

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

Gäller fr.o.m. 2005-10-24

Uppdateras senast 2007-10-24

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

## Innehållsförteckning

Förkortningar .....	3
Inledning .....	4
Diagnostik och utredning .....	5
Klassifikation. Rapportering .....	6
Benmärgprovtagning. Remissionskriterier. ....	7
MRD .....	8
Prognostiska faktorer .....	8
Indelning i riskgrupper .....	11
Cytostatikabehandling av AML - bakgrund .....	13
Tidig reinduktion till högriskpatienter? .....	16
Cytostatikabehandling av AML - sammanfattande rekommendationer .....	16
Flödesschema - handläggning av nydiagnostiserad AML .....	18
Rekommenderade cytostatikakurer .....	19
CNS-leukemi. Myelosarcom .....	20
Hyperleukocytos. Tumörlys-syndrom .....	21
Understödjande behandling .....	21
Allogen stamcellstransplantation .....	22
Autolog stamcellstransplantation .....	25
Handläggning av återfall .....	26
Referenslista .....	28
Bilaga 1 – WHO-klassifikationen av AML .....	35
Bilaga 2 – Cytogenetiktablå .....	36
Bilaga 3 – Diagnostik och behandling av APL – separat dokument ( <a href="http://www.sfhem.se/filarkiv">http://www.sfhem.se/filarkiv</a> )	

## Förkortningar

ACE	Cytostatikakur baserad på amsakrin+cytarabin+etoposid
Allo-SCT	Allogen hematopoietisk stamcellstransplantation
AML	Akut myeloisk leukemi
APL	Akut promyelocytleukemi
Auto-SCT	Autolog stamcellstransplantation
CEBPA	CCAT/enhancer binding protein alpha
CR	Komplett remission
DA	Cytostatikakur baserad på daunorubicin och cytarabin (ARA-C)
DLI	Donator-lymfocyt-infusion
FAB	French-American-British
FA-Ida	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabine + idarubicin
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
GO	Gemtuzumab ozogamicin
GvHD	Graft versus host disease
HR	Högrisk
HSV	Herpes simplex virus
IR	Intermediär-risk
ITD	Internal tandem duplication
LGMS	Leukemia Group of Middle Sweden (Mellansvenska Leukemigruppen)
LR	Lågrisk
MDR	Multidrug resistance
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MRD	Minimal residual disease
NRALV	Nationella registret för akut leukemi hos vuxna
OC	Onkologiskt centrum
PR	Partiell remission
RICT	Reduced intensity conditioning transplantation
SFH	Svensk Förening för Hematologi
TLS	Tumör-lys-syndrom
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
URDT	Unrelated donor transplantation

## Inledning

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

I Sverige utreds och behandlas patienter med AML vid minst ett 20-tal olika enheter. Detta dokument syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning samt behandling av vuxna patienter med AML oavsett ålder. Våra rekommendationer bygger på kunskaper och erfarenheter från internationella studier, svenska behandlingsstudier, det tidigare 4-regionala vårdprogrammet (patienter  $\leq 60$  år), data från det svenska akutleukemiregistret samt opublicerade erfarenheter av AML-behandling vid svenska centra.

Notera att APL behandlas i ett separat dokument (bilaga 3; finns på <http://www.sfhem.se/filarkiv/index.shtml>), som kommer att uppdateras inom kort och för vilket Svenska/Nordiska APL-gruppen är ansvarig. Behandling av MDS-AML omfattas däremot inte eftersom det här redan finns nationella studieprotokoll (se MDS-gruppens hemsida; [www.nordicmids.org](http://www.nordicmids.org)). Vi har även avstått från att närmare diskutera olika experimentella terapier, t.ex. vid refraktär sjukdom, liksom rent palliativ behandling av AML.

Nytt jämfört med tidigare vårdprogram är framför allt följande:

- Patienter äldre än 60 år ingår
- FLT3-ITD-analys rekommenderas i primärutredningen
- Modifierad riskgruppsindelning (bl.a. avgränsning av ”extrem högrisk-grupp”)
- Benmärgsprov dag +15 för att bedöma det tidiga terapivaret (”blast-clearance”)
- Tidig reinduktion till patienter med HR-AML anges som *en möjlighet*
- Daunorubicin i stället för idarubicin i primärbehandlingen
- Patienter som uppnått CR efter två kurer erhåller enbart daunorubicin och cytarabin i påföljande cytostatikabehandlingar
- Auto-SCT rekommenderas ej i CR1
- Allmänna riktlinjer för behandling av recidiv

Vårdprogrammet har utarbetats av nedanstående arbetsgrupp bestående av representanter för de två nationella AML-grupperna - LGMS och 4-regionala AML-gruppen. Det har därefter förankrats genom diskussioner inom dessa grupper samt på de hematologiska läns- och regionklinikerna. Vi hoppas att det skall bidra till förbättrad diagnostik och behandling av AML. Med tanke på att vår kunskap om sjukdomen i många stycken är ofullständig vill vi starkt poängtera vikten av att AML-patienter så långt som möjligt inkluderas i kontrollerade diagnostiska och kliniska studier.

