

**Nationella riktlinjer för  
diagnostik och behandling av  
akut myeloisk leukemi hos vuxna**

Gäller fr.o.m. 2012-05-22

Uppdateras senast 2014-05-21

Dessa riktlinjer finns på [www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)



## Innehåll

Inledning.....	7
Nyheter i denna version .....	7
Skrivargrupp och kontaktinformation .....	8
Disclosure statement.....	8
Aktuella kliniska studier inom AML.....	9
Utvärdering av riktlinjerna. ....	9
Diagnostik och utredning .....	9
Fertilitetsbevarande åtgärder .....	12
Klassifikation och slutgiltig diagnos.....	12
Respons- och remissionsbedömning.....	13
Prognosfaktorer och cytogenetiska riskgrupper – översikt .....	14
Cytogenetik och MRD vid beslut om allo-SCT i CR1 – rekommendationer.....	15
Prognostiska faktorer – bakgrund .....	17
Detaljerad beskrivning av de cytogenetiska undergrupperna .....	18
Molekylärgenetiska undergrupper.....	20
Responsrelaterade prognosfaktorer exklusive MRD.....	22
MRD.....	23
Cytostatikabehandling av AML.....	24
Rekommenderade cytostatikakurer.....	25
Flödesschema för nydiagnostiserad AML (Fulldos).....	27
Flödesschema för nydiagnostiserad AML (Reducerad).....	28
Cytostatikabehandling vid AML - bakgrund .....	29
Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikaterapi? .....	29
Generellt om val av initial cytostatikabehandling.....	29
Dosreduktion vid remissionssyftande cytostatikaterapi? .....	29
Cytostatikabehandling vid hjärtsjukdom.....	30
Tidig reinduktion .....	30
Sviktbehandling .....	30
Behandling av äldre AML – speciella överväganden.....	31
Flödesschema behandling av äldre AML > 70.....	32
Palliativ cytostatikabehandling .....	33
Cytostatikabehandling vid AML – val av läkemedel.....	33
Antracykliner .....	33

Cytarabin .....	34
Fludarabin.....	35
Kladribin .....	35
Clofarabin .....	35
Azacitidin .....	35
Gemtuzumab ozogamicin (GO) .....	36
Underhållsbehandling med IL-2 + histamin (Ceplene®).....	36
Handläggning av återfall.....	37
Understödjande behandling.....	38
Handläggning av speciella kliniska situationer .....	39
CNS-leukemi .....	39
Myelosarkom.....	39
Hyperleukocytos.....	40
Tumörlyssyndrom.....	40
Extravasering av antracykliner .....	40
Allo-SCT vid AML .....	41
Syskondonator (RD) eller obesläktad matchad donator (URD) .....	41
Benmärg eller perifera blodstamceller .....	41
Myeloablativ eller reducerad konditionering.....	42
Kronisk Graft-versus-Host Disease .....	42
HLA-typning och donatorsökning.....	42
Allo-SCT i första remission.....	43
Allo-SCT i CR2 hos tidigare ej allogentransplanterade .....	43
Allo-SCT vid refraktär AML (ej tidigare allogentransplanterade) .....	43
Allo-SCT efter recidiv hos tidigare allogentransplanterade .....	44
Autolog stamcellstransplantation vid AML .....	44
Förslag till uppföljningsrutiner efter avslutad AML-behandling .....	45
Bilaga I. Evidensgradering .....	46
Bilaga II. Förslag till flödeschema för cytomolekylärgenetiska analyser vid nyupptäckt AML.....	47
Bilaga III. Klassifikation av AML enligt WHO (2008) .....	48
Bilaga IV Funktionsstatus ("Performance status") enligt WHO.....	50
Bilaga V. EBMT risk score (204) .....	51
Bilaga VI - FLAMSA-RICT vid primärt refraktär AML (PIF).....	52
Referenser .....	53

## 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 promyelocyt leukemi
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATG	Anti-Tymocyte/lymfocyt globulin
ATRA	All-trans retinoic acid
Auto-SCT	Autolog stamcellstransplantation
BAALC	Brain and acute leukemia cytoplasmic
BFM	Berlin-Frankfurt-Munich study group
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBF	Core binding factor
CCI	Charlson comorbidity index
CEBPA	CCAAT/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 + cytarabin (ARA-C) + idarubicin
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FLAMSA	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabin (ARA-C) + amsacrin
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 tandemduplikation
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
MPN (MPD)	Myeloproliferativ sjukdom
NBMT	Nordiska Benmärgstransplantationsgruppen
NOPHO	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology
NPM1	Nukleophosmin 1
OC	Onkologiskt centrum
OS	Overall survival
PIF	Primary induction failure (primärt refraktär sjukdom)
PR	Partiell remission
PS	Performance status
PTD	Partiell tandemduplication
RCC	Regionalt Cancercentrum
RICT	Reduced intensity conditioning transplantation
SBMT	Svenska Benmärgstransplantationsgruppen
SFH	Svensk Förening för Hematologi
SvFP	Svensk Förening för Patologi
SWOG	Southwest Oncology Group
TBI	Total body irradiation (totalkroppsstrålning)
TLS	Tumör-lys-syndrom
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
URDT	Unrelated donor transplantation

## Inledning

Varje år insjuknar ungefär 330 vuxna ( $\geq 18$  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 CR. Cirka 40 % av 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 rent experimentella terapier. Riktlinjer för APL, utarbetade av särskild arbetsgrupp inom Svenska AML-gruppen, finns som separat dokument (se [www.sfhem.se/filarkiv](http://www.sfhem.se/filarkiv)). Vad gäller AML som utvecklats ur en MDS – se även MDS-gruppens studieprotokoll ([www.nmds.org](http://www.nmds.org)). Angående AML hos patienter med Downs syndrom hänvisar vi till barnprotokoll ([www.nopho.org](http://www.nopho.org)).

Våra rekommendationer bygger på kunskaper och erfarenheter från internationella studier, svenska behandlingsprotokoll inklusive sammanställning av det tidigare 4-regionala vårdprogrammet (patienter  $\leq 60$  år) (3) samt data från det svenska akut-leukemiregistret (1-4). Vi har, i synnerhet när det gäller diagnostik och riskgruppering, eftersträvat samstämmighet med internationella riktlinjer speciellt ELN:s hösten 2009 publicerade rekommendationer för handläggning av AML (5, 6).

Vi hoppas att våra riktlinjer ska bidra till internationellt sett 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 (7). 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](http://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 och en andra sådan 2010-01-18. Detta dokument är således den tredje uppdateringen.

Nytt jämfört med föregående version är framför allt följande

- Högt blastantal dag 15 ej oberoende riskfaktor
- MRD-bestämning med flödescytometri rekommenderas hos patienter med låg-/intermediärriskcytogenetik. Resultatet vägs in vid beslut om allo-SCT eller ej.
- Tydligare rekommendationer angående fertilitetsbevarande åtgärder hos kvinnor
- Cytarabindos 1g/kvm<sup>2</sup> i stället för 2g/kvm<sup>2</sup> i konsolideringen
- Maximalt 2 konsolideringar till äldre med intermediär-/högrisk-AML
- SCT med syskongivare likställs med väl matchad URD vid beslut om allo-SCT
- FLAMSA-RICT ett alternativ hos utvalda patienter med refraktär AML

## Skrivargrupp och kontaktinformation

AML-riktlinjerna har utarbetats av den i oktober 2006 bildade Svenska AML-gruppens styrgrupp (se nedan)<sup>1</sup>, i vilken samtliga sex sjukvårdsregioner är representerade. För kontaktuppgifter till styrgruppens medlemmar – se Svenska AML-gruppens hemsida ([www.sfhem.se/aml](http://www.sfhem.se/aml)). En skrivargrupp bestående av Åsa Derolf, Martin Höglund och Lars Möllgård har samordnat arbetet. Flera svenska hematopatologer och kliniska genetiker har gett värdefulla synpunkter på dokumentets diagnostikdel. Därtill har en särskild användargrupp bestående av Per Axelsson (Helsingborg), Fredrik Celsing (Stockholm) och Mattias Mattsson (Karlstad) granskat föregående upplaga av AML-riktlinjerna och därvid kommit med flera värdefulla förslag till förbättringar, vilka beaktats i arbetet med denna uppdatering.

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](http://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. "Disclosure statements" vad gäller nedanstående för detta AML-riktlinjedokument huvudansvariga personer finns på [www.sfhem.se/Verksamhet/Disclosures](http://www.sfhem.se/Verksamhet/Disclosures).

Linköping, Göteborg, Stockholm, Kalmar, Uppsala, Lund, Luleå, Örebro och Umeå den 1/5 2012

Petar Antunovic Linköping	Mats Brune, Göteborg	Åsa Derolf Stockholm	Hege Garelius, Göteborg
Johan Häggström, Kalmar	Martin Höglund Uppsala	Gunnar Juliusson Lund	Vladimir Lazarevic Lund
Sören Lehmann Stockholm	Kristina Myhr- Eriksson Luleå	Lars Möllgård Stockholm	Dick Stockelberg Göteborg
Bertil Ugglå Örebro	Anders Wahlin Umeå	Lovisa Wennström, Göteborg	

<sup>1</sup> I arbetet med föregående riktlinjeversioner deltog även Rolf Billström, Skövde och Ulf Tidefelt, Örebro.



## Aktuella kliniska studier inom AML

Information om aktuella kliniska studier vid AML, inklusive kontaktuppgifter till respektive huvudprövare, finns på Svenska AML-gruppens hemsida ([www.sfhem.se/samarbetsgrupper](http://www.sfhem.se/samarbetsgrupper))! I det fall du har en patient som kan tänkas ingå i klinisk studie - kontakta gärna AML-ansvarig hematolog vid ditt regionsjukhus alternativt studiens huvudprövare! Angående biobanksprojekt – se nedan!

## Utvärdering av riktlinjerna.

Samtliga fall med nyupptäckt AML ska anmälas till AML-registret, vilket är ett nationellt kvalitetsregister ingående i Blodcancerregistret. Rapporteringen görs elektroniskt till RCC/INCA-databasen ([www.incanet.se](http://www.incanet.se)) när diagnosen AML är klar. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikerns lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Hos de patienter som behandlas med syfte att uppnå CR sker dessutom en uppföljande rapportering efter avslutad primärterapi, efter ev. allo-SCT samt årligen.

I och med rapporteringen till AML-registret finns en möjlighet till utvärdering av såväl behandlingsresultat (induktionsmortalitet, remissionsfrekvens, remissionsduration, överlevnad) som följsamhet till riktlinjerna, (exv. "andel patienter med behandlingsmål långvarig CR som genomgår fullständig cytogenetisk utredning", "tid från CR till start givarsökning").

Den senaste rapporten från AML-registret (Rapport nr 7, dec. 2011) bygger på 981 patienter med AML (non-APL) diagnostiserade 2007-2009, varav den absoluta merparten behandlats enligt nationella riktlinjer (8). Hos dem med *de novo* AML uppnådde 78 % CR1 (<60 år: CR 91 %), varav huvuddelen utan att behöva sviktterapi. Andelen CR1 hos dem med sekundär (till föregående MDS eller MPN) respektive terapiorelaterad AML (alla åldersgrupper) var 43 % respektive 63%. Såväl CR rate som överlevnadsdata står sig väl i jämförelse med internationella studier, vilka i regel utgörs av mer selekterade patientmaterial.

## Diagnostik och utredning

Det kompletta provtagnings- och utredningsprogrammet nedan rekommenderas för patienter där vårdplanen innebär kurativt syftande behandling inklusive överväganden om allo-SCT. För övriga patienter föreslår vi att man modifierar provtagningen utifrån tänkta behov. Kromosomanalys, men även molekyärgenetiska analyser såsom *NPM1*-status, kan ge värdefull information vid terapibeslut även vid äldre-AML där remissionssyftande terapi övervägs (9-11).

## Benmärgsprov

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 först kromosomanalys och därefter resterande analyser. Utstryk kompletteras med fördel med crushpreparat ("snittkula"). Biopsi utförs alltid om utbytet vid aspiration är otillräckligt, vid misstanke på megakaryoblastleukemi eller vid AML sekundär till föregående MPN. Även i övriga fall med (misstänkt) AML kan biopsi ge värdefull tilläggsinformation.

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

<b>Benmärgsprov – rekommenderade analyser</b>	
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 ( <a href="http://www.svfp.se">www.svfp.se</a> )
Immunfenotypning (flödescytometri).	Görs för att säkerställa och precisera AML-diagnosen, och används även för att skapa en "MRD-profil" (12). Mer detaljerat, inklusive panel för flödescytometri vid AML, se anvisningar från KVASt ( <a href="http://www.svfp.se">www.svfp.se</a> ) och ELN (13).  Immunfenotypning som medger MRD-uppföljning rekommenderas på samtliga patienter där allo-SCT kan bli aktuellt, i princip upp till ca 70 års ålder. I sådana fall krävs en mer omfattande flödescytometrisk undersökning (14). På initiativ av NOPHO har man vid flertalet universitetskliniker satt upp 8-färgsflödescytometri med en standard-panel av antikroppar, vilket möjliggör monitorering av MRD vid AML på ett mer enhetligt sätt.
Cytogenetik (kromosomanalys)	Kromosomantalet ska om möjligt bestämmas i minst 20 metafaser och så många som möjligt av dessa ska karyotyperas (5). Analyssvar bör erhållas inom 14 dagar, främst för att kunna identifiera patienter med högriskgenetik hos vilka det är angeläget att tidigt starta typning av syskon eller obesläktad givare. Därtill kan hos äldre patienter med lågproliferativ AML resultat av karyotypering vara vägledande vid beslut om ambitionsnivå för kommande behandling.
FISH	Vid fall av suboptimal kvalitet av karyotyperingen, eller vid misstanke om specifik leukemityp, kan även FISH komma ifråga för att påvisa specifik avvikelse av prognostisk betydelse. Rutinmässig FISH för främst MLL(11q23) och inv(16) är idag praxis vid vissa enheter.
Molekylärgenetik	Förslag till flödeschema för molekylär-genetiska analyser – se Bilaga III! RNA och DNA-extraktion utförs med tanke på ev kompletterande molekylär-genetiska analyser. PCR för <i>FLT3</i> -ITD, <i>NPM1</i> och <i>CEBPA</i> -mutation görs vid normal eller intetsägande karyotyp (vg se flödesschemat!). Analyssvar bör ehållas inom 14 dagar för att kunna för att kunna identifiera patienter med högriskgenetik hos vilka det är angeläget att tidigt starta typning av syskon eller obesläktad givare. Vid APL-misstanke utförs alltid RT-PCR för <i>PML-RARA</i> . I diagnossituationen krävs snabba analyser, t ex FISH, men ett positivt fynd måste bekräftas med cytogenetik och RT-PCR. För senare uppföljning av MRD måste RT-PCR diagnostik utföras primärt, med kartläggning av brottpunkter, för att man säkert ska kunna monitorera behandlingseffekt. Vid fall av suboptimal kvalitet av karyotyperingen, eller vid misstanke om specifik leukemityp, kan även (förutom FISH) andra riktade molekylär-genetiska undersökningar komma ifråga Vid fall av t(8;21)(q22;q22) och inv(16)/t(16;16) ska s.k. <i>KIT</i> -mutationsanalys avseende mutation i kodon 816 utföras.

Biobank	Vitalfrysning av leukemiceller till nationell och ev lokal/regional biobank rekommenderas mycket starkt. Se även anvisningar från Nationella AL-biobanksgruppen ( <a href="http://www.sfhem.se/aml">www.sfhem.se/aml</a> ) samt lokala provtagningsanvisningar.
---------	---

## Förslag till flödeschema för cytomolekylärgenetiska analyser vid nyupptäckt AML – se Bilaga II!

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 molekulärgenetiska analyser kan i sådana fall utföras på perifert blod liksom vitalfrysning av celler till biobank (se ovan). Det går inte att fastställa vilket värde på "andel blaster i blodet" som krävs för att ovanstående analyser ska vara meningsfulla. Vid tveksamhet – skicka hellre prov än avstå!
Hematologi	Blodutstryk för MGG-färgning och mikroskopi (skickas med benmärgsprovet). Hb, LPK, TPK och B-diff.
Kem-lab	Leverstatus, LD, albumin, kreatinin, Na, K, Ca, fosfat, urat, glukos, CRP, PK/INR, APTT, fibrinogen och D-dimer.
Serologi	CMV, HSV/VZV, hepatit B och C och HIV
Blodcentral	Blodgruppering.
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 i regel när patienten uppnått remission. Mer utförligt – se sidan 42. Hos patienter med högrisk-AML kan det dock bli aktuellt att HLA-typa syskon och/eller söka obesläktad givare redan före uppnådd CR.

### Lumbalpunktion

Lumbalpunktion utförs inte rutinmässigt, men däremot vid klinisk misstanke om CNS-leukemi. Pga dels blödningsrisk (trombocytopeni, ev. koagulationsrubbnings) dels risken för "kontamination" av CNS med cirkulerande blaster görs i regel ev. LP först i samband med andra cytostatikakuren. Liquorprov skickas då för Sp-celler, cytologi och immunfenotypning (enbart immunfenotypning kan ge mycket svårvärderade resultat). Tolkningen av liquorfynd kan vara vanskelig vid samtidig förekomst av blaster i blodet p g a risken för kontamination orsakad av stickblödning. Vid ingreppet ges metotrexat 10 mg/m<sup>2</sup> (max 15 mg) intratekalt.

## 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 allvarigare hjärtsjukdom eller vid sekundär AML som tidigare erhållit antracykliner. Hjärtfunktionsundersökning krävs av vissa studieprotokoll.

