

NATIONELLA RIKTLINJER FÖR AKUT  
PROMYELOCYTTLEUKEMI, APL  
(AML M3)

Gäller fr o m 2013-01-21

Per Bernell, Sören Lehmann, Eva Löfvenberg  
([fornamn.efternamn@karolinska.se](mailto:fornamn.efternamn@karolinska.se))

Dessa riktlinjer finns på [www.sfhem.se/filarkiv](http://www.sfhem.se/filarkiv)  
(Svensk Förening för Hematologis hemsida)

### **Skrivargrupp:**

Per Bernell, Sören Lehmann, Eva Löfvenberg, samtliga överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset (PB Solna, SL och EL Huddinge), 17176 (S) resp 14186 (H) Stockholm. Tel 08-51770000 (S), 08-58580000 (H)

#### Disclosure statement

APL-arbetsgruppens arbete med detta dokument har skett i samråd med Svenska AML-gruppens styrgrupp och har bedrivits helt utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare. "Disclosures" vad gäller ovanstående för detta dokument huvudansvariga personer finns på [www.sfhem.se/Verksamhet/Disclosures](http://www.sfhem.se/Verksamhet/Disclosures).

### **Innehållsförteckning**

Akut promyelocyt leukemi, APL (AML M3).....	3
Akut omhändertagande vid misstanke om APL .....	3
Diagnostik och utredning .....	4
Behandling .....	6
Recidiv .....	8
Referenser.....	11
Evidensgradering .....	Bil 1-5

## Akut promyelocytleukemi, APL (AML M3)

### Inledning

APL karaktäriseras av 15;17 translokation som leder till uttryck av PML/RAR fusionsprotein, en aberrant transkriptionsfaktor, som interfererar med myeloid differentiering. Karaktäristiskt för APL är en uttalad känslighet för all-trans retinoic acid (ATRA) både in vitro och in vivo. ATRA kan reglera många processer på cellulär nivå från stamcells "renewal" till apoptos. (Ref 1-8) Frekvensen av APL relativt andra subtyper av AML brukar anges till ca 10% i kliniska studier i södra Europa och USA, lägre i Skandinavien och högre i Sydamerika. Populations-baserade material har även i USA rapporterat en relativ incidens på ca 5% vilket skulle närmast motsvara bilden i vårt land. Till leukemiregistret i Sverige har rapporterats 10-15 nya fall per år vilket utgör 3,5% av vuxen AML. Incidensen av APL är högre i åldersgruppen < 40 år och i motsats till en del andra rapporter (9) är incidensen i svenska leukemiregistret högre hos kvinnor, 63% (10).

APL förekommer i alla åldrar men medianåldern är ca 55 år (10) i kontrast till andra former av AML där medelåldern ligger på 60-70 år. Man ser en konstant incidens av APL efter 20-års åldern och inte den incidensökning med ålder, som ses vid andra subtyper av AML. Incidensökningen av AML med stigande ålder tros bero på en flerstegsackumulering av mutationer under livet. Sannolikt har APL en annan genes än övrig AML.

### Klinisk bild

I samma ögonblick som APL-diagnosen misstänks på den morfologiska bilden, ska sjukdomen betraktas som "medical emergency" som kräver omedelbar behandling (Evidensnivå IV). Den kliniska bilden vid diagnos av APL domineras av DIC-liknande koagulopati med lågt fibrinogen, trombocytkonsumtion, slemhinneblödningar, blödningar efter provtagning och vid CVK-insticksställena men även livshotande cerebrala blödningar. Genesen är mest sannolikt endogena faktorer relaterade till APL-cellen med karaktäristika av hyperkoagulation, fibrinolys, proteolys, endotelförändringar, sekretion av inflammatoriska cytokiner och tumor necrosis factor (TNF). ATRA kan helt eller delvis korrigerar koagulopatin, men trots detta är den tidiga mortaliteten i framförallt hjärnblödningar fortfarande 10-20% (11).

## Akut omhändertagande vid misstanke om APL

Akut promyelocytleukemi är en ovanlig sjukdom med initialt hög mortalitet framförallt i blödningar. Så snart diagnosen misstänks ska patienten uppfattas som "medical emergency". (Evidensnivå IV)	
1	Den kliniska misstanken om APL är i alla lägen grunden för tidig start av ATRA-terapi (Evidensnivå Ib), i kombination med antracyklinbaserad induktionsbehandling. (Vesanoid <sup>®</sup> finns som akutförpackning på alla större apotek/hematologienheter.) När eventuell avsaknad av t(15;17) har bevisats kan ATRA-terapi avslutas och rutinmässig AML-behandling fortsätta.
2	Tidiga insatser för normalisering av koagulopati kan vara livsräddande. Behandling med plasma ska pågå tills alla tecken på koagulopati försvunnit eller ha som målvärde fibrinogen > 1,5 g/l.(Evidensnivå IIb)
3	Trombocytvärdet får aldrig ligga < 30 (målvärde 50) så länge tecken på koagulopati

	finns. (Evidensnivå IIb)
4	Leukaferes avrådes från (Evidensnivå III) och någon positiv effekt av lågmolekylära hepariner eller fibrinolyshämmare har ej gått att dokumentera. (Evidensnivå V)
5	Steroidterapi ska omedelbart påbörjas vid misstanke om APL-differentieringssyndrom, (DS). (Evidensnivå IIb) Syndromet ska misstänkas vid dyspné, lunginfiltrat, feber, snabb viktuppgång, pleura- eller perikardvätska, och njurinsufficiens i samband med ATRA- eller arsenik-behandling (ATO).

