella AL-biobanksgruppen (www.sfhem.se/aml).

Blodprov - rekommenderade analyser	
Leukemiceller	I de fall man erhållit otillräckligt utbyte vid aspirat (t ex "dry tap") utförs immunfenotypning och cytogenetik på blod, förutsatt att blaster kan påvisas. Även molekylärgenetiska analyser kan i sådana fall utföras på perifert blod liksom vitalfrysning av celler till biobank (se ovan).
Hematologi	Blodutstryk för MGG-färgning och mikroskopi (skickas med benmärgsprovet). Hb, LPK, TPK och B-celler.
Kem-lab	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.
HLA-typning	Typning av <i>patienten</i> görs vid diagnos i de fall allo-SCT kan bli aktuellt. Ev typning av <i>syskon</i> , liksom ev utvidgad familjeutredning/URD-sökning, görs normalt så fort patienten uppnått remission. Mer utförligt – se sidan 33.

LP – spinalvätska

Utförs vid klinisk misstanke om CNS-leukemi. Notera att patienter med AML M4 och M5 respektive de med högt antal LPK har en större risk för CNS-engagemang (15). Vid hög blödningsrisk p g a koagulationsrubbing i förening med grav trombocytopeni görs ev LP först i samband med andra cytostatikakuren. Vid ingreppet ges metotrexat 10 mg/m² (max 15 mg) intratekalt. Liquorprov skickas för cytologi **och** immunfenotypning (enbart immunfenotypning kan ge mycket svårvärderade resultat) samt 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. Vid kliniska symtom tydande på CNS-engagemang görs MR-undersökning.

Hjärtundersökning

Rutin-EKG tas alltid. Hjärtfunktionsundersökning, d v s ekokardiografi alt isotopangiografi för bestämning av ejektionsfraktion, görs på klinisk indikation t ex vid allvarligare hjärtsjukdom eller vid sekundär AML som tidigare erhållit antracycliner. Hjärtfunktionsundersökning krävs av vissa studieprotokoll.

Tandläkarbedömning

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

Spermafrysning – äggpreservation

Frågan om fertilitet bör tas upp med alla patienter i fertil ålder före behandlingsstart.

Cytostatikabehandling vid AML ger aspermi, som hos en del normaliseras efter flera år. Allo-SCT med konventionell konditionering leder oftast till bestående sterilitet (16). Män i reproduktiv ålder bör därför, om det går med hänsyn till leukemisjukdom och allmäntillstånd, erbjudas att frysa sperma före start av cytotatikabehandlingen (17). Utbytet av viabla spermier är lägre vid leukemi än andra cancerformer, men anses ändå kunna vara tillräckligt för fertilisering (18).

AML-behandling till kvinnor i fertil ålder ger amenorré, vanligen med östrogenbristsymtom, 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 (19).

Värdera alltid funktionsstatus (WHO PS) och komorbiditet!

Se sidan 9 samt bilaga 3.

Klassifikation och slutgiltig diagnos

WHO-klassifikationens kriterier för AML följs (20). Se även bilaga 2 samt anpassningsdokument från KVASt (www.svfp.se). Notera särskilt att grundkriterium är $\geq 20\%$ blaster i benmärg och/eller blod, men att säkerställd $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)$ eller $t(15;17)(q22;q21)$ innebär att diagnosen AML ställs oberoende av blastantal.

Den aktuella WHO-klassifikationen publicerades 2008 och ersätter den från 2001 (21). Den för vuxnhematologin största förändringen är den nya och relativt breda kategorin "AML with myelodysplasia related changes" vilken omfattar patienter som har transformerat från MDS till MDS/MPD och/eller $> 50\%$ av benmärgscellerna i minst två linjer är dysplastiska och/eller har "MDS-liknande cytogenetik" (se bilaga 2, sid 38). Andra nyheter är bl a införandet av fyra nya cytogenetiska subgrupper: $t(9;11)(p21;q23)$, $t(6,9)(p22;q34)$, $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ och $t(1;22)(p13;q13)$, varav sistnämnda avvikelser främst förekommer hos infans/barn (utan Downs syndrom) med akut megakaryoblastleukemi. Vidare utgör AML med muterat *NPM1* respektive *CEBPA* som provisoriska entiteter. Nyheterna vad gäller myeloida maligniteter i den nya klassifikationen sammanfattas väl i en aktuell översiktartikel (22).

Observera att slutgiltig diagnos av AML, inklusive korrekt subklassificering och riskstratifiering (se sid 8), innebär en sammanvägning av sjukhistoria (tidigare cytotatika- eller strålbehandling, MDS eller MPD), morfologi, immunfenotyp och cyto-molekylärgenetiska fynd. Detta kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbete mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter, främst hematopatologi och klinisk genetik.

Rapportering och utvärdering

Samtliga fall med nyupptäckt AML ska anmälas till AML-registret, vilket är ett nationellt kvalitetsregister ingående i Blodcancerregistret. Rapporteringen sker elektroniskt till respektive regionalt OC/INCA-databasen (www.incanet.se) när diagnosen AML är klar. Kvalitetsregisteran-

målan ersätter klinikerns lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Hos de patienter som behandlas med syfte att uppnå CR sker dessutom en uppföljande rapportering efter avslutad primärterapi och därefter årligen.

Vid rapportering till AML-registret anges, förutom diagnosdata och cytogenisk riskgrupp, även huruvida patienten behandlats enligt de nationella riktlinjerna samt om och när CR uppnåtts. För patienter som behandlats med syfte CR rapporteras också huruvida tidig dubbelinduktion givits (definition, se sid 20), toxicitet i samband med induktionsbehandling samt om och när HLA-typning av släkting respektive URD-sökning initierats. I och med ovanstående finns möjlighet till utvärdering av våra riktlinjer ("kvalitetskontroll"), främst avseende induktionsmortalitet, remissionsfrekvens, remissionsduration och överlevnad. En mer formell sådan utvärdering, med utgångspunkt från våra kvalitetsregisterdata, planeras inför nästa större revision av våra riktlinjer (senast 2011).

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. I de sällsynta fall då patienten har primär fibros får individuellt ställningstagande göras.

Tidig benmärgsundersökning ger dels prognostisk information (se även sid 15) (23), dels möjlighet att identifiera patienter med dåligt initialt terapivar för ställningstagande till tidig ny induktionskur ("tidig dubbelinduktion") alt sviktterapi.

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

Remissionskriterier

Komplett remission innebär
– < 5% blaster utan krav på cellhalt i benmärgen (räknat på minst 200 kärnförande celler), inga Auer-stavar, samt förekomst av regenererande poeser
– frånvaro av extramedullär leukemi
– B-neutrofiler > 1 x 10 ⁹ /L
– TPK > 100 x 10 ⁹ /L
– inget erytrocyttransfusionsbehov ¹
– inget krav på att nämnda förhållanden ska ha varat en viss tidsrymd

¹ Detta krav finns i internationella guidelines, men har inte tillämpats i svensk praxis främst p g a svårigheten med olika transfusionspolicy.

Ovanstående CR-definition rekommenderas av företrädare för stora AML-studiegrupper (14, 24). Den bör, undantaget kravet på "transfusionsfrihet", även tillämpas i detta vårdprogram som registerparameter för CR. Det kommer dock att finnas fall där konsolidering ges till patient med morfologisk remission i benmärgen men med viss kvarstående cytopeni (ANC/TPK i stigande men ännu inte helt normalt). Vid rapportering till BCR anges i dessa fall 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 rutinmässig remissionsbedömning. Cytogenetik kan dock vara av värde i vissa situationer, t ex om trilinear dysplasi och väldefinierad cytogenetisk avvikelse föreligger vid diagnos.

"Immunfenotypisk CR" och "molekylär CR" har mer med MRD-konceptet att göra än med rutinmässig CR-värdering. Angående flödescytometri för MRD-utvärdering – se sid 15.

Benmärgsprovtagning efter uppnådd remission (post konsolidering)

I de fall ingen klinisk eller laboriemässig misstanke på recidiv föreligger kan man överväga att avstå från märgprov inför andra och tredje konsolideringskuren. Benmärgsprov för morfologisk bedömning tas alltid 4-6 veckor efter avslutad terapi.

Prognostiska faktorer och riskgruppering – sammanfattande översikt

Med "risk" menas, om inte annat anges, risken för återfall, vilken är nära kopplad till överlevnad.

Patientrelaterade prognosfaktorer

- Ålder
- Dåligt performance status är en riskfaktor för induktionsmortalitet.
- Allvarlig komorbiditet är en riskfaktor för induktionsmortalitet.

Leukemirelaterade prognosfaktorer

Riskgruppering utifrån cytomolekylärgenetiska fynd vid diagnos (8).

Lågrisk
– APL med t(15;17)(q22;q12); <i>PML/RARA-fusion</i> (se separat dokument "APL-riktlinjer").
– inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22) alternativt molekylärt påvisad <i>CBFB-MYH11-fusion</i> . Undantag: Ej lågrisk om <i>KIT</i> -mutation av kodon 816.
– t(8;21)(q22;q22) alternativt molekylärt påvisad <i>RUNX1-RUNX1T1-fusion</i> (tidigare <i>AML/ETO</i>). Undantag: Ej lågrisk om <i>KIT</i> -mutation av kodon 816.
– <i>NPM1</i> -positiv i frånvaro av <i>FLT3</i> -ITD vid normal karyotyp
– <i>CEBPA</i> -positiv vid normal karyotyp
Intermediär-risk
– <i>NPM1</i> -positiv och samtidigt <i>FLT3</i> -ITD-positiv (normal karyotyp)
– <i>NPM1</i> -negativ och samtidigt <i>FLT3</i> -ITD-negativ (normal karyotyp)
– <i>NPM1</i> -negativ och samtidigt <i>FLT3</i> -ITD-positiv (normal karyotyp) ¹
– t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i>
– Cytogenetisk avvikelse (karyotyp) som är vare sig lågrisk ("favorable") eller högrisk ("adverse").
Högrisk
– inv(3)(q21q26.2) eller t(3;3)(q21q26.2); <i>RPN1-EVI1</i>

– t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
– t(v:11)(v;q23); <i>MLL</i> rearrangerad. Undantag: t(9;11)(p22;q23) vilken räknas som IR
– del(5q) eller -5 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
– -7 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
– abnl(17p)
– komplex karyotyp ²

¹ Konstellationen *NPM1*-negativ och *FLT3*-ITD-positiv är prognostisk mycket ogynnsam och räknas av vissa som "högrisk".

² Tre eller fler kromosomavvikelser i frånvaro av t(15;17), t(8;21), inv(16) el. t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9) eller inv(3)/t(3;3).

Övriga leukemirelaterade riskfaktorer vid diagnos

– Föregående hematopoetisk stamcellssjukdom (MDS, MDS/MPD, MPD)
– Terapirelaterad AML (sjukhistoria innefattande cytostatika- eller strålbehandling för annan sjukdom än AML)
– Extrem leukocytos är en riskfaktor för induktionsmortalitet

Responsrelaterade riskfaktorer

– 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 krävs för att uppnå CR
– Förekomst av MRD (flödescytometri) vid CR och/eller efter sista konsolideringen

Ålder, funktionsstatus och komorbiditet

Vid sidan av cytogenetik är ålder den viktigaste prognostiska faktorn vid diagnos (1). AML hos äldre är oftare förknippad med cytostatikaresistens, komorbiditet och nedsatt funktionsstatus vilket sammantaget medför såväl mindre chans att uppnå CR som större risk för recidiv (10, 25). Högriskcytogenetik är vanligare i gruppen av äldre patienter med AML (3). Se i övrigt avsnittet om äldre-AML (sid 25).

Dåligt funktionsstatus, uttryckt som exempelvis WHO eller ECOG PS, korrelerar till ökad induktionsmortalitet. I det svenska leukemiregistermaterialet är sålunda WHO PS, oberoende av patientens ålder, en tydlig riskfaktor för död inom 30 dagar från diagnos (1). Observera dock att nedsatt funktionsstatus kan sammanhänga med själva leukemisjukdomen, inklusive infektioner och grav anemi, och därmed vara reversibelt,

Väsentlig komorbiditet, såsom svår hjärt-, lung- och njursjukdom, ökar risken för terapikomplikationer och tidig mortalitet. Komorbiditet kan värderas med hjälp av olika scoring-system, t ex Charlson komorbiditetsindex (CCI) (26). I ett nyligen publicerad franskt arbete var CCI en oberoende riskfaktor för tidig död vid cytostatikabehandling av äldre (≥ 70 år) patienter med AML (27). Klinisk erfarenhet av terapibeslut baserade på CCI och andra komorbiditetsindex vid AML-terapibeslut är dock begränsad varför dessas användning kräver ytterligare validering.

Cytogenetik

Drygt 2/3 av alla AML-fall går att med ambitiös diagnostik att inordna i ett antal subtyper som kännetecknas av en viss karyotyp eller molekylärgenetisk avvikelse i leukemicellerna, ofta kopplad till morfologiska kännetecken och till särdrag när det gäller kliniska manifestationer, proliferationstakt samt känslighet för cytostatika (28). 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 FISH eller molekylärgenetiska tekniker. Diagnostiken förutsätter ett väl utvecklat samarbete mellan kliniker, patologer, cytogenetiker och molekylärgenetiker (29).

Litteraturen om cytogenetik, AML och prognos är omfattande (30). Resultat från stora kliniska studiegrupper som MRC (31), CALGB (32) och SWOG/ECOG (33) har haft stor betydelse för att få tidigare kända eller förmodade samband mellan AML-cytogenetik och prognos bekräftade. De stora skillnaderna i terapieresultat och långtidsöverlevnad mellan subtyperna har lett fram till konceptet "riskadapterad terapi".