Skövde, Stockholm, Uppsala, Lund och Umeå den 24/10 2005

Rolf Billström

Astrid Gruber

Martin Höglund

Gunnar Juliusson

Lars Möllgård

Anders Wahlin

## Diagnostik och utredning

Det kompletta provtagnings- och utredningsprogrammet nedan rekommenderas för fall där vårdplanen innebär kurativt syftande behandling inklusive överväganden angående allo-SCT. För övriga föreslås att man modifierar provtagningen utifrån tänkta behov.

### **Provtagning vid nyupptäckt/misstänkt AML**

#### **Benmärgsaspiration**

1. Mikroskopi. 5-7 utstryk. MGG-färgning. Ev. cytokemiska färgningar.
2. Immunfenotypning (flödescytometri) (Brunning, Matutes et al. 2001; Svensk Förening för Patologi 2005)
3. Cytogenetik (karyotypering).
4. Prov för *FLT3*-analys (PCR).
5. Ev. riktade undersökningar med FISH eller molekylärgenetisk teknik.
6. Vitalfrysning av leukemiceller och/eller RNA/DNA-extraktion för (framtida) molekylärgenetiska analyser rekommenderas (se även lokala/regionala anvisningar).

*Cristabiopsi* är inte obligat utom i de fall utbytet vid aspiration är otillräckligt. Biopsi kan dock i vissa fall, t.ex. vid misstanke på megakaryoblastleukemi, ge värdefull tilläggsinformation.

#### **Blodprover**

Blodcentral: Kontrollera att giltig blodgruppering finns.  
Prov för HLA-typning av *patienten* (angående släktutredning – se sid 6).

”Kem-lab”: Hb, LPK, TPK och B-mikroskopi  
Leverstatus, LD, albumin, kreatinin, Na, K, Ca, fosfat, urat, glukos, CRP, PK/INR, APTT, fibrinogen, FDP eller D-dimer

Serologi: HSV/VZV, CMV, hepatit B och C, HIV, fruset serum.

Leukemiceller: Ev. immunfenotypning (vid högt blastantal alternativ till BM-aspirat).  
Ev. cytogenetik (BM-aspirat är att föredra; blod vid ”dry tap”).  
Vitalfrysning av leukemiceller och/eller RNA/DNA-extraktion för (framtida) molekylärgenetiska analyser rekommenderas (se även lokala/regionala anvisningar).

#### **LP – spinalvätska**

Utförs vid klinisk misstanke om CNS-leukemi. Observera att patienter med AML M4-5 respektive högt antal LPK har en högre risk för CNS-engagemang.  
Liquorprov skickas för cytologi, ev. immunfenotypning (enbart immunfenotypning kan ge mkt svårvärderade resultat), Sp-celler och Sp-protein. Notera även att tolkningen av liquorfynd kan vara vanskelig vid samtidig förekomst av blaster i blodet pga risken för kontamination vid stickblödning. Vid ingreppet ges methotrexat 10 mg/m<sup>2</sup> (max 15 mg) intrathecalt.

Om klinisk misstanke på CNS-leukemi och samtidigt mycket hög blödningsrisk pga koagulationsrubbing i förening med grav trombocytopeni görs LP först i samband med andra cytostatikakuren.

## **Radiologi**

Lungrtg. Kan med fördel göras efter CVK-inläggning (extra lägeskontroll).  
Vid kliniska symtom tydande på CNS-engagemang görs MR-undersökning (alt. CT).

## **Hjärtundersökning**

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

## **Tandläkarbedömning**

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

## **Spermafrysning – äggpreservation**

Cytostatikabehandling vid AML ger aspermi, som hos en del kan gå i regress efter flera år. Allo-SCT med konventionell konditionering leder oftast till bestående sterilitet (Zittoun, Suciú et al. 1997). Män i reproduktiv ålder bör därför, om möjligt med hänsyn till leukemisjukdom och allmäntillstånd, erbjudas att frysa sperma före start av cytostatikabehandlingen (Agarwal, Ranganathan et al. 2004).

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

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

## **Familjeutredning**

I de fall allo-SCT övervägs bör HLA-typning av syskon, liksom ev. URD-sökning, initieras vid uppnådd remission. I utvalda fall kan det även vara motiverat att göra en utvidgad familjeutredning. Diskutera i sistnämnda fall gärna med aktuellt kliniskt-immunologiskt laboratorium. Datum för HLA-typning av släkting (första provet) resp. av start URD-sökning skall dokumenteras (se även nedan under ”rapportering”).

Observera att hos patienter (51-70 år) där man överväger RICT inom ramen för den pågående internationella studien *ska inte* syskon HLA-typas före uppnådd CR1. Ev. inklusion i studien sker vid uppnådd CR1 men *före* sådan typning (se även sid. 24).