## Diagnostik, fortsatt utredning och responsevaluering

Misstanken om APL är klinisk och morfologisk, och behandling ska startas omedelbart även om fullständig diagnostik dröjer. I WHO-klassifikationen utgör APL en egen undergrupp av av subgruppen "AML med återkommande genetiska avvikelser" FAB-klassifikationen urskiljer två subgrupper, den vanliga hypergranulära formen M3 med dysplastiska promyelocyter med riklig mängd granulae och Auerstavar och den ovanliga mikro- eller hypogranulära formen M3v, som oftare är förknippad med leukocytos. APL-blastar uttrycker CD 33, 9, 13 och 117, men saknar CD7, 11a, 11b, 14 och 18. Diagnosen bekräftas av påvisandet av PML/RAR $\langle$  fusionsgenen (t(15;17) (q22;q21)) med konventionell cytogenetik eller molekylär RNA-diagnostik (RT-PCR). I diagnossituationen ska man ha snabba analyser t ex interfase-FISH eller immunfärgning av PML-fragment, men ett positivt fynd måste bekräftas med cytogenetik och/eller RT-PCR. FLT3 receptor mutation kan påvisas i hög frekvens av APL och har associerats med högt LPK men någon oberoende prognostisk information har detta ej gett då behandling med hög kurativ potential är tillgänglig. Eftersom effekten av differentieringsterapi baserad på retinoider är helt beroende av PML/RAR $\langle$  fusionen i leukemicellerna är genetisk bekräftelse odiskutabel. För övervakning av minimal residual disease (MRD) måste RT-PCR diagnostik utföras primärt, med kartläggning av brottspunkter, för att man säkert ska kunna monitorera behandlingseffekt (Evidensnivå IIa). Känsligheten i RT-PCR tekniken ska enligt europeisk standard ligga på  $10^{-3}$  till  $10^{-4}$ .

Ingen skillnad i prognos har visats mellan patienter med eller utan ytterligare cytogenetiska förändringar förutom PML/RAR $\langle$  fusionen.(12-16)

Provtagning vid misstanke om APL följer AML-vårdprogrammet men det finns undantag
<b>Benmärgsdiagnostik</b>
RT-PCR diagnostik för t(15;17) (känslighet $10^{-3}$ - $10^{-4}$ ) är obligatorisk (12) (Evidensnivå IIa)
Cytogenetisk snabbdiagnostik med FISH (eller immunfärgning för PML-fragment) rekommenderas för att stödja den kliniska misstanken om APL, som i alla lägen ska vara grunden för tidigt insatt ATRA-terapi, tills eventuell avsaknad av t(15,17) har bevisats. LPK < 10 definerar en lågriskgrupp, LPK > 10 en högriskgrupp vid val av behandling (13-16)
<b>Familjeutredning</b>
Då allo-SCT nästan aldrig är aktuell i CR 1 vid APL kan familjeutredning vänta. Vid persisterande PCR-positivitet efter konsolideringsterapi blir ytterligare behandling aktuell och allo-SCT kan bli ett alternativ (se recidivavsnittet) (Evidensnivå IV)
<b>Tidig responsevaluering</b>
Det är extremt ovanligt att APL är primärt resistent mot ATRA-terapi. De flesta fall som

rapporterats har utvärderats alltför tidigt eller ej varit RT-PCR bekräftade avseende t(15;17). Differentieringsprocessen går långsamt och vid dag 15 finns alltid leukemiska blaster kvar. Komplet remission uppnås vanligen mellan dag 30 och 60 efter insatt ATRA-terapi. När 3-4 veckor efter start av induktionsbehandling (inkl ATRA) har gått ska morfologisk remissionsbedömning göras och upprepas sen varannan vecka tills remission är uppnådd. Om en kontinuerlig förbättring ses kan man vänta på remission ända upp till 90 dagar. Om alltför tidig responseevaluering görs riskerar man att felaktigt bedöma behandlingsresultatet. RT-PCR evaluering av behandlingsresultat ska av samma skäl ej utföras förrän efter slutförd konsolideringsterapi. (Evidensnivå IIa)

#### Remissionskriterier

Remission bedöms som övrig AML utifrån morfologiska kriterier.