Indelningen av AML i cytogenetiska riskgrupper syftar i första hand till att identifiera grupper som skiljer sig åt beträffande risk för recidiv eller chans till bot efter standardbehandling. Riskstratifiering utnyttjas främst vid ställningstagande till allo-SCT. Viktigt blir då att urskilja de patienter som har god chans till bestående remission med enbart cytostatika-behandling ("lågrisk"). Vidare vill vi urskilja den grupp som har hög respektive mycket hög risk för recidiv efter konventionell behandling ("intermediärrisk" respektive "högrisk"). Med utgångspunkt från data från tidsperioden 1997-2003, bedömer vi att inom åldersgruppen ≤ 60 år finns $< 15\%$ av patienterna i lågriskgruppen (inkl APL), 50% finns i intermediärriskgruppen och 35% i högriskgruppen (3). Riskprofilen är sämre i åldersgruppen > 60 år (10).

Cytogenetisk riskgruppering används i regel inte för bedömning av prognos på kort sikt. Vissa typer av högriskcytogenetik, t ex komplex karyotyp, innebär dock väsentligt mindre chans att uppnå CR p g a primärt cytostatikarefraktär sjukdom. Cytogenetiken kan därför i vissa fall, speciellt vid äldre AML, vara vägledande vid exempelvis beslut om att avstå från ytterligare remissionssyftande cytostatikabehandling hos äldre patient som inte svarat på första kuren (se flödesschema för behandling av äldre AML, sid 27).

I klinisk rutin har, undantaget APL, cytogenetiken ännu inte någon direkt betydelse för val av läkemedel i leukemibehandlingen. I en relativt nära framtid är det dock sannolikt att cytomolekylärgenetiska fynd vid diagnos i vissa fall kommer att styra val av behandling ("targeted therapy") (34).

Lågriskcytogenetik (karyotyp)

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 promyelocytleukemi med t(15;17)(q22;q12) eller påvisat rearrangemang av *PML-RARA* samt karaktäristisk morfologi (35). En svårdiagnostiserad variantform utan hypergranulering förekommer.

I Sverige utgör APL $< 3\%$ av alla fall med vuxen-AML, men 25% av dem är under 40 år. APL har en speciell klinisk bild med DIC och betydande risk för tidig mortalitet (36). I ett aktuellt svenskt populationsbaserat material avled sålunda 31% inom 30 dagar från diagnos (Sören Lehmann, manuskript under utarbetande).

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 mycket god prognos (37). Se i övrigt separat dokument "APL-riktlinjer"; (www.sfhem/filarkiv).

AML med inv(16)(p13;q22) eller t(16;16)(p13;q22) eller påvisad CFBF/MYH11-fusion

Utgör 2-4% av all vuxen-AML (vanligare hos yngre AML). Ungefär 75% har morfologiskt AML M4Eo, dvs en myelomonocytär bild med benmärgseosinofili (38). Immunfenotypiskt ses vanligen ett aberrant CD2-uttryck. Patienterna har ofta högt blastantal i blodet med risk för hyperleukocytosyndrom, men trots detta relativt god prognos med hög andel långtidsöverlevande efter enbart kemoterapi. Vare sig graden av leukocytos vid diagnos eller förekomst av andra, sekundära kromosomavvikelser försämrar prognosen.

Mutation i *KIT*-genen ses i cirka en ¼ av alla fall med inv(16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22). Förekomst av sådan mutation, åtminstone om den innebär en punktmutation i kodon 816 (exon 17), är sannolikt förknippad med sämre prognos (39).

Patienter med inv(16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22) och samtidig mutation av kodon 816 i KIT-genen bör därför inte handläggas som lågrisk.

AML med t(8;21)(q22;q22) eller påvisad RUNX1-RUNX1T1-fusion (tidigare AML1/ETO)

Utgör < 3% av vuxen-AML i Sverige (vanligare hos yngre AML) och har en karakteristisk benmärgsbild med M2-morfologi, Auerstavar, dysplastiska neutrofiler, ibland eosinofili samt speciellt blastutseende med monocytoida kärnor. Inte sällas ses myelosarkom framför allt epiduralt och periorbitalt. Oftast förekommer aberrant CD19-positivitet. Ibland ses aberrant CD56-uttryck, vilket sannolikt innebär sämre prognos (40). Oklart om leukocytos vid diagnos försämrar prognosen.

Mutation i *KIT*-genen ses i drygt en ¼ alla fall med t(8;21)(q22;q22). Förekomst av sådan mutation, åtminstone om den innebär en punktmutation i kodon 816 (exon 17), är förknippad med sämre prognos (41-43).

Patienter med t(8;21)(q22;q22) och samtidig mutation av kodon 816 i KIT-genen bör därför inte handläggas som lågrisk.

AML med normal karyotyp

Utgör cirka 45% av alla fall med AML hos vuxna och är en prognostisk heterogen grupp. Flera studier sista åren visar att man med genom molekyलगenetiskt analys m a p på *FLT3*-ITD samt *NPM1*- och *CEBPA*-mutation kan särskilja en grupp patienter med normalkaryotyp-AML som har en prognos jämförbar med den vid klassisk lågrisk-cytogenetik (mer utförligt – se nedan) (44, 45).

AML-patienter med normal karyotyp och samtidigt NPM1pos-FLT3-ITDneg eller CEBPApos ska sålunda betraktas som som lågrisk.

Högrisk-cytogenetik (karyotyp)

AML med inv(3)(q21;q26.2) eller t(3;3)(q21q26.2); RPN1-EVI1

Gruppen utgör någon procent av all vuxen-AML. Patienterna har vanligen trilineär dysplasi samt M0-morfologi, men myelomonocytär och megakaryoblastisk bild förekommer. Ofta ses normalt TPK eller trombocytos vid diagnos, ibland mjältförstoring. Sjukdomen är ofta cytostatikaresistent och har en utomordentligt dålig prognos (46) med låg andel CR benägenhet för tidiga recidiv (47). I motsats till tidigare uppfattning är det uppenbart att långtidsöverlevnad efter allo-SCT är möjlig för åtminstone en minoritet av fallen (48).

AML med t(6;9)(p22;q34); DEK-NUP214

Ofta dysplastisk märg med inslag av basofili (49). Vanligen *FLT3*-ITDpos.

AML med t(v:11)(v;q23)

Ett 50-tal olika partners till *MLL* (11q23) är beskrivna. Cirka en 1/3 av translokationerna kan inte detekteras med konventionell karyotypering utan kräver FISH eller molekylärgenetiska tekniker. Monocytär eller myelomonocytär morfologi är regel.

Translokationer involverande *MLL*-genen har generellt sett dålig prognos. Undantag är t(9;11)(p22;q23), vilken räknas som intermediärrisk (32). Nyligen har också rapporterats att barn med AML som har t(1;11)(q21;q23) har god prognos, men om detta även gäller vuxna är för närvarande okänt (50).

AML med del(5q) eller -5

Som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser (31). Ingen specifik morfologisk bild. Vanligare vid föregående MDS.

AML med -7

Som enda avvikelse eller tillsammans med andra sådana. (31). Ingen specifik morfologisk bild. Vanligare vid föregående MDS.

AML med abnl(17p)

AML med abnl(17p) förekommer hos 5-7% av alla fall med nyupptäckt AML, är förenad med mutation av *TP53*-genen och ofta men inte alltid med komplex karyotyp. I såväl svensk (n = 387) (51) som tysk (n = 2 272) studie (52) har visats att denna grupp patienter har utomordentligt dålig prognos. I den tyska studien visades även att abnl(17p) är en *oberoende* prognostisk faktor.

AML med komplex karyotyp

Definieras här som tre eller fler avvikelser där en tvåvägstranslokation räknas som 1 avvikelse. Utgör cirka 10% av all vuxen-AML och är överrepresenterad vid AML sekundär till mutagen behandling samt vid föregående MDS (53). Morfologi varierar, men dysplastiska drag inklusive trilinjär dysplasi är vanligt.

I ett nyligen publicerat arbete från HOVON-gruppen visas att bortfall av en autosomal kromosom, *oavsett vilken*, tycks vara förknippat med dålig prognos (54). Författarna lanserar begreppet "**monosomal karyotyp**" innebärande bortfall av två eller fler kromosomer alternativt bortfall av en kromosom förenat med minst en strukturell avvikelse. Patienter med monosomal karyotyp har en mycket dålig prognos fullt jämförbar med den vid komplex karyotyp. Konfirmerande studie(r) torde krävas innan begreppet införlivas i klinisk rutin.

Cytogenetiska avvikelser av oklar valör

Ett antal kromosomavvikelser har oklar betydelse som oberoende prognostisk riskfaktor, Dessa patienter hänförs till intermediärrisk-gruppen. Värdering av patienter med denna typ av avvikelser får ske från fall till fall och gärna efter samråd med klinisk och genetisk expertis.

Det finns ett flertal exempel på sällsynta kliniskt-genetiska entiteter som högst sannolikt är förknippade med dålig prognos, men där patientmaterialen är för små för att tillåta säkra slut-

satser. Exempel på detta är t(8;16)(p11;p13) (förknippat med M5 och hemofagocytos) och t(3;21)(q26;q22) (associerat med sekundär AML). Ett specialfall är t(9;22)(q34;q11.2), d v s "Philadelphiapositiv AML", som är en mycket ovanlig entitet, ofta förknippad med bifenotypisk sjukdom och svår att avgränsa från KML i blastskov (55).

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*, vilket medför ett konstitutivt påslag av tyrosinfosorylering ledande till leukemitillväxt (56). *FLT3*-ITD är vanligast förekommande vid AML med normal karyotyp, högt blastantal i blodet, t(6;9)(p22;q34) samt vid APL. Andelen CR motsvarar sannolikt den hos patienter utan *FLT3*-ITD. I synnerhet hos yngre patienter är *FLT3*-ITDpos AML (non-APL) associerat till hög recidivrisk och försämrade långtidsöverlevnad (45, 57, 58). Flera studier talar för att den försämrade prognosen för *FLT3*-ITDpos patienter framför allt gäller de som samtidigt är *NPM1*neg (59).

Data från en nylig MRC-publication (n = 1 425), ännu inte konfirmerat av andra studier, talar för att andelen *FLT3*-ITDpos alleler har prognostisk betydelse (59). Sålunda hade patienter med hög (> 50%) kvot *FLT3*-ITD/*FLT3*wt en klart sämre prognos jämfört med dem med lägre sådan. Noterbart är dock att även de med låg kvot *FLT3*-ITD/*FLT3*wt hade en sämre prognos jämfört med *FLT3*-ITDneg patienter. Tidigare observationer att storleken av det muterade segmentet korrelerar till hög återfallsrisk kunde inte bekräftas i denna studie.

En annan typ av molekylär avvikelse i *FLT3*, aktiverande punktmutationer i en av tyrosinkinasdomänerna (ATKD), förekommer hos cirka 7% av vuxen-AML. Prognostisk betydelse är dock oklar med studier talande för såväl sämre, oförändrad som bättre prognos (60, 61).

Det har tidigare angivits att riskadapterad behandling med allo-SCT inte kan förändra utsikterna för AML-patienten med *FLT3*-ITD (62). Data från senare tyska studier talar dock för att denna patientgrupp är betjänta av allo-SCT (58, 63).

Flera mer eller mindre specifika *FLT3*-inhibitorer är för närvarande i klinisk prövning, varav en i fas III (PKC412). Inga definitiva resultat föreligger varför dessa preparat ännu inte har någon plats i klinisk rutin (64).

NPM1

Nucleofosmingenen kodar för ett protein som är involverat i flera funktioner, t ex transport av ribosomkomponenter. *NPM1* interagerar med bl a *TP53* och kontrollerar därmed cellproliferation och apoptos. Överuttryck av *NPM1* är associerat med cellproliferation. Uttrycket hos celler i benmärgen minskar med ökad mognadsgrad (65-67).

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 (68). Förutsatt *FLT3*-negativitet ses en högre andel kompletta remissioner, samt en överlevnad motsvarande den vid "lågrikkromosomer" (69, 70). Gruppen *NPM1*pos/*FLT3*-ITDneg patienter förefaller inte tjäna på allo-SCT (58).

CEBPA

CEBPA kodar för en transkriptionsfaktor av stor betydelse för differentiering av neutropoesen. Mutation i *CEBPA*-genen ses hos 10-15% av alla patienter med normal-karyotyp-

AML, samt nästan hälften av de med 9q-deletion. Mutationen är vanligare vid M1/M2-morfologi (71). Patienter med *CEBPA*-positiv AML har i flera studier visat sig ha en relativt god prognos, åtminstone i frånvaro av *FLT3*-ITD (72). *CEBPA*-positiva patienter ska därför hänföras till lågriskgruppen och förefaller inte tjäna på allo-SCT i CR1 (58, 73).

Flertalet patienter med muterad *CEBPA* har i själva verket två samtidiga (vanligen biallela) mutationer ("dubbel-muterade"). Data från en aktuell publikation med relativt begränsat antal patienter talar för att den relativt goda prognosen vid *CEBPA*-positiv AML gäller endast de med mutation i båda allelerna (74).

KIT

KIT är en tyrosinkinaserceptor av stor betydelse för proliferation av normala hematopoetiska progenitorer (75). Hos flertalet AML-patienter uttrycker leukemicellerna *KIT*. Mutationer av *KIT* är vanligt (cirka 25%) vid CBF-AML (inv(16), t(8;21)), men sällsynt vid övriga AML-subtyper. Det finns flera olika varianter av *KIT*-mutation med sinsemellan olika biologisk eller klinisk betydelse. Vid t(8;21)(q22;q22) och sannolikt även inv(16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22), korrelerar förekomst av *KIT*-mutation, speciellt mutation av kodon 816 (exon 17), till försämrad överlevnad (39, 41). För närvarande pågår intressanta studier med tyrosinkinashämmare (dasatinib) vid *KIT*-muterad AML (76).