## Tandläkarbedömning

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

## Värdera alltid funktionsstatus (WHO PS) och komorbiditet!

Dokumentera alltid WHO PS (se bilaga IV) och komorbiditet i journal samt i AML-registret ([www.incanet.se](http://www.incanet.se)). Se även sid. 19!

## Fertilitetsbevarande åtgärder

### Män

Cytostatikabehandling vid AML ger azoospermi, som hos en del män kan gå i regress efter flera år. Allo-SCT med konventionell konditionering leder oftast till bestående sterilitet (15).

**Rekommendation:** Män i reproduktiv ålder bör om möjligt med hänsyn till leukemisjukdom och allmäntillstånd, erbjudas att frysa sperma före start av cytotatikabehandlingen (16) (18). Utbytet av viabla spermier är lägre vid leukemi än andra cancerformer, men anses ändå kunna vara tillräckligt för fertilitetsbehandling (17).

### Kvinnor

AML-behandling till kvinnor i fertil ålder ger amenorré, som i många fall är övergående, östrogenbrist-symtom, samt ofta en tidigarelagd menopaus. Liksom hos män ökar risken för bestående sterilitet betydligt om patienten genomgår allo-SCT.

Metoder såsom frysförvaring av äggceller efter hormonbehandling, eller av äggstocksvävnad genom ovarialbiopsi, finns idag tillgängliga och innebär en möjlighet till graviditet även efter cytotatikabehandling och allo-SCT (18, 19). I dagsläget genomförs dock inga ovarieinsättningar, eftersom leukemiska celler kan finnas kvar i biopsin och orsaka återfall (20). Det sker dock en snabb utveckling inom detta område och reimplantation av ovarier kan bli möjlig på sikt även vid AML. Ett alternativ till ovariebiopsi är att frysa äggceller, vilket dock kräver hormonell förbehandling och därför oftast är svårt att hinna med innan patienten startar behandling. Det kan dock göras när patienten uppnått remission men före eventuell allo-SCT.

**Rekommendation:** Kvinnor i fertil ålder bör i något skede av behandlingen, erbjudas kontakt med fertilitetsenhet för rådgivning, bedömning av risk för infertilitet och information angående möjliga fertilitetsbevarande åtgärder.

## Klassifikation och slutgiltig diagnos

WHO-klassifikationens kriterier för AML följs (21). Se även bilaga III samt aktuellt anpassningsdokument från KVASt (<http://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)(p13q22)/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. Den för vuxnhematologin största förändringen var den nya och relativt breda kategorin "AML with myelodysplasia related changes" vilken omfattar patienter som har transformerat från MDS till MDS/MPN och/eller > 50 % av benmärgscellerna i minst två linjer är dysplastiska och/eller har "MDS-liknande cytogenetik" (se bilaga III, sid 48). Andra nyheter var 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 barn med akut megakaryoblastleukemi. Vidare utgör AML med muterad *NPM1* respektive *CEBPA* s.k. provisoriska entiteter. Nyheterna vad gäller myeloida maligniteter i den nya klassifikationen sammanfattas väl i en översiktsartikel (22).

Slutgiltig diagnos av AML, inklusive korrekt subklassificering och riskstratifiering (se sid 15), innebär en sammanvägning av sjukhistoria (tidigare cytostatika- eller strålbehandling, MDS eller MPN), 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.

## Respons- och remissionsbedömning

### Tidig responsevaluering ("dag 15-märg")

Tidig benmärgsundersökning ger möjlighet att identifiera de patienter som har ett dåligt initialt terapisvar för ställningstagande till tidig ny induktionskur ("tidig reinduktion") alternativt sviktterapi. Därtill ger undersökningen viss prognostisk information vars betydelse dock är svårvärderad (se även sid 31) (23).

Rekommendation: Hos de patienter som bedöms tolerera en tidig andra induktionsbehandling 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 till benmärgsbiopsi göras.

För att bedöma CR görs ytterligare en benmärgsundersökning vid regenererande värden, 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<sup>9</sup>/L
- TPK > 100 x 10<sup>9</sup>/L
- inget erytrocyttransfusionsbehov<sup>1</sup>
- inget krav på att nämnda förhållanden ska ha varat en viss tidsrymd

<sup>1</sup> Detta krav finns i internationella riktlinjer, 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 (5, 24). Den bör, undantaget kravet på "erytrocyttransfusionsfrihet", 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

(neutrofila/trombocyter i stigande men ännu inte helt normalt). Vid rapportering till Blodcancerregistret 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 inte som led i rutinmässig remissionsbedömning. Cytogenetik kan dock vara av värde i vissa situationer, t ex om trilinear dysplasi och väldefinierad cytogenetisk avvikelse förelegat vid diagnos. Angående flödescytometri för MRD-utvärdering – se sid 23.

### **Benmärgsprovtagning i samband med konsolidering**

Hos patienter med låg-/intermediärriskcytogenetik tas, förutsatt kurativt syftande terapi, benmärgsprov för MRD-mätning med flödescytometri (+morfologisk bedömning) vid regenererande värden efter andra cytostatikakuren (förutsatt morfologisk CR) samt efter avslutad konsolidering. Utförligare ang. ev MRD-analys – se sid. 23!

Hos dem som uppnått CR och där ytterligare MRD-uppföljning inte bedöms nödvändig kan man avstå från upprepade benmärgsprov under konsolideringsfasen såvida inte klinisk eller laboriemässig misstanke på recidiv uppkommer. För samtliga patienter gäller dock att benmärgsprov för remissionsbedömning görs 4-6 veckor efter avslutad konsolidering med cytostatika.

Remissionsbedömning inkluderande benmärgsprov görs alltid kort innan allo-SCT. Det önskvärt att morfologisk bedömning då kompletteras med MRD-analys.

### **Prognosfaktorer och cytogenetiska riskgrupper – översikt**

Med "risk" menas, om inte annat anges, risken för återfall, vilken är nära kopplad till överlevnad. Riskgrupperingen utifrån cytomolekylärgenetiska fynd utgår från ELNs guidelines, men med några mindre modifieringar (5, 24).

#### **Patientrelaterade prognosfaktorer**

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

#### **Leukemirelaterade prognosfaktorer – cytogenetik/molekylär genetik**

##### **Lågrisk**

- APL med t(15;17)(q22;q21); alternativt molekulärt påvisad *PML/RARA*-fusion
  - inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22) alternativt molekulärt påvisad *CBFB/MYH11*-fusion
  - t(8;21)(q22;q22) alternativt molekulärt påvisad *RUNX1/RUNX1T1*-fusion (tidigare *AML/ETO*).
- Undantag: Ej lågrisk om *KIT*-mutation kan påvisas
- muterad *NPM1* i frånvaro av *FLT3*-ITD vid normal eller intetsägande karyotyp
  - dubbelmuterad *CEBPA* i frånvaro av *FLT3*-ITD vid normal eller intetsägande karyotyp

##### **Intermediärrisk**

- Normal karyotyp i avsaknad av *FLT3*-ITD, muterad *NPM1* eller dubbelmuterad *CEBPA*
- Normal karyotyp som är *NPM1*-positiv och samtidigt *FLT3*-ITD-positiv
- t(9;11)(p21;q23); *MLL/MLLT3*
- Cytogenetisk avvikelse (karyotyp) som är vare sig lågrisk eller högrisk

##### **Högrisk**

- Normal karyotyp som är *FLT3*-ITD-positiv och samtidigt *NPM1*-negativ
- inv(3)(q21q26) eller t(3;3)(q21;q26); *RPN1/EV11*

- t(6;9)(p22;q34); *DEK/NUP214*
  - t(v;11)(v;q23); *MLL*-rearrangerad. Undantag: t(9;11)(p21;q23) vilken räknas som intermediärrisk
  - del(5q) eller -5 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
  - del(7q) eller -7 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
  - der(17p)
  - Komplex karyotyp<sup>1</sup>
  - Monosomal karyotyp<sup>2</sup>
- <sup>1</sup> Tre eller fler kromosomavvikelser i frånvaro av t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), t(9;11)(p21;q23), t(v;11)(v;q23), t(6;9)(p22;q34) eller inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26).
- <sup>2</sup> Bortfall av två eller fler kromosomer alternativt bortfall av en kromosom förenat med minst en strukturell avvikelse.

### Övriga leukemirelaterade högriskfaktorer vid diagnos

- Föregående hematopoetisk stamcellssjukdom (MDS, MDS/MPN, MPN)
- Terapirelaterad AML (sjukhistoria innefattande cytostatika- eller strålbehandling för annan sjukdom än AML). Observera att även *inom* denna patientgrupp har cytogenetiken stor betydelse för prognosen.
- Uttalad leukocytos är en riskfaktor för induktionsmortalitet. Det finns inga entydiga belägg för att det är en oberoende riskfaktor vad gäller recidivrisk och överlevnad (se även sid 41).

### Responsrelaterade högriskfaktorer

- > 15% blaster vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren (cirka dag 25)
- > 2 kurer har krävts för att uppnå CR
- MRD (flödescytometri)  $\geq 0,1\%$  efter två kurer och/eller efter sista konsolideringen.

Kännedom om MRD-nivåer vid ovanstående tidpunkter kan användas som en del av beslutsunderlaget inför eventuell allo-SCT.

Vissa studier talar för att blaster  $\geq 10\%$  i benmärgsprov taget ungefär en vecka efter avslutad kemoterapi (cirka dag 15) är en riskfaktor för återfall. Det är dock inte klart visat att detta är en *oberoende* prognostisk faktor.

## Cytogenetik och MRD vid beslut om allo-SCT i CR1 – rekommendationer

Observera att inte endast cytogenetisk riskgrupp och andra prognosfaktorer (*de novo* vs sekundär AML) vid *diagnos* utan även *responsrelaterade* riskfaktorer såsom trögt svar på induktionsbehandling (> 15% blaster vid konventionell utvärdering efter kur 1, behov av fler än två kurer för att uppnå remission, förekomst av MRD (flödescytometri; $\geq 0,1\%$  efter konsolidering) bör vägas in vid värdering av recidivrisk och beslut om allo-SCT.

### AML med lågriskcytogenetik

Fler än 80% av patienter med lågriskcytogenetik uppnår remission. Möjligheten att uppnå bestående remission med enbart cytostatikabehandling bedöms vara >50%. Grundregeln är att patienter med lågriskcytogenetik/molekylärgenetik *inte* transplanteras i CR1. Förekomst av MRD hos dessa patienter ökar sannolikt recidivrisken (25, 26), men de material som studerats är små och det går därför ännu inte att mer generellt rekommendera SCT hos MRD-positiva patienter.

Patienter som är MRD-positiva efter två kurer följs med nytt prov avseende MRD efter avslutad konsolidering. Om detta är positivt rekommenderas fortsatt provtagning avseende MRD för att detektera uppseglande recidiv. Patienter med t(8;21)(q22;q22) eller inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) kan även följas med respektive PCR

Rekommendation (Evidensnivå 2a)	<i>Lågrisk-patienter</i> 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 lågriskcytogenetik är förhållandevis goda.
---------------------------------	---

### AML med intermediärriskcytogenetik

Cirka 80% av patienter < 61 år med intermediärrisk-cytogenetik uppnår CR1. 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 (3).

I denna patientgrupp är MRD en viktig del av beslutsunderlaget inför en ev. allo-SCT. Vid MRD (flödescytometri)  $\geq 0,1\%$  efter två kurer *stärks* indikationen för allo-SCT *betydligt*, då recidivrisk i denna grupp är åtminstone 80%, sannolikt högre.

Hos patienter med *de novo* AML som har normal karyotyp och inte är *FLT3-ITDposNPM1neg.*, kan man *överväga att avstå från allo-SCT* i fall av MRD (flödescytometri)  $< 0,1\%$  efter två cytostatikakurer förutsatt att fyndet bekräftas i ett andra prov taget efter avslutad konsolidering.

Rekommendation (Evidensnivå 2a)	Hos patient med <i>intermediärriskcytogenetik</i> bör man överväga allo-SCT med HLAid syskon alternativt väl matchad obesläktad givare, såvida inte hög ålder eller andra riskfaktorer kontraindicerar. I denna patientgrupp utgör MRD en viktig del av beslutsunderlaget inför ev allo-SCT.
---------------------------------	--

### AML med högriskcytogenetik

Cirka 65% av patienter < 61 år med högrisk-AML uppnår remission, men denna blir i regel kortvarig. Färre än 10% av högriskpatienterna förväntas få långvarig remission med enbart cytostatikabehandling. Risken för recidiv är dock betydande även efter allo-SCT.

Grundregeln är att patienter i högriskgruppen, förutsatt att ålder och comorbiditet tillåter, bör genomgå allo-SCT med HLAid syskon alternativt väl matchad obesläktad givare snarast möjligt efter uppnådd CR. Handläggningen hos patienter i högriskgruppen påverkas inte av kännedom om MRD.

Rekommendation (Evidensnivå 2b)	Patienter i högriskgruppen bör, förutsatt att ålder och comorbiditet tillåter, genomgå allo-SCT med HLAid syskon alternativt väl matchad obesläktad givare. Det är angeläget att allo-SCT utförs snarast möjligt efter uppnådd CR.
---------------------------------	--

Mer utförligt om allo-SCT vid AML, inklusive RICT – se sid. 42!



## Prognostiska faktorer – bakgrund

### **Ålder, funktionsstatus och komorbiditet**

Vid sidan av cytogenetik är ålder den viktigaste prognostiska faktorn vid diagnos (1). AML hos äldre är oftare förknippad med cytotatikaresistens, komorbiditet och nedsatt funktionsstatus vilket sammantaget medför såväl mindre chans att uppnå CR som större risk för recidiv (10, 27). Högriskcytogenetik är vanligare i gruppen av äldre patienter med AML (3). Se i övrigt avsnittet om äldre-AML (sid 34).

Dåligt funktionsstatus, uttryckt som exempelvis WHO eller ECOG PS, korrelerar till ökad induktionsmortalitet. I det svenska leukemiregistermaterialet var sålunda WHO PS, oberoende av patientens ålder, en tydlig riskfaktor för död inom 30 dagar från diagnos (1). Observera dock att nedsatt funktionsstatus kan sammanhånga 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 scoringsystem, t ex CCI eller Sorror score (28). Klinisk erfarenhet av terapibeslut baserade på CCI och andra komorbiditetsindex vid AML-terapibeslut är dock begränsad varför deras användning i klinisk praxis kräver ytterligare validering.

### **Cytogenetik och molekylärgenetik**

Drygt 2/3 av alla AML-fall går att inordna i ett antal subtyper vilka kännetecknas av en viss karyotyp eller molekylärgenetisk avvikelse i leukemicellerna, ofta kopplat till morfologiska kännetecken och till särdrag när det gäller kliniska manifestationer, proliferationstakt samt känslighet för cytotatika (29). 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 (30).

Litteraturen om cytogenetik, AML och prognos är omfattande (31). Resultat från stora kliniska studiegrupper som MRC (32, 33) (31), CALGB (34) och SWOG/ECOG (35) 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 cytotatikabehandling ("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 (3).

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 pga primärt cytotatikarefraktär sjukdom. Cytogenetiken kan därför vara vägledande vid exempelvis beslut om att avstå från remissionssyftande cytotatikabehandling

hos äldre patient som inte svarat på första kuren (se flödesschema för behandling av äldre AML, sid 33).

Gruppen patienter med normal eller intetsägande (icke-klassificerad) karyotyp är mycket heterogen vad gäller risk för återfall och chans till långtidsöverlevnad. Genom förekomst/avsaknad av *FLT3*-ITD, *NPM1*-mutation eller *CEBPA*-dubbelmutation kan undergrupper med bättre (*NPM1*pos*FLT3*-ITDneg; *CEBPA*mut) respektive sämre (*NPM1*neg*FLT3*-ITDpos) särskiljas. De senaste årens snabba teknikutveckling inom diagnostiken, inkluderande "next generation sequencing", har medfört att en rad andra mutationer har upptäckts, vilkas prognostiska betydelse dock ännu är inte är klarlagd (36).

I klinisk rutin har, undantaget APL, cytogenetiken ännu inte någon avgörande betydelse för val av läkemedel. I en relativt nära framtid är det dock sannolikt att cytomolekylärgenetiska fynd vid diagnos i vissa fall kommer att styra vårt val av terapi (37). En översiktlig sammanställning av de cytogenetiska riskgrupperna ges på sid 15!

## Detaljerad beskrivning av de cytogenetiska undergrupperna

### Lågriskcytogenetik (karyotyp)

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

**APL** – Akut promyelocytyleukemi med t(15;17)(q22;q12) eller påvisat rearrangemang av *PML-RARA* (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. Patienter med APL har en betydande risk för tidig mortalitet (38). I ett aktuellt svenskt populationsbaserat material avled sålunda 31% av patienterna inom 30 dagar från diagnos (39).

*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 (40). Se i övrigt separat dokument "APL-riktlinjer"; ([www.sfhem/filarkiv](http://www.sfhem/filarkiv)).

**AML med inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22) eller påvisad *CBFB/MYH11*-fusion** utgör 2-4% av all vuxen-AML (vanligare hos yngre AML). Ungefär 75% har en myelomonocytär bild med benmärgseosinofili (41). 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 är enligt några (men ej alla) publikationer förknippad med sämre prognos (42, 43).

**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 av akut myeloblastleukemi med utmognad (FAB M2), Auerstavar, dysplastiska neutrofiler, ibland eosinofili samt speciellt blastutseende med monocytoida kärnor. Inte sällan ses myelosarkom framför allt epiduralt och periorbitalt. Oftast förekommer CD19-positivitet.

Ibland ses CD56-uttryck, vilket eventuellt innebär sämre prognos (44). Det är oklart om leukocytos vid diagnos försämrar prognosen. Mutation i *KIT*-genen ses i drygt en ¼ av alla fall med t(8;21). Förekomst av sådan mutation, åtminstone om den innebär en punktmutation i kodon 816 (exon 17), är förknippad med sämre prognos (45, 46).