## **Klassifikation**

WHO-klassifikationens kriterier för AML ( $\geq 20\%$  blaster) följes (Harris, Jaffe et al. 1999). Notera att vid t(8;21), inv (16) och t(15;17) kan diagnosen ställas även vid blastandel  $< 20\%$ . Tills vidare bör i benmärgsutlåtandena klassifikation ske enligt såväl WHO som FAB (se Bilaga 1).

## Rapportering

Samtliga fall med nyupptäckt AML ska anmälas till NRALV; inom kort benämnt "Blodcancerregistret". Anmälan sker till resp. regionalt OC så snart diagnosen är helt klar. Uppföljningsblanketter skickas f.n. ut från OC sex månader efter diagnos och därefter årligen. Under 2006 kommer att ske en övergång till web-baserad registrering, såväl vid diagnos som avseende uppföljning. Anmälan till NRALV/Blodcancerregistret kommer då att ersätta ordinarie canceranmälan (redan nu fallet i flera regioner).

I anmälan och uppföljningsformulär till NRALV/Blodcancerregistret anges även huruvida patienten behandlats enligt vårdprogrammet, tidig reinduktion givits (definition: se sid. 16) samt om och när HLA-typning av släkting resp. URD-sökning initierats. Dessa kompletterande uppgifter bör, tillsammans med de data som redan nu registreras inom ramen för NRALV, möjliggöra en viss utvärdering av vårdprogrammet ("kvalitetskontroll"), såsom om remissionsfrekvens och remissionsduration ligger på en acceptabel nivå jämfört med internationella protokoll.

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

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

Förutom prognostisk information (se även sid. 10) ger tidig benmärgsundersökning möjlighet att identifiera de patienter som har ett dåligt initialt terapivar och där tidig reinduktionskur i vissa fall kan övervägas (se sid. 15).

## Benmärgsprovtagning under den fortsatta behandlingen

För att bedöma CR görs ytterligare en benmärgsundersökning, i regel cirka dag 25. Benmärgsprov (morfologisk bedömning) bör sedan tas cirka fyra veckor efter varje cytostatikakur samt efter avslutad terapi. I de fall ingen klinisk eller laboriemässig misstanke på recidiv föreligger kan man dock överväga att avstå från märgprov inför andra och tredje konsolideringskuren.

## Remissionskriterier

Morfologisk komplett remission innebär:

- B-neutrofiler  $>1 \times 10^9/L$
- TPK  $>100 \times 10^9/L$
- inget erytrocyttransfusionsbehov
- $<5\%$  blaster utan krav på cellhalt i benmärgen
- frånvaro av extramedullär leukemi

Observera att det finns inget krav på att dessa förhållanden skall ha varat en viss tidsrymd.

Ovanstående CR-definition rekommenderas av företrädare för stora AML-studiegrupper (Cheson, Bennett et al. 2003). Den bör även tillämpas i detta vårdprogram som registerparameter för CR och instrumentellt för terapibeslut.

Det kommer dock att finnas fall där ”konsolidering” ges till patient med morfologisk remission i benmärgen men med viss kvarstående cytopeni. Som ”datum för CR” anges då ”datum för det första benmärgsprov efter induktionskuren som inte visar kvarvarande leukemi (blastandel <5 %)” samt med angivande av avvikelser från den formella CR-definitionen.

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

”Immunfenotypisk CR” och ”molekylär CR” har mer med MRD-konceptet att göra än med rutinmässig CR-värdering. Immunfenotypning för CR-värdering är bara möjlig om speciell inriktning görs på ”MRD-fenotyper”, alltså konstellationer av antigenuttryck som kan användas för att följa morfologiskt dold AML-cellsklon.

## MRD

Detektion av MRD med immunfenotypning är ett lovande tillskott till traditionell monitorering av AML. MRD-analys vid AML utförs f.n. ej vid alla hematopatologiska laboratorier.

Möjligen har MRD-analys av aberranta antigenuttryck en oberoende prognostisk betydelse (San Miguel, Vidriales et al. 2001; Feller, van der Pol et al. 2004; Kern, Voskova et al. 2004). Vid vuxen-AML är det dock ännu inte visat att klinisk intervention baserad på MRD-data förbättrar terapieresultatet. Eventuellt kan MRD data vägas in vid beslut om allo-SCT. Rutinmässig MRD-analys kan således ännu inte rekommenderas inom ramen för detta ”vårdprogram”.

## Prognostiska faktorer

AML är en samlingsbeteckning för en heterogen grupp maligna hematologiska tillstånd som karakteriseras av ackumulation av omogna myeloiska förstadier. Kliniska manifestationer, tumörbiologiska tillväxtmekanismer, proliferationstakt samt känslighet för cytostatika och andra antileukemiska läkemedel varierar kraftigt. Ungefär hälften av alla AML-fall går att inordna i ett antal subtyper som grovt, men alls inte fullständigt, inom gruppen harmonierar när det gäller nämnda variabler. Undergrupperna kännetecknas av en viss, mer eller mindre specifik, cytogenetisk eller molekulärgenetisk avvikelse i leukemicellerna, ofta kopplad till morfologiska kännetecken. Kunskapen om sådana subtyper har successivt vuxit fram under de senaste tre decennierna. De stora skillnader i terapieresultat och långtidsöverlevnad mellan subtyperna har lett fram till konceptet ”risk-adaptad terapi”, som främst bygger på cytogenetisk riskgruppering vid diagnos.