Andra molekyलगenetiska markörer

Det finns många exempel på molekyलगenetiska avvikelser med möjligt men ännu inte klart visat värde som *oberoende* (negativ) prognosfaktor vid AML. Exempel på sådana är partiell duplikation i *MLL*-genen (*MLL*-PTD; cirka 8% av normalkaryotyp-AML) och mutation av *WT1*-genen (10% av normal-karyotyp-AML) (28, 58, 77-80).

Andra leukemirelaterade prognosfaktorer

Vid sidan av de cytogenetiskt och molekyलगenetiskt 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 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 be-lagd negativ prognostisk faktor (81).
- *Terapirelaterad AML*, d v s AML med "sjukhistoria innefattande mutagen exposition såsom cytostatika- och/eller strålbehandling för annan sjukdom än AML" (22). Flertalet av dessa patienter har cytogenetiska avvikelser vars typ är avgörande för prognosen (82). Vissa studier talar dock för att patienter med terapirelaterad AML har en sämre prognos jämfört med dem med *de novo* AML och samma cytogenetiska avvikelse (83, 84).
- *Hyperleukocytos*. Hög antal blaster i blodet (LPK > 100 x 10⁹/L) är på g a leukostas förenat med hög tidig morbiditet samt mortalitet och kräver därför rask handläggning (se sidan 31) (85, 86). Det finns dock otillräckligt stöd för den traditionella uppfattningen att hyperleukocytos i sig skulle vara en högriskfaktor för recidiv (3, 87).
- *Extramedullär leukemi*. CNS-leukemi förekommer hos 0,5-2% av alla nydiagnostiserade AML. Det kliniska intrycket att förekomst av leukemi (AML) i CNS eller andra extramedullära lokaler utgör negativa prognosfaktorer har inte säkert kunnat beläggas med resultat från aktuella studier (88, 89).

- *Trilinjär dysplasi*. Begreppet trilinjär/multilinjär dysplasi är svårt att exakt definiera eller standardisera. Äldre undersökningar har visat en negativ prognostisk betydelse av detta fynd (90), men andra studier har inte kunnat bekräfta detta när cytogenetiska fynd inbegripits i analysen (91). AML med multilinjär dysplasi hänförs i den nya WHO-klassifikationen till kategorin "AML with myelodysplasia related changes".
- *Flödescytometriska antigenuttryck*. Som oberoende prognosfaktor har uttryck av vissa antigen en oklar roll, eftersom det finns en uttalad samvariation med cytogenetisk riskgruppning (92). Däremot kan immunfenotypiska fynd inom en cytogenetisk subgrupp ge viss prognostisk information, t ex CD56-positivitet vid AML med t(8;21)(q22;q22) (40).

Responsrelaterade prognosfaktorer inklusive MRD

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

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

Relativt nyligen publicerade studier visar att det *tidiga* terapisvaret, uttryckt som antal blaster vid benmärgsutvärdering cirka en vecka efter första induktionskuren ("blastclearance"), är en oberoende prognostisk faktor, åtminstone hos patienter med intermediär- eller högriskcytogenetik. Den tyska AML-gruppen (AMLCG) har sålunda visat att förekomst av blaster ($\geq 10\%$) cirka en vecka efter avslutad kemoterapi innebär sämre remissionsfrekvens, relapsfri överlevnad samt total överlevnad, oberoende av ålder, cytogenetik och LD (23). Skillnaderna var mest markanta i gruppen med intermediärrisk-cytogenetik (CR 58% vs 83%, medianöverlevnad 12 vs 26 månader) (93) och gällde såväl efter behandling med dubbel induktion med TAD-HAM som med HAM-HAM. Liknande resultat har rapporterats från de pediatrika AML-BFM93 och 98-studierna (94) (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 (92).

MRD-analys efter sista konsolideringsbehandlingen har ett prognostiskt värde och kan i vissa fall ge vägledning vid beslut om allo-SCT

Hos ca 90% av alla AML-patienter kan man med hjälp av flödescytometri vid diagnos identifiera en immunfenotyp som sedan kan användas för MRD-uppföljning. Påvisande av kvarvarande leukemiceller med flödescytometri, trots att patienten definitionsmässigt är i komplett remission, är en riskfaktor för återfall (95). MRD påvisat efter avslutad konsolideringsfas har sannolikt större prognostisk betydelse jämfört med MRD efter induktionsbehandling (96, 97).

Om man följer MRD finns det dock anledning att mäta både vid remission och efter sista konsolidering. Detta dels p g a att kinetiken ger ytterligare prognostisk information (96), dels för att patologens bedömning av MRD-förekomst underlättas om det finns prov såväl efter induktion som efter konsolidering. I litteraturen anges olika "cutoff"-nivåer för vad som räknas som MRD-positivitet respektive -negativitet. Sensitiviteten varierar dock beroende på immunfenotyp och det har visat sig att olika laboratorier kan skatta nivåerna något olika. Därför rekommenderas att MRD anges som positiv om det är mätbart och negativt om det inte är mätbart (muntlig kommunikation, professor Anna Porwit, Karolinska-Solna).

Det finns data som talar för att allo-SCT kan minska recidivrisken hos patienter med förekomst av MRD efter konsolideringsbehandling (98, 99), men detta har ännu inte bekräftats av större studier.

Rekommendation	Rutinmässig MRD analys med flödescytometri kan ännu inte rekommenderas inom ramen för dessa riktlinjer. Hos patienter som utifrån cytogenetik och molekulärgenetik klassats som intermediärrisk och där allo-SCT övervägs, kan förekomst eller frånvaro av MRD efter konsolideringsbehandlingar användas som en del av beslutsunderlaget inför eventuell allo-SCT.
----------------	--

MRD-uppföljning med hjälp av leukemispecifika molekulära markörer är ett område i starkt utveckling. Exempel på sådana metoder är RQ-PCR för 15;17 (*PML-RAR*), 8;21 (*RUNX1-RUNX1T1*) och inv16 (*CBFB-MYH11*) samt *WT1* (100, 101). Med undantag av RQ-PCR för 15;17 (*PML-RAR*) vid APL är dessa och andra molekulära MRD-analysers betydelse i klinisk rutin ännu oklar.

Cytostatikabehandling av AML

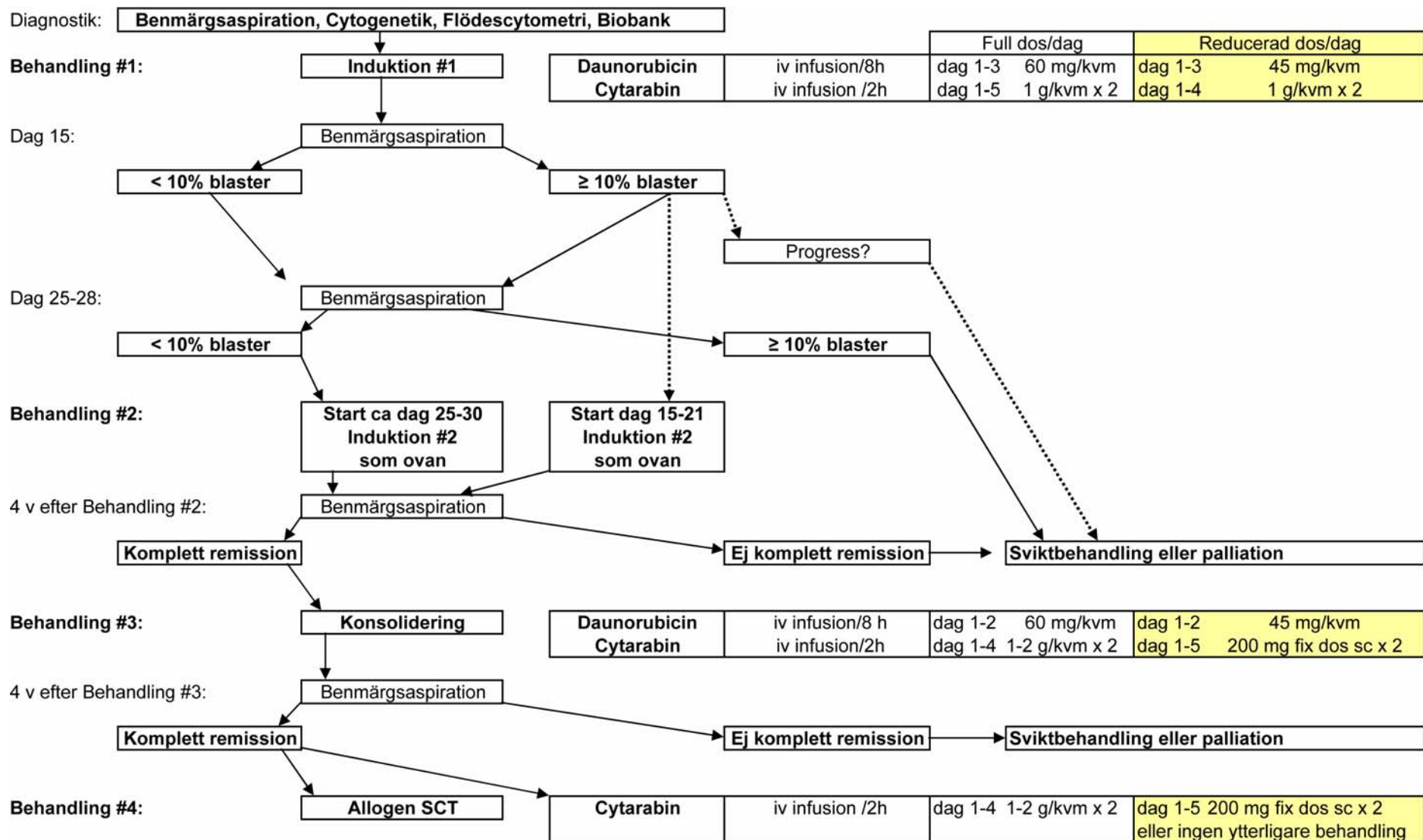
Nedanstående kapitel behandlar alla typer av vuxen-AML med undantag av APL (se separat dokument "APL-riktlinjer" på www.sfhem.se/filarkiv). Vad gäller AML efter föregående MDS – se även Nordiska MDS-gruppens studieprotokoll (www.nordicmds.org). För en översikt av rekommenderad behandling – se flödesschema på sid 18. Särskilt flödesschema för behandling av äldre patienter med AML – se sid 27.

Sammanfattande rekommendationer

Rekommendation	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).
Rekommendation	Endast en mycket liten andel av patienterna över 80 år har nytta av kombinationskemoterapi varför dessa bör behandlas palliativt (Evidensnivå III).
Rekommendation	Induktionsbehandling bör startas utan onödigt dröjsmål (Evidensnivå IIa).
Rekommendation	Rutinmässig dosreduktion vid induktionsbehandling till äldre bör undvikas (Evidensnivå IV).
Rekommendation	Benmärgsaspiration dag 15 under induktionsbehandling kan ge värdefull prognostisk tilläggsinformation och bör därför utföras hos patienter som behandlas med kurativ intention (Evidensnivå Iia).
Rekommendation	Hos yngre patienter i relativt gott allmäntillstånd och $\geq 10\%$ blaster i BM dag 15, kan övervägas att ge ytterligare en induktionskur utan att invänta mörgregeneration (Evidensnivå IIb).

Rekommendation	Hos yngre patienter som inte uppnår CR efter två induktionsbehandlingar bör man växla till annan cytostatikaregim (Evidensnivå IV).
Rekommendation	För äldre patienter, i synnerhet de med högriskcytogenetik, som inte uppnår komplett eller nära komplett remission på en kur med kombinationskemoterapi, bör man i regel övergå till palliativ behandling (Evidensnivå IV).
Rekommendation	Hos äldre som efter induktionsbehandling uppnått CR1 bör antalet konsolideringar anpassas med hänsyn till komorbiditet, PS och toxicitet av tidigare kurer (Evidensnivå IV).
Rekommendation	Förlängd infusionstid (≥ 6 timmar) av antracykliner reducerar risken för hjärttoxicitet och kan därför rekommenderas (Evidensnivå Ia).
Rekommendation	Högdos cytarabin bör undvikas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion p g a ökad risk för neurotoxiska biverkningar, främst cerebellopati (Evidensnivå III).

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.

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 32-35), 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. 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 extrahematologisk toxicitet (102). 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 (1, 4).

Induktionsbehandling bör i flertalet fall 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 cytokiner alternativt placebo (103).

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 (104). De cytostatikadoser vårdprogrammet rekommenderar förefaller tolereras relativt väl även av äldre (105). Vi rekommenderar därför inte rutinemässig dosreduktion av de inledande cytostatikakurerna hos äldre patienter som genomgår remissionssyftande behandling.

Behandling med höga doser cytarabin kan dock ge allvarlig cerebellär toxicitet, speciellt hos äldre patienter samt hos de med nedsatt njurfunktion (106). Riktlinjerna anger därför olika alternativ till dosering av cytarabin (sid 22) för anpassning till patienter med olika funktionsstatus, njurfunktion samt toxicitet under tidigare cytostatikakurer. Speciella överväganden vad gäller äldre patienter med AML – se sid 25.

Tidig dubbel-induktion till högriskpatienter?