RT-PCR diagnostik får ej vara del av remissionsbedömning efter genomförd induktionsbehandling, då differentierade leukemiska celler nästan alltid finns kvar vid den tidpunkten och står för RT-PCR positivitet trots ett tillfredsställande behandlingsresultat.

## MRD

Efter genomförd konsolideringsbehandling ska RT-PCR negativitet dokumenteras hos alla patienter. Provmaterialet bör tas från benmärg (Evidensnivå IIa). Om patienten mot förmodan då är PCR-positiv ska detta bekräftas med ytterligare ett prov (Evidensnivå IV) och patienten ska bedömas för ytterligare terapi (likställas med patienter med molekyllär och hematologisk relaps) inkluderande ställningstagande till allo-SCT, se nedan (Evidensnivå IV). RT-PCR positivitet med låg känslighet ( $10^{-4}$ ) resulterar i snabb hematologisk relaps. RT-PCR analyser på perifert blod är osäkrare och i de fall de används, som alternativ till benmärg, bör 2 på varandra följande prover analyseras. Kvantitativ PCR för monitorering fungerar liknande övervakningen vid KML, men är knappast kostnads-effektiv med tanke på den relativa låga risken för recidiv. Hos högriskpatienter kan detta eventuellt bli ett bra sätt att monitorera, men stöd för detta saknas ännu 2012.

Högriskpatienter (initialt LPK > 10) som efter konsolidering är PCR-negativa ska monitoreras med RT-PCR på benmärg 4 gånger första året och sen 2 gånger årligen i ytterligare 2 år (Evidensnivå IIb). Värdet av att monitorera lågriskpatienter i första remission har ifrågasatts varför vi ej rekommenderar det.

## Behandling

I det svenska populationsbaserade registermaterialet är akutmortaliteten 20% för patienter < 60 år, 14% < 40 år och > 50% hos patienter > 60 år! En nyligen genomförd undersökning av PETHEMA-gruppen visar att minst 3% av alla APL-patienter dör av blödning innan terapi har hunnit startas och ytterligare 2% under första behandlingsveckan (11). Detta illustrerar vikten av tidigt insatta åtgärder för att normalisera koagulopatin, med framförallt trombocyttransfusioner och plasma, samtidigt som APL-specifik terapi startas (Evidensnivå IIb) Behandling med plasma ska pågå tills alla tecken på koagulopati försvunnit eller ha som målvärde fibrinogen > 1,5 g/l. Trombocyt-värdet bör aldrig ligga under 30 (vilket innebär att målvärdet måste vara högre, ca 50) så länge tecken på koagulopati finns (11). De patienter som har högsta risk att råka ut för komplikationer p g a koagulopati är de som har leukocytos. Någon positiv effekt av leukaferes (Evidensnivå III), lågmolekyllära hepariner eller fibrinolyshämmare (Evidensnivå V) har ej gått att dokumentera.

Primärbehandling av APL baseras helt på all-trans-retinoic acid (ATRA) och antracykliner, efter senare års rapporter om mycket goda remissionsciffror och långtidsresultat. Antracykliner +/- Ara C i kombination med ATRA i induktionsbehandling är oomtvistat den

bästa terapin och resulterar i 85-95% CR. Ara C's roll är fortfarande oklar men med hänvisning till den nordiska terapitraditionen har vi valt att behålla Ara C. (17-21)

### Speciella behandlingsöverväganden

Central infart är nödvändig för akuta transfusioner och cytostatikabehandling. Med tanke på den extrema blödningsrisken initialt (hos patienter med koagulopati) rekommenderas "stick-CVK" framför tunnelerade infarter och venportar.

APL differentieringssyndrom (DS) kan uppträda vid differentieringsterapi med såväl ATRA som ATO (arseniktrioxid) och måste identifieras vid första symptom på dyspné, lunginfiltrat, feber, snabb viktuppgång, pleura- eller perikardvätska m m. Tidigt insatt behandling med glukokortikoider, (förslag Betapred 8 mg x 2 iv eller peroralt) har visat sig i stort eliminera mortaliteten (Evidensnivå IIa), däremot har förebyggande steroidterapi ej varit till gagn för patienten. Konsensus råder angående plasmattillförsel och trombocyttransfusioner för att minska den initiala risken för blödningar, målvärde P-fibrinogen > 1,5 g/l och TPK > 30) (Evidensnivå IIb). Cyklokapron har i randomiserade studier ej visat sig ha någon positiv effekt (Evidensnivå V), inte heller plasmaferes som möjligen t o m har negativa effekter (Evidensnivå III).

### Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande terapi?

Samtliga patienter med konstaterad t(15;17) bör erbjudas remissionssyftande behandling. Hög ålder är ingen kontraindikation då alternativ till intensiv cytostatikabehandling finns i form av ATRA och ATO, som båda har effekt som singeldroger och synergistiska effekter med cytostatika, och underhållsbehandling med lågdoserad cytostatika i kombination med ATRA (Evidensnivå IIa).

### CNS-proylax

CNS-profylax rekommenderas till högriskpatienter (LPK > 10) (Evidensnivå IV för patienter med hyperleukocytos).