Indelningen av AML i riskgrupper syftar i första hand till att identifiera grupper som skiljer sig åt beträffande risk för recidiv eller chans till bot efter standardbehandling.

Riskstratifiering används främst, men inte uteslutande, vid ställningstagande till allo-SCT. Viktigt blir då att urskilja de patienter som har god chans till bestående remission med enbart cytostatikabehandling (”lågrisk”). Vidare vill vi urskilja den grupp som har hög respektive mycket hög risk för recidiv efter konventionell behandling (”intermediärrisk” respektive högrisk”). Slutligen vill vi urskilja en subgrupp som har utomordentligt dålig prognos (”extrem högrisk”), inkluderande hög risk för recidiv även efter allo-SCT.

Riskstratifieringen med åtföljande terapibeslut är komplex. Att avstå från allo-SCT på fall/subtyper med förmodat god prognos, och att använda sådan behandling vid hög risk för



återfall, har blivit etablerat i hela västvärlden. Denna strategi är dock problematisk på flera nivåer, och bär tydliga drag av reduktionism; hela idén med risk-adaptad terapi står och faller med huruvida 1) extra intensiv behandling inklusive allo-SCT verkligen förändrar resultaten i subgrupperna med sämre prognos resp. 2) risken för TRM och morbiditet vid allo-SCT verkligen överstiger recidivrisken för lågriskgruppen.

## **Alder**

Vid sidan av cytogenetik är ålder den prognostiskt starkaste riskfaktorn. Äldre patienter har oftare högrisk-sjukdom med komplexa kromosom-avvikelser, oftare primärt refraktär sjukdom samt högre risk för recidiv (Grimwade, Walker et al. 2001). Terapirelaterad mortalitet ökar med stigande ålder.

## **Cytogenetik**

Litteraturen om cytogenetik, AML och prognos är omfattande. En balanserad översikt som väl speglar det aktuella kunskapsläget listar 184 referenser (Mrozek, Heerema et al. 2004). Nyligen publicerade resultat från stora kliniska studiegrupper som MRC (Grimwade, Walker et al. 1998), CALGB (Byrd, Mrozek et al. 2002) och SWOG/ECOG (Slovak, Kopecky et al. 2000) har haft stor betydelse för att få tidigare kända eller förmodade samband prognos-AML-cytogenetik bekräftade och kliniskt användbara. De vanligaste, prognostiskt intressanta, kromosomavvikelserna sammanfattas i Bilaga 2. Vid sidan av dessa finns ett stort antal beskrivna avvikelser vilkas prognostiska innebörd ännu är oklar.

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

## **FLT3-mutation**

FLT3 är en tyrosinkinasreceptor som har stor betydelse för hematopoietisk cellproliferation. Vid 18-30 % av all vuxen-AML ses en intern tandemduplikation (ITD) av FLT3, som anses ge ett konstitutivt påslag av tyrosinfosforylering ledande till leukemitillväxt (Drexler and Quentmeier 2004). FLT3-mutationerna är vanligast förekommande vid AML med normal karyotyp, högt blastantal i blodet samt vid APL.

Det finns relativt samstämmiga uppgifter om att FLT3-ITD är associerat till hög recidivrisk hos yngre patienter med AML (non-APL) (Kottaridis, Gale et al. 2001). En annan typ av molekylär avvikelse i FLT3, aktiverande punktmutationer i en av tyrosinkinasdomänerna (ATKD), är mindre vanligt förekommande vid AML och har inte lika tydlig prognostisk innebörd (Yanada, Matsuo et al. 2005).

Interventionella studier saknas, dvs frågan huruvida riskadapterad behandling inklusive transplantation kan förändra utsikterna för AML-patienten med FLT3-mutation är hitintills obesvarad. Flera FLT3-inhibitorer är f.n. i klinisk prövning, men sannolikt ännu långt från rutin användning (Tallman, Gilliland et al. 2005).

## **Andra leukemirelaterade prognosfaktorer**

Vid sidan av de cytogenetiskt och molekylärgenetiskt definierade subtyperna samt "FLT3-status" finns ett stort antal andra leukemirelaterade prognosfaktorer. För samtliga dessa

gäller att de i dåligt kartlagd utsträckning samvarierar med varandra och med kända cytogenetiska subtyper. Nedan följer några exempel på kända sådana prognostiska faktorer. För några av dessa gäller att värdet som oberoende riskfaktor inte är klart visat.