*Patienter med t(8;21) 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 under de senaste åren visar att man med molekylärgenetiska analyser avseende *FLT3*-ITD samt *NPM1*- och *CEBPA*-mutationer kan särskilja en grupp patienter med normal karyotyp som har en prognos jämförbar med den vid klassisk lågriskcytogenetik (mer utförligt – se nedan) (47, 48).

*AML-patienter med normal karyotyp som har NPM1pos-FLT3-ITDneg eller dubbelmuterad CEBPA ska betraktas som lågrisk.*

### **Högriskcytogenetik (karyotyp)**

#### **AML med inv(3)(q21q26.2) eller t(3;3)(q21q26.2); *RPN1-EVI1***

Gruppen utgör någon procent av all vuxen-AML. Multilinjär dysplasi är vanligt förekommande liksom morfologi motsvarande AML utan utmognad, akut myelomonocytleukemi eller akut megakryoblastleukemi. Ofta ses normalt TPK eller trombocytos vid diagnos, ibland mjältförstoring. Sjukdomen är ofta cytotatikaresistent och har en utomordentligt dålig prognos (49) med låg andel CR och benägenhet för tidiga recidiv (50). I motsats till tidigare uppfattning är det uppenbart att långtidsöverlevnad efter allo-SCT är möjlig för åtminstone en minoritet av fallen (51).

#### **AML med t(6;9)(p22;q34); *DEK/NUP214***

Ses hos någon procent av AML-patienterna med övervikt för yngre vuxna. Ofta dysplastisk märg med inslag av basofili eller morfologi motsvarande AML utan utmognad eller akut myelomonocytleukemi (52). Kan ofta debutera med anemi och trombocytopeni och har ofta inte särskilt högt LPK. 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)(p21;q23), vilken räknas som intermediärrisk (34). Nyligen har också rapporterats att barn med AML som har t(1;11)(q21;q23) [*MLL/MLLT11*-fusion] har god prognos, men om detta även gäller vuxna är för närvarande okänt (53).

#### **AML med del(5q) eller -5**

Som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser (32). Ingen specifik morfologisk bild. Vanligare vid föregående MDS.

#### **AML med del(7q) eller -7**

Som enda avvikelse eller tillsammans med andra sådana (32). Ingen specifik morfologisk bild. Vanligare vid föregående MDS.

#### **AML med der(17p)**

AML med der(17p) förekommer hos 5-7% av alla fall med nyupptäckt AML, är förenad med mutation av *TP53*-genen och ofta med komplex karyotyp. I såväl svensk (n =387) som

tysk (n = 2 272) studie har visats att denna grupp patienter har utomordentligt dålig prognos (54, 55). I den tyska studien visades även att der(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 (56). Morfologi varierar, men dysplastiska drag inklusive trilinear dysplasi är vanligt. Den dåliga prognosen beror dels på en lägre remissionfrekvens, dels på en betydande återfallsrisk, ofta med tidiga recidiv.

### **Monosomal karyotyp**

Begreppet monosomal karyotyp lanserades 2008 av HOVON-gruppen och definieras som bortfall av två eller fler kromosomer alternativt bortfall av en kromosom förenat med minst en strukturell avvikelse (57). Den monosomal karyotypen medför hos patienter med högriskcytogenetik en ytterligare försämring av prognosen (58). Hos patienter <60 år tycks dock prognosen förbättras om allo-SCT utförs (59).

### **Cytogenetiska avvikelser av oklar valör**

Ett antal kromosomavvikelser har oklar betydelse som oberoende prognostisk riskfaktor, Dessa patienter hänförs till intermediärriskgruppen. 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 slutsatser. Exempel på detta är t(8;16)(p11;p13) (*MYST3/CREBBP*-fusion; förknippad med monoblast/monocytyleukemi [FAB M5] och hemofagocytos) och t(3;21)(q26;q22) (*RUNX1/RPL22P1*-, *RUNX1/MDS1*- och/eller *RUNX1/EVI1*-fusioner; associerade med sekundär AML). Ett specialfall är t(9;22)(q34;q11) [*BCR/ABL1*-fusion], d v s "Philadelphiapositiv AML", som är en mycket ovanlig entitet, ofta förknippad med bifenotypisk sjukdom och svår att avgränsa från KML i blastskov (32, 60).

## **Molekylärgenetiska undergrupper**

### ***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 (61). *FLT3*-ITD är vanligast förekommande vid AML med normal karyotyp, högt blastantal i blodet, (6:9)(p22;q34) samt vid APL. Andelen CR motsvarar sannolikt den hos patienter utan *FLT3*-ITD. *FLT3*-ITDpos AML (non-APL) är associerad med hög recidivrisk och försämrade långtidsöverlevnad (48, 62, 63). Flera studier talar för att den försämrade prognosen för *FLT3*-ITDpos patienter framför allt gäller dem som samtidigt är *NPM1*neg (64).

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 (64).

Det har tidigare angivits att riskadapterad behandling med allo-SCT inte kan förändra utsikterna för AML-patienten med *FLT3*-ITD (65). Data från senare tyska studier talar dock för att denna patientgrupp är betjänta av allo-SCT (48).

En annan typ av molekylär avvikelse i *FLT3*, aktiverande punktmutationer i en av tyrosinkinasdomänerna (TKD), förekommer hos cirka 7% av vuxen-AML. Prognostisk

betydelse är dock oklar med studier talande för såväl sämre, oförändrad som bättre prognos (66, 67). Analys av FLT3-TKD är därför inte nödvändigt för prognosvärdering.

Flera mer eller mindre specifika *FLT3*-inhibitorer, såsom midostaurin (PKC412), sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>) och quisartinib (AC220), är för närvarande i klinisk prövning, översikt (68). Preliminära resultat från flera studier visar på klinisk respons hos en mindre andel patienter, dock i regel av relativt kort duration. Mer definitiva resultat från flera fas I/II/III-studier, inkluderande även sådana där *FLT3*-hämmare givits i kombination med kemoterapi, är att vänta de allra närmaste åren. I avvaktan på detta har dessa TKI ännu ingen plats i klinisk rutin (68, 69).

### ***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 (70).

*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 (71). Förutsatt *FLT3*-negativitet ses en högre andel kompletta remissioner, samt en överlevnad motsvarande den vid "låg-riskavvikelse" (72, 73). Gruppen *NPM1*pos/*FLT3*-ITDneg patienter förefaller inte tjäna på allo-SCT (48). Även äldre patienter (≥70 år) med muterat *NPM1* har bättre prognos jmf med *NPM1*-negativa i samma åldersgrupp (9).

### ***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, varav ca 85% är dubbelmuterade dvs har i själva verket två simultana (vanligen biallella) mutationer. *CEBPA*-mutationer är vanligare vid leukemi med M1/M2-morfologi (74). Patienter med muterad *CEBPA* AML har i flera studier visat sig ha en relativt god prognos, åtminstone i frånvaro av *FLT3*-ITD (75). Nya data visar tydligt att det endast är gruppen med dubbelmuterad *CEBPA* som har förhållandevis god prognos och att dessa därmed ska hänföras till lågriskgruppen då de inte förefaller vara betjänta av allo-SCT i CR1 (76, 77).

### ***KIT***

*KIT* är en tyrosinkinaserceptor av stor betydelse för proliferation av normala hematopoetiska progenitorer. Hos flertalet AML-patienter uttrycker leukemicellerna *KIT*. Mutationer av *KIT* är vanligt (cirka 25%) vid CBF-AML (t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)), men är sällsynt vid övriga AML-subtyper (29)..

Det finns flera olika varianter av *KIT*-mutationer med sinsemellan olika biologiska eller kliniska betydelser. Vid t(8;21)(q22;q22) och möjligen även inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), korrelerar förekomst av *KIT*-mutation, speciellt mutation av kodon 816 (exon 17), till försämrad överlevnad (43, 45). *KIT*-mutation som oberoende prognosfaktor vid inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), har dock ifrågasatts (42). Det finns ännu inga säkra belegg för att förekomst av *KIT*-mutation vid inv(16) ska leda till intensifiering av behandlingen (78). För närvarande pågår intressanta studier med tyrosinkinashämmare (dasatinib) vid *KIT*-muterad AML.

### **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

tandemduplikation i *MLL*-genen (*MLL*-PTD; cirka 8% av normalkaryotyp-AML), mutation av *WT1*-genen (10% av normal-karyotyp-AML) samt mutationer av *DNMT3A*-, *TET2*- och *IDH1*- och *IDH2*-generna, för översikt se (36)!

## Andra leukemirelaterade prognosfaktorer

Vid sidan av de cytogenetiskt och molekylärgenetiskt definierade subtyperna finns ett stort antal andra leukemirelaterade prognosfaktorer. För samtliga dessa gäller att de i viss 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 MPN, är en väl belagd negativ prognostisk faktor (79).

– *Terapirelaterad AML*, d v s AML med "sjukhistoria innefattande mutagen exposition såsom cytostatika- och/eller strålbehandling för annan sjukdom än AML" (22). Patienter med terapirelaterad AML har en sämre prognos jämfört med dem med *de novo* AML (80). Flertalet av dessa patienter har dock cytogenetiska avvikelser vars typ är avgörande för prognosen (81).

– *Hyperleukocytos*. Högt antal blaster i blodet (LPK > 100 x 10<sup>9</sup>/L) är p g a leukostas förenat med hög tidig morbiditet samt mortalitet och kräver därför rask handläggning (se sidan 43) (82, 83). Traditionellt har det ansetts att hyperleukocytos i sig skulle vara en högriskfaktor för recidiv, men denna uppfattning har ifrågasatts i flera arbeten (3, 84).

– *Extramedullär leukemi*. Ses hos 3-10 % av alla patienter med nyupptäckt AML och är vanligare vid vissa cytogenetiska subgrupper, exv vid *MLL*-rearrengemang. Vanligaste lokaler är hud, lunga och lever. CNS-leukemi (meningealt engagemang) förekommer hos 0,5-2% av alla nydiagnostiserade AML. Extramedullär sjukdom är sannolikt en negativ prognosfaktor, men status som oberoende prognosmarkör har inte kunnat visas (85, 86).

– *Trilinjär dysplasi*. Begreppet trilinjär/multilinjär dysplasi är svårt att exakt definiera eller standardisera. Äldre undersökningar har visat en negativ prognostisk betydelse av detta fynd (87) medan andra studier inte har kunnat bekräfta detta när cytogenetiska fynd inbegripits i analysen (88) (91). AML med multilinjär dysplasi hänförs i den nya WHO-klassifikationen till kategorin "AML with myelodysplasia related changes" (89).

– *Flödescytometriska antigenuttryck*. Som oberoende prognosfaktor har uttryck av vissa antigen en oklar roll eftersom det finns en uttalad samvariation med cytogenetisk riskgruppering. Däremot kan immunfenotypiska fynd *inom* en cytogenetisk subgrupp ge viss prognostisk information, t ex CD56-positivitet vid AML med t(8;21)(q22;q22) (44).

## Responsrelaterade prognosfaktorer exklusive MRD

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

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

I flera publikationer anges att det *tidiga* terapisvaret, uttryckt som antal blaster vid benmärgsutvärdering cirka en vecka efter första induktionskuren, är en oberoende

prognostisk faktor, åtminstone hos patienter med intermediär- eller högriskcytogenetik (16, 23). Nyligen har dock publicerats data som talar för att den dåliga prognosen upphävs om patienten går i remission efter tidig reinduktion (90). Bedömningen blir därför att det *inte* är klart visat att  $\geq 10\%$  blaster dag 15 är en *oberoende* riskfaktor. Däremot kan denna information användas för att identifiera de patienter som kan vara betjänta av en tidig andra induktionsbehandling.

**> 15% blaster vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren  
> 2 kurer krävs för att uppnå CR**

MRC-data visar klart att patienter med dåligt svar på induktionsbehandlingen, enligt något av ovanstående två kriterier, har sämre långtidsprognos (91).

## MRD

**MRD mätt med flödescytometri efter två kurer och/eller efter avslutad konsolidering ger 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 (92, 93). Metodens känslighet är hög, en leukemisk cell per  $10^3 - 10^4$  friska benmärgsceller kan identifieras. Variationen i känslighet beror bl.a. på hur mycket leukemins immunfenotyp skiljer sig från den normala myelopoiesens.

I litteraturen anges olika "cutoff"-nivåer för vad som räknas som MRD-positivitet respektive – negativitet respektive vilken nivå som bör påverka kliniska beslut (92). Eftersom sensitiviteten varierar beroende på immunfenotyp, och det även har visat sig att olika laboratorier kan skatta nivåerna något olika. Rekommendationen om  $MRD \geq 0,1\%$  som beslutsgräns är medvetet "konservativ" och i linje med vad som tillämpats av NOPHO.

Påvisande av kvarvarande leukemiceller  $\geq 0,1\%$  med flödescytometri, trots att patienten definitionsmässigt är i komplett remission, är en riskfaktor för återfall (25, 94). MRD påvisat efter avslutad konsolideringsfas har sannolikt större prognostisk betydelse jämfört med MRD efter induktionsbehandling (95, 96). Nya (ännu opublicerade) data från såväl HOVON som NOPHO talar starkt för att även förekomst av MRD efter två kurer kan skilja ut patienter med dålig prognos. Av logistiska skäl är detta även en lämpligare tidpunkt att mäta MRD, eftersom man då vinner tid när det gäller planering för transplantation inklusive sökande av donator. Om man följer MRD finns det därför anledning att utföra analysen vid diagnos, vid remissionsbedömning efter andra kuren (förutsatt morfologisk CR), samt efter sista konsolideringen. Detta dels p g a att kinetiken ger ytterligare prognostisk information, dels för att patologens bedömning av MRD-förekomst underlättas om det finns prov såväl efter induktion som konsolidering (97).

Det finns data som talar för att allo-SCT kan minska recidivrisken hos patienter med MRD (flödescytometri)  $\geq 0,1\%$  efter konsolideringsbehandling (25, 98), men detta har ännu inte bekräftats av större studier. Dock har patienter som är MRD-positiva före allo-SCT sannolikt betydligt större återfallsrisk än de som är MRD-negativa (99). Denna recidivfrekvens bland MRD-positiva patienter är dock sannolikt lägre än bland dem som inte transplanteras.

**Förekomst av MRD mätt med molekylära markörer.** MRD-uppföljning med hjälp av leukemispecifika molekylära markörer är ett område i stark utveckling. Exempel på sådana metoder är RQ-PCR för 15;17 (*PML-RAR*), 8;21 (*RUNX1-RUNX1T1*) och inv16 (*CBFB-MYH11*), *NPM1*-mutation samt *WT1* (100, 101).

RQ-PCR för 15;17 (*PML-RAR*) används idag för att monitorera patienter med högrisk-APL (se nationella riktlinjer för APL; se [www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)). Patienter med t(8;21) eller inv(16) kan även följas med respektive PCR.

## 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](http://www.sfhem.se/filarkiv)). Vad gäller AML efter föregående MDS – se även Nordiska MDS-gruppens studieprotokoll ([www.nmds.org](http://www.nmds.org)). För en översikt av rekommenderad behandling – se flödesschema på sid 28. Särskilt flödesschema för behandling av äldre patienter med AML – se sid 33.

### 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	Rutinmässig dosreduktion vid induktionsbehandling till äldre bör undvikas (Evidensnivå IV).
Rekommendation	Hos <i>yngre patienter i relativt gott allmäntillstånd och <math>\geq 10\%</math> blaster i BM dag 15</i> , kan tidig upprepning 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 (Evidensnivå IIb).  I de fall som genomgår tidig reinduktion (enligt ovan) är det angeläget att toxicitet dokumenteras noga (OBS särskilt formulär i AML-registret; <a href="http://www.incanet.se">www.incanet.se</a> ).
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.
Rekommendation	För äldre patienter 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 toxi-



	citet av tidigare kurer (Evidensnivå IV). Maximalt 2 konsolideringar ges till äldre med intermediär-/högriskcytogenetik
--	---

Rekommendation	Förlängd infusionstid ( $\geq 6$ timmar) av antracykliner reducerar risken för hjärttoxicitet och kan därför rekommenderas (Evidensnivå Ia).
----------------	--

Rekommendation	Hos patienter med nedsatt hjärtmuskelfunktion, liksom hos de som tidigare fått (nära) max-dos antracyklin, bör antacyclinpreparat undvikas eller användas med största försiktighet. Vid induktionsbehandling är i sådana fall ACE förstahandsalternativ. (Evidensnivå III).
----------------	---

Rekommendation	Högdos cytarabin bör undvikas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion p g a ökad risk för neurotoxiska biverkningar, främst cerebellopati (Evidensnivå III).
----------------	--

## Rekommenderade cytostatikakurer

### Induktions- och konsolideringsbehandling

Alla kurer som ges innan CR uppnåtts benämns induktionsbehandling och alla kurer som ges efter det att CR uppnåtts benämns konsolideringsbehandling.