### Underhållsbehandling

Värdet av underhållsbehandling har dokumenterats i ett flertal studier (Evidensnivå Ib). Möjligheten att avstå från underhållsbehandling undersöks i pågående studier. I väntan på resultat från dessa rekommenderar vi underhållsbehandling enligt nedan.

## Primärbehandling

Patienter ≤ 70 år med LPK ≤ 10

Induktion	
1	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po (uppdelat på 2 doser) tills uppnådd CR (< 20 år 25 mg/m <sup>2</sup> )
2	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 5-20 min dag 1, 3 och 5
3	Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 24 h dag 1-7

Konsolidering 1	
1	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 5-20 min dag 1-3
2	Ara-C 1g/m <sup>2</sup> x 2 iv inf 1 tim dag 1-4

3	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser (< 20 år 25 mg/m <sup>2</sup> ) dag 1-15
---	-------------------------------------------------------------------------------------------

Konsolidering 2	
1	Ara-C 1g/m <sup>2</sup> x 2 iv inf 1 tim dag 1-4
2	Idarubicin 9 mg/m <sup>2</sup> iv inf 5-20 min dag 1-3
3	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser (< 20 år 25 mg/m <sup>2</sup> ) dag 1-15

### Patienter < 70 år med LPK > 10

Induktion och 2 konsolideringar som ovan men tillägg av CNS-profylax med

5 intratekala injektioner av 12 mg Metotrexat + 30 mg Ara-C + Precortalon aquosum 10 mg. Första injektionen efter initial aplasi, 2 injektioner under vardera konsolidering 1 och 2. (Ges när TPK > 100 och neutrofila granulocyter > 1)

### Patienter > 70 år oavsett LPK

Induktion	
1	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dag m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser po till CR
2	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 5-20 min dag 2, 4, 6

Konsolidering 1	
1	Idarubicin 7 mg/m <sup>2</sup> iv inf 5-20 min dag 1-4
2	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser dag 1-15

Konsolidering 2	
1	Mitoxantrone 10 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 5-20 min dag 1-3
2	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser dag 1-15

Konsolidering 3	
1	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> iv inf 5-20 min dag 1-2
2	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser dag 1-15

För alla rekommenderas 2 års underhållsterapi med	
1	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser dag 1-15 (var 3:e månad)
2	Metotrexat 15 mg/m <sup>2</sup> po 1 gång per vecka
3	6-mercaptopurin 50 mg/m <sup>2</sup> po dagligen

Pneumocystisprofylax rekommenderas under underhållsbehandlingen

Dosjustering vid underhållsbehandling	
LPK > 3,5 Fulldos Purinethol och Metotrexat	
LPK 2,5 - 3,5 Halvdos Purinethol och Metotrexat	
LPK < 2,5 Temporär utsättning	
Regelbunden monitorering av ASAT och ALAT. Om över 3 gånger normalvärden alternativt bilirubin mer än 1,5 gånger normalvärde, invänta normalisering och sedan åter start enligt ovan på lägre dos. Om leverpåverkan kvarstår utbyt Purinethol mot Ara-C 20 mg/m <sup>2</sup> sc x 1 i 10 dagar varje månad.	

## Monitorering

Alla högriskpatienter monitoreras med RT-PCR (benmärg, eventuellt perifert blod x 2) var 3:e månad första året efter avslutad konsolidering, sedan var 6:e månad under ytterligare 2 år (Evidensnivå IIb).

## Recidiv APL

ATRA i kombination med antracyclin följt av konsolidering med antracyclinbaserad kemoterapi med eller utan Ara-C, resulterar i ca 90% komplett remission vid APL. Emellertid recidiverar 12-30% av patienter i komplett remission och blir därmed i de flesta fall föremål för reinduktionsbehandling.

Prognosen för patienter med recidiv av APL har successivt förbättrats och ca 50-60% blir långtidsöverlevande, trots en viss resistens både mot retinoider och konventionell kemoterapi. Oftast har patienter med APL redan erhållit höga ackumulerade doser av antracycliner i primärbehandlingen och ytterligare antracycliner bör därmed ges restriktivt i recidivsituationen, beroende på risken för myokardskada. Remissionsdurationen i CR 1 har ej bevisad betydelse för val av recidivterapi.

Det har tidigare varit svårt att rekommendera en standardbehandling i recidivsituationen av APL men introduktionen av arseniktrioxid (ATO) har inneburit en klart förbättrad terapeutisk situation (Evidensnivå V). Redan i mitten av 90-talet kom rapporter från Kina att ATO kunde inducera CR vid APL i recidiv. Caspase-aktivering och därmed apoptos samt nedreglering av Bcl-2 har diskuterats som bakomliggande mekanismer.