- *tidigare känd kronisk hematologisk stamcellssjukdom*, främst MDS och MPD, är en väl belagd negativ prognostisk faktor (Leone, Mele et al. 1999).
- *sekundär AML* i bemärkelsen ”sjukhistoria innefattande mutagen exposition, t ex cytostatika-behandling för annan sjukdom än AML”, är i sig ingen stark *oberoende* prognostisk riskfaktor. Prognosbedömningen avgörs från fall till fall enligt ovan angivna riktlinjer.
- *trilinjär dysplasi*. Begreppet trilinjär/multilinjär dysplasi är inte lätt att exakt definiera eller standardisera. Flera studier har visat en negativ prognostisk betydelse av detta fynd (Arber, Stein et al. 2003). AML med multilinjär dysplasi kan prognosmässigt sannolikt jämföras med AML efter känd MDS.
- *hyperleukocytos*. Högt antal blaster i blodet har traditionellt ansetts som en negativ prognosfaktor vid AML (Dutcher, Schiffer et al. 1987). Tidig morbiditet och mortalitet av leukostas är en realitet och kräver rask handläggning (se sid. 20) (Porcu, Cripe et al. 2000). I övrigt har dock ”höga vita” (LPK > 100x10<sup>9</sup>/L) som högriskfaktor en något oklar roll, men predikterar i vissa studier en ökad risk för recidiv (Bloomfield, Lawrence et al. 1998). Möjligen är ”hyperleukocytos” är en surrogatmarkör för FLT3-ITD.
- *CNS-leukemi* förekommer hos 0,5-2 % av alla nydiagnostiserade AML och har tidigare ansetts vara ett högriskkriterium. Stödet för detta i aktuell litteratur är dock inte övertygande (Abbott, Rubnitz et al. 2003).
- *vissa antigenuttryck immunfenotypiskt*. Som oberoende prognosfaktor har uttryck av vissa antigen en oklar roll, eftersom det finns en uttalad samvariation med cytogenetisk riskgruppering (Wheatley, Burnett et al. 1999). Däremot kan immunfenotypiska fynd inom en cytogenetisk subgrupp ge prognostisk information, t ex CD56-positivitet vid AML med t(8;21).
- *uttryck av MDR-proteiner*. Oklar roll i klinisk vardag jämfört med övriga prognosinstrument (Leith, Kopecky et al. 1999).
- *uttryck av CEBPA* förekommer hos 10-15 % av AML (<60 år) och förefaller vara en positiv prognostisk faktor (Frohling, Schlenk et al. 2004). Konfirmerande studier saknas dock ännu.

### **Terapirelaterade prognosfaktorer**

- andel blaster  $\geq 10$  % i benmärgsprov taget ungefär en vecka efter avslutad kemoterapi (cirka dag 15)  
Nyligen publicerade studier visar att det *tidiga* terapivaret, uttryckt som antal blaster vid benmärgsutvärdering cirka en vecka efter första induktionskuren (”blastclearance”), är en viktig oberoende prognostisk faktor. Den tyska AML-gruppen (AMLCG) har sålunda visat att förekomst av blaster ( $\geq 10$  %) cirka en vecka efter avslutad kemoterapi innebär sämre remissionsfrekvens, relapsfri överlevnad samt total överlevnad, oberoende av ålder, cytogenetik och LD (Kern, Haferlach et al. 2003). Skillnaderna var mest markanta i gruppen med intermediär cytogenetik (CR 58 % vs 83 %, medianöverlevnad 12 vs 26 månader) (Haferlach, Kern et al. 2004) och gällde såväl efter behandling med dubbel induktion med TAD-HAM som

med HAM-HAM. Likande resultat har rapporterats från de pediatrika AML-BFM93 och 98-studierna (Creutzig, Reinhardt et al. 2004) (CR 80 % vs 91 %, 5-årsöverlevnad 44% vs 58 %).

- >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 någon av ovanstående två kriterier, har sämre långtidsprognos (Wheatley, Burnett et al. 1999).

## Indelning i riskgrupper

Nedan följer ett försök till sammanfattning av kliniskt användbara prognostiska grupper, där andemeningen är att avstå från allo-SCT i lågriskgruppen och *öväga* att avstå i gruppen ”extrem högrisk” (se även kapitlet om allo-SCT sid. 21). De cytogenetiska fynden har störst tyngd i denna riskgruppsindelning, men förekomst av tidigare hematopoietisk stamcellssjukdom, extrem leukocytos samt FLT-status har även prognostisk betydelse. Med utgångspunkt från data från tidsperioden 1997-2003, bedömer vi att i åldersgruppen ≤60 år omfattas <15 % av patienterna av lågrisk- (inkl APL), 50 % av intermediärrisk- resp. 35 % av högrisk/extrem högriskkriterierna (Wahlin, Billstrom et al. 2005). Riskprofilen är sämre i åldersgruppen >60 år.

Observera att indelningen i riskgrupper nedan avser status *vid diagnos*. Terapival efter induktionsbehandlingen bör givetvis även påverkas av svaret på cytostatikaterapin. T.ex. bör intermediärriskpatienter med trögt/dåligt svar på induktionsbehandlingen (enligt ovan) handläggas som högrisk-AML.

### Låg risk

För nedanstående AML-typer gäller att de ska *handläggas* som lågrisk endast vid gott initialt svar på behandling.