Kur nr 1 och 2 (DA3+5)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 8 h	1, 2, 3
Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4, 5

Kur nr 3 (D-IDAC = Daunorubicin + IntermediärDos Ara-C)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 8 h	1, 2
Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4, 5

Kur nr 4 (IDAC = IntermediärDos Ara-C)			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4, 5

**Cytostatikakurer i de fall dosreduktion anses indicerat redan från terapistart**

<b>Kur nr 1 och 2 (DA3+4) - reducerad dos</b>			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 8 h	1, 2, 3
Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4
<b>Kur nr 3 (DA2+5) - reducerad dos</b>			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 8 h	1, 2
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	s.c. injektion	1, 2, 3, 4, 5
<b>Kur nr 4 (A5) - reducerad dos</b>			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	s.c. injektion	1, 2, 3, 4, 5

**Sviktbehandlingar**

<b>ACE</b>			
OBS! S/P-Kalium ska kontrolleras före samt dagligen under kuren! Kaliumvärdet bör då ligga med god marginal inom normalintervallet.			
	Dos	Administrering	Dag
Amsakrin	150 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 20-24 h	1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	110 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 1 h	1, 2, 3, 4, 5

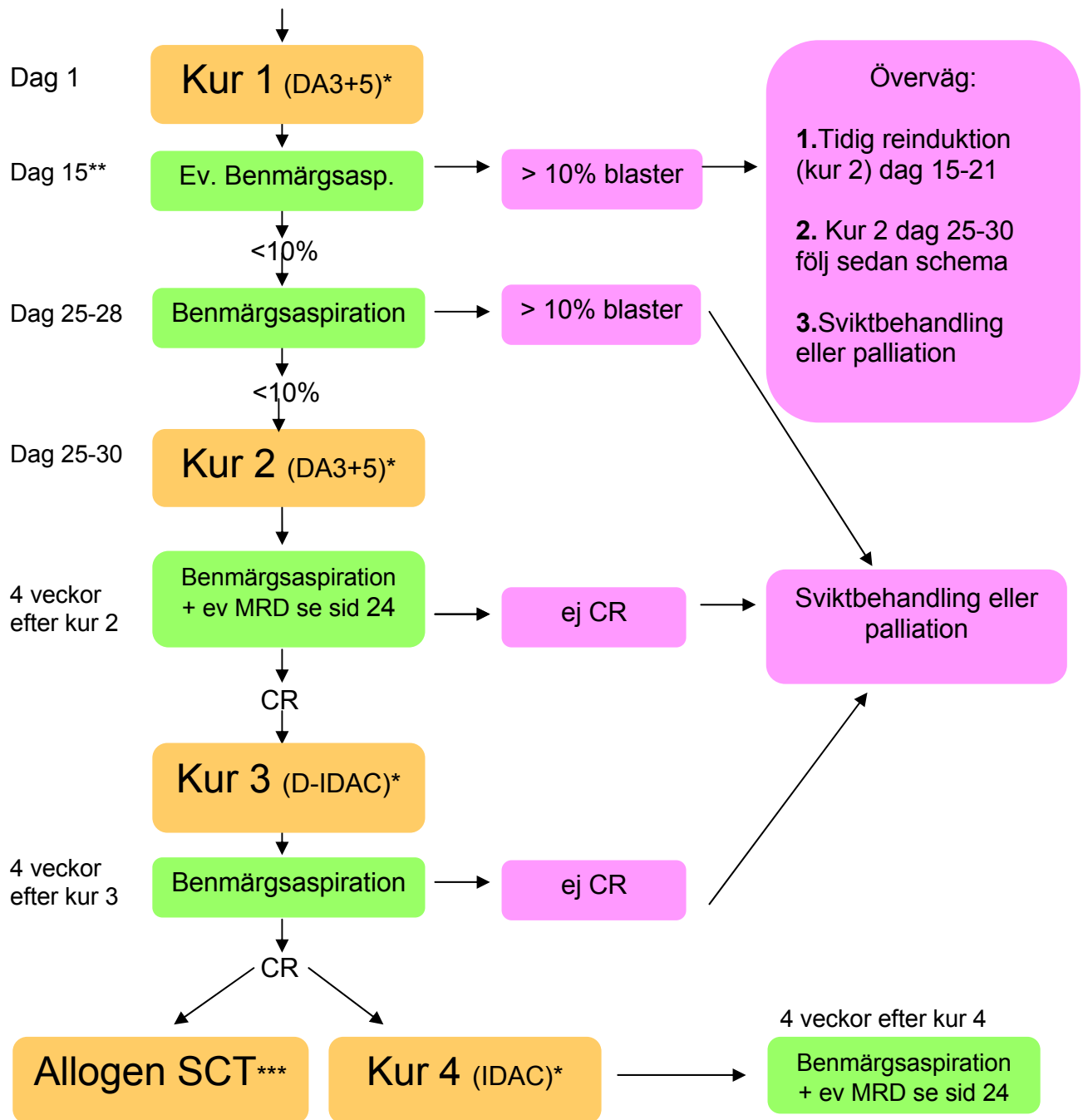
<b>FA-Ida</b>			
OBS! Cytarabin ska ges fyra timmar efter start av fludarabin.			
	Dos	Administrering	Dag
Fludarabin	30 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 30 min	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	2 g/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4, 5
Idarubicin	10 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 1 h	1, 2, 3

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

**FLAMSA** (aktuell vid refraktär AML som led i sekventiell behandling "FLAMSA-RICT") – se Bilaga VI!

## Flödesschema för nydiagnostiserad AML (Fulldos)

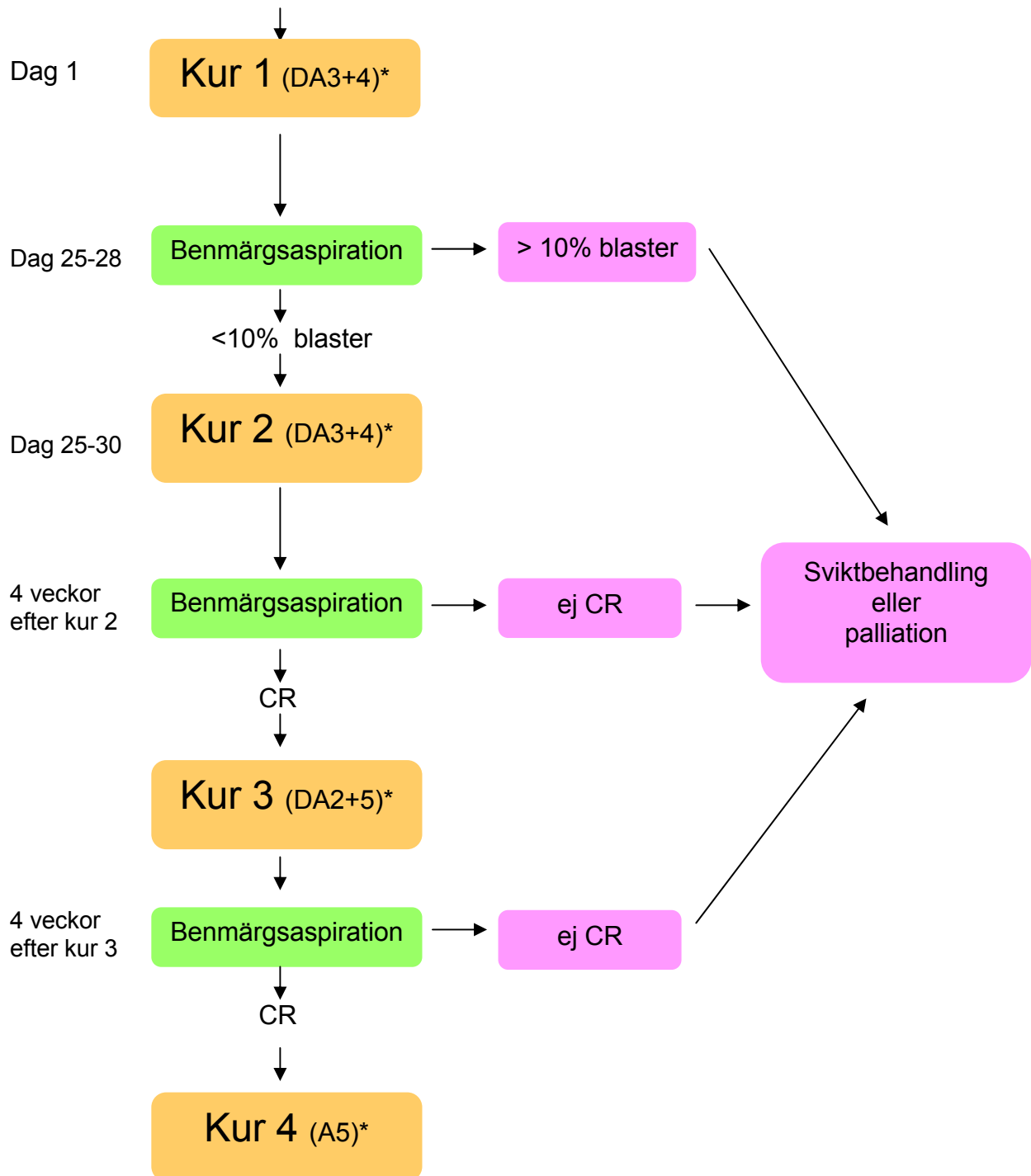
DIAGNOS (Benmärgsaspiration, flödescytometri, cytogenetik, biobank)



\*Kur före CR=induktion, kur efter CR=konsolidering. \*\*Dag 15 bör svar på cytogenetik och molekylärgenetik vara klart för riskstratifiering. \*\*\*Allo kan göras även efter kur 4

## Flödesschema för nydiagnostiserad AML (Reducerad)

DIAGNOS (Benmärgsaspiration, flödescytometri, cytogenetik, biobank)



\*Kur före CR=induktion, kur efter CR=konsolidering.

## Cytostatikabehandling vid AML - bakgrund

### Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikaterapi?

I AML-registret 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.

Tidigare har det funnits regionala skillnader i synen på hur högt upp i åldrarna man kan ge induktionsbehandling. Särskilt påtagligt har detta varit 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. Långtidsuppföljning av dessa patienter har visat att 2-årsöverlevnaden var högre i de regioner där fler fick remissionssyftande behandling och att detta gällde 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). I den senaste registerrapporten kan dessa regionala skillnader inte längre ses (Rapport nr 7 dec 2011; <http://www.sfhem.se/filarkiv>).

### 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.

Induktionsbehandling bör startas utan onödigt dröjsmål. I en studie från ECOG fann man signifikant bättre resultat i en kohort av patienter över 55 år där behandling startades tidigt jämfört med den kohort där behandlingsstart blev senarelagd p g a förbehandling med cytokiner alternativt placebo (103). Hos äldre patienter med lågproliferativ AML kan det dock finnas skäl att avvakta cytogenetiksvar innan beslut om ambitionsnivå för kommande behandling.

### 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 tolereras i regel relativt väl även av äldre (105). Vi rekommenderar därför inte rutinmässig 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. 27) för anpassning till patienter med olika funktionsstatus, njurfunktion samt toxicitet under tidigare cytostatikakurer. Speciella överväganden vad gäller äldre patienter med AML – se sid. 33!

### **Cytostatikabehandling vid hjärtsjukdom**

Hos patienter med hjärtsjukdom kan det i vissa fall, liksom hos dem som tidigare fått (nära) max-dos antracycliner, vara direkt olämpligt att ge antracycliner, åtminstone i de doser som vårdprogrammet föreskriver. I dessa fall bör man i första hand välja ACE som induktionsbehandling, i andra hand ge daunorubicin som 24-timmarsinfusion (se även avsnittet om antracycliner sid. 34).

### **Tidig reinduktion**

”Tidig reinduktion” (ibland kallat ”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 generellt. Vid en genomgång hösten 2010 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.

### **Sviktbehandling**

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 högdos cytarabin och alternativa läkemedel, såsom amsakrin, etoposid och purinanaloger. Exempel på sviktregimer, innehållande andra medel än cytarabin/antracyclinpreparat och som använts med viss framgång, är ACE (111), FA-Ida (112) och HAM (113), se sid 27.

## Behandling av äldre AML – speciella överväganden

Incidensen AML ökar med stigande ålder. Två tredjedelar av alla patienterna är över 60 år och medianåldern för insjuknande 71 år (114). 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, 34). AML hos äldre har oftare föregående MDS och generellt en annan och mer behandlingsresistent biologi inkluderande relativt frekvent förekomst av multidrogresistens (115, 116).

Till ovanstående kommer en högre behandlingsassocierad morbiditet och mortalitet, där sistnämnda uppgår till cirka 15% hos de patienter i 70-årsåldern som genomgår cytostatikabehandling i remissionsinducerande syfte (1).

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, 114, 117-119). 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 av äldre patienter med AML

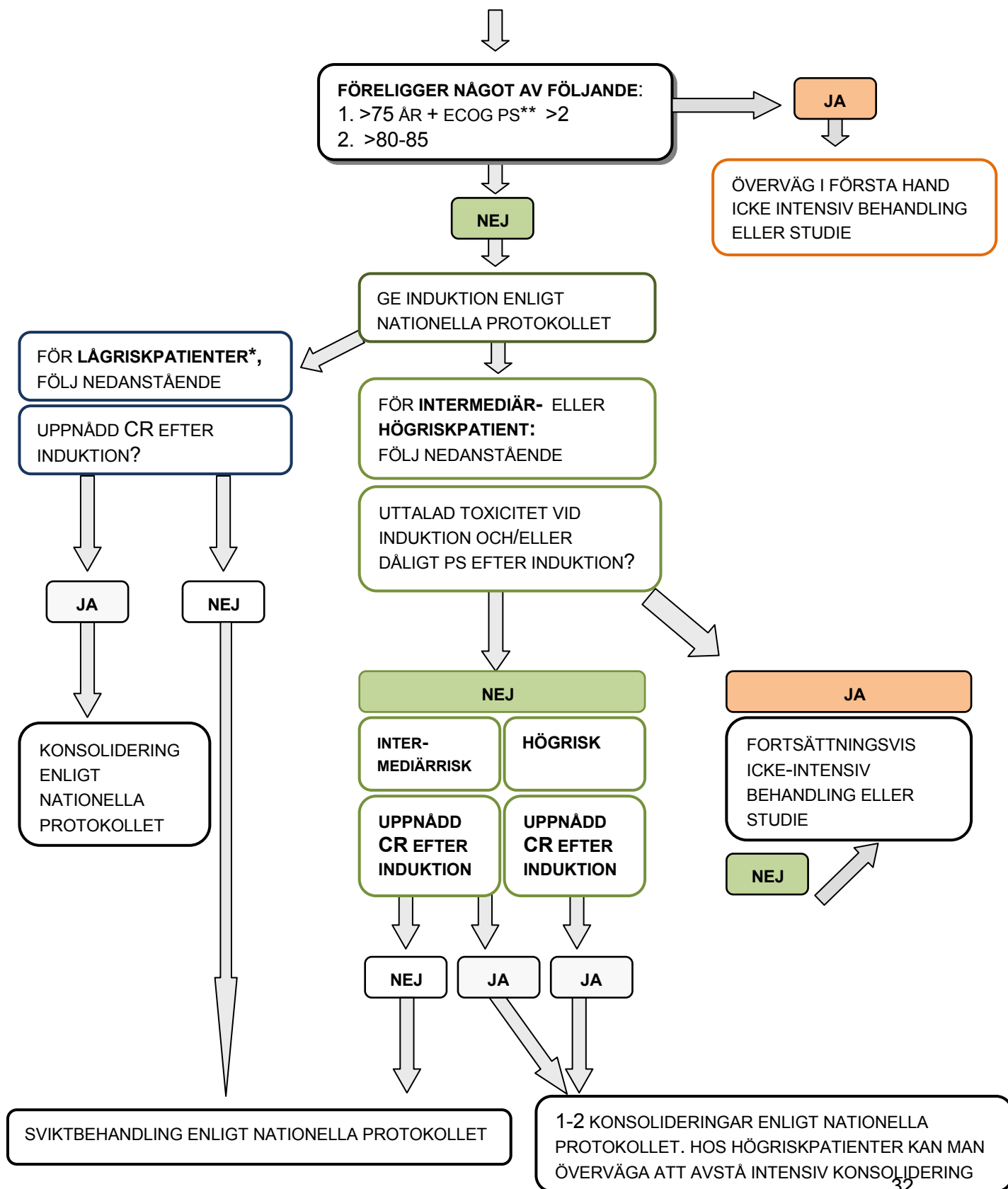
Följande faktorer ska beaktas när man väljer induktionsbehandling hos äldre patienter (OBS ej rankade utifrån relevans).

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, speciellt om högriskcytogenetik, bör överväga att 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 nedan!

## Flödeschema behandling av äldre AML > 70

(gäller ej apl- eller rict-patienter)



\*t(8;21), inv(16), FLT3/ITD neg + NPM1 pos



## Palliativ cytostatikabehandling

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 samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad.

Hos vissa patienter med lågproliferativ AML (leukopeni, inga proliferativa symtom) kan ibland "enbart" understödande behandling vara den klokaste palliativa strategin.

Hos andra patienter nås bästa palliation genom en kombination av god understödande behandling samt lågintensiv kemoterapi för att kontrollera leukemiproliferation.

I Sverige vanligen använda palliativa cytostatikaregimer är lågdos cytarabin (LDAC) s.c. och hydroxyurea men erfarenhet finns även av exempelvis tioguanin och etoposid (120). 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 (121). I de brittiska behandlingsriktlinjerna förordas därför LDAC vid palliativ cytostatikabehandling av AML och LDAC utgör kontrollarm i MRC:s pågå-ende/planerade studier av experimentell terapi i denna patientgrupp.

Azacidin (Vidaza<sup>®</sup>) är relativt väl tolererbart, men kan hos vissa patienter ge uttalade cytopenier. Hos patienter med AML som inte är aktuella för induktionsbehandling bör azacidin i första hand ges på registrerade indikation dvs MDS klassificerat som IPSS-2 eller högrisk, CMML med 10-29% blaster (utan myeloproliferativ sjukdom) och AML med 20-30% benmärgsblaster och multilinjär dysplasi. Mer utförligt om azacidin - se sid. 36!

## Cytostatikabehandling vid AML – 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 (122) av dessa och nyare studier har någon sådan skillnad kunnat påvisas. Skillnader kan ha uppkommit till följd av olika dosintensitet med olika behandlingar.