De studier som är genomförda med ATO visar att 80-100% av patienterna går i morfologisk remission på 1-2 ATO-cykler, vilket får anses vara bättre än all annan typ av recidivbehandling vid APL. Recidivfri och "overall survival" efter 2 år är omkring 50% respektive 60% (23-29)

Molekylärbiologiskt blir drygt 50% av patienterna RT-PCR negativa för t(15;17) efter en ATO cykel och majoriteten av patienter är RT-PCR negativa efter 2 cykler (23, 24). Känsligheten av RT-PCR metoden har avgörande betydelse, i siffrorna ovan är känsligheten ca 10<sup>-4</sup>. Vid en känslighet på 10<sup>-5</sup> – 10<sup>-6</sup> är det en minoritet av patienter som blir negativa på ATO, men efter tillägg av antracyclin till därpå följande ATO cykler konverterar en del patienter till PCR-negativitet även vid den högre känsligheten. Detta kan också ses i enstaka fall efter upprepade ATO-cykler utan kemoterapi. Möjligen talar dessa data för att kemoterapi har ett tilläggsvärde tillsammans med ATO i recidivsituationen. Med avsaknad av säkra data förefaller det adekvat att försöka förbättra det molekylära svaret maximalt före autolog eller allogent



stamcellstransplantation (SCT). Data talar inte för att ATRA-tillägg till ATO ger ökad remissionsfrekvens. Däremot är det av värde i konsoliderings fasen. (22-31)

## Biverkningar ATO

ATO är vanligen väl tolererat av patienten. DS (Differentieringssyndrom) med kapillärläckage (lunginfiltrat, dyspné, viktuppgång) ses hos ca 20% av patienterna. Förlängt QT-intervall ses också frekvent varför Ekg, S-K och S-Mg bör följas dagligen (Evidensnivå IV). Benmärgsdepression och håravfall förekommer ej.

## SCT

Patienter som uppvisar komplett morfologisk remission på ATO, vare sig den är RT-PCR negativ eller positiv, bör erbjudas autolog eller allogen stamcellstransplantation (Evidensnivå IV). Här påverkas dock kvaliteten av den kompletta remissionen valet mellan autolog och allogen SCT (se nedan). För närvarande vet man inte vilken minimal tumörbörda som är godtagbar för ett gott svar efter SCT i andra remission. Observera dock att alla patienter med tidigt recidiv (inom 1 år) skall erbjudas, om möjligt, allo-SCT.

## Rekommendation för behandling i första morfologiska och/eller molekylärbiologiska recidiv

2 cykler ATO enligt nedan (Trisenox, Cephalon)

### Induktion

ATO 0,15 mg/kg/dag iv under 4 timmar tills normaliserat blastantal i benmärgen (median 33 dagar, maxi-malt 60 dagar). (Evidensnivå IV) Benmärgskontroll rekommenderas dag 21, samt därefter 1 gång per vecka.

### Konsolidering (eller andra induktion)

ATO 0,15 mg/kg/dag iv under 4 timmar 5 dagar per vecka i totalt 25 doser (5 veckor) med start 3 veckor efter första ATO-cykeln. Därefter kontroll av benmärg och RT-PCR status.

Parallellt ges i.t. - profylax med Metotrexat 12 mg x 6 tillfällen

### Om morfologisk CR men RT-PCR positivitet efter 2 cykler ATO

Patienten bedöms vara kandidat för allogen SCT (Evidensnivå IV). Konsolidering ges då med ATRA + ke-moterapi med efterföljande allogen SCT

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser från dag 1 till aplasiperiodens slut

Idarubicin 9 mg/m<sup>2</sup> iv inf 5-20 min dag 1-2

Ara-C 2000 mg/m<sup>2</sup> var 12:e timme iv 3 timmar dag 1-5

### Om morfologisk CR och RT-PCR negativitet efter 2 cykler ATO

Patienten bedöms vara kandidat för autolog SCT (Evidensnivå IIa). Konsolidering ges med ATRA + kemoterapi som mobilisering för efterföljande stamcellsskörd.

ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser från dag 1 till aplasiperiodens slut
Idarubicin 9 mg/m <sup>2</sup> iv inf 5-20 min dag 1-2
Ara-C 2000 mg/m <sup>2</sup> iv inf 3 tim var 12:e timme dag 1-5
Därefter autolog stamcellsskörd och högdosbehandling med stamcellsstöd.

Om RT-PCR positiv patient blir RT-PCR negativ efter konsolidering med ATRA+ kemoterapi
Patienten förblir ändå kandidat för allogen SCT.
PCR-status efter 2 ATO-kurer avgör alltså val av konsolideringsterapi! Om ingen lämplig donator finns utförs autolog SCT på patient i morfologisk CR även om PCR-positivitet.