**APL.** Akut promyelocytleukemi med t(15;17) eller påvisat rearrangemang av *PML/RARA* med passande klinik och morfologi (Mistry, Pedersen et al. 2003). Utgör <3 % av vuxen-AML i Sverige. Speciell klinik med DIC samt betydande risk för tidig mortalitet. Svår-diagnosticerad variantform utan hypergranulering förekommer. Patienter med APL kräver speciell terapi med bl a ATRA, och har ett särskilt behov av mycket aktivt primärt omhändertagande varvid prognosen är övertygande god (se Bilaga 3).

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

**AML med t(8;21)(q22;q22) eller påvisat rearrangemang av *RUNX1/CBFA2T1* (tidigare *AML1/ETO*).** Utgör <3% av vuxen-AML i Sverige. Höggradigt karakteristisk benmärgsbild med M2-bild, Auerstavar, ibland eosinofili, speciellt blastutseende med monocytoida kärnor, dysplastiska neutrofiler och andra särdrag. Oftast aberrant CD19-positivitet, ibland aberrant

CD56-uttryck. Benägenhet för klorom/myelosarkom framför allt epiduralt och periorbitalt. Oklart om leukocytos vid diagnos ger sämre prognos (ett par äldre publikationer talar för detta). CD56-uttryck innebär sannolikt sämre prognos, varför CD56+ t(8;21)-AML inte ska räknas som lågrisk (Baer, Stewart et al. 1997).

### **Intermediär risk**

Detta är den största gruppen och utgör drygt hälften av alla fall med AML hos vuxna. Den innefattar patienter som vid diagnos varken har lågriskcytogenetik (se ovan), högriskcytogenetik (se nedan) eller något annat högriskkriterium (se nedan). Inom den mycket heterogena intermediärriskgruppen finns en grupp patienter (knappt 10% av alla AML) som, förutsatt gott initialt terapivar, har en recidivrisk efter standardbehandling som är i paritet med lågriskgruppen. Dessa patienter kännetecknas av normal karyotyp samt avsaknad av trilinjär dysplasi, benmärgsfibros eller overta extramedullära manifestationer (myelosarkom, kraftig lever- eller mjältförstoring, CNS-leukemi).

### **Hög risk**

Till denna grupp räknas patienter med:

- tidigare hematopoietisk stamcellssjukdom (främst MDS, MPD)
- LPK > 100 × 10<sup>9</sup>/L vid diagnos
- FLT3-ITD+
- Högriskcytogenetik (mer fullständigt – se Bilaga 2!)
  - -7 (som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser)
  - del5q (som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser)
  - t(11;22)(p11;q23). Undantag: t(9;11)(p22;q23), vilken räknas som intermediär-risk.
  - t(6;9)(p23;q34)
  - komplex karyotyp (fem eller fler avvikelser där en tvåvägstranslokation räknas som 1 avvikelse). Undantag: se nedan ang ”extrem högrisk”!

### **Extrem högrisk**

**AML med inv/t(3)(q21q26).** Någon procent av all vuxen-AML. Trilinjär dysplasi. Patienterna har vanligen M0-morfologi, men myelomonocytär och megakaryoblastisk bild förekommer. Ofta normalt TPK eller trombocytos vid diagnos. Ibland mjältförstoring. Utomordentligt dålig prognos (Fonatsch et al 1994) med låg andel CR, tidiga recidiv och stark benägenhet för recidiv även efter allo-SCT (Reiter, Greinix et al. 2000). Sjukdomen har ofta relativt långsam progressionstakt, men är regelmässigt uttalat cytostatikaresistent.

**AML med komplex karyotyp (fem eller fler avvikelser) innefattande en eller flera av följande avvikelser: -5, del(5q), -7, del(7q).** Utgör 5-8% av all vuxen-AML. Dessa AML-varianter förekommer dels sekundärt till mutagen behandling, dels som *de novo* AML. Morfologi varierar, men dysplastiska drag inklusive trilinjär dysplasi är vanligt. Chansen att uppnå leukemifri långtidsöverlevnad är utomordentligt liten oavsett val av postremissions-terapi. Även chansen att uppnå stabil CR är liten (Schoch, Kern et al. 2005).

## **Cytostatikabehandling av AML**

Nedanstående kapitel behandlar alla typer av vuxen-AML med undantag av APL (se bilaga 3; <http://www.sfhem.se/filarkiv/index.shtml>) och MDS-AML (se Nordiska MDS-gruppens studieprotokoll på [www.nordicmds.org](http://www.nordicmds.org)). *För en översikt av rekommenderad behandling – se flödesschema på sid. 17!*

### **Generellt om val av initial cytostatikabehandling**

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

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 i vårdprogrammet), eller med dosintensiv cytostatika, vanligen cytarabin, eller genom kombinationer av ovanstående.