Optimal dosnivå av antracykliner är okänd, förutom att betydligt lägre doserade regimer ger sämre effekt (123). I två nyligen publicerade randomiserade studier gav induktion med daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> (kombinerat med standarddos cytarabin) högre andel CR jämfört med 45 mg/m<sup>2</sup> (124, 125). Det finns ännu inga studier som jämfört 90 mg/m<sup>2</sup> med 60 mg/m<sup>2</sup>. Dessutom är CR-frekvens och överlevnad i studierna med 90 mg/m<sup>2</sup> jämförbara med svenska register data. Vi har därför valt att behålla daunorubicin i dosen 60 mg/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup> 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, främst med doxorubicin, visa att längre infusionstid av antracycliner, vilket ger lägre toppar i serumkoncentrationen, medför minskad hjärttoxicitet jämfört med bolusinjektion. I en färsk Cochrane metaanalys konkluderas att långtidsinfusion (6h eller längre) av antracycliner reducerar risken för klinisk hjärtsvikt och subklinisk hjärtskada utan att ge sämre terapieffekt (126).

## Cytarabin

Cytarabin (ara-C) i doser kring 100-200 mg/m<sup>2</sup>/dygn i kontinuerlig infusion i 5-10 dagar har varit standardbehandling vid AML sedan 30 år. Kontrollerade studier har visat att högdos cytarabin 3 g/m<sup>2</sup> som *konsolidering* medför förbättrad överlevnad jämfört med 100 mg/m<sup>2</sup> och 400 mg/m<sup>2</sup> (127). Högdos cytarabin har även givits i den initiala behandlingen (128), men har här medfört högre tidig mortalitet som reducerat vinsten med förlängd remissionsduration (129). I en metaanalys visades att högdos cytarabin i induktionsbehandlingen gav en bättre 4-årsöverlevnad men inte bättre remissionsfrekvens eller medianöverlevnad (130). Vår strategi innebär användande av intermediär högdos cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/timme (131), 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 kombine-rat med idarubicin) en remissionsfrekvens kring 60% och en tidig mortalitet på endast cirka 10%, vilket för denna åldersgrupp är mycket gynnsamt (105). Nämnad dos har inte jämförts med andra doseringsschema i randomiserade studier, men utifrån svenska erfarenheter finner vi skäl att ha detta som bas i induktionsbehandlingen.

Att ge effektiv induktionsbehandling under en relativt kort tid (läs 4-5 dagar) möjliggör regeneration av den normala benmärgen tidigare än efter utdragen kemoterapi. Exempelvis skedde återhämtning av neutrofila granulocyter och trombocyter efter induktionsterapi till äldre AML-patienter i ovanstående studie redan på dag 22 respektive dag 17, vilket bidrog till förhållandevis låg toxicitet och även reducerat vårdbehov (105).

Vid konsolidering har vi tidigare, rekommenderat dosen 2 g/m<sup>2</sup>. Två nyligen publicerade studier visar att 1 g/m<sup>2</sup> (intermediärdos) ger samma resultat som 2 respektive 3 g/m<sup>2</sup> (högdos) vad gäller CR-frekvens, sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad (132, 133). Vi har därför valt att använda 1 g/m<sup>2</sup> även i konsolideringarna. 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, 134). Hos patienter med väsentligt nedsatt njurfunktion bör därför doser högre än 1g/m<sup>2</sup>/2h undvikas (6).

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 (200 mg x 2 x V sc, se sid 27. Cytarabin i standarddos har av farmakokinetiska skäl betydligt bättre effekt när det ges som långtidsinfusion alternativt subkutan injektion, jämfört med intravenös injektion. Intravenös bolusinjektion bör därför inte användas. Vid några svenska centra finns även erfarenhet av att ge cytarabin i dos enligt ovan men som kontinuerlig intravenös infusion i bärbar pump.

Hos patient som utvecklar cerebellopati i samband med hög dos cytarabin ska cytarabin i pågående kur avbrytas. Patienten ska inte reexponeras för hög-/intermediär dos cytarabin i kommande behandlingar (6).

Angående högdos cytarabin vid CNS-leukemi – se sid 40.

### **Amsakrin**

Amsakrin hämmar DNA-syntesen och har kliniska effekter som liknar antracyklinernas. Amsakrin har ingen myokardskadande effekt, men kan ge allvarlig arytm, särskilt om behandling ges till patient med hypokalemi. Amsakrin har använts rutinmässigt i induktionsbehandlingen av äldre och hjärtsjuka patienter sedan början av 1980-talet, i regel i kombination med etoposid och cytarabin. Ingen randomiserad studie har gjorts för jämförelse med de behandlingsresultat som uppnås med kombination av antracyklin plus cytarabin, men de sammanställningar som gjorts visar likvärdiga resultat (111).

### **Etoposid**

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 (135). Etoposid givet med standarddos cytarabin och idarubicin (ICE) gav mer mucositt jämfört med kombinationen fludara-bin, högdos cytarabin och idarubicin (FLAI) (136).

### **Fludarabin**

Fludarabin har använts tillsammans med såväl cytarabin som andra läkemedel i sviktbehandling av AML, översikt i (137), 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 (138). I en fransk studie gav tillägg av fludarabin till standarddos cytarabin och antracyklin inget mervärde (139).

### **Kladribin**

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 (105). Den polska randomiserade, trearmade (DA, DA+fludarabin, DA-kladribin) fas III studien (n=652) visade både en högre remissionsrat och förbättrad 3-årsöverlevnad för patienter som erhöll induktionsbehandling innehållande cladribin. Skillnaden var mest tydlig för patienter >50 år och de med högriskcytogenetik. Motsvarande skillnad sågs inte vid tillägg av fludarabin till DA (140).

### **Clofarabin**

Clofarabin (Evoltra<sup>®</sup>) är en andra generationens nukleosidanalogue, som är registrerad på indikation ”tredje linjens behandling av ALL”, och som även har en effekt vid refraktär och recidiverande AML (9, 141). 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 i första hand bör användas inom ramen för kliniska studier.

### **Azacitidin**

Azacitidin (Vidaza<sup>®</sup>) är registrerat för behandling på följande indikationer:

- MDS klassificerat som IPSS-2 eller hög-risk
- CMML med 10-29% blaster (utan myeloproliferativ sjukdom)

- 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 klinikerns 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. Endast 25 patienter ingick dock i DA-gruppen (142). Sammanfattningsvis tycks azacitidin vara relativt väl tolererbart, åtminstone givet som första linjens terapi. Hos patienter med AML som inte är aktuella för induktionsbehandling kan läkemedlet övervägas att användas men i första hand på indikation enligt ovan. Vissa studier indikerar att patienter med monosomi 7 svarar bättre på azacitidin än på konventionell kemoterapi (143). För användning av azacitidin vid MDS-AML var god se även Nordiska MDS-gruppens riktlinjer ([www.nmds.org](http://www.nmds.org)).

### **Gemtuzumab ozogamicin (GO)**

GO (Mylotarg<sup>®</sup>) utgörs av ett toxin (calicheamicin) bundet till en antikropp mot CD33. Efter bindning till CD33 internaliseras komplexet och toxinet förorsakar DNA-dubbelsträngsbrott. GO har i tidiga fas2-studier visats utöva klar anti-AML aktivitet, vilket bl a ledde till FDA-godkännande i USA på indikationen "singelbehandling av AML-recidiv hos äldre som inte bedöms tåla sedvanlig remissionssyftande kemoterapi" (144). I Sverige, och i övriga Europa, har GO använts på licens.

SWOG har tillsammans med sex svenska och några kanadensiska centra genomfört en stor randomiserad fas 3-studie (S0106) som studerade effekten av tillägg av GO till DA vid induktionsbehandling och som postkonsolidering till yngre *de novo* AML-patienter. Studien avbröts i förtid (då ca 600 patienter inkluderade) då en sen interimanalys inte kunnat påvisa någon signifikant fördel för experimentarmen (145). Dessutom noterades att tidig, induktionsrelaterad död var signifikant lägre i kontrollarmen (1,4% vs 5,4%). Dessa fynd ledde senare till att tillverkaren drog tillbaka preparatet från marknaden.

Resultat från den brittiska MRC AML15-studien, där GO gavs som tillägg till flera olika induktions- och konsolideringsbehandlingar vid *de novo* och sekundär AML, visade nyligen ingen skillnad mellan grupperna vad gäller CR-frekvens, relapsfrekvens eller överlevnad, men i en förutbestämd subgruppsanalys sågs en signifikant överlevnadsfördel vad gäller GO givet i induktionsfasen för patienter med lågrisk-cytogenetik (146). I en nyligen publicerad randomiserad fas3-studie från franska ALFA-gruppen, omfattande patienter med *de novo* AML 50-70 år, gavs tillägget GO (3 g/kvm d 1, 4 och 7) till DA. GO-behandlade visade där en bättre EFS och OS vid 2 år, jämfört med DA enbart (41 vs 16% respektive 25 vs. 13%) (147). Mot bakgrund av dessa resultat diskuteras nu att åter göra GO tillgängligt för marknaden.

### **Underhållsbehandling med IL-2 + histamin (Ceplene<sup>®</sup>)**

Värdet av underhållsbehandling vid AML har tidigare inte klart visats (148).

Histamin dihydrochloride (Ceplene<sup>®</sup>) 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 alls. IL-2 (Proleukin<sup>®</sup>) och histamin (Ceplene<sup>®</sup>) gavs som subkutana injektioner två

gångar 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. Skillnaden var mest uttalad i patientgruppen med CR1, där LFS var 40% jämfört med 26% i kontrollarmen (149). 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%) (150). En senare subgruppsanalys visade att andelen responders var markant högre hos AML-patienter med FAB-typ M4-M5 (151).

För närvarande (2009-2012) pågår i Europa, och med deltagande av svenska centra, en fas IV studie ägnad att närmare undersöka effekten av IL-2 + histamin på MRD och T-cellsfunktion.

Baserat främst på ovan nämnda fas III studie godkändes Ceplene<sup>®</sup> våren 2009 av EMEA, och något senare av svenska läkemedelsverket, på indikation "underhållsbehandling (i kombination med IL-2) av vuxna patienter med AML i CR1" med tillägget att "Ceplenes effekt har inte visats fullständigt hos patienter över 60 års ålder". Preparatet är prisförhandlat och ingår i läkemedelsförmånen. Proleukin<sup>®</sup> kan erhållas genom enkelt licensförfarande.

Sammanfattningsvis finns hos patienter ≤60 år med AML M4/M5 i CR1 och inte lämpliga för allo-SCT goda argument att överväga underhållsbehandling med IL-2-histamin (Proleukin<sup>®</sup> + Ceplene<sup>®</sup>).

## Handläggning av återfall

### Diagnostik

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

### Behandling

Patienter med recidiv av AML har generellt en mycket dålig långtidsprognos med kort medianöverlevnad och få patienter som botas (152). Gruppen är dock mycket heterogen och ett flertal faktorer har prognostisk betydelse (153). Förutom patientens ålder är följande faktorer särskilt viktiga för handläggningen (154) (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, inkl. ev. <i>FLT-ITD</i> -mutation, 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 (155). Detta gäller främst dem 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 sådana 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 41).

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 36). Bedömningen är även avhängig möjligheten att konsolidera en eventuellt förnyad remission med allo-SCT. Om möjlighet till SCT saknas är det i dessa fall vanligen 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 har en donator stärks argumenten för induktionsbehandling. I dessa fall 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  $\leq 3$  månader, om återfallet uppvisade snabb progression eller förekomst av andra ogynnsamma riskfaktorer.

## Understödjande behandling

Intensiv cytostatikaterapi vid AML är förenad med en 10-25 dagar lång period med grav neutropeni ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) då merparten (90-95%) av patienterna får feber, varav cirka 1/3 odlingsverifierad sepsis (156). 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 tranfusioner 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) (157) (Evidensnivå Ib).

**Trombocytttransfusion** ges vid blödning, samt profylaktiskt om  $TPK < 10-15 \times 10^9/L$ . Triggernivån för profylaktisk trombocytttransfusion bör vara högre vid blödningstecken, andra riskfaktorer för blödning, extrem hyperleukocytos samt vid APL (158) (Evidensnivå III).

**Aciclovir** förhindrar reaktivering av HSV, samt minskar risken för bakteriella infektioner, troligen genom att motverka HSV-relaterade slemhinnelesioner (159). Aciclovirprofylax bör därför ges, åtminstone till patienter med positiv HSV-serologi, i samband med induktionsbehandlingen (Evidensnivå Ib), och är sannolikt av värde även efter konsolideringarna (Evidensnivå IV).

**Svampprofylax med flukonazol** även i lägre doser (50-100mg/dag) minskar graden av jästsvampkolonisering samt ytliga candidainfektioner (Evidensnivå IIa). Huruvida flukonazol även minskar risken för djupa candidoser hos AML-patienter under cytostatikabehandling är dock oklart (160, 161). Flukonazol har ingen effekt mot aspergillus.

Vår rekommendation är att svampprofylax med flukonazol övervägs i de fall posakonazol inte ges (162) (Evidensnivå IIa).

**Svampprofylax med posakonazol** minskar risken för invasiv svampinfektion, i synnerhet aspergillus, samt även mortallitet i samband med induktionsbehandling av AML (163, 164) (Evidensgrad Ib, Rekommendationsgrad A). Det är sannolikt att posakonazolprofylax

minskar användningen av empirisk svampterapi under den neutropena fasen. Mot en generell rekommendation av posakonazol talar den låga incidensen av invasiv aspergillos vid flertalet svenska centra. Vår rekommendation är därför att man ger svampprofylax med posakonazol vid lokala aspergillusepidemier, pågående ombyggnationer samt hos särskilda högriskpatienter. Se även lokala riktlinjer!

**Primärprofylax med antibiotika i form av kinoloner** bör ges till patienter med AML under fasen med grav neutropeni efter intensiv kemoterapi (remissionsinduktion, konsolidering) (Evidensgrad Ib, Rekommendationssgrad A).

Sådan kinolonprofylax minskar risk för död respektive infektionsrelaterad död (165). Indikationen stärks om patienten skrivs ut till hemmet efter induktions-/ konsolideringsterapi (166, 167). Riskerna för utveckling av kinolonresistens och clostridium difficile-enterit måste dock beaktas och kräver att vårdenheten har en kontinuerlig mikrobiologisk övervakning. Av samma skäl är det mycket viktigt med noggranna lokala riktlinjer för att förhindra indikationsglidning och överanvändning av kinoloner.

**G-CSF** givet efter induktionsbehandling och/eller konsolidering förkortar neutropeniperioden, men påverkar inte djupet av neutropeni. Remissionsfrekvens, leukemifri överlevnad samt total överlevnad påverkas inte (156). Flertalet studier har visat en något minskad infektionsrelaterad morbiditet, speciellt färre dagar med intravenös antibiotikabehandling, hos de leukemipatienter 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 dock kunnat visas (168).

G-CSF som primärprofylax efter cytostatikabehandling av AML har visserligen bedömts som rimlig ("reasonable") av ASCO (169), i synnerhet för äldre patienter, men kan mot bakgrund av data ovan inte rekommenderas för *rutinmässigt* bruk (170).

## Handläggning av speciella kliniska situationer

### 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 (171, 172). 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 ( $\geq 3$  g/m<sup>2</sup>) cytarabin kombinerat med intratekalt metotrexat alt. cytarabin (173).

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 (6).

### Myelosarkom

Myelosarkom bör, även i frånvaro av påvisbart märengagemang, betraktas som en form av AML (174) och därvid även anmälas till AML-registret ([www.incanet.se](http://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.

Patienter med "isolerat" myelosarkom utvecklar så småningom overt mærgengagemang (175). Eventuell lokalterapi (fræmst radioterapi) ska dærför kompletteras med AML-inriktad kemoterapi.

Prognosen vid myelosarkom har tidigare ansetts vara dælig, men med kemoterapi kan minst lika goda resultat uppnås som fôr de novo AML (176). Preliminæra data talar fôr att allo-SCT ær indicerad, åtminstone hos patienter med generaliserad sjukdom och utan lågrisk-cytogenetik (176, 177).

### **Hyperleukocytos**

Mycket hœgt antal vita ( $> 100 \times 10^9/L$ ) ær en riskfaktor fôr svåra komplikationer i samband med induktionsbehandling (83, 178). Inte minst har dessa patienter, delvis p g a leukostas, en hœg risk fôr intrakraniella blœdningar (179). I en aktuell studie av 375 patienter fann man att risken fôr dœd under induktionsbehandling ær œkad redan vid en LPK-nivå  $> 32 \times 10^9/L$ , men de patienter som uppnædde remission hade normal recidivrisk och œverlevnad (84, 180).

Leukaferes kan œvervægas i det enskilda fallet, speciellt om extrem hyperleukocytos ær fœrenad med hyperviskositetssymtom (181). Observera dock att leukaferes ær kontraindicerat vid APL p g a risk fôr aktivering av koagulationssystemet (182). Det ær viktigt att induktionsbehandling startas utan drœjesmål, men om detta inte anses mœjligt ges initialt hydroxyurea 50-60 mg/kg/dag (5, 37, 38, 183, 184). I svenska AML-gruppen finns æven erfarenhet av att i detta læge inleda behandlingen med cytarabin 200 mg/dag iv infusion under nâgra dagar i syfte att stabilisera sjukdomen.

Viktigt ær att dessa patienter œvervakas særskilt noga. En hœgre græns fôr profylaktisk trombocyttransfusion bôr tillæmpas, liksom en lægre sâdan fôr erytrocyttransfusioner (p g a hyperviskositet). Vid DIC ges færskrusen plasma och vid behov æven fibrinogen. Angæende tumœrlyssyndrom – se nedan!