”Tidig dubbelinduktion” innebär att redan dag 15-21, utan att invänta benmärgens återhämtning, återstarta kemoterapi hos patienter som inte har svår icke-hematologisk toxicitet av föregående behandling (107-109).

Denna strategi har länge tillämpats av bl a SWOG samt av den tyska AML-gruppen (AMLCG), främst på patienter med hög andel blaster ($\geq 10\%$) vid tidig responsevaluering (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 $\geq 10\%$) (109). Tidig dubbelinduktion 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 (110).

Trots ovanstående lovande resultat får strategin med tidigt upprepad induktionskur ännu anses vara otillräckligt utvärderad i kontrollerade studier och kan därför inte anbefallas mer generellt. Vid en genomgång hösten 2006 av de svenska patienter som fått tidig dubbelinduktion 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.

Rekommendation	Överväg, hos yngre patienter i relativt gott allmäntillstånd och $\geq 10\%$ blaster i BM dag 15, tidig uppreping av induktionskuren under ap-lasifasen (dag 15-21), i synnerhet vid fall av intermediär-/högrisk-cytogenetik. 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 dubbelinduktion (enligt ovan) är det angeläget att toxicitet dokumenteras noga (OBS särskilt formulär i AML-registret; www.incanet.se).
----------------	---

Rekommendation	Överväg omedelbart byte av cytostatikaregim för den mycket begränsade gruppen av patienter som har stationär eller ökande LPK med blaster dag 15, liksom hos dem som aldrig blivit leukopena (LPK $> 1,0+ \times 10^9/L$) efter kur 1.
----------------	---

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 (103) eller vid metaanalyser (111) 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 (112). I två nyligen publicerade randomiserade studier gav induktion med daunorubicin 90 mg/m² (kombinerat med standarddos cytarabin) högre andel CR jämfört med 45 mg/m² (113, 114).

Hög kumulativ dos antracyclin ökar risken för hjärttoxicitet, ofta irreversibel och med dödlig utgång. Risken ökar även med stigande ålder. Med våra dosrekommendationer, innefattande daunorubicin 60 mg/m² dag 1-3 i induktionen, kommer vi i många fall nära den maximalt accepterade kumulativa dosen, vilket innebär att marginalerna vid framtida leukemiåterfall är begränsat.

Redan under 1980-talet kunde man i studier på möss och såväl barn som vuxna cancerpatienter, främst med doxorubicin, visa att längre infusionstid av antracykliner, vilket ger lägre toppar i serumkoncentrationen, medför minskad hjärttoxicitet jämfört med bolusinjektion (115-119). Inga tecken till försämrad antitumoral effekt 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 antracycliner reducerar risken för klinisk hjärtsvikt och subklinisk hjärt-skada utan att ge sämre terapieffekt (120).

Rekommendation

Ge därför antracycliner som långtidsinfusion. I flödesschemat anges 8 timmars infusion som ett av praktiska skäl tilltalande alternativ.

Cytarabin

Cytarabin (ara-C) i doser kring 100-200 mg/m²/dygn i 5-10 dagar har varit standardbehandling vid AML sedan 30 år. På 1980-talet introducerades konsolideringar med cytarabin i dosen 3 g/m². Kontrollerade studier har visat att denna dos i *konsolideringen* medför förbättrad överlevnad jämfört med 100 mg/m² och 400 mg/m² (121). Högdos cytarabin har även givits i den initiala behandlingen (122), men har här medfört högre tidig mortalitet som reducerat vinsten med förlängd remissionsduration (123). I en meta-analys, publicerad som abstrakt, visades att högdos cytarabin i induktionsbehandlingen gav en bättre 4-årsöverlevnad men inte bättre remissionsfrekvens eller medianöverlevnad (111). Vår strategi innebär användande av intermediär högdos cytarabin 1 g/m² i induktionen, utifrån erfarenheten att detta kan ge snabbt insättande remission utan ökad toxicitet (se nedan) (105).

Cytarabin är en prodrug som behöver aktiveras i leukemiceller för effekt. Svensk-amerikanska farmakokinetiska studier har visat att maximal mättnad av aktiva cytarabinmetaboliter i humana leukemiceller *in vivo* uppnås vid en koncentration av cirka 500 mg/m²/timme (124), och utifrån dessa data har vi i Sverige i stor utsträckning använt cytarabin i dosen 1 g/kvm/2 timmar var 12:e timme. 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 (105). Nämnada 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 (105).

Vid konsolidering rekommenderar vi, likaledes utifrån svenska erfarenheter, dosen 2 g/m² till flertalet patienter. Ålder, kumulativ dos, tidigare CNS-sjukdom och - framför allt - nedsatt

njurfunktion är oberoende riskfaktorer för CNS-toxicitet, speciellt cerebellopati, vid behandling med högre doser cytarabin (106, 125). Hos äldre är det därför rimligt att fortsätta cytarabinbehandlingen i dosen 1 g/m²/2h även i de fall induktionen har skett med fulldoserad regim, då det föreligger ökad risk för CNS-toxicitet med 2 jämfört med 1 g/m², och skillnaden i effekt mellan dessa doser aldrig har värderats.

Hos patienter med väsentligt nedsatt njurfunktion bör doser högre än 1g/m²/2h undvikas (126).

Hos äldre patient som uppnått CR med fulldoserad induktion, men som haft betydande toxicitet och inte återhämtat sig från denna, övervägs konsolidering med cytarabin i standarddos (se sid 24). Cytarabin i standarddos har av farmakokinetiska skäl betydligt bättre effekt när det ges som långtidsinfusion alternativt subkutan injektion, jämfört med som intravenös injektion. Intravenös bolusinjektion bör därför inte användas.

Hos patient som utvecklar cerebellopati i samband med hög dos cytarabin ska cytarabin i pågående kur avbrytas. Patienten ska inte reexponeras för högdos cytarabin i kommande behandlingar (126).

Angående högdos cytarabin vid CNS-leukemi – se sid 25.

Andra cytostatika

Amsakrin hämmar DNA-syntesen och har kliniska effekter som liknar antracyklinernas. Amsakrin har ingen myokardskadande effekt, men kan ge arytmier, 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).

Tillägg 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 extrahematologisk toxicitet utan förbättrad antileukemisk effekt jämfört med högdos cytarabin (127). Etoposid givet med standarddos cytarabin och idarubicin (ICE) gav mer mucositet jämfört med kombinationen fludarabin, högdos cytarabin och idarubicin (FLAI) (128).

Fludarabin har använts tillsammans med såväl cytarabin som andra läkemedel i sviktbehandling av AML, översikt i (129), 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 fludarabintillägg (130). I en fransk studie gav tillägg av fludarabin till standarddos cytarabin och antracyklin inget mervärde (131). Estey rapporterade sämre effekt av FA jämfört med idarubicin och cytarabin i registerstudier (132).

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 några patientgrupper (133).

Clofarabin (Evoltra[®]) är en andra generationens nukleosidanalogue, som är registrerad på indikation "tredje linjens behandling av ALL", och som även har en effekt vid AML-återfall (134). Preliminära resultat talar för att preparatet har bättre effekt jämfört med lågdos cytarabin vid primärbehandling av AML med högriskcytogenetik, men jämförelser med standardcytostatika typ DA saknas. Den än så länge begränsade erfarenheten av clofarabin vid AML gör dock att preparatet i nuläget bör användas endast inom ramen för kliniska studier.

Azacytidin (Vidaza®). Se avsnittet om icke-remissionssyftande behandling (sid 28).

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) är för närvarande registrerat i USA för indikationen "singlebehandling av AML-recidiv hos äldre som inte bedöms tåla sedvanlig remissionssyftande kemoterapi". I Sverige är idag GO tillgängligt endast på licens. GO 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 var-efter toxinet frigörs och förorsakar DNA-dubbelsträngsbrott, med celledöd som följd (135).

Vid behandling av relaps med GO har remission uppnåtts hos cirka 30% (136). Biverkningsmässigt ses neutro- och trombocytopeni jämförbar med vad som ses efter induktionsbehandling med kemoterapi medan mucositet är relativt ovanligt. Risk för allvarlig leverbiverkan finns men är liten om samtidig behandling med andra levertoxiska substanser (t ex tioguanin, paracetamol) undviks (137).

SWOG:s amerikansk-kanadensisk-svenska fas III studie av GO som tillägg till DA vid induktionsbehandling av *de novo* AML bröts i förtid september 2009 då interimanalys inte kunde visa någon fördel för experimentarmen (138).

Lämpliga sviktregimer

Ovan nämnda randomiserade studier visar resultat för större populationer av AML-patienter. Det är inte uteslutet att ovan nämnda 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 (139), FA-Ida (140) och HAM (141), se sid 24.

Rekommenderade cytostatikakurer

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

Remissionsinduktion

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

Konsolidering

Behandling nr 4 (cytarabin)			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	2 g/m ² x 2 alt 1 g/m ² x 2	iv infusion 2 h	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 x 1	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	100 mg/m ² x 1	iv infusion 20-24 h	1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	110 mg/m ² x 1	iv infusion 1 h	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 x 1	iv infusion 30 min	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	2 g/m ² x 1	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4, 5
Idarubicin	10 mg/m ² x 1	iv infusion 1 h	1, 2, 3

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

Cytostatikakurer i de fall dosreduktion anses indicerat redan från terapistart

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

Remissionsinduktion

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

Konsolidering

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

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 bör man välja 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, bifentypisk AML, högt LPK vid diagnos) samt vid recidiv (15, 142). Symtom eller 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 **klinisk CNS-leukemi** utformas individuellt. I litteraturen finns belägg för god effekt av högdos ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) cytarabin kombinerat med intratekalt metotrexat alt cytarabin (143).

Om liquorcytologi visat otvetydig förekomst av blaster, men kliniska eller neuroradiologiska fynd saknas, bedöms **subklinisk CNS-leukemi** föreligga. I sådana fall kan ges metotrexat (10 mg/kvm; max 15 mg) eller cytarabin (40-50 mg) intratekalt en gång i veckan tills liquor är fri och därefter ytterligare 3-4 gånger. Ett ytterligare alternativ vid intratekal behandling är liposomalt cytarabine 50 mg varannan vecka (kombineras med dexametason p.o. för att undvika arachnoidit) i cirka sex cykler (126).

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-registret (www.incanet.se). Sjukdomen är sällsynt och såväl klinisk presentation, förlopp som prognos är mycket varierande. Vanligaste lokaler är hud, bröstkörtel, testis samt mag-tarmkanalen.

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

Prognosen vid myelosarkom har tidigare ansetts vara dålig, men med kemoterapi kan minst lika goda resultat uppnås som för de novo AML (89). Preliminära data talar för att allo-SCT är indicerad, åtminstone hos patienter med generaliserad sjukdom och utan lågrisk-cytogenetik (89, 144).

Behandling av AML hos äldre

Bakgrund

Incidensen AML ökar med stigande ålder. Två tredjedelar av alla patienterna är över 60 år och medianåldern för insjuknande 71 år (145). Resultaten vid behandling av äldre patienter med AML är betydligt sämre än hos yngre (se nedan). Detta beror på flera faktorer bl a högre andel patienter med högriskcytogenetik såsom komplexa karyotyper samt strukturella förändringar eller bortfall av kromosomerna 5 och 7. Omvänt är s k lågrisk-cytogenetik (se sid 10) ovanligt hos äldre patienter (10, 32). AML hos äldre har oftare föregående MDS och generellt en annan och mer behandlingsresistent biologi inkluderande relativt frekvent förekomst av multidrogeresistens (146, 147).

Till ovanstående kommer en ökad högre behandlingsassocierad morbiditet och mortalitet, där sistnämnda uppgår till cirka 15% hos de patienter i 70-årsåldern som genomgår cytostatika-behandling i remissionsinducerande syfte (148, 149).

Totalt ger dessa faktorer en remissionsfrekvens på cirka 50% och i internationella material en långtidsöverlevnad på cirka 10% eller lägre hos denna patientkategori, vilket ska jämföras med 70-90% CR rate respektive 50% långtidsöverlevnad hos yngre med AML (103, 145, 148-150). Svenska leukemiregisterdata visar att 3-årsöverlevnad för åldern 65-69 är ca 16%, 70-74 10%, 75-79 7% och + 80 närmare 0%.