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

### **Val av läkemedel**

#### **Antracykliner**

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

Redan under 1980-talet kunde man i studier på vuxna, främst med doxyrubicin, visa att längre infusionstid av antracykliner, vilket ger lägre toppar i serumkoncentrationen, medför minskad hjärttoxicitet jämfört med bolusinjektion (Legha, Benjamin et al. 1982; Weiss and Manthei 1983; Hortobagyi, Frye et al. 1989; Shapira, Gotfried et al. 1990; Bielack, Erttmann et al. 1996), utan att försämra den antitumoral effekten. Långtidsinfusion av antracykliner kan därför övervägas, främst vid behandling av patienter med hjärtsjukdom (alt. ACE; se även sid. 18).

## Cytarabin

Cytarabin (ara-C) i doser kring 100-200 mg/m<sup>2</sup>/dygn i 5-10 dagar har varit standardbehandling vid AML sedan 30 år. På 1980-talet introducerades konsolideringar med cytarabin i dosen 3 g/m<sup>2</sup>. Kontrollerade studier har visat att denna dos i konsolideringen medför förbättrad överlevnad jämfört med 100 mg/m<sup>2</sup> och 400 mg/m<sup>2</sup> (Mayer, Davis et al. 1994). Högdos cytarabin har även givits i den initiala behandlingen (Bradstock, Matthews et al. 2005), men har här medfört högre tidig mortalitet som reducerat vinsten med förlängd remissionsduration (Kern, Aul et al. 1998). I en meta-analys, publicerad som abstrakt, visades att högdos cytarabin i induktions-behandlingen gav en bättre 4-årsöverlevnad men inte bättre remissionsfrekvens eller medianöverlevnad (Kern and Estey 2002). 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).

Cytarabin är en prodrug som behöver aktiveras i leukemiceller för effekt. Svensk-amerikanska farmakokinetiska studier har visat att maximal mättnad av aktiva cytarabin-metaboliter i humana leukemiceller *in vivo* uppnås vid en koncentration av cirka 500 mg/m<sup>2</sup>/timme (Plunkett, Liliemark et al. 1987), och utifrån dessa data har vi i Sverige i stor utsträckning använt cytarabin i dosen **1 g/m<sup>2</sup>/2 timmar var 12:e timme**. Induktionsbehandling med cytarabin i denna dos, tillsammans med antracyclin, har visats ge snabbt insättande remission med begränsad toxicitet. I en svensk multicenterstudie av äldre AML-patienter (60-85 år, medianålder 71 år) gav sådan induktionsbehandling (cytarabin 1 g/m<sup>2</sup>/2h var 12:e timme kombinerat med idarubicin) en remissionsfrekvens kring 60% och en tidig mortalitet på endast cirka 10%, vilket för denna åldersgrupp är mycket gynnsamt (Juliusson, Hoglund et al. 2003). Nämda dos har inte jämförts med andra doserings-schemata 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 (Juliusson, Hoglund et al. 2003).

Vid konsolidering rekommenderar vi, likaledes utifrån svenska erfarenheter, dosen **2 g/m<sup>2</sup>** till de flesta patienter. I de fall man väljer att ge dosreducerad konsolidering föreslår vi cytarabin i standarddos som subcutan injektion (se sid. 19). Det bör noteras att cytarabin i standarddos av farmakokinetiska skäl har betydligt bättre effekt när det ges som långtidsinfusion eller -enklare - som subkutan injektion, jämfört med som intravenös injektion. Intravenös bolusinjektion bör därför inte användas.

Ang. högdos cytarabin vid CNS-leukemi– se sid. 19.

## Etoposid m.fl. läkemedel

Tilllägg av **etoposid** har utvärderats i flera stora AML-studier, bl.a. MRC AML-10, dock utan att någon gynnsam effekt på överlevnad påvisats. Konsolidering med alternerande kemoterapi, innehållande bland annat etoposid, gav i en färsk studie mer extra-hematologisk toxicitet utan förbättrad antileukemisk effekt jämfört med högdos cytarabin (Moore, George et al. 2005). Likaledes gav etoposid med standarddos ara-C (ICE) mer mucositis än fludarabin och högdos cytarabin (FLAI) (Russo, Malagola et al. 2004) samt

innebär sannolikt även en ökad risk för DNA-skada och sekundär leukemi. Vi anser därför att etoposid inte bör användas primärt vid induktion eller till patienter i remission.

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

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

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

### ***Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande terapi?***

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

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

Induktionsbehandling bör startas utan onödigt dröjsmål. I en nyligen publicerad 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 pga förbehandling med cytokiner alternativt placebo (Rowe, Neuberg et al. 2004).

## **Dosreduktion vid remissionssyftande terapi?**

Såväl egna som internationella erfarenheter talar för att dosreduktion minskar chansen till snabb remission samtidigt som risken för långdragen cytopeni och svår toxicitet snarast ökar (Rowe 2005). Cerebellär toxicitet är en allvarlig biverkan vid behandling höga doser cytarabin och ses oftare hos äldre. De cytarabindoser vårdprogrammet rekommenderar förefaller dock tolereras relativt väl även av äldre (Juliusson, Høglund et al. 2003). Allt sammantaget vill vi avråda från rutinmässig dosreduktion, speciellt av de inledande cytostatikakurerna, vid remissionssyftande behandling av äldre.