<b>Patienter med hög ålder eller annan kontraindikation för SCT</b>
2 cykler ATO som ovan, d v s induktion 1 och induktion 2/konsolidering 1 (Evidensnivå IV). Om patienten är i morfologisk remission efter detta ges konsolidering med
Idarubicin 6 mg/m <sup>2</sup> iv inf 5-20 min dag 1-5 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser dag 1-15
Därefter 2 års underhållsbehandling med ATRA var tredje månad med start 3 veckor efter slut av neutropeni efter konsolideringsbehandling.
ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po uppdelat på 2 doser från dag 1-15
Purinethol 50 mg/m <sup>2</sup> /dag
Metotrexat 15 mg/m <sup>2</sup> peroralt en gång per vecka tillsammans med Purinethol

<b>Dosjustering vid underhållsbehandling</b>	
LPK > 3,5	Fulldos Purinethol och Metotrexat
LPK 2,5 - 3,5	Halv dos Purinethol och Metotrexat
LPK < 2,5	Temporär utsättning
Regelbunden monitorering av ASAT och ALAT. Om över 3 gånger normalvärden alternativt bilirubin mer än 1,5 gånger normalvärde, invänta normalisering och sedan åter start enligt ovan på lägre dos. Om leverpåverkan kvarstår utbyt Purinethol mot Ara-C 10 mg/m <sup>2</sup> x 2 i 10 dagar varje månad.	

## Referenser

- 1 Alcalay M, Orleth A, Sebastiani C, Meani N, Chiaradonna P, Casciari C et al. Common themes in the pathogenesis of acute myeloid leukaemia. *Oncogene* 2001;20:5680-94.
- 2 Lin RJ, Egan DA, Evans RM. Molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Trends Genet* 1999;15:179-84.
- 3 Altucci L, Gronemeyer H. The promise of retinoids to fight against cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:181-93.
- 4 Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of promyelocytic leukaemia. *Blood* 1988;72:567-72.
- 5 Minucci S, Pelicci PG. Retinoid receptors in health and disease: co-regulators and the chromatin connection. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:215-25.
- 6 Pulsoni A, Stazi A, Cotichini R et al. Acute promyelocytic leukaemia: epidemiology and risk factors. A report of the Gimema Italian arc. *J Hematol* 1998;61:327-332.
- 7 Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukaemia. *New Engl J Med* 1994;331:896-903.
- 8 Vogelstein B & Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends in Genetics* 1993;9:138-41.
- 9 Douer D, Cozen W, Wang F et al. Descriptive epidemiology of acute promyelocytic leukaemia (APL) – report from the Cancer Registry of Los Angeles. *Blood* 1997;90 (Suppl 1): 72a (abstract).
- 10 Lehmann S et al. 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.
- 11 Tallman MS, Brenner B, de la Serna J et al. APL coagulopathy workshop, 21 January 2004, London, England. *Leuk Res.* 2005;29:347-351.
- 12 Van Dongen JJ et al *Leukemia* 1999 Dec;13(12):1901-28
- 13 Dyck JA, Warrel RP Jr, Evans RM, Miller WH Jr. Rapid diagnosis of acute promyelocytic leukaemia by immunohistochemical localization of PML/RAR-alpha protein. *Blood* 1995;86:862-
- 14 Villamor N, Costa D, Aymerich M et al. Rapid diagnosis of acute promyelocytic leukaemia by analyzing the immunocytochemical pattern of the PML protein with the monoclonal antibody PG-M3. *Am J Clin Pathol* 2000;114:786-792.
- 15 De Botton S, Chevret S, Sanz M et al. Additional cytogenetic changes do not influence the outcome of patients with acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2000;111:801-806.
- 16 Hernández JM, Martín G, Gutiérrez NC et al. Additional cytogenetic changes do not influence the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracyclin based protocol. A report of the Spanish group PETHEMA. *Haematologica* 2001;86:807-813.
- 17 Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. *Blood* 2005;105:3019-3025.

- 18 Sanz MA, Martin G, Gonzales M et al. Riskadapted treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-43.
- 19 Ades L, Raffoux E, Chevret S, de Botton S et al. Is Ara-C required in the treatment of newly diagnosed APL? Results of a randomized trial (APL 2000). *Blood* 2004;104:115a (abstract).
- 20 Lo Coco F, Avvisati G, et al. Front-line treatment of acute myelocytic leukemia with AIDA induction followed by riskadapted consolidation: results of the AIDA 2000 trial of the Italian GIMEMA group. *Blood* 2004;104:115a
- 21 Lengfelder E, Saussele S, Haferlach T et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: the impact of high-dose AraC. *Blood* 2003;102:142a.
- 22 Chen et al. Use of Arsenic Trioxide in the treatment of APL. Arsenic Trioxide exert dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood* 1997; 89:3354.
- 23 Zhang et al. Arsenic Trioxide treated 72 cases of APL. *Clin J hematol* 1996; 17:58.
- 24 Niu et al. Studies on treatment of APL with Arsenic Trioxide: remission induction, follow up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed APL patients. *Blood* 1999; 94:3315.
- 25 Soignet et al. US multicenter study of Arsenic Trioxide in relapsed APL. *JCO* 2001;19:3852.
- 26 Lazo et al. Use of Arsenic Trioxide in the treatment of APL. *Cancer* 2003; 97:2218.
- 27 Leoni et al. Arsenic Trioxide therapy for relapsed APL: A bridge to transplantation. *Haematologica* 2002; 87:485.
- 28 Au et al. Arsenic Trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed APL. *Ann Oncol* 2003; 14:752.
- 29 Kwong et al. Arsenic Trioxide and idarubicin-induced remissions in relaps of APL. *Am J Hematol* 2001; 66:274.
- 30 Raffoux et al. Combined treatment with Arsenic Trioxide and ATRA in patients with relapsed APL. *JCO* 2003; 21:2326.
- 31 Shigeno K et al. Arsenic Trioxide therapy in patients with relapsed and refractory APL. *Int J hematol* 2005; 82:224.