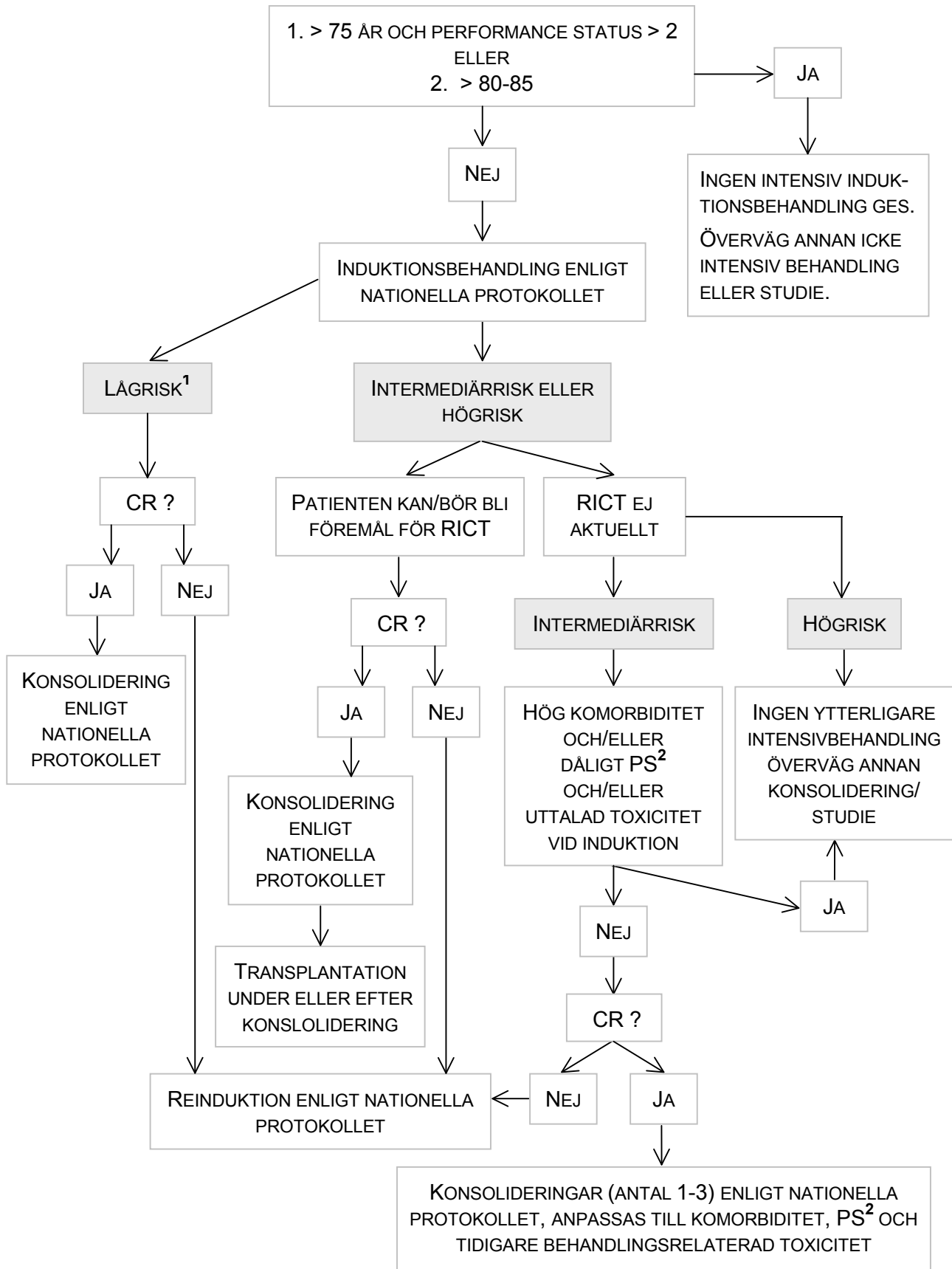
Att bedöma inför induktionsbehandling

Följande faktorer ska beaktas när man väljer induktionsbehandling hos äldre patienter (OBS ej rankade utifrån relevans).

1	Absolut ålder (en 65-åring skiljer sig från en 85-åring).
2	Performance status (PS) är ofta avgörande för hur patienten kommer att kunna klara av en mer intensiv behandling. Notera dock att nedsatt PS kan sammanhänga med själva leukemisjukdomen, inklusive infektioner och grav anemi, och därmed vara reversibelt.
3	"Komorbiditet", speciellt klart nedsatt lung-, njur- eller leverfunktion, innebär stor risk för behandlingsrelaterad mortalitet.
4	Sjukdomskaraktäristika. Patienter med "goda kromosomer" kan förväntas kunna bli långtidsöverlevare (större botchans) och man bör då om möjligt eftersträva en mer intensiv behandling.
5	Patientens egen inställning.
6	Möjlighet att inkludera i klinisk studie.

Grundregeln är att äldre patienter < 80 år och med gott PS bör erbjudas remissionsinducerande cytostatikabehandling. Hos dem som inte uppnår komplett eller mycket god partiell remission på en kur bör dock man i regel växla över till palliativ terapi. Det finns hos äldre patienter med AML ibland goda skäl att reducera antalet konsolideringar eller t o m avstå helt från sådana. Riktlinjer för dessa typer av terapibeslut – se flödesschema på sid 27.

Behandling av AML hos äldre, > 65 år (ej APL)



¹t(8;21), inv(16), NPM1+FLT3/ITD-, CEBPA+FLT3/ITD-; ² Performance status

Icke-remissionssyftande behandling

Patienter som inte bedöms vara aktuella för behandling syftande till långvarig remission bör erbjudas palliativ terapi där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård, i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Dessa mål nås i regel bäst med en kombination av god understödjande behandling samt lågintensiv kemoterapi för att kontrollera leukemiproliferation. Hos vissa patienter med lågproliferativ AML (leukopeni, inga proliferativa symtom) kan dock ibland "enbart" understödjande behandling vara den klokaste strategin.

I Sverige vanligen använda palliativa regimer är **lågdos cytarabin (LDAC)** s.c. och **hydroxyurea** men erfarenhet finns även av exempelvis tioguanin och etoposid.

Det finns mycket få randomiserade studier i denna patientgrupp och därför kan ingen behandlingsregim ännu sägas vara "golden standard". I en av de större genomförda studierna (MRC AML 14) visades att LDAC (cytarabin 20 mg x 2 s.c. i 10 dagar, ev upprepat var 4:e- 6:e vecka) gav signifikant bättre överlevnad än hydroxyurea. Ingen ökad toxicitet sågs i LDAC-armen. Överlevnadsvinsten var kopplad till en högre frekvens CR i LDAC-gruppen (18% vs 1%). Inga remissioner och ingen fördel med LDAC sågs dock hos patienter med ogynnsam cytogenetik (Burnett et al, Cancer 2007). I de brittiska behandlingsriktlinjerna förordas därför LDAC vid palliativ cytostatikabehandling av AML och LDAC utgör kontrollarm i MRC:s pågående/planerade studier av experimentell terapi i denna patientgrupp.

Nya/kommande behandlingsmöjligheter

Azacitidin (Vidaza[®]) är registrerat för behandling av MDS klassificerat som IPSS-2 eller högrisk, CMML med 10-29% blaster (utan myeloproliferativ sjukdom), samt vid AML med 20-30% benmärgsblaster och multilinjär dysplasi. Preparatet utövar sin antineoplastiska verkan dels genom hypometylering av DNA dels genom hämning av DNA/RNA/proteinsyntes. I en öppen randomiserad Fas III studie (n = 358) vid avancerad MDS, inkluderande fall med blaster 20-30% (formellt "AML"), jämfördes azacitidin 75 mg/kvm x 1 x VII dagar s.c givet var fjärde vecka (median 9 cykler) med "conventional care regimen" (CCR) enligt klinikerens val (endast understödjande behandling, LDAC eller DA). I azacitidin-gruppen sågs en signifikant bättre medianöverlevnad jämfört med CCR (24 vs 15 mån). Även en något högre CR-rate noterades (17 vs 8%), men få långvariga remissioner sågs. Endast 25 patienter ingick dock i DA-gruppen (151).

Sammanfattningsvis tycks azacitidin vara relativt väl tolererbart, åtminstone givet som första linjens terapi. Hos patienter med AML som inte är aktuella för kombinationskemoterapi kan läkemedlet vara ett alternativ till LDAC, speciellt vid fall av högriskcytogenetik. Vissa studier indikerar att patienter med monosomi 7 svarar bättre på azacitidin än på konventionell kemoterapi (152, 153).

Clofarabin (Evoltra[®]) prövas för närvarande i kliniska studier bl a hos äldre patienter med högrisk-AML. I väntan på mer definitiva resultat av dessa studier kan dock preparatet inte rekommenderas utanför klinisk prövning (se även sid 22).

Ett flertal andra preparat testas för närvarande i **kliniska studier**, men konklusiva resultat saknas ännu. Det är självfallet angeläget att, där så är möjligt, även patienter med icke-remissionssyftande AML-behandling inkluderas i sådana studier.

Underhållsbehandling med IL-2 + histamin (Ceplene[®])

Värdet av underhållsbehandling vid AML, inklusive immunoterapi, har tidigare inte kunnat visas (154).

Histamin dihydrochloride (Ceplene®) potentierar *in vitro* IL-2:s stimulerande effekt på NK-celler och T-lymfocyter. IL-2 + histamin har *in vitro*, i närvaro av NK-celler, en avdödande effekt på tumörceller, inklusive leukemiceller. År 1998-2000 genomfördes en stor Göteborgs-initierad internationell fas III studie där patienter med AML i CR randomiserades mellan underhållsbehandling (post konsolidering) med lågdos IL-2 + histamin och ingen underhållsbehandling. IL-2 (Proleukin®) och histamin (Ceplene®) gavs som subkutana injektioner två gånger dagligen i tio 21-dagars cykler under 18 månader. Totalt 320 patienter (medianålder 57 år) inkluderades varav huvuddelen i CR1 (stratifierat). Behandlingen tolererades väl och vid uppföljning tre år efter inklusion av sista patient sågs en signifikant bättre LFS i experimentarmen (155). Skillnaden var mest uttalad i patientgruppen med CR1, där LFS var 40% jämfört med 26% i kontrollarmen (156). Ingen signifikant skillnad i OS noterades. Vid långtidsuppföljning (> 6 år) kvarstod en signifikant skillnad i LFS till fördel för IL-2 + histamin (30 vs 22%) (157).

Ingen konfirmerande fas III studie har genomförts, men en fas IV studie ägnad att närmare undersöka effekten av IL-2 + histamin på MRD och T-cellsfunktion pågår (2009-2011) i Europa och med svenskt deltagande (se sid 3).

Baserat främst på ovan nämnda fas III studie godkändes Ceplene® våren 2009 av EMEA för underhållsbehandling (i kombination med IL-2) av patienter med AML i CR1 inte aktuella för allo-SCT. I Sverige är preparatet ännu inte prispförhandlat, men kan för närvarande erhållas via läkemedelsföretagets (EpiCept) ”named patient program”.

Mot bakgrund av ovanstående anser vi att eventuell underhållsbehandling med Ceplene® + Proleukin® i första hand bör ske inom ramen för ovan nämnda fas IV studie.

Handläggning av återfall

Diagnostik

Om behandlingsmålet är palliation (se nedan) och återfallet helt uppenbart (snabbt stigande LPK med tydlig blastökning) kan benmärgsdiagnostik vara överflödig. 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 mycket dålig långtidsprognos med kort medianöverlevnad och få patienter som botas (158). Gruppen är dock mycket heterogen och ett flertal faktorer har prognostisk betydelse (159). Följande är särskilt viktiga för handläggningen (160) (ej rangordnade)

1	Föregående remissions längd
2	Möjlighet att konsolidera med SCT
3	Patientens aktuella status (PS, komorbiditet)
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 (161). 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.

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 33). För patienter med lågrisk-cytogenetik och långsam progressionstakt kan auto-SCT i CR2 utgöra ett alternativ (162).

För patienter med **kort remissionsduration**, liksom dem med högrisk-cytogenetik eller väsentlig komorbiditet, är det i de flesta fall rimligt att primärt överväga **palliativ terapi** (se sid 28). Bedömningen är även avhängig möjligheten att konsolidera en eventuellt förnyad remission med allo-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 har en donator stärks argumenten för induktionsbehandling. Har en sådan patient passande stamcellsgivare 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 i många fall vara rimligt att avstå sökning ifall den första remissionen varat ≤ 3 månader, om återfallet uppvisade snabb progression eller förekomst av andra ogynnsamma riskfaktorer.

Understödjande behandling

Intensiv cytotostatikaterapi vid AML är förenad med en 10-25 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 (163). Aplasirelaterad mortalitet, med infektion som dominerande orsak, varierar mellan 4-40%, främst beroende på patientmaterialens ålderssammansättning (1).

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 hygienutiner, noggrann munvård, välfungerande central infart, optimalt omhändertagande vid neutropen feber, samt transfusioner med trombocyter och erytrocytkoncentrat.

Användning av **filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter** innebär lägre risk för feberreaktioner, immunisering samt CMV-överföring och ska vara rutin hos patienter med AML (eller annan allvarlig hematologisk sjukdom) (164) (Evidensnivå Ib).

Trombocytttransfusion ges vid blödning, samt profylaktiskt om $TPK < 10 \times 10^9/L$. Triggernivån för profylaktisk trombocytttransfusion bör vara högre vid blödningstecken, andra riskfaktorer för blödning, extrem hyperleukocytos samt vid APL (165) (Evidensnivå III).

Aciclovir förhindrar reaktivering av HSV, samt minskar risken för bakteriella infektioner, troligen genom att motverka HSV-relaterade slemhinnelesioner (166). Aciclovir-profylax bör därför ges, åtminstone till patienter med positiv HSV-serologi, i samband med induktionsbehandling (Evidensnivå Ib), och är sannolikt av värde även efter konsolideringarna (Evidensnivå IV).

Svampprofylax med flukonazol bör övervägas (167). Flukonazol minskar graden av jästsvampkolonisering samt ytliga candidainfektioner (Evidensnivå IIa). Huruvida flukonazol även minskar risken för djupa candidoser hos AML-patienter under cytotostatikabehandling är dock oklart (168, 169). Peroral posakonazolprofylax i samband med induktionsbehandling minskar risken för invasiv svampinfektion, i synnerhet aspergillo (170) (Evidensgrad Ib). Med tanke på den relativt låga incidensen invasiv aspergillo vid svenska centra kan dock posakonazol-

profylax inte rekommenderas generellt, men bör tas i åtanke vid t ex vid lokala aspergillus-epidemier, pågående ombyggnationer samt hos särskilda högriskpatienter.

Värdet av **primärprofylax med antibiotika** under perioden med cytostatikainducerad neutropeni, generellt eller till vissa högriskgrupper, är omdiskuterat (171). Kinolonprofylax minskar antalet gramnegativa septikemier (172). Nyligen publicerade meta-analyser talar även för vinster vad avser infektionsrelaterad morbiditet och mortalitet (173, 174) (Evidensgrad Ia). Risken för resistensutveckling gör dock att en generell användning av kinolonprofylax vid AML-behandling inte oreserverat kan anbefallas (175).