## **Tidig reinduktion till högriskpatienter?**

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

Denna strategi har länge tillämpats av bl.a. 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 tidig reinduktion (enligt ovan) kan ge bättre överlevnad och recidivfri överlevnad, främst hos patienter med högrisk-AML ( $> 60$  år, ogynnsam karyotyp, förhöjt LD och/eller blaster dag 16  $\geq 10\%$ ) (Büchner, Hiddemann et al. 2004). Tidig reinduktion har även givits till barn med högrisk-AML av BFM-gruppen. I den amerikanska CCG2891-studien på barn-AML gav sålunda tidig andra induktion efter bara 6 dagars vila bättre remissionsfrekvens (80 % vs 72 %) och 10-årsöverlevnad (49 % vs 35 %) jämfört med gruppen där andra behandlingen på konventionellt sätt gavs efter regeneration av benmärgen (Woods 2004).

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

## **Sammanfattande rekommendationer**

- Majoriteten av AML-patienter upp till cirka 80 års ålder bör komma ifråga för remissionssyftande behandling. Detta gäller även patienter med sekundär leukemi.
- Endast en mycket liten andel av patienterna över 80 år har nytta av kombinationskemoterapi.
- Induktionsbehandling bör startas utan onödigt dröjsmål.
- Rutinmässig dosreduktion till äldre bör undvikas
- För äldre patienter, i synnerhet de med högriskcytogenetik, som inte uppnår komplett eller nära komplett remission på en kur med kombinationskemoterapi, är det oftast lämpligt att övergå till palliativ behandling.



- Hos yngre patienter som ej uppnår CR efter två induktionsbehandlingar bör man växla till annan cytostatikaregim.
- Hos yngre patienter i relativt gott allmäntillstånd och med högriskkriterier vid diagnos eller  $\geq 10$  % blaster i BM dag 15, *kan övervägas* tidig reinduktion med samma kur som gavs initialt.



## Rekommenderade cytostatikakurer

### *Remissionsinduktion*

#### Behandling nr 1 och 2 (DA)

	<b>dos</b>	<b>administrering</b>	<b> dagar</b>
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> x1	iv infusion 1h	1, 2, 3
Cytarabin	1000 mg/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4, 5

### *Konsolidering*

#### Behandling nr 3 (modifierad DA)

	<b>dos</b>	<b>administrering</b>	<b> dagar</b>
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> x1	iv infusion 1h	1, 2
Cytarabin	2000 mg/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4

#### Behandling nr 4 (cytarabin)

	<b>dos</b>	<b>administrering</b>	<b> dagar</b>
Cytarabin	2000 mg/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4

### *Sviktbehandlingar*

#### ACE

OBS! S/P-Kalium ska kontrolleras före samt dagligen under kuren!

	<b>dos</b>	<b>administrering</b>	<b> dagar</b>
Amsacrin	150 mg/m <sup>2</sup> x1	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 20-24h	1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	110 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 1h	1, 2, 3, 4, 5

#### FA-Ida

OBS! Cytarabin skall ges fyra timmar efter start av fludarabin

	<b>dos</b>	<b>administrering</b>	<b> dagar</b>
Fludarabin	30 mg/m <sup>2</sup> x1	iv infusion 30 min	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	2000 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4, 5
Idarubicin	10 mg/m <sup>2</sup> x 1	iv infusion 1h	1, 2, 3

Vi har medvetet avstått från att ge ett detaljerat behandlingsschema för patienter med dåligt initialt terapisvar/refraktär sjukdom.

## Cytostatikakurer i de fall dosreduktion anses indicerat

### Remissionsinduktion

#### Behandling nr 1 och 2 (DA) - reducerad dos

	dos	administrering	dagar
Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup> x1	iv infusion 1h	1, 2, 3
Cytarabin	1000 mg/m <sup>2</sup> x 2	iv infusion 2h	1, 2, 3, 4

### Konsolidering

#### Behandling nr 3 (modifierad DA) - reducerad dos

	dos	administrering	dagar
Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup> x1	iv infusion 1h	1, 2
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	sc injektion.	1, 2, 3, 4, 5

#### Behandling nr 4 (cytarabin) - reducerad dos

	dos	administrering	dagar
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	sc injektion.	1, 2, 3, 4, 5

### Cytostatikaterapi vid hjärtsjukdom

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

### CNS-leukemi

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

Behandling av overt CNS-leukemi utformas individuellt. I litteraturen finns belägg för god effekt av högdos ( $\geq 3$  g/m<sup>2</sup>) cytarabin kombinerat med intratekalt methotrexat (Pinkel and Woo 1994).

Om liquorcytologi visat otvetydig förekomst av blaster, men kliniska/radiologiska fynd saknas, bedöms subklinisk CNS-leukemi föreligga. I sådana fall kan ges methotrexat

intratekalt en gång i veckan tills liquor är fri och därefter ytterligare 3-4 gånger (t.ex. i samband med konsolideringskurerna).

## **Myelosarcom**