## BILAGA 1

### Evidensgradering

#### Evidence levels and recommendations grades

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

#### A Levels of evidence

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

#### B Grades of recommendation

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

## BILAGA 2

### Level of Evidence: Diagnostic workup and supportive care

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
1.1. Once a diagnosis of APL is suspected, the disease should be managed as a medical emergency.	IV	C
1.2. Diagnosis should be confirmed by molecular detection of <i>PML-RARA</i> fusion (or rare molecular variants).	IIa	B
1.3. In addition to conventional karyotyping, FISH, and RT-PCR, immunostaining with anti-PML antibody can be used for rapid diagnosis of APL.	IIa	B
<b>Management of coagulopathy</b>		
1.4. Treatment with ATRA should be started immediately that a diagnosis of APL is suspected.	Ib	A
1.5. Liberally transfuse with fresh frozen plasma, fibrinogen, and/or cryoprecipitate and platelet transfusions to maintain the fibrinogen concentration and platelet count above 100-150 mg/dL and $30-50 \times 10^9/L$ , respectively.	IIb	B
1.6. The benefit of heparin, tranexamic acid, or other anticoagulant or antifibrinolytic therapy remains questionable and should not be used routinely outside the context of clinical trials.	IV	C
<b>Management of hyperleukocytosis (<math>WBC &gt;10 \times 10^9/L</math>)</b>		
1.7. Chemotherapy should be started without delay, even if the molecular results are still pending.	IV	C
1.8. Leukopheresis should be avoided due to risk of precipitating fatal hemorrhage.	III	B
1.9. Prophylactic steroids can be given, which may reduce the risk of APL differentiation syndrome.	IV	C
<b>Management of APL differentiation syndrome</b>		
1.10. Steroids (10 mg dexamethasone intravenously bd) should be started immediately at the earliest clinical suspicion of incipient APL differentiation syndrome. Once the syndrome has resolved, steroids can be discontinued and ATO/ATRA recommenced.	IIa	B
1.11. Temporary discontinuation of differentiation therapy (ATRA or ATO) is indicated only in case of severe APL differentiation syndrome.	IIa	B

<b>Management of treatment with ATO</b>		
1.12. Treatment with ATO should be restricted to cases confirmed to be <i>PML/RARA</i> -positive.	IIb	B
1.13. Treatment with ATO requires careful monitoring to maintain electrolytes in the normal range, keeping the serum potassium above 4.0 mEq/L and serum magnesium above 1.8 mg/dL.	IV	C
1.14. Treatment with ATO requires careful monitoring of the QT/QTc interval.*	IV	C

## BILAGA 3

### Level of evidence: Management of relapse

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
4.1. For patients with confirmed molecular relapse (defined as 2 successive PCR-positive assays, with stable or rising <i>PML-RARA</i> transcript levels detected in independent samples analyzed in 2 laboratories) preemptive therapy has to be started promptly to prevent frank relapse.	IIa	B
4.2. Although ATRA in combination with chemotherapy can be used as salvage therapy, ATO-based regimens are presently regarded the first option for treatment of relapsed APL.	IV	C
4.3. Patients achieving second CR should receive intensification with SCT or chemotherapy, if possible.	IV	C
4.4. Allogeneic HSCT is recommended for patients failing to achieve a second molecular remission.	IV	C
4.5. Autologous HSCT is a valid option for patients without detectable MRD in the marrow and with an adequate PCR negative harvest.	IIa	B
4.6. For patients in whom HSCT is not feasible, the available options include repeated cycles of ATO with or without ATRA with or without chemotherapy.	IV	C
4.7. For patients with CNS relapse, induction treatment consists of weekly triple intrathecal therapy (ITT) with methotrexate, hydrocortisone, and cytarabine until complete clearance of blasts in the cerebrospinal fluid, followed by 6 to 10 more spaced out ITT treatments as consolidation. Systemic treatment should also be given.	IV	C