G-CSF givet efter induktionsbehandling och/eller konsolidering förkortar neutropeniperioden, men påverkar inte djupet av neutropeni. Remissionsfrekvens, leukemifri överlevnad samt total överlevnad påverkas inte (163). Flertalet studier har visat en minskad infektionsrelaterad morbiditet, speciellt färre dagar med intravenös antibiotikabehandling, hos de patienter som behandlats med G-CSF i konventionell (filgrastim, lenograstim) eller pegylerad (pegfilgrastim) form. Ingen minskning av incidensen av 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 (176), i synnerhet för äldre patienter, men kan mot bakgrund av data ovan inte rekommenderas för *rutinmässigt* bruk (177).

Hyperleukocytos

Mycket högt antal vita ($> 100 \times 10^9/L$) är en riskfaktor för svåra komplikationer i samband med induktionsbehandling (85, 86). Inte minst har dessa patienter, delvis p g a leukostas, en hög risk för intrakraniella blödningar (178). I en aktuell studie av 375 patienter fann man 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 överlevnad (87).

Leukaferes kan övervägas i det enskilda fallet, speciellt om extrem hyperleukocytos är förenad med hyperviskositetssymtom (179). Observera dock att leukaferes är kontraindicerat vid APL p g a risk för aktivering av koagulationssystemet (180). Induktionsbehandling bör startas utan dröjesmål, men om detta inte är möjligt ges initialt hydroxyurea 50-60 mg/kg/dag (14).

Viktigt är att dessa patienter övervakas särskilt noga. En högre gräns för profylaktisk trombocytttransfusion bör tillämpas, liksom en lägre sådan för erytrocytttransfusioner (p g a hyperviskositet). Vid DIC ges färskrusen plasma och vid behov även fibrinogen. Angående tumörlöslig syndrom – se nedan!

Tumörlöslig syndrom

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 översikt (181).

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering före och 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 (182).

Extravasering av antracykliner

Antracykliner är mycket vävnadstoxiska varför extravasal administration kan medföra omfattande vävnadsnekros. Av denna anledning bör antracyklin ges via CVK.

SAVENE[®] (dexrazoxane) ges som antidot vid extravasering av antracykliner och kan förhindra vävnadsnekros med åtföljande behov av kirurgisk excision av den drabbade vävnaden (183, 184). Läkemedlet är en prodruganalog av kelatorn EDTA, och verkar genom att avlägsna järn från järn-antracyklinkomplex, vilket i sin tur förebygger bildande av farliga reaktiva syreföreningar. SAVENE används även som kardioprotektant hos barn och vuxna med cancer i USA och Kanada. Dessutom är SAVENE en topoisomeras-II hämmare och har en egen cytotoxisk aktivitet.

Godkännandet av SAVENE[®] bygger på två öppna, enarms-, multicenterstudier. I studien *TT01* deltog 23 patienter som fick behandling med SAVENE. Arton var utvärderingsbara vad gäller effekt och säkerhet och ytterligare fem patienter var utvärderingsbara enbart beträffande toxicitet. Inte hos någon av patienterna krävdes kirurgiskt ingrepp. I studien *TT02* deltog 57 patienter som fick den första dosen SAVENE. 36 patienter var utvärderingsbara vad gäller effekt. Endast hos en av 36 patienter krävdes kirurgi. Biverkningarna var de som normalt ses i samband med kemoterapi samt vid behandling med dexrazoxan: illamående/kräkningar hos cirka en tredjedel av patienterna, neutropeni och trombocytopeni hos cirka hälften av patienterna och mer sällan förhöjda leverenzymmer (ALAT/ASAT).

SAVENE ska ges en gång dagligen under tre på varandra följande dagar. Den första infusionen ska påbörjas så snart som möjligt och inom de första sex timmarna efter olyckan. Dosen ska administreras som intravenös infusion under 1-2 timmar i en stor ven i en extremitet eller i ett område som inte drabbats av extravasation (se FASS för vidare detaljer).

Allogen stamcellstransplantation

Allo-SCT är den långsiktigt mest effektiva antileukemiska behandlingen (185). 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 (186, 187). Vinsten av en minskad recidivrisk kan dock uppvägas av TRM. En metaanalys från HOVON/MRC visade bättre OS efter allo-SCT såväl för högrisk- som intermediärrisk-patienter, men överlevnadsvinsten var begränsad till patienter < 35-40 år (186). I den 4-regionala studien, som inkluderade patienter upp till 60 år, sågs dock ingen skillnad i överlevnadsvinst mellan olika åldersgrupper (3). Sammanfattningsvis måste man vid ställningstagande till transplantation ta hänsyn till såväl risken för recidiv som svåra transplantationskomplikationer, inklusive sämre livskvalitet hos en del transplanterade patienter (80).

Toxicitet, risker

Allo-SCT är förenad med betydande toxicitet, främst i form av akut och kronisk GVHD, lungtoxicitet, tidiga och sena infektioner. TRM vid allo-SCT med HLA-identiskt syskon har i de flesta internationella rapporter varit omkring 10-25%, vid svenska centra snarast inom nedre delen av detta område (leukemiregisterrapport nr 6; dec 2009). Non-relaps mortalitet var sålunda 12% för patienter som genomgick allo-SCT med syskondonator i CR1 i det 4-regionala vårdprogrammet (3). Bacigalupo och medarbetare har rapporterat 6% TRM för patienter som genomgått allo-SCT med HLA-identisk syskondonator i CR1 (188). I samma rapport beskrev man att TRM låg i nivån 25-30% för patienter som transplanterades i senare sjukdomsstadium.

TRM varierar med ett flertal faktorer relaterade till patientens ålder, PS, komorbiditet, sjukdomsstatus (CR1 eller avancerad sjukdom) samt typ av donator (syskon/obesläktad givare, HLA-match/mismatch, CMV-status, donatorns kön om manlig patient). Flera rapporter visar sämre överlevnad vid allo-SCT med obesläktad givare (189), men andra visar ingen eller obetydlig sådan skillnad (190). Den ökade risken för TRM till följd av GVHD kompenseras delvis av den minskade risken för recidiv till följd av effektivare GVL-effekt vid allo-SCT med obesläktad givare. Risken för akut och kronisk toxicitet beror också på vilken konditionering

som används (se även avsnittet om RICT). I valet av konditionering respektive GVHD-profylax kan man påverka balansen mellan risken för recidiv och risken för GVHD (191, 192).

Patientens ålder är en tung faktor för risk för TRM såväl som för svår GVHD, och få centra accepterar patienter äldre än 60 år för myeloablative allo-SCT. Vi vill ändå inte fastställa någon absolut åldersgräns. Vi förordar i stället att remitterande klinik och aktuellt transplantationscentrum i varje enskilt fall gör en riskbedömning utifrån patientens biologiska ålder samt övriga riskfaktorer.

HLA-typning

Det är viktigt att diskutera 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 där allo-SCT övervägs bör HLA-typning av syskon liksom ev URD-sökning initieras senast vid uppnådd remission, eller redan vid diagnos om patienten har högrisk-AML och uppenbart är en transplantationskandidat. I utvalda fall kan det även vara motiverat att göra en utvidgad familjeutredning efter föregående diskussion med det laboratorium som utför HLA-typningarna. Datum för HLA-typning av släkting (första provet) respektive start av URD-sökning ska dokumenteras (se även avsnittet "Rapportering och utvärdering", sid 6).

Observera, att när det gäller patienter 51-70 år, där man överväger RICT inom ramen för den pågående internationella studien, ska (*enligt nuvarande protokollversion*) syskon HLA-typas först efter att patienten har inkluderats i studien (se avsnitt om RICT, sid 35).

Indikationer för allo-SCT i CR1

Observera, att inte endast cytogenetisk riskgrupp och andra prognosfaktorer *vid diagnos* utan även *responsrelaterade riskfaktorer* såsom trögt svar på induktionsbehandling ($\geq 10\%$ blaster i dag 15-märg, $> 15\%$ blaster vid konventionell utvärdering efter kur 1, behov av mer än två kurer för att uppnå remission, förekomst av MRD efter konsolidering) bör vägas vid värdering av recidivrisk och beslut om allo-SCT.

AML med lågrisk-cytogenetik

Mer än 80% av patienter med lågrisk-cytogenetik uppnår remission. Möjligheten att uppnå bestående remission med enbart cytostatikabehandling bedöms vara $> 50\%$. OBS att patienter med normal karyotyp och *NPM1*pos/*FLT3*-ITDneg eller *CEBPA*pos ingår i lågriskgruppen (se även sid 8).

Rekommendation
(Evidensnivå 2a)

Lågrisk-patienter bör inte utsättas för de risker som allo-SCT i CR1 innebär. För dem som får recidiv återstår möjligheten till transplantation i CR2. Resultaten av allo-SCT i CR2 hos patienter med lågrisk-cytogenetik är förhållandevis goda (158).

AML med intermediärrisk-cytogenetik

Cirka 80% av patienter < 61 år med intermediärrisk-cytogenetik uppnår remission. Risken för recidiv efter konsolidering med enbart kemoterapi är minst 50%. Intermediärriskgruppen är dock prognostiskt heterogen och innehåller även en grupp patienter med normal karyotyp utan några "högriskdrag" som uppnått CR efter en induktionskur. Dessa patienter har en relativt god chans att uppnå bestående remission med enbart cytostatikabehandling, men samtidigt var resultaten av allo-SCT för denna undergrupp förhållandevis goda i det tidigare 4-regionala vårdprogrammet (3).

Rekommendation
(Evidensnivå 2a)

Hos patient med *intermediärrisk-cytogenetik* och som har ett HLA-identiskt syskon bör man överväga allo-SCT, såvida inte hög ålder

eller andra riskfaktorer kontraindicerar (159). Hos yngre patienter med ogynnsamma prognosmarkörer, t ex *FLT3*-ITDpos, och utan syskongivare bör URDT övervägas. Angående RICT, se särskilt avsnitt, sid 35.

AML med högrisk-cytogenetik eller andra prognostiskt ogynnsamma faktorer

Cirka 65% av patienter < 61 år med högrisk-AML uppnår remission, men denna blir i regel kortvarig. Mindre än 10% av högriskpatienterna förväntas få långvarig remission med enbart cytostatikabehandling. Risken för recidiv är dock betydande även efter allo-SCT. (Se även Prognostiska faktorer och riskgruppering, sid 8-9).

Rekommendation
(Evidensnivå 2b)

Patienter med *högrisk-AML* bör erbjudas allo-SCT, såvida inte ålder eller andra riskfaktorer utgör kontraindikation. Om lämplig familjedonator saknas, bör man senast efter uppnådd CR starta sökning efter obesläktad givare. För 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 partiellt svar på induktionsterapi och samtidigt lågproliferativ sjukdom är dock resultaten något bättre (83, 193, 194).

Rekommendation
(Evidensnivå 4)

Allo-SCT kan inte generellt rekommenderas vid *primärt 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) hos tidigare ej allogentransplanterade

Endast ett fåtal av de patienter som uppnår CR2 blir botade med enbart kemoterapi (159). 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 patienter som genomgått allo-SCT i CR2 långtidsöverlevande (158). Se även avsnitt om Handläggning av återfall, sid 29.

Rekommendation
(Evidensnivå 2a)

Hos *tidigare icke-allogentransplanterade patienter* med recidiv och som efter cytostatikabehandling uppnår CR2, alternativt god PR2, bör man överväga allo-SCT, såvida inte ålder eller andra sjukdomar kontraindicerar.

Indikationer för allo-SCT i CR2 (PR2) hos tidigare allogentransplanterade

Om patienten har recidiverat efter föregående allo-SCT är möjligheten att uppnå en andra remission sämre än om enbart cytostatikabehandling givits tidigare. Möjligheten att uppnå långvarig eller bestående remission är bättre ju längre tid som gått från transplantation till relaps. TRM i samband med en 2:a allo-SCT med full konditionering är mycket hög. Hos patienter som tidigare inte haft svår GVHD bör kemoterapi efterföljt av DLI övervägas. En andra allo-SCT med reducerad konditionering och ev annan donator kan även övervägas.

Rekommendation
(Evidensnivå 4)

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

Transplantation med reducerad konditionering (RICT)

För högrisk- och intermediärriskpatienter där allo-SCT med myeloablativ konditionering bedöms vara alltför riskfylld kan RICT övervägas. Erfarenheterna av RICT vid AML är goda (195). Flera studier visar bättre korttidsresultat efter RICT (p g a lägre TRM) än efter konventionell, myeloablativ allo-SCT, medan långtidsresultaten förefaller likvärdiga, trots att patienter i RICT-protokoll i regel är äldre och har mer avancerad sjukdom (192, 196-199). Resultat från stora randomiserade studier saknas dock, se översikter (200, 201).

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

Observera att denna studie innebär s k biologisk randomisering, vilket i detta fall betyder att patient med lämplig syskondonator allokeras till RICT, medan patient utan syskondonator får konventionell kemoterapi. Patient som ska ingå i studien inkluderas vid uppnådd CR1 före HLA-typning av syskon. Patienter som planeras för myeloablativ konditionering kan inte ingå i studien, f n inte heller de som är aktuella för URDT. OBS dock att ett amendment för att möjliggöra även mini-URDT inom studiens ram f n (hösten 2009) är under utarbetande. Mer information om studien kan hämtas från NBMT:s hemsida (www.nbmt.org) eller från huvudprövare Mats Brune, (brune@gu.se).