### **Tumœrlyssyndrom**

TLS beror på snabbt sœnderfall av ett stort antal tumœrceller och kan uppstå sâvæl innan terapistart som under induktionsbehandlingens inledningsskede. Typiska manifestationer ær hyperuricemi, hyperfosfatemi samt akut njursvikt. Riskfaktorer fôr utveckling av TLS ær fræmst hœgproliferativ sjukdom, hœgt LPK, hœgt s-urat, dehydrering och/eller njurpæverkan innan terapistart, se æven œversikt (185).

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering fœre och under induktionsbehandlingens jæmte allopurinol med start dagen fœre cytostatika (186). Hos patienter med mycket hœg risk fôr TLS bôr man ge profylax med rekombinant uratoxidas (rasburikas; Fasturec<sup>®</sup>), vilket ges som daglig iv infusion under induktionsbehandlingens start dagen fœre cytostatika (187).

### **Extravasering av antracykliner**

Antracykliner ær mycket vævnadstoxiska varfôr extravasal administration kan medfœra omfattande vævnadsnekros. Av denna anledning bôr antracyklin ges via CVK.

SAVENE<sup>®</sup> (dexrazoxane) ges som antidot vid extravasering av antracykliner och kan fœrhindra vævnadsnekros med ætfœljande behov av kirurgisk excision av den drabbade vævnaden (188, 189). Lækemedlet ær en prodruganalog av kelatorn EDTA, och verkar genom att avlægsna jærn fræn jærn-antracyklinkomplex, vilket i sin tur fœrebygger bildande av farliga reaktiva syrefœreningar. SAVENE anvænds æven som kardioprotektant hos barn och vuxna med cancer i USA och Kanada. Dessutom ær SAVENE en topoisomeras-II hæmmare och har en egen cytotoxisk aktivitet.



Godkännandet av SAVENE<sup>®</sup> 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 varav 36 var utvärderingsbara beträffande 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 leverenzym (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).

## **Allo-SCT vid AML**

Tveklöst är allo-SCT ett effektivt sätt att förhindra återfall hos AML-patienter. Tre stora studier som utnyttjat sk genetisk randomisering visade alla att relapse-free survival var högre efter alloSCT jämfört med auto-SCT eller kemoterapi enbart (190-192). I en retrospektiv "donor versus no donor" metaanalys fann Cornelissen (193) att återfallsrisken minskade från 59% med enbart kemoterapi till 36% efter alloSCT. Non-relapse mortality var högre i transplantationsgruppen - 21% versus 4% - vilket innebar att skillnaden i overall survival (OS) befanns vara 12% till förmån för alloSCT. Den relativa ökningen av DFS och OS var störst i gruppen av patienter med högrisk AML. Effekten av alloSCT sågs enbart i gruppen <40 år beroende på en mycket hög NRM (38%) bland äldre patienter. De studier som låg till grund för Cornelissens analys rekryterade patienter från 1987 till 2003. Senare studier, t ex den svenska 4-regionala studien (3) visar en NRM på 16% och data från det svenska AML-registret ger vid handen att NRM numera sjunkit till 10-15%. I en nylig studie från USA gör man samma iakttagelse, dvs att NRM efter allo-SCT har sjunkit på senare år (194). Återfallsfrekvensen ligger kvar på 30 - 40%.

Resultaten av alloSCT från välmatchade obesläktade donatorer (MUD) har stadigt förbättrats och är numera i samma nivå som efter transplantation från syskondonatorer (195, 196). Även i högre åldrar är RICT från MUD genomförbart (197).

Sammantaget – och trots att moderna prospektiva studier saknas - innebär resultaten från de refererade studierna att allo-SCT från matchade donatorer (syskon såväl som obesläktade) förbättrar LFS och OS vid AML, åtminstone hos yngre patienter. Huruvida detta gäller även äldre patienter är ännu osäkert. Därför bör allo-SCT i högre åldrar företrädesvis ske inom ramen för kliniska studier.

### **Syskondonator (RD) eller obesläktad matchad donator (URD)**

Ett antal nyliga studier har visat att NRM efter allo-SCT numera är i det närmaste identisk antingen en HLA-identisk syskondonator eller en matchad URD donerat stamcellerna (195, 196). Detta stämmer också med svenska erfarenheter och i dessa riktlinjer likställer vi användning av RD med matchad URD (MUD). Detta gäller också vid RICT hos äldre patienter (197).

### **Benmärg eller perifera blodstamceller**

Sedan introduktionen av PBSC som stamcellskälla (PBSCT) även vid allogen SCT har andelen benmärgstransplantationer (BMT) minskat och svarade år 2005 för en knapp tredjedel av alla allo-SCT (198). Flera randomiserade studier har jämfört och utvärderat effekterna av denna utveckling. Jämfört med BMT ger PBSC ett snabbare märganslag och

samma incidens av akut GvHD, procedurrelaterad död, recidiv, leukemifri och total överlevnad (199). Genomgående har man funnit en påtaglig ökning av kronisk GvHD – associerad med försämrad livskvalitet (200) - efter PBSCT. Det är med all sannolikhet önskvärt med en ökad användning av benmärg som stamcellskälla, åtminstone vid AML i CR1.

### **Myeloablativ eller reducerad konditionering**

Reducerad konditionering (RICT) i samband med allogen SCT introducerades i slutet av 90-talet som ett sätt att hos äldre patienter kunna utnyttja GvL-effekten utan svår akut toxicitet (201). Det intuitivt tilltalande i konceptet och de lovande tidiga resultaten har inneburit att RICT inom EBMT-området används vid var tredje allo-SCT för AML. Äldre patienter (> 55 år) transplanteras numera oftast med RICT, vilket innebär att tidig mortalitet minskar, men att risken för tidigt återfall ökar (197). Uppmuntrande resultat från flera retrospektiva studier, t ex Mohty (202) och Farag (135), tyder på att RICT kan ha en plats vid behandlingen av äldre AML. Prospektiva studier saknas dock och för Sveriges del rekommenderas att RICT hos AML-patienter 50-70 år i CR1 tills vidare endast sker inom ramen för den svensk-kanadensiska studien ((Phase III Clinical Study of Allogeneic Stem Cell Transplantation with Reduced Conditioning (RICT) versus Best Standard of Care in Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Complete Remission)). Se protokoll på AML-gruppens hemsida.

### **Kronisk Graft-versus-Host Disease**

Kronisk GvHD (cGvHD) är den vanligaste senkomplikationen och - förutom återfall - numera det dominerande kliniska problemet efter allo-SCT. Kronisk GvHD är associerad med minskad risk för återfall men ökar risken för andra komplikationer. Riskfaktorer för cGvHD är bl a PBSCT, ålder, tidigare akut GvHD, mismatchad URD, transplantation från kvinna till man, kvinnlig donator. Kronisk GvHD innebär sänkt livskvalitet, infektionsrisk (opportunistiska agens, pneumokocker) och ökar risken för sen NRM. Patienter med cGvHD behöver tillgång till ett team av speciellt intresserade kolleger, främst tandläkare, dermatolog, gynekolog och ögonläkare. Se Mohty & Apperley för en översikt om cGvHD (203)

### **HLA-typning och donatorsökning**

Det är viktigt att diskussion om allo-SCT tas upp tidigt i sjukdomsförloppet, lämpligen så snart patientens bakgrund och sjukdomsrelaterade riskkategorier är kända. Oftast kan man ett par veckor efter diagnos, då svar föreligger om cytogenetik, molekyärgenetik och behandlings-svar på första behandlingen (15-dagars BM), få en uppfattning om indikation för alloSCT. I de fall där allo-SCT övervägs – och särskilt vid högrisksjukdom då risken för tidigt återfall är stor - bör HLA-typning av syskon liksom URD-sökning initieras tidigt, eventuellt redan före uppnådd CR1.

Om indikationen ter sig tveksam vid sjukdomsdebut kan DNA frysas vid diagnos för senare HLA-typning<sup>1</sup>. Datum för HLA-typning av släkting (första provet) respektive start av URD-sökning ska dokumenteras.

Observera, att för äldre patienter som övervägs för den pågående internationella studien kan HLA-typning och donatorsökning påbörjas tidigt, redan före uppnådd CR1.

---

<sup>1</sup> DNA-frysning vid diagnos är relativt billigt och innebär att HLA-typning kan ske vid valfri tidpunkt och även om patienten är gravt cytopen.

## Allo-SCT i första remission

Vid beslut om alloSCT i CR1 finns två grundläggande frågor. Den första frågan gäller om det finns indikation och hur stark denna är, den andra frågan gäller genomförbarhet utan orimligt risktagande. Flera faktorer ska tas med i beslutet om en AML-pat i CR1 ska gå till allo-SCT.

1. *Leukemirelaterade och responsrelaterade riskfaktorer* definierar de principiella indikationerna för allo-SCT i CR1. Vi utgår från ett grundläggande antagande; ju större risk för återfall efter kemoterapi, desto starkare indikation för allo-SCT. Sammanfattande rekommendationer – se sid. 15!
2. Inför beslut om allo-SCT har de *patientrelaterade* riskfaktorerna stor betydelse.
  - a. *Ålder*. Högre ålder ökar risken för NRM efter allo-SCT.
  - b. *Tidigare och aktuella sjukdomar*. Ett komorbiditetsscore kan ge en uppfattning om den risk patienten löper efter en allo-SCT. NRM ökar betänkligt vid flera komorbiditeter (HCT Comorbidity Index, HCV-CI) Co-Sorrer 2005), särskilt i kombination med ett sänkt performance status. Det är enkelt och rimligt att beräkna, journalföra och ta hänsyn till ett sådant score vid beslutsprocessen. Möjligen spelar HCT-CI mindre roll vid RICT (Bokhari BMT 2011).
  - c. *Kooperabilitet*. Patientens eget önskemål måste tillräknas den största betydelse. Beslut om allo-SCT måste vara ett gemensamt beslut. Inte sällan kan en second opinion vara ett sätt att komma förbi läkarens eller patientens beslutsvända.
3. *Övriga donator- och patientrelaterade riskfaktorer*.
  - a. *HLA-matchning* är viktigast. En stor amerikansk registerstudie (Lee 2007) visade att överlevnaden minskar med 10% för varje mismatch (gen eller allel) avseende HLA-A, -B, -C och DRB1. En idealisk donator är alltså 8/8 match. En nylig studie visar att en C-allel mismatch tycks tolereras lika bra som en 8/8 match (Wolfrey 2009).
  - b. *Gratwohl score* är ett hjälpmedel för att få en ungefärlig uppfattning om förväntad NRM efter allo-SCT. NRM vid AML ökar med patientens ålder, obesläktad donator, och om en man får stamceller från en kvinna (204). Se även bilaga IV!

## Allo-SCT i CR2 hos tidigare ej allogentransplanterade

Endast ett fåtal av de patienter som uppnår CR2 blir botade med enbart kemoterapi. Vid AML med lågrisk-cytogenetik är resultaten av allo-SCT i CR2 relativt goda (152), och även vid intermediär- eller högrisk-AML blir minst 1/5 av de patienter som genomgått allo-SCT i CR2 långtidsöverlevare. Indikationen för allo-SCT för patienter i CR2 är alltså stark, men ålder eller andra sjukdomar kan vara kontraindikationer. Se även avsnitt om "Handläggning av återfall", sid 37!

## Allo-SCT vid refraktär AML (ej tidigare allogentransplanterade)

Refraktär AML definieras som (i) utebliven CR1 efter två induktionskurer (primärt refraktär sjukdom; PIF); (ii) återfall inom 6 månader efter uppnådd CR1 (iii) första återfall som inte svarar med CR efter en cytostatikakur; (iv) andra eller tredje (obehandlat eller behandlat) återfall (205).

Patienter med refraktär sjukdom har alla mycket dålig prognos. Med konventionell behandling är 1-årsöverlevnaden mindre än 10%, och efter allo-SCT föreligger såväl en betydande recidivrisk som hög NRM. Allo-SCT kan därför inte generellt rekommenderas vid refraktär AML.

Emellertid har på senare år en rad retrospektiva studier publicerats med vars hjälp man kan identifiera grupper av patienter med refraktär sjukdom där allo-SCT både från syskondonator och URD har kurativ potential, även med reducerad konditionering (205-207). Goda resultat

har presenterats av Schmid och medarbetare med FLAMSA-RIC – en sekventiell behandling där man först ger cytostatika (Fludarabin/Amsacrine/HIDAC) och tre dagar senare konditionerar med TBI 4 Gy, cyklofosamid och ATG (208). Konceptet är tilltalande och mycket talar för denna regim bör utnyttjas.

Om man, t ex pga komplicerad logistik, har svårt att erbjuda TBI föreslås att busulfan 8 mg/kg och ytterligare en dos fludarabin ersätter TBI och cyklofosamid.

### *Rekommendation.*

Hos tidigare icke-allogentransplanterade patienter med refraktär sjukdom bör man i samråd med sitt allo-SCT-centrum överväga snar allo-SCT med FLAMSA-RIC förutsatt

- acceptabel sjukdomskontroll
- gott funktionsstatus
- inga andra uppenbara kontraindikationer, t ex allvarlig comorbidity eller pågående ohanterlig infektion

Påpekas bör att tidsfaktorn är viktig; HLA-typning och donatorsökning behöver påbörjas senast efter den första induktionskuren. Resultaten försämrar ju mer kemoterapi patienten fått (206). LDAC (10 mg/sqm x 2 x XIV) kan användas för att erhålla sjukdomskontroll i väntan på transplantation.

Mer utförligt om FLAMSA-RIC vid PIF – se Bilaga VII!

### **Allo-SCT efter recidiv hos tidigare allogentransplanterade**

Recidiv efter föregående allo-SCT innebär dålig prognos och bör handläggas individuellt. Faktorer som motiverar särskild återhållsamhet med aktiv remissionssyftande behandling är hög ålder, återfall inom 5 månader, proliferativ sjukdom med blaster >35% i BM. Tänkbar handläggning av recidiv efter allo-SCT skisseras nedan.

- *Palliation* är ett rimligt förhållningssätt vid kort tid i CR, eller vid proliferativ sjukdom och/eller högriskcytogenetik.
- *Infusion av donatorlymfocyter* (DLI) utan föregående cytostatikabehandling. Denna åtgärd har sällan eller aldrig effekt vid manifest hematologiskt recidiv (Schmid 2011, Schmid 2007 JCO) och kan inte rekommenderas.
- *En andra allo-SCT* med full konditionering innebär mycket hög risk för NRM och är inte aktuellt annat än till mycket ung patient med lång tid (>1 år) i föregående remission.
- *Induktionsbehandling följt av DLI*, antingen i aplastisk fas eller vid uppnådd CR, är det alternativ som tycks ge bäst chans till längre tids överlevnad, men är en procedur med stor komplikationsrisk, (lång sjukhusvård, infektion, akut GvHD).

### **Autolog stamcellstransplantation vid AML**

Data från bl.a. HOVON-gruppen talar för att autologSCT vid AML CR1 ger en längre DFS, men inte förlängd OS, jmf med kemoterapikonsolidering enbart (209, 210). Resultat av andra internationella samt svenska studier ger dock inget klart stöd för rutinmässig användning av auto-SCT vid AML CR1 (211, 212).

Rekommendation (Evidensnivå 1b)	Rutinmässig auto-SCT i CR1 rekommenderas ej.
------------------------------------	--

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 (213, 214). Data från välkontrollerade studier saknas dock.

## Förslag till uppföljningsrutiner efter avslutad AML-behandling

Gäller icke transplanterade patienter. Tidigare deltagande i kliniska studier kan kräva särskilda rutiner.

<b>Blodprovtagning</b>	År 1	Månadsvis Hb, LPK, TPK, diff
	År 2	Varannan månad Hb, LPK, TPK, diff
	År 3	Var tredje månad Hb, LPK, TPK, diff

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

<b>Återbesök</b>	År 1	En månad efter avslutad behandling. Därefter var 3:e månad.
	År 2	Var 6:e månad
	År 3-5	Årligen

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 I. 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.

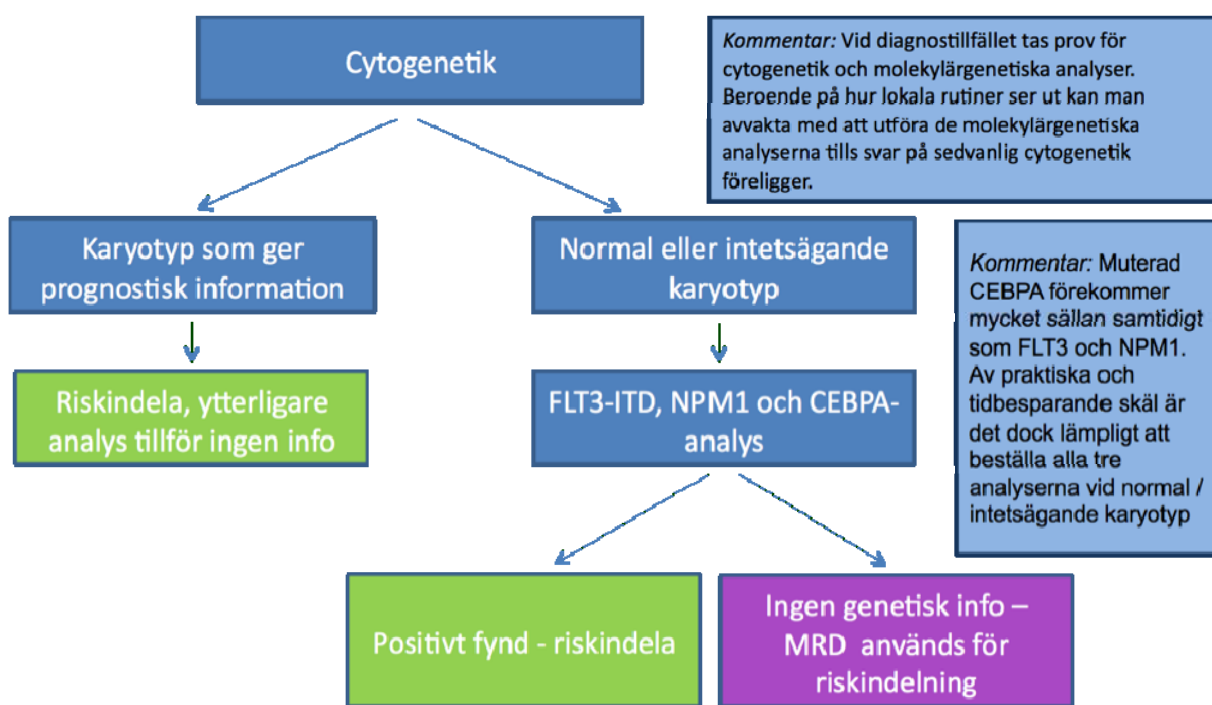
#### A Levels of evidence

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 II. Förslag till flödeschema för cytomolekylärgenetiska analyser vid nyupptäckt AML



**Observera!** Vid minsta misstanke om APL ska analyser avseende t(15;17)/PML-RARA utföras omedelbart. Vid fall av suboptimal kvalitet av karyotyperingen eller vid misstanke om specifik leukemityp kan även andra riktade molekulärgenetiska undersökningar alternativt FISH komma ifråga för att påvisa specifik avvikelse av prognostisk betydelse.