## BILAGA 4

### Level of evidence: Management of special situations

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
<b>Older patients</b>		
3.1. Elderly patients in good clinical condition should be managed with a treatment approach similar to that used in younger patients slightly attenuated in dose intensity.	IIa	B
<b>Patients with severe comorbidities</b>		
3.2. Older and younger patients with severe comorbidities unfit for chemotherapy (especially anthracyclines) are candidates to receive ATO-based treatment schedules.	III	B
<b>Children</b>		
3.3. ATRA at 25 mg/m <sup>2</sup> per day is the recommended dose in children and adolescents.	IIa	B
<b>Pregnant women</b>		
3.4. Management of APL in pregnancy requires the involvement of the patient, hematologist, obstetrician, and neonatologist.	III	B
3.5. Retinoids are highly teratogenic and should be avoided in the first trimester unless the patient decides to have a termination of pregnancy.	III	B
3.6. ATRA can be used in the second and third trimesters of pregnancy.	III	B
3.7. Arsenic derivatives are highly embryotoxic and are contraindicated at any stage of pregnancy.	IV	C
3.8. In patients presenting in the first trimester and not wishing to have a termination of pregnancy, induction therapy with daunorubicin alone can be offered.	IV	C
3.9. Although chemotherapy appears reasonably safe in the second and third trimesters of pregnancy, it is associated with an increased risk of abortions and premature delivery, and induction of labor between cycles of chemotherapy should be considered.	III	B
3.10. Stringent fetal monitoring, with particular emphasis on cardiac function, is recommended for patients receiving ATRA with or without chemotherapy during	IV	C

pregnancy.		
3.11. For deliveries before 36 weeks of gestation, antenatal corticosteroids before preterm delivery are recommended to reduce the risk of morbidity and mortality associated with respiratory distress syndrome.	IIb	B
3.12. After successful delivery, breastfeeding is contraindicated if chemotherapy or ATO is needed.	IV	C
3.13. Female patients with APL should be advised against conceiving while exposed to ATRA or ATO for consolidation and maintenance therapy.	IV	C

## BILAGA 5

### Level of evidence: Management during induction, consolidation therapy, and beyond

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
2.1. Eligible patients should be offered entry into a clinical trial.	IV	C
<b>Induction therapy</b>		
2.2. Induction therapy should consist of the administration of concomitant ATRA and anthracycline-based chemotherapy.	Ib	A
2.3. Standard induction therapy should not be modified based on the presence of leukemia cell characteristics that have variably been considered to predict a poorer prognosis (eg, secondary chromosomal abnormalities, <i>FLT3</i> mutations, CD56 expression, and BCR3 <i>PML-RARA</i> isoform).	IIa	B
2.4. ATO should be used as standard therapy in countries where pharmaceutical quality locally produced arsenic compounds provide a more affordable treatment approach than ATRA plus chemotherapy.	III	B
2.5. Treatment with ATRA should be continued until terminal differentiation of blasts and achievement of CR, which occurs in virtually all patients after conventional ATRA + anthracycline induction schedules.	IIa	B
2.6. Clinicians should refrain from making therapeutic modifications on the basis of incomplete blast maturation (differentiation) detected up to 50 days or more after the start of treatment by morphology, cytogenetics, or molecular assessment.	IV	C
<b>Consolidation therapy</b>		
2.7. Two or 3 courses of anthracycline-based chemotherapy are considered the standard approach for consolidation therapy.	Ib	A
2.8. The addition of ATRA to chemotherapy in consolidation seems to provide a clinical benefit.	IIb	B
2.9. Consolidation for high-risk patients younger than 60 years with WBC counts higher than $10 \times 10^9/L$ should include at least one cycle of intermediate- or high-dose cytarabine.	IIb	B
2.10. ATO in consolidation should at present be restricted to investigation within clinical trials or those	IV	C

patients considered unfit for conventional chemotherapy.		
2.11. Molecular remission in the bone marrow should be assessed at completion of consolidation by RT-PCR assay affording a sensitivity of at least 1 in 10 <sup>4</sup> .	Ila	B
2.12. Patients with confirmed molecular persistence should be considered for allogeneic HSCT.	IV	C
2.13. For patients with molecular persistence who are not candidates for allogeneic HSCT, ATO or gemtuzumab ozogamicin may be considered.	Ila	B
<b>Management after consolidation</b>		
2.14. Maintenance therapy should be used for patients who have received an induction and consolidation treatment regimen wherein maintenance has shown a clinical benefit.	Ib	A
2.15. Because early treatment intervention in patients with evidence of MRD affords a better outcome than treatment in full-blown relapse, every 3 months MRD monitoring of bone marrow should be offered to all patients for up to 3 years after completion of consolidation therapy.	IIb	B
2.16. Bone marrow generally affords greater sensitivity for detection of MRD than blood and therefore is the sample type of choice for MRD monitoring to guide therapy.	Ila	B
2.17. For patients testing PCR-positive at any stage after completion of consolidation, it is recommended that a bone marrow is repeated for MRD assessment within 2 weeks and that samples are sent to the local laboratory, as well as to a reference laboratory for independent confirmation.	IV	C
2.18. CNS prophylaxis can be considered only for patients with hyperleukocytosis.	IV	C