Autolog stamcellstransplantation

De senaste årens internationella och svenska erfarenheter ger inget stöd för auto-SCT i CR1 (3, 202-204).

Rekommendation (Evidensnivå 1b)	<p>Auto-SCT i CR1 rekommenderas ej.</p>
------------------------------------	---

Vissa data talar för att auto-SCT kan vara av värde i CR2 för patienter med sena recidiv (CR1 > 1 år) och lågrisk-cytogenetik, i synnerhet APL (162, 205). Data från välkontrollerade studier saknas dock. Några rekommendationer beträffande auto-SCT i CR2 kan därför inte ges.

Förslag till uppföljningsrutiner efter avslutad AML-behandling

<p>Gäller icke transplanterade patienter. Tidigare deltagande i kliniska studier kan kräva särskilda rutiner.</p>

Blodprovtagning	År 1	Månadsvis Hb, Lpk, Tpk, diff
	År 2	Varannan månad Hb, Lpk, Tpk, diff
	År 3	Var tredje månad Hb, Lpk, Tpk, diff

Benmärgsprov	<p>Behöver inte tas såvida inte misstanke om recidiv.</p>
--------------	---

Återbesök	År 1	En månad efter avslutad behandling. Därefter var 3:e månad.
	År 2	Var 6:e månad
	År 3-5	Årligen (ev sjuksköterskebesök)

Fem år efter avslutad behandling utan recidiv kan kontrollerna i regel avslutas. Primärvården meddelas för kännedom alternativt utremitteras patienten dit. Behandlande hematologiska enhet har dock fortsatt ansvar för årlig rapportering till Blodcancerregistret.

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. Klassifikation av AML enligt WHO (2008)

Mer detaljerat - se www.svfp.se och "WHO blue book" (20).

AML med vissa specifika genetiska aberrationer
t(8;21)(q22;q22) ¹ ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ¹
inv(16)(p13;q22) eller t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ¹
t(15;17)(q22;q21); <i>PML-RARA</i> ¹
t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>
t(6;9)(p23;q34); <i>DDEK-NUP214</i>
inv(3)(q21;q26.2) eller t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i>
t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>
<i>Provisorisk entitet: AML med muterad NPM1</i>
<i>Provisorisk entitet: AML med muterad CEBPA</i>

AML relaterad till MDS ("AML related to myelodysplasia related changes")
- Transformation av tidigare känd MDS eller MDS/MPD och/eller
- Dysplasi föreligger i > 50% av celler i åtminstone 2 linjer och/eller
- "MDS-liknande" cytogenetik ²

Terapi-relaterad AML (AML-T)

Myelosarcom ("myeloid sarcoma")
--

Myeloid proliferation relaterad till Downs syndrom³
- "Transient abnormal myelopoiesis"
- "Myeloid leukemia associated with Downs syndrome"

"Blastic Plasmacytoid Dendritic Neoplasms"³

Övriga AML	
Inklusionskriterier för någon av ovanstående grupper 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 myelomonocytyleukemi (FAB M4)
e	Akut monoblast- och akut monocytyleukemi (FAB M5 a+b)
f	Akut erytroid leukemi (FAB M6)
g	Akut megakaryoblastleukemi (FAB M7)
h	Akut basofil leukemi
i	Akut panmyelos med myelofibros

Akuta leukemier med oviss linjetillhörighet
– Akut odifferentierad leukemi (uttryck av HLA-DR, CD34, CD38, ev TdT och CD7)
– "Mixed phenotype" akut leukemi med t(9;22)(q34;q11.2); <i>BRR-ABL1</i>
– "Mixed phenotype" akut leukemi med t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> -rearrangemang
– "Mixed phenotype" akut leukemi, B/myeloid
– "Mixed phenotype" akut leukemi, T/myeloid
– <i>Provisorisk entitet: "natural killer (NK)-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma"</i> ³

Fotnot	
1	Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster är < 20%.
2	<p>Cytogenetiska avvikelser vars förekomst berättigar till subdiagnos "MDS-relaterad AML" ("AML with myelodysplasia related changes") förtutsatt ≥ 20% blaster i blod eller märg.</p> <p>Undantag I de fall AML-sjukdomen är relaterad till tidigare mutagen behandling hän-förs den till subgruppen "terapi-relaterad AML"</p> <ul style="list-style-type: none"> -7 eller del(7q) -5 eller del(5q) i(17q) eller t(17p) -13 eller del(13q) del(11q) del (12p) eller t(12p) del(9q) idic(X)(q13) t(11;16)(q23;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.1) t(2;11)(p21;q23) t(5;12)(q33;p13) t(5;7)(q33;q11.2) t(5;17)(q33;p13) tt(5;10)(q33;q21) t(3;5)(q25;q35)
3	<p>Handläggning av patienter med denna subtyp av AML diskuteras ej närmare i dessa riktlinjer. Angående AML hos patienter med Downs syndrom hänvisas till pediatriiskt vårdprogram (www.nopho.org)</p>

Bilaga 3. Funktionsstatus (Performance status) enligt WHO

0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta. Är uppe och i rörelse mer än 50% av dygnets vakna timmar.
3	Kan endast delvis sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol mer än 50% av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting. Kan inte sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol.

Referenser

- 1 Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia. Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2008 Nov 13.
- 2 Juliusson G, Mollgard L, Lehmann S, Derolf AR, Tidefelt U, Stockelberg D, et al. Proportion of Adult AML Patient Population Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation and Long-Term Outcome: Real World Data From the Swedish National Acute Leukemia Registry. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009 November 20;114(22): 2289-.
- 3 Wahlin A, Billstrom R, Bjor O, Ahlgren T, Hedenus M, Hoglund M, et al. Results of risk-adapted therapy in acute myeloid leukaemia. A long-term population-based follow-up study. *Eur J Haematol.* 2009 Aug; 83(2): 99-107.
- 4 Juliusson G, group SALR. Attitude Towards Remission Induction (RI) for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Influences Survival of Patients Aged 70-79 years. Analysis from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2005 (In press).
- 5 Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky DM, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. 2005.
- 6 Morra E, Barosi G, Bosi A, Ferrara F, Locatelli F, Marchetti M, et al. Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: Practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2009 Jan; 94(1): 102-12.
- 7 O'Donnell, Applebaum F, Baer M, Byrd H, Coutre S, Damon L, et al. NCCN Practice Guidelines for Acute Myeloid Leukemia. www.nccn.org. 2006.
- 8 Döhner, H., Estey E, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009.
- 9 Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Dickman PW, Bjorkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood* 2009 Apr 16; 113(16): 3666-72.
- 10 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 Sep 1; 98(5): 1312-20.
- 11 Bain BJ, Barnett D, Linch D, Matutes E, Reilly JT. Revised guideline on immunophenotyping in acute leukaemias and chronic lymphoproliferative disorders. *Clin Lab Haematol* 2002 Feb; 24(1): 1-13.
- 12 European Leukemia Net W. Available from: www.leukemia-net.org/content/diagnostics/documents.
- 13 Institute CaLS. The Clinical Flow Cytometric Analysis of Neoplastic Hematolymphoid Cells: Approved Guidelin - Second Edition from Clinical and Laboratory Standards Institute H43-A".
- 14 Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009 Oct 30.
- 15 Brinch L, Evensen SA, Stavem P. Leukemia in the central nervous system. *Acta Med Scand.* 1988; 224(2): 173-8.
- 16 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 Aug; 20(4): 307-15.
- 17 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 Feb; 81(2): 342-8.

- 18 Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, Thomas AJ, Jr, Agarwal A. Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: is it worth the effort? *Cancer* 1999 May 1; 85(9): 1973-8.
- 19 Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Apr 5; 113 Suppl 1: S50-4.
- 20 Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, editor Lyon: IARC Press; 2008.
- 21 Brunning RD, Matutes E, Harris NL, Flandrin G, Vardiman JW, Bennett J, et al. Acute myeloid leukaemia In: Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. WHO Classification of tumours: pathology and tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2001; p 76-107.
- 22 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009 Apr 8.
- 23 Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission 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 Jan 1; 101(1): 64-70.
- 24 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 Dec 15; 21(24): 4642-9.
- 25 Rowe JM. Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults. *Leukemia* 2000 Mar; 14(3): 480-7.
- 26 Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007 Sep 20; 25(27): 4246-54.
- 27 Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007 Apr 1; 109(7): 1376-83.
- 28 Dohner K, Dohner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008 Jul; 93(7): 976-82.
- 29 Arber DA, Carter NH, Ikle D, Slovak ML. Value of combined morphologic, cytochemical, and immunophenotypic features in predicting recurrent cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia. *Hum Pathol* 2003 May; 34(5): 479-83.
- 30 Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004 Jun; 18(2): 115-36.
- 31 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 Oct 1; 92(7): 2322-33.
- 32 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 Dec 15; 100(13): 4325-36.
- 33 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 Dec 15; 96(13): 4075-83.

- 34 Schlenk RF, Dohner K, Kneba M, Gotze K, Hartmann F, Del Valle F, et al. Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* 2009 Jan; 94(1): 54-60.
- 35 Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E, Grimwade D. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Rev* 2003 Jun; 17(2): 71-97.
- 36 Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009 Feb 26; 113(9): 1875-91.
- 37 Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005 Apr 15; 105(8): 3019-25.
- 38 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 Jun; 9(6): 965-71.
- 39 Paschka P. Core binding factor acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008 Aug; 35(4): 410-7.
- 40 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 Aug 15; 90(4): 1643-8.
- 41 Cairoli 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 May 1; 107(9): 3463-8.
- 42 Care RS, Valk PJ, Goodeve AC, Abu-Duhier FM, Geertsma-Kleinekoort WM, Wilson GA, et al. Incidence and prognosis of c-KIT and FLT3 mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukaemias. *Br J Haematol* 2003 Jun; 121(5): 775-7.
- 43 Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, Kern W, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006 Mar 1; 107(5): 1791-9.
- 44 Baldus CD, Mrozek K, Marcucci G, 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 Jun; 137(5): 387-400.
- 45 Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, 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 Jan 15; 109(2): 431-48.
- 46 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 Aug; 8(8): 1318-26.
- 47 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 Jul; 79(7):374-7.
- 48 Weisser M, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S. Advanced age and high initial WBC influence the outcome of inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) positive AML. *Leuk Lymphoma* 2007 Nov; 48(11): 2145-51.
- 49 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 November 16;104(11): 567-.
- 50 Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009 Sep 17; 114(12): 2489-96.

- 51 Nahi H, Lehmann S, Bengtzen S, Jansson M, Mollgard L, Paul C, et al. Chromosomal aberrations in 17p predict in vitro drug resistance and short overall survival in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008 Mar; 49(3): 508-16.
- 52 Seifert H, Mohr B, Thiede C, Oelschlagel U, Schakel U, Illmer T, et al. The prognostic impact of 17p (p53) deletion in 2272 adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2009 Apr; 23(4): 656-63.
- 53 Schoch C, Kern W, Kohlmann A, Hiddemann W, Schnittger S, 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 Jul; 43(3): 227-38.
- 54 Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelder-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008 Oct 10; 26(29): 4791-7.
- 55 Soupir CP, Vergilio JA, Dal Cin P, Muzikansky A, Kantarjian H, Jones D, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol* 2007 Apr; 127(4): 642-50.
- 56 Drexler HG, Quentmeier H. FLT3: receptor and ligand. *Growth Factors* 2004 Jun; 22(2): 71-3.
- 57 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 Sep 15; 98(6): 1752-9.
- 58 Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008 May 1; 358(18): 1909-18.
- 59 Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008 Mar 1; 111(5): 2776-84.
- 60 Mead AJ, Linch DC, Hills RK, Wheatley K, Burnett AK, 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 Aug 15; 110(4): 1262-70.
- 61 Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia* 2005 Aug; 19(8): 1345-9.
- 62 Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, et al. 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 Aug 2.
- 63 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 November 16;108(11): 4-.
- 64 Knapper S. FLT3 inhibition in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007 Jul 26.
- 65 Falini B, Mecucci C, Saglio G, Lo Coco F, Diverio D, Brown P, et al. NPM1 mutations and cytoplasmic nucleophosmin are mutually exclusive of recurrent genetic abnormalities: a comparative analysis of 2562 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008 Mar; 93(3): 439-42.
- 66 Lo-Coco F, Cuneo A, Pane F, Cilloni D, Diverio D, Mancini M, et al. Prognostic impact of genetic characterization in the GIMEMA LAM99P multicenter study for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008 Jul; 93(7): 1017-24.