## Bilaga III. Klassifikation av AML enligt WHO (2008)

Mer detaljerat - se [www.svfp.se](http://www.svfp.se) och "WHO blue book" (21).

<b>AML med vissa specifika genetiska aberrationer</b>	
t(8;21)(q22;q22) <sup>1</sup> ; <i>RUNX1/RUNX1T1</i> <sup>1</sup>	
inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB/MYH11</i> <sup>1</sup>	
t(15;17)(q22;q21); <i>PML/RARA</i> <sup>1</sup>	
t(9;11)(p21;q23); <i>MLL/MLLT3</i>	
t(6;9)(p22;q34); <i>DEK/NUP214</i>	
inv(3)(q21q26) eller t(3;3)(q21;q26); <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>	
<b>AML relaterad till MDS ("AML related to myelodysplasia related changes")</b>	
– 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 <sup>2</sup>	
<b>Terapi-relaterad AML (AML-T)</b>	
<b>Myelosarcom ("myeloid sarcoma")</b>	
<b>Myeloid proliferation relaterad till Downs syndrom<sup>3</sup></b>	
– "Transient abnormal myelopoeisis"	
– "Myeloid leukemia associated with Downs syndrome"	
<b>"Blastic Plasmacytoid Dendritic Neoplasms"<sup>3</sup></b>	
<b>Övriga AML</b>	
Inklusionskriterier för någon av ovanstående grupper inte 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
<b>Akuta leukemier med oviss linjetillhörighet</b>	
– Akut odifferentierad leukemi (uttryck av HLA-DR, CD34, CD38, ev TdT och CD7)	
– "Mixed phenotype" akut leukemi med t(9;22)(q34;q11); <i>BCR/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> <sup>4</sup>	

<b>Fotnot</b>	
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. Undantag: I de fall AML-sjukdomen är relaterad till tidigare mutagen behandling hänförs den till subgruppen "terapi-relaterad AML".</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-7 eller del(7q)</li> <li>-5 eller del(5q)</li> <li>i(17q) eller t(17p)</li> <li>-13 eller del(13q)</li> <li>del(11q)</li> <li>del(12p) eller t(12p)</li> <li>del(9q)</li> <li>idic(X)(q13)</li> <li>t(11;16)(q23;p13)</li> <li>t(3;21)(q26;q22)</li> <li>t(1;3)(p36;q21)</li> <li>t(2;11)(p21;q23)</li> <li>t(5;12)(q32;p13)</li> <li>t(5;7)(q32;q11)</li> <li>t(5;17)(q32;p13)</li> <li>t(5;10)(q33;q21)</li> <li>t(3;5)(q25;q35)</li> <li>Komplex karyotyp</li> </ul>
3	Angående AML hos patienter med Downs syndrom hänvisas till pediatrikt vårdprogram ( <a href="http://www.nopho.org">www.nopho.org</a> )
4	Handläggning av patienter med denna subtyp av AML diskuteras ej närmare i dessa riktlinjer.

## **Bilaga IV 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.

## Bilaga V. EBMT risk score (204)

<b>Risk factor</b>	<b>Score point</b>
<i>Age of the pts, years</i>	
<20	0
20-40	1
>40	2
<i>Disease stage<sup>a</sup></i>	
Early	0
Intermediate	1
Late	2
<i>Time interval from diagnosis to transplant, months<sup>b</sup></i>	
<12	0
>12	1
<i>Donor type</i>	
HLA—identical sibling donor	0
Unrelated donor, other	1
<i>Donor recipient sex combination</i>	
All other	0
Female donor, male recipient	1

<sup>a</sup> Disease specifik definitions; AML CR1 = 0, AML CR2 = 1, AML>CR or refractory = 2

<sup>b</sup> Does not apply for pts transplanted in CR1 (score 0)

**TRM by Allo-SCT-EBMT score.** In case disease stage is first CR and time interval from diagnosis to transplant is less than 12 months:

EBMT score 0 points: TRM 10-15%

EBMT score 1-2 points:TRM 15-25%

EBMT score 3-4 points: TRM 30-40%

## Bilaga VI - FLAMSA-RICT vid primärt refraktär AML (PIF)

FLAMSA			
OBS! Cytarabin ska ges fyra timmar efter start av fludarabin.			
	Dos	Administrering	Dag
Fludarabin	30 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 30 min	1, 2, 3, 4
Cytarabin	2 g/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4
Amsakrin	100 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 2 h	1, 2, 3, 4

dag -13 till -10: FLAMSA enligt ovan

dag -9 till -7: Paus

dag -5 till -4: oral Bu 4x1 mg/kg alternativt IV Bu 4x 0.8 mg/kg

dag -4 till -3: CY 60/40\* + ATG 20/10 mg/kg<sup>§</sup>

dag -2: ATG 20 (10) mg/kg

dag -1: CyA

dag 0: MMF

dag 0: PBSCT eller BMSCT

från dag +49: sätta ut immunosuppression med MMF

från dag 60-90: minska immunosuppression med CyA

dag +90: sätta ut immunosuppression

dag +120: eventuell profylaktiskt/adjutant DLI<sup>‡</sup>

\*Cyklofosamid dos 60mg/kg för obesläktad; 40 mg/kg för besläktad donator

§ATG dos (Fresenius) 20mg/kg för obesläktad donator; 10mg/kg för besläktad donator, motsvarande dos med Thymoglobulin.

Angående GVHD profylax: CyA +MMF ska användas, standarddoser.

Efter AlloSCT är patienter i remission kvalificerade för profylaktisk DLI cirka dag 120 eller senare förutsatt att:

- (1) det finns ingen akut GVHD
- (2) immunosuppressiv behandling är utsatt > 30 dagar utan tecken på GVHD
- (3) patienten är infektionsfri

Initiala doser är 1x10<sup>6</sup> CD3pos celler/kg på patienter utan akut GVHD. Kan upprepas upp till 3 gånger med eskalerande doser (5-10X) och intervallet 4-6 veckor.

## Referenser

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Hoglund M. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179-87.
2. Juliusson G, Billstrom R, Gruber A, Hellstrom-Lindberg E, Hoglunds M, Karlsson K, Stockelberg D, Wahlin A, Astrom M, Arnesson C, Brunell-Abrahamsson U, Carstensen J, Fredriksson E, Holmberg E, Nordenskjold K, Wiklund F. Attitude towards remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival. *Leukemia*. 2006 Jan;20(1):42-7.
3. Wahlin A, Billstrom R, Bjor O, Ahlgren T, Hedenus M, Hoglund M, Lindmark A, Markevarn B, Nilsson B, Sallerfors B, Brune M. 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, Karlsson K, Lazarevic V, Wahlin A, Brune M, Antunovic P, Derolf A, Hagglund H, Karbach H, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, Hallbook H, Hoglund M. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer*. 2011 Sep 15;117(18):4238-46.
5. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Lowenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453-74.
6. O'Donnell, Abboud C, Altman J, Applebaum F, Arber D, Coutre S, Damon L, J. F, Goorha S, Lancet J, Maness L, Marcucci G, Masiak P, Milenson M, Moore J, Ravandi F, Shami P, Smith D, Stone R, Stickland A, Tallman M, Wang E. NCCN Practice Guidelines for Acute Myeloid Leukemia, version 2.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org). 2011.
7. 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.
8. Juliusson G. Nationellt register för akut myeloisk leukemi hos vuxna, Rapport nr 7. 2011; Available from: [www.sfhem.se/filarkiv](http://www.sfhem.se/filarkiv).
9. Becker H, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrozek K, Margeson D, Whitman SP, Wu YZ, Schwind S, Paschka P, Powell BL, Carter TH, Kolitz JE, Wetzler M, Carroll AJ, Baer MR, Caligiuri MA, Larson RA, Bloomfield CD. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):596-604.

10. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH. 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. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, Becker H, Mrozek K, Margeson D, Holland KB, Wu YZ, Schwind S, Metzeler KH, Wen J, Baer MR, Powell BL, Carter TH, Kolitz JE, Wetzler M, Moore JO, Stone RM, Carroll AJ, Larson RA, Caligiuri MA, Marcucci G, Bloomfield CD. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3622-6.
12. 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.
13. WP10 E. Consensus European Immunophenotyping panels for leukemia. 2005; Available from: [www.leukemia-net.org/content/diagnostics/diagnostics/documents](http://www.leukemia-net.org/content/diagnostics/diagnostics/documents).
14. Aggarwal S, van de Loosdrecht AA, Alhan C, Ossenkoppele GJ, Westers TM, Bontkes HJ. Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implications for immunotherapy. *Br J Haematol*. 2011 Jun;153(5):568-81.
15. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, Mascha E. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*. 2004 Feb;81(2):342-8.
16. Haferlach T, Kern W, Schoch C, Schnittger S, Sauerland MC, Heinecke A, Buchner T, Hiddemann W. 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.
17. 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.
18. Donnez J, Jadoul P, Squifflet J, Van Langendonck A, Donnez O, Van Eyck AS, Marinescu C, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Feb;24(1):87-100.
19. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer*. 2011 May 15;117(10 Suppl):2301-10.
20. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, Kjeldsen L, Andersen MK, Andersen CY. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2186-90.

21. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe ES, Flandrin G, Vardiman J, Bennett J. WHO classification of myeloid neoplasms. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press; 2008.

22. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. 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, Sauerland MC, Berdel W, Buchner T, Hiddemann W. 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, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. 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. Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A, Del Principe MI, Fraboni D, Panetta P, Ottone T, Consalvo MI, Lavorgna S, Bulian P, Ammatuna E, Angelini DF, Diamantini A, Campagna S, Ottaviani L, Sarlo C, Gattei V, Del Poeta G, Arcese W, Amadori S, Lo Coco F, Venditti A. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Sep 30;116(13):2295-303.

26. Perea G, Lasa A, Aventin A, Domingo A, Villamor N, Queipo de Llano MP, Llorente A, Junca J, Palacios C, Fernandez C, Gallart M, Font L, Tormo M, Florensa L, Bargay J, Marti JM, Vivancos P, Torres P, Berlanga JJ, Badell I, Brunet S, Sierra J, Nomdedeu JF. Prognostic value of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML) with favorable cytogenetics [t(8;21) and inv(16)]. *Leukemia*. 2006 Jan;20(1):87-94.

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

28. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, Scott BL, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R. 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.

29. Dohner K, Dohner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008 Jul;93(7):976-82.

30. 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.

31. Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev.* 2004 Jun;18(2):115-36.
32. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010 Jul 22;116(3):354-65.
33. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. 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.
34. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. 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.
35. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. 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.
36. Dohner H, Gaidzik VI. Impact of genetic features on treatment decisions in AML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:36-42.
37. Schlenk RF, Dohner K, Kneba M, Gotze K, Hartmann F, Del Valle F, Kirchen H, Koller E, Fischer JT, Bullinger L, Habdank M, Spath D, Groner S, Krebs B, Kayser S, Corbacioglu A, Anhalt A, Benner A, Frohling S, Dohner H. 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.
38. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Buchner T, Dohner H, Burnett AK, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009 Feb 26;113(9):1875-91.
39. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Mollgard L, Derolf AR, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Wennstrom L, Hognlund M, Juliusson G. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia.* 2011 Jul;25(7):1128-34.
40. 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.



41. Marlton P, Keating M, Kantarjian H, Pierce S, O'Brien S, Freireich EJ, Estey E. Cytogenetic and clinical correlates in AML patients with abnormalities of chromosome 16. *Leukemia*. 1995 Jun;9(6):965-71.
42. Park SH, Chi HS, Min SK, Park BG, Jang S, Park CJ. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2011 Oct;35(10):1376-83.
43. Paschka P. Core binding factor acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008 Aug;35(4):410-7.
44. Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, Arthur DC, Byrd JC, Davey FR, Schiffer CA, Bloomfield CD. 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.
45. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, Nadali G, Elice F, Ripamonti CB, Colapietro P, Nichelatti M, Pezzetti L, Lunghi M, Cuneo A, Viola A, Ferrara F, Lazzarino M, Rodeghiero F, Pizzolo G, Larizza L, Morra E. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3463-8.
46. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, Kern W, Hiddemann W, Spiekermann K, Schoch C. 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.
47. 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.
48. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Spath D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Dohner H. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1909-18.
49. Fonatsch C, Gudat H, Lengfelder E, Wandt H, Silling-Engelhardt G, Ludwig WD, Thiel E, Freund M, Bodenstein H, Schwieder G, 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.
50. Reiter E, Greinix H, Rabitsch W, Keil F, Schwarzinger I, Jaeger U, Lechner K, Worel N, Streubel B, Fonatsch C, Mitterbauer G, Kalhs P. 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.
51. 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.

52. Slovak ML, Bloomfield CD, Gundacker H, Dewald G, Appelbaum FR, Larson RA, Tallman MS, Willman C, Ravindranath Y, Alonzo TA, Carroll A, Hirsch B, Raimondi S, Heerema NA. 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, 2004;104(11):567-.
53. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, Beverloo HB, Chang M, Creutzig U, Dworzak MN, Forestier E, Gibson B, Hasle H, Harrison CJ, Heerema NA, Kaspers GJ, Leszl A, Litvinko N, Nigro LL, Morimoto A, Perot C, Pieters R, Reinhardt D, Rubnitz JE, Smith FO, Stary J, Stasevich I, Strehl S, Taga T, Tomizawa D, Webb D, Zemanova Z, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. 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.
54. Nahi H, Lehmann S, Bengtzen S, Jansson M, Mollgard L, Paul C, Merup M. 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.
55. Seifert H, Mohr B, Thiede C, Oelschlagel U, Schakel U, Illmer T, Soucek S, Ehninger G, Schaich M. The prognostic impact of 17p (p53) deletion in 2272 adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 Apr;23(4):656-63.
56. 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.
57. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelder-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, Nieuwint A, Jotterand M, Hagemeijer A, Beverloo HB, Lowenberg B. 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.
58. Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood*. 2010 Sep 30;116(13):2224-8.
59. Fang M, Storer B, Estey E, Othus M, Zhang L, Sandmaier BM, Appelbaum FR. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011 Aug 11;118(6):1490-4.
60. Soupir CP, Vergilio JA, Dal Cin P, Muzikansky A, Kantarjian H, Jones D, Hasserjian RP. 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.
61. Drexler HG, Quentmeier H. FLT3: receptor and ligand. *Growth Factors*. 2004 Jun;22(2):71-3.
62. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, Walker H, Wheatley K, Bowen DT, Burnett AK, Goldstone AH, Linch DC. 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.

63.Mrozek K, Dohner H, Bloomfield CD. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia: recent advances. *Curr Opin Hematol*. 2007 Mar;14(2):106-14.

64.Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, Linch DC. 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.

65.Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, Linch DC. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients excluding acute promyelocytic leukemia from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood*. 2005 Aug 2.

66.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.

67.Yanada M, Borthakur G, Garcia-Manero G, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H, Estey E. Blood counts at time of complete remission provide additional independent prognostic information in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2008 Oct;32(10):1505-9.

68.Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5089-102.

69.Knapper S. FLT3 inhibition in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007 Jul 26.

70. 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):874-85.

71.Falini B, Mecucci C, Saglio G, Lo Coco F, Diverio D, Brown P, Pane F, Mancini M, Martelli MP, Pileri S, Haferlach T, Haferlach C, Schnittger S. 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.

72.Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, Bullinger L, Frohling S, Dohner H. 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.

73.Haferlach T. Molecular genetic pathways as therapeutic targets in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;2008:400-11.

74. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, Fey MF, Pabst T. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 15;11(4):1416-24.
75. Frohling S, Schlenk RF, Stolze I, Bihlmayr J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Dohner H, Dohner K. 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.
76. Dufour A, Schneider F, Metzeler KH, Hoster E, Schneider S, Zellmeier E, Benthaus T, Sauerland MC, Berdel WE, Buchner T, Wormann B, Braess J, Hiddemann W, Bohlander SK, Spiekermann K. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):570-7.
77. Green CL, Koo KK, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2739-47.
78. Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):475-86.
79. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999 Oct;84(10):937-45.
80. Kayser S, Dohner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kundgen A, Gotze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Gohring G, Spath D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Dohner H, Schlenk RF. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011 Feb 17;117(7):2137-45.
81. 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.
82. Oliveira LC, Romano LG, Prado-Junior BP, Covas DT, Rego EM, De Santis GC. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. *Med Oncol*. 2010 Dec;27(4):1254-9.
83. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, McCarthy LJ. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*. 2000 Sep;39(1-2):1-18.
84. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H, Forrest DL, Horsman DE, Smith C, Song K, Sutherland HJ, Toze CL, Nevill TJ, Nantel SH, Hogge DE. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2006 Jul;47(7):1245-52.

85. Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui CH, Ribeiro RC, Razzouk BI. 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.

86. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3785-93.

87. 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.

88. Wandt H, Schakel U, Kroschinsky F, Prange-Krex G, Mohr B, Thiede C, Pascheberg U, Soucek S, Schaich M, Ehninger G. 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.

89. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, Klein HU, Dugas M, Kern W, Schnittger S, Haferlach T. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood*. 2010 Oct 14;116(15):2742-51.

90. Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, Lazarus HM, Litzow MR, Wiernik PH, Tallman MS. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2010 Nov 1;116(21):5012-21.

91. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, Rees JK, Stevens RF, Walker H. 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.

92. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, Del Poeta G, Sconocchia G, Lo-Coco F, Arcese W, Amadori S, Venditti A. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):332-41.

93. Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA, Schuurhuis GJ. Review of the relevance of aberrant antigen expression by flow cytometry in myeloid neoplasms. *Br J Haematol*. 2011 May;153(4):421-36.

94. San Miguel JF, Vidriales MB, Lopez-Berges C, Diaz-Mediavilla J, Gutierrez N, Canizo C, Ramos F, Calmuntia MJ, Perez JJ, Gonzalez M, Orfao A. Early immunophenotypic 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.

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

96. 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.

97. Buccisano F, Maurillo L, Gattei V, Del Poeta G, Del Principe MI, Cox MC, Panetta P, Consalvo MI, Mazzone C, Neri B, Ottaviani L, Fraboni D, Tamburini A, Lo-Coco F, Amadori S, Venditti A. 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.

98. Laane E, Derolf AR, Bjorklund E, Mazur J, Everaus H, Soderhall S, Bjorkholm M, Porwit-MacDonald A. 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. Walter RB, Gooley TA, Wood BL, Milano F, Fang M, Sorrow ML, Estey EH, Salter AI, Lansverk E, Chien JW, Gopal AK, Appelbaum FR, Pagel JM. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1190-7.

100. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, Hills RK, Daly S, Jovanovic JV, Gottardi E, Fava M, Schnittger S, Weiss T, Izzo B, Nomdedeu J, van der Heijden A, van der Reijden BA, Jansen JH, van der Velden VH, Ommen H, Preudhomme C, Saglio G, Grimwade D. 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. Hokland P, Ommen HB. Towards individualized follow-up in adult acute myeloid leukemia in remission. *Blood*. 2011 Mar 3;117(9):2577-84.

102. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, Baer MR, Davey FR, Bloomfield CD, Larson RA, Schiffer CA. 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, Friedenber W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, Liesveld JL, Abboud CN, Dewald G, Hayes FA, Tallman MS, Wiernik PH. 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, Tidefelt U, Bjorkholm M. Increased remissions from one course for intermediate-dose cytosine arabinoside and idarubicin in elderly acute myeloid leukaemia when combined with cladribine. A randomized population-based phase II study. *Br J Haematol*. 2003 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, Fonatsch C, Haase D, Schoch C, Hossfeld D, Lengfelder E, Aul C, Heyll A, Maschmeyer G, Ludwig WD, Sauerland MC, Heinecke A. 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, Lubbert M, Noens L, Schlimok G, Arnold R, Kirchner H, Ganser A. Risk-adapted induction and consolidation therapy in adults with de novo AML aged  $\leq 60$  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. Wahlin A. Amsacrine, cytarabine and etoposide in the treatment of bad prognosis acute myeloid leukemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1989;6(3):199-205.
112. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, Greco G, Buquicchio C, Liso V. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol*. 2003 Apr;82(4):231-5.
113. Hiddemann W, Kreutzmann H, Straif K, Ludwig WD, Mertelsmann R, Donhuijsen-Ant R, Lengfelder E, Arlin Z, Buchner T. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 1987 Mar;69(3):744-9.
114. Erba HP. Prognostic Factors in Elderly Patients with AML and the Implications for Treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:420-8.
115. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, Head DR, Appelbaum FR, Willman CL. 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.

116. 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.
117. Craig CM, Schiller GJ. Acute myeloid leukemia in the elderly: conventional and novel treatment approaches. *Blood Rev*. 2008 Jul;22(4):221-34.
118. 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.
119. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:98-117.
120. Funke I, Wiesneth M, Platow S, Kubanek B. Palliative cyto-reduction in refractory acute leukemia: a retrospective study of 57 adult patients. *Ann Hematol*. 2000 Mar;79(3):132-7.
121. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, Wheatley K. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007 Mar 15;109(6):1114-24.
122. 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).
123. Bennett JM, Young ML, Andersen JW, Cassileth PA, Tallman MS, Paietta E, Wiernik PH, Rowe JM. Long-term survival in acute myeloid leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer*. 1997 Dec 1;80(11 Suppl):2205-9.
124. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Maertens J, Jongen-Lavrencic M, von Lilienfeld-Toal M, Biemond BJ, Vellenga E, van Marwijk Kooy M, Verdonck LF, Beck J, Dohner H, Gratwohl A, Pabst T, Verhoef G. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1235-48.
125. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, Racevskis J, Dewald GW, Ketterling RP, Bennett JM, Rowe JM, Lazarus HM, Tallman MS. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1249-59.
126. 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.
127. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E, 3rd. 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.



128. Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, Baxter H, Catalano J, Brighton T, Gill D, Eliadis P, Joshua D, Cannell P, Schwarzer AP, Durrant S, Gillett A, Koutts J, Taylor K, Bashford J, Arthur C, Enno A, Dunlop L, Szer J, Leahy M, Juneja S, Young GA. 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.

129. Kern W, Aul C, Maschmeyer G, Schonrock-Nabulsi R, Ludwig WD, Bartholomaeus A, Bettelheim P, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W. 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.

130. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer*. 2006 Jul 1;107(1):116-24.

131. Plunkett W, Liliemark JO, Adams TM, Nowak B, Estey E, Kantarjian H, Keating MJ. 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.

132. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Biemond BJ, Gratwohl A, de Greef GE, Verdonck LF, Schaafsma MR, Gregor M, Theobald M, Schanz U, Maertens J, Ossenkoppele GJ. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1027-36.

133. Schaich M, Rollig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, Oelschlaegel U, Schmitz N, Stuhlmann R, Wandt H, Schafer-Eckart K, Aulitzky W, Kaufmann M, Bodenstein H, Tischler J, Ho A, Kramer A, Bornhauser M, Schetelig J, Ehninger G. Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2696-702.

134. Lindner LH, Ostermann H, Hiddemann W, Kiani A, Wurfel M, Illmer T, Karsch C, Platzbecker U, Ehninger G, Schleyer E. AraU accumulation in patients with renal insufficiency as a potential mechanism for cytarabine neurotoxicity. *Int J Hematol*. 2008 Nov;88(4):381-6.

135. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, Powell BL, Moore JO, Pettenati MJ, Koduru PR, Stamberg J, Baer MR, Block AW, Vardiman JW, Kolitz JE, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. 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.

136. Russo D, Malagola M, Martinelli G, Damiani D, Isidori A, De Vivo A, Visani G, Candoni A, Michelutti A, Fanin R, Piccaluga P, Bonini A, Avanzini P, Gugliotta L, Zuffa E, Zaccaria A, Raspadori D, Bocchia M, Lauria F, Pricolo G, Mazza P, Pierri V, Gobbi M, Baccarani M. Efficacy and Toxicity of FLAI vs ICE for Induction Treatment of Newly Diagnosed AML Patients, Younger Than 60 Years. *Blood*. 2004;104(11 supp 1):250a; abstract #878.

137. Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myeloid leukemias. *Leuk Lymphoma*. 2003 Mar;44(3):391-409.
138. Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, Daenen SM, Biesma DH, Verdonck LF, Schaafsma MR, Westveer PH, Peters GJ, Noordhuis P, Muus P, Selleslag D, van der Holt B, Delforge M, Lowenberg B, Verhoef GE. 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.
139. Witz F, Harousseau J, Sadoun A, et al. A randomized study of fludarabine in part of induction and postremission treatment for de novo acute myeloid leukemia in elderly patients. *Blood*. 2000;96(suppl.11):504(abstr).
140. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, Komarnicki M, Kielbinski M, Piatkowska-Jakubas B, Wierzbowska A, Wach M, Haus O. Cladribine, But Not Fludarabine, Added to Daunorubicin and Cytarabine During Induction Prolongs Survival of Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter, Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 16.
141. Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, Bonate P, Cortes J, Estey E, Beran M, Wierda W, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Estrov Z, Giles FJ, Du M, Kwari M, Keating M, Plunkett W, Kantarjian H. 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.
142. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):562-9.
143. Raj K, John A, Ho A, Chronis C, Khan S, Samuel J, Pomplun S, Thomas NS, Mufti GJ. CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1937-44.
144. Larson RA, Boogaerts M, Estey E, Karanes C, Stadtmauer EA, Sievers EL, Mineur P, Bennett JM, Berger MS, Eten CB, Munteanu M, Loken MR, Van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR. Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia*. 2002 Sep;16(9):1627-36.
145. Petersdorf S, Kopecky KJ, Stuart RK, Larson RA, Nevill TJ, Stenke L, Slovak M, Tallman M, Willman CL, Erba H, Appelbaum EL. 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(abstr 790).

146. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, Yin JA, Hunter A, Goldstone AH, Wheatley K. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):369-77.
147. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljjakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16.
148. Tallman MS. Acute myeloid leukemia; decided victories, disappointments, and detente: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;2008:390.
149. Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann WK, Hogge DE, Nilsson B, Or R, Romero AI, Rowe JM, Simonsson B, Spearing R, Stadtmauer EA, Szer J, Wallhult E, Hellstrand K. 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.
150. 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.
151. Bergh Thorén F, Aurelius J, Martner A, Palmquist L, Hansson M, Rowe JM, Brune M, Hellstrand K. Expression of histamine H2 receptors by malignant AML cells: impact on the efficacy of treatment with histamine dihydrochloride and interleukin-2. *EHA annual meeting abstract*. 2011.
152. 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.
153. 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.
154. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkuppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, Vellenga E, De Greef GE, Jacky E, Van der Lelie J, Boogaerts MA, Lowenberg B. Prognostic Index for Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 4.
155. 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.
156. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, Noens L, Szer J, Ganser A, O'Brien C, Matcham J, Barge A. 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.

157. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT, Godwin JE, Sacher RA, Yawn DH, Matuszewski KA. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion*. 2001 Oct;41(10):1310-9.
158. 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.
159. Lonnqvist B, Palmblad J, Ljungman P, Grimfors G, Jarnmark M, Lerner R, Nystrom-Rosander C, Oberg G. 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.
160. 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.
161. Boissel N, Leroy H, Brethon B, Philippe N, de Botton S, Auvrignon A, Raffoux E, Leblanc T, Thomas X, Hermine O, Quesnel B, Baruchel A, Leverger G, Dombret H, Preudhomme C. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia*. 2006 Jun;20(6):965-70.
162. 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.
163. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
164. MPA S. Behandling och profylax av invasiva svampinfektioner. Läkemedelsverkets workshop. 2011.
165. 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.
166. Moller T, Nielsen OJ, Welinder P, Dunweber A, Hjerding M, Moser C, Kjeldsen L. Safe and feasible outpatient treatment following induction and consolidation chemotherapy for patients with acute leukaemia. *Eur J Haematol*. 2010 Apr;84(4):316-22.
167. Walter RB, Lee SJ, Gardner KM, Chai X, Shannon-Dorcy K, Appelbaum FR, Estey EH. Outpatient management following intensive induction chemotherapy for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a pilot study. *Haematologica*. 2011 Jun;96(6):914-7.
168. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, Koller E, Jaeger U, Smedmyr B, Hellmann A, Holowiecki J. The prophylactic use of granulocyte-colony

stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: A joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):360-7.

169. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 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.

170. MPA S. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF) and Erythropoietin in Haematology and Oncology (Workshop). workshop2001.

171. Brinch L, Evensen SA, Stavem P. Leukemia in the central nervous system. *Acta Med Scand*. 1988;224(2):173-8.

172. 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.

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

174. Brunning RD, Matutes E, Harris NL, Flandrin G, Vardiman JW, Bennett J, Head DR. 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.

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

176. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, Keating MJ, O'Brien S, Brandt M, Pierce S, Freireich EJ, Medeiros LJ, Estey E. 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.

177. Chevalier P, Chir Z, Brgerat JP, Michel G, Tilly H, Doconinc E, Bordiogni P, Vrnant M, Hunault M, Vigoroux S, Blaise D, Milpied N, Buzyn A, Harrousseau JL, Socie G, Michallet M. 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.

178. 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.

179. 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.

180. Marbello L, Ricci F, Nosari AM, Turrini M, Nador G, Nichelatti M, Tedeschi A, Vismara E, Morra E. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res*. 2008 Aug;32(8):1221-7.

181. 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.

182. Vahdat L, Maslak P, Miller WH, Jr., Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, Warrell RP, Jr. 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.

183. Gaidzik VI, Schlenk RF, Moschny S, Becker A, Bullinger L, Corbacioglu A, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Dohner H, Dohner K. Prognostic impact of WT1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia (AML): A study of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG). *Blood*. 2009 Feb 12.

184. Krauter J, Wagner K, Schafer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, Schaich M, Ehninger G, Niederwieser D, Krahl R, Buchner T, Sauerland C, Schlegelberger B, Dohner K, Dohner H, Schlenk RF, Ganser A. Prognostic Factors in Adult Patients up to 60 Years Old With Acute Myeloid Leukemia and Translocations of Chromosome Band 11q23: Individual Patient Data-Based Meta-Analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20.

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

186. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2767-78.

187. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, Tou C, Harvey E, Morris E, Cairo MS. 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.

188. 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.

189. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, Knoblauch P, Rasmussen A, Dahlstrom K, Jensen PB, Giaccone G. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):546-50.

190. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, Harrison G. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol*. 2002 Aug;118(2):385-400.

191. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik PH. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 1998 Dec 3;339(23):1649-56.

192. Zittoun R, Suciu S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F, Stryckmans P, Peetermans M, Thaler J, Resegotti L, Dardenne M, Willemze R. 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.

193. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, van Marwijk Kooy M, Wijermans P, Schouten H, Huijgens PC, van der Lelie H, Fey M, Ferrant A, Maertens J, Gratwohl A, Lowenberg B. 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.

194. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2091-101.

195. Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, Khoury HJ, Klumpp T, Koreth J, Lazarus HM, Marks DI, Martino R, Rizzieri DA, Rowe JM, Sabloff M, Waller EK, DiPersio JF, Bunjes DW, Weisdorf DJ. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1839-48.

196. Schetelig J, Bornhauser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, Stelljes M, Hegenbart U, Schafer-Eckart K, Fussel M, Wiedemann B, Thiede C, Kienast J, Baurmann H, Ganser A, Kolb HJ, Ehninger G. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5183-91.

197. Ringden O, Labopin M, Ehninger G, Niederwieser D, Olsson R, Basara N, Finke J, Schwerdtfeger R, Eder M, Bunjes D, Gorin NC, Mohty M, Rocha V. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4570-7.

198. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Rocha V, Apperley J, Frauendorfer K, Niederwieser D. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Feb;43(4):275-91.

199. Anasetti C. Increased Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) and No Survival Advantage with Filgrastim-Mobilized Peripheral Blood Stem Cells (PBSC) Compared to Bone Marrow (BM) Transplants From Unrelated Donors: Results of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Protocol 0201, a Phase III, Prospective, Randomized Trial. Abstract American Society of Hematology Meeting 2011. 2011.
200. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordigoni P, Cahn JY, Boiron JM, Blaise D. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood*. 2002 Nov 1;100(9):3128-34.
201. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):756-63.
202. Mohty M, de Lavallade H, Ladaïque P, Faucher C, Vey N, Coso D, Stoppa AM, Gastaut JA, Blaise D. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia*. 2005 Jun;19(6):916-20.
203. Mohty M, Apperley JF. Long-term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:229-36.
204. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jun 6.
205. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf SV, Scheid C, Holtick U, Greinix H, Keil F, Schneider B, Sandherr M, Bug G, Tischer J, Ledderose G, Hallek M, Hiddemann W, Kolb HJ. 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.
206. Craddock C, Labopin M, Pillai S, Finke J, Bunjes D, Greinix H, Ehninger G, Steckel NK, Zander AR, Schwerdtfeger R, Buchholz S, Kolb HJ, Volin L, Fauser A, Polge E, Schmid C, Mohty M, Rocha V. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2011 May;25(5):808-13.
207. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, Kamble R, Copelan E, de Lima M, Gupta V, Keating A, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, Rizzieri DA, Schiller G, Schultz KR, Tallman MS, Weisdorf D. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3730-8.
208. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5675-87.



209.Ferrara F. Renaissance of autologous stem cell transplantation for AML? Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):121-3.

210. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, Huijgens PC, Maertens J, Gratwohl A, Schaafsma R, Schanz U, Graux C, Schouten HC, Ferrant A, Bargetzi M, Fey MF, Lowenberg B. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Blood. 2011 Dec 1;118(23):6037-42.

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

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

213.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.

214.Locatelli F, Labopin M, Ortega J, Meloni G, Dini G, Messina C, Yaniv I, Fagioli F, Castel V, Shaw PJ, Ferrant A, Pession A, Socie G, Frassoni F. 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.