- 67 Meloni G, Mancini M, Gianfelici V, Martelli MP, Foa R, Falini B. Late relapse of acute myeloid leukemia with mutated NPM1 after eight years: evidence of NPM1 mutation stability. *Haematologica* 2008 Dec 9.
- 68 Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood* 2007 Feb 1; 109(3): 74-85.
- 69 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 Dec 1; 106(12): 3740-6.
- 70 Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S, Kohlmann A, Mancini M, Cuneo A, et al. AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. *Blood* 2009 Oct 1; 114(14): 3024-32.
- 71 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 Feb 15; 11(4): 1416-24.
- 72 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 Feb 15; 22(4): 624-33.
- 73 Renneville A, Boissel N, Gachard N, Naguib D, Bastard C, de Botton S, et al. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia (AML) is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication (FLT3-ITD). *Blood* 2009 Mar 16.
- 74 Wouters BJ, Lowenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, van Putten WL, Valk PJ, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood* 2009 Mar 26; 113(13): 3088-91.
- 75 Sritana N, Auewarakul CU. KIT and FLT3 receptor tyrosine kinase mutations in acute myeloid leukemia with favorable cytogenetics: two novel mutations and selective occurrence in leukemia subtypes and age groups. *Exp Mol Pathol* 2008 Dec; 85(3): 227-31.
- 76 Ustun C, Corless CL, Savage N, Fiskus W, Manaloor E, Heinrich MC, et al. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk Res* 2009 May; 33(5): 735-41.
- 77 Bloomfield CD, Marcucci G, Dohner K, Dohner H. Acute myeloid leukemia. Introduction. *Semin Oncol* 2008 Aug; 35(4): 324-5.
- 78 Bullinger L, Dohner K, Kranz R, Stirner C, Frohling S, Scholl C, et al. An FLT3 gene-expression signature predicts clinical outcome in normal karyotype AML. *Blood* 2008 May 1; 111(9): 4490-5.
- 79 Gaidzik V, Dohner K. Prognostic implications of gene mutations in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *Semin Oncol* 2008 Aug; 35(4): 346-55.
- 80 Messerer D, Engel J, Hasford J, Schaich M, Ehninger G, Sauerland C, et al. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008 Jun; 93(6): 826-33.
- 81 Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999 Oct; 84(10): 937-45.
- 82 Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol* 2007 Mar; 20(1): 29-37.
- 83 Fung HC, Stein A, Slovak M, O'Donnell M R, 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 Dec; 9(12): 766-71.

- 84 Safaian NN, Czibere A, Bruns I, Fenk R, Reinecke P, Dienst A, et al. Sorafenib (Nexavar) induces molecular remission and regression of extramedullary disease in a patient with FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009 Feb; 33(2): 348-50.
- 85 Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987 Sep; 5(9): 1364-72.
- 86 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 Sep; 39(1-2): 1-18.
- 87 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 Jul; 47(7): 1245-52.
- 88 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 Nov; 17(11): 2090-6.
- 89 Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, Keating MJ, O'Brien S, Brandt M, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008 Sep 15; 113(6): 1370-8.
- 90 Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, 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 May; 119(5): 672-80.
- 91 Wandt H, Schakel U, Kroschinsky F, Prange-Krex G, Mohr B, Thiede C, et al. MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients. *Blood* 2008 Feb 15; 111(4): 1855-61.
- 92 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 Oct; 107(1): 69-79.
- 93 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 Apr; 89(4): 408-18.
- 94 Creutzig U, Reinhardt D, Zimmermann M. Prognostic relevance of risk groups in the pediatric AML-BFM trials 93 and 98. *Ann Hematol* 2004; 83 Suppl 1: S112-6.
- 95 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 Sep 15; 98(6): 1746-51.
- 96 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 Oct; 20(10): 1783-9.
- 97 Kern W, Voskova D, Schoch C, Hiddemann W, Schnittger S, 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 Nov 15; 104(10): 3078-85.
- 98 Laane E, Derolf AR, Bjorklund E, Mazur J, Everaus H, Soderhall S, 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 Jun; 91(6): 833-6.
- 99 Maurillo L, Buccisano F, Del Principe MI, Del Poeta G, Spagnoli A, Panetta P, et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008 Oct 20; 26(30): 4944-51.

- 100 Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, Hills RK, Daly S, Jovanovic JV, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol* 2009 Nov 1; 27(31): 5195-201.
- 101 Doubek M, Palasek I, Pospisil Z, Borsky M, Klabusay M, Brychtova Y, et al. Detection and treatment of molecular relapse in acute myeloid leukemia with RUNX1 (AML1), CBFβ, or MLL gene translocations: frequent quantitative monitoring of molecular markers in different compartments and correlation with WT1 gene expression. *Exp Hematol*. 2009 Jun;37(6):659-72.
- 102 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 May 1;105(9):3420-7.
- 103 Rowe JM, Neuberg D, FriedenberG 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 Jan 15; 103(2): 479-85.
- 104 Rowe J. Treatment of acute leukemia in older adults. *The Hematologist* 2005; 2(2).
- 105 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 leukemia when combined with cladribine. A randomized population-based phase II study. *Br J Haematol* 2003 Dec; 123(5): 810-8.
- 106 Smith GA, Damon LE, Rugo HS, Ries CA, Linker CA. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol* 1997 Feb; 15(2): 833-9.
- 107 Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Loffler 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 Jun 15; 93(12): 4116-24.
- 108 Heil G, Krauter J, Raghavachar A, Bergmann L, Hoelzer D, 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 Jun; 83(6): 336-44.
- 109 Büchner T, Hiddemann W, Berdel W, et al. Subgroup specific effects in AML: AML CG data. *Ann Hematol* 2004; 83(suppl.1): S100.
- 110 Woods W. Intensified induction therapy for children with AML. *Ann Hematol* 2004; 83 (suppl.11): 504(abstract).
- 111 Kern W, 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).
- 112 Rowe JM, Tallman MS. Intensifying induction therapy in acute myeloid leukemia: has a new standard of care emerged? *Blood* 1997 Sep 15; 90(6): 2121-6.
- 113 Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009 Sep 24; 361(13): 1249-59.
- 114 Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009 Sep 24; 361(13): 1235-48.
- 115 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 Feb; 96(2): 133-9.
- 116 Weiss AJ, Manthei RW. A hypothesis concerning the effect of changes in scheduling upon the cardiotoxicity of adriamycin. *Oncology* 1983; 40(3): 223-6.

- 117 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 Jan 1; 63(1): 37-45.
- 118 Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990 Feb 15; 65(4): 870-3.
- 119 Bielack SS, Erttmann R, Kempf-Bielack B, Winkler K. Impact of scheduling on toxicity and clinical efficacy of doxorubicin: what do we know in the mid-nineties? *Eur J Cancer* 1996 Sep; 32A(10): 1652-60.
- 120 van Dalen EC, van der Pal HJH, Caron H, Kremer L. Different dosages for reducing cardiotoxicity in cancer patient receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Oct 18(4): CD05008.
- 121 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 Oct 6; 331(14): 896-903.
- 122 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 Jan 15; 105(2): 481-8.
- 123 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 Jul; 12(7): 1049-55.
- 124 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 Jun 1; 47(11): 3005-11.
- 125 Lindner LH, Ostermann H, Hiddemann W, Kiani A, Wurfel M, Illmer T, et al. AraU accumulation in patients with renal insufficiency as a potential mechanism for cytarabine neurotoxicity. *Int J Hematol* 2008 Nov; 88(4): 381-6.
- 126 O'Donnell, Applebaum F, Baer M, Byrd H, Coutre S, Damon L, et al. NCCN Practice Guidelines for Acute Myeloid Leukemia. www.nccn.org. 2009.
- 127 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 Jan 20; 23(3): 482-93.
- 128 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 suppl 1): 250a; abstract #878.
- 129 Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myeloid leukemias. *Leuk Lymphoma* 2003 Mar; 44(3): 391-409.
- 130 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 Apr 15; 103(8): 2908-13.
- 131 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)).
- 132 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 Dec 15; 98(13): 3575-83.
- 133 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 induc-

- tion treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* 2004 May; 18(5): 989-97.
- 134 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 Feb 1; 105(3): 940-7.
- 135 Giles F, Estey E, O'Brien S. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer* 2003 Nov 15; 98(10): 2095-104.
- 136 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 Sep; 16(9): 1627-36.
- 137 McKoy JM, Angelotta C, Bennett CL, Tallman MS, Wadleigh M, Evens AM, et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): an overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res* 2007 May; 31(5): 599-604.
- 138 Petersdorf S, Kopecky K, Stuart RK, Larson RA, Nevill TJ, Stenke L, et al. Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study S0106: An International Intergroup Phase 3 Randomized Trial Comparing the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Standard Induction Therapy Versus Standard Induction Therapy Followed by a Second Randomization to Post-Consolidation Gemtuzumab Ozogamicin Versus No Additional Therapy for Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009 November 20; 114(22): 790-.
- 139 Wahlin A. Amsacrine, cytarabine and etoposide in the treatment of bad prognosis acute myeloid leukemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989; 6(3): 199-205.
- 140 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 Apr; 82(4): 231-5.
- 141 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 Mar; 69(3): 744-9.
- 142 Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, 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.
- 143 Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994; 84(2): 355-66.
- 144 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.
- 145 Erba HP. Prognostic Factors in Elderly Patients with AML and the Implications for Treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 420-8.
- 146 Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997 May 1; 89(9): 3323-9.
- 147 Wolman SR, Gundacker H, Appelbaum FR, Slovak ML. Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 2002 Jul 1; 100(1): 29-35.
- 148 Craig CM, Schiller GJ. Acute myeloid leukemia in the elderly: conventional and novel treatment approaches. *Blood Rev* 2008 Jul; 22(4): 221-34.
- 149 Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004: 98-117.

- 150 Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med* 2002 Jul 22; 162(14): 1597-603.
- 151 Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009 Mar; 10(3): 223-32.
- 152 Furlan I, Batz C, Flotho C, Mohr B, Lubbert M, Suttorp M, et al. Intriguing response to azacitidine in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia and monosomy 7. *Blood* 2009 Mar 19; 113(12): 2867-8.
- 153 Raj K, John A, Ho A, Chronis C, Khan S, Samuel J, et al. CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia* 2007 Sep; 21(9): 1937-44.
- 154 Tallman MS. Acute myeloid leukemia; decided victories, disappointments, and detente: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 390.
- 155 Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann WK, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. *Blood* 2006 Jul 1; 108(1): 88-96.
- 156 Brune M, Romero AI, Hellstrand K. Histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia--background and results. *Inflamm Res*. 2009 Apr;58 Suppl 1:4-8.
- 157 Brune M, Rowe J, Buyse M, Squifflet P, Castaigne S, Allard S, et al. Six-year outcomes update from a randomized phase 3 trial in AML: Durable effect of remission maintenance immunotherapy with histamine dihydrochloride and low-dose IL2. *Haematologica* 2009; 94(Supplement 2): abstr 259.
- 158 Craddock C, Tauro S, Moss P, Grimwade D. Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005 Apr; 129(1): 18-34.
- 159 Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004 Aug; 89(8): 998-1008.
- 160 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 Jan 4.
- 161 Leopold LH, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002 Sep; 43(9): 1715-27.
- 162 Linker CA, Damon LE, Ries CA, Navarro WA, Case D, Wolf JL. Autologous stem cell transplantation for advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002 Feb; 29(4): 297-301.
- 163 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 Dec 15; 90(12): 4710-8.
- 164 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 Oct; 41(10): 1310-9.
- 165 Kelsey P. Guidelines for the use of platelet transfusions. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 10-23.
- 166 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 May; 1(3): 139-44.
- 167 Maertens J, Frère P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *European Journal of Cancer (Suppl)* 2007; 5(2): 43-8.
- 168 Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002 Jun 15; 94(12): 3230-46.

- 169 MPA S. Behandling och profylax av invasiva svampinfektioner. Läkemedelsverkets workshop. 2006.
- 170 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 Jan 25; 356(4): 348-59.
- 171 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 Mar 15; 34(6): 730-51.
- 172 Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005 Sep 8; 353(10): 977-87.
- 173 Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *European Journal of Cancer (Suppl)* 2007; 5(2): 5-12.
- 174 Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005 Jun 21; 142(12 Pt 1): 979-95.
- 175 Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med* 2005 Sep 8; 353(10): 1052-4.
- 176 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 Jul 1; 24(19): 3187-205.
- 177 MPA S. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF) and Erythropoietin in Haematology and Oncology (Workshop). workshop2001.
- 178 Nowacki P, Zdziarska B, Fryze C, 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.
- 179 Powles R, Sirohi B, Kulkarni S. The effective prevention and management of common complications of induction chemotherapy in haematological malignancy. Pinkerton R, Rohatiner A, Miles A, editors: Aesculapius Medical Press 2003.
- 180 Vahdat L, Maslak P, Miller WH, Jr., 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 Dec 1; 84(11): 3843-9.
- 181 Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004 Oct; 127(1): 3-11.
- 182 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 May 15; 97(10): 2998-3003.
- 183 Kane RC, McGuinn WD, Jr., Dagher R, Justice R, Pazdur R. Dexrazoxane (Totect): FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy. *Oncologist* 2008 Apr; 13(4): 445-50.
- 184 Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* 2007 Mar; 18(3): 546-50.
- 185 Lowenberg B. Strategies in the treatment of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004 Sep; 89(9): 1029-32.
- 186 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 May 1; 109(9): 3658-66.

- 187 Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009 Jun 10; 301(22): 2349-61.
- 188 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 Oct; 89(10): 1238-47.
- 189 Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009 Oct 15; 115(20): 4715-26.
- 190 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 May; 13(5): 601-7.
- 191 Burroughs L, 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 Jan; 12(1): 45-54.
- 192 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 Apr; 44(4): 669-79.
- 193 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 Aug 15; 80(4): 1090-3.
- 194 Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006 Aug 1; 108(3): 1092-9.
- 195 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 Jan; 120(2): 281-8.
- 196 de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, 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 Aug 1; 104(3): 865-72.
- 197 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 Sep 1; 104(5): 1550-8.
- 198 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 Sep 15; 104(6): 1616-23.
- 199 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 Feb; 74(2): 144-51.
- 200 Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007 Apr; 92(4): 533-41.
- 201 Kiss TL, Sabry W, Lazarus HM, Lipton JH. Blood and marrow transplantation in elderly acute myeloid leukaemia patients - older certainly is not better. *Bone Marrow Transplant* 2007 Sep; 40(5): 405-16.
- 202 Breems DA, Lowenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2007 Oct; 44(4): 259-66.

- 203 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.
- 204 Linker CA. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003 May; 31(9): 731-8.
- 205 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 Feb 15; 101(4): 1611-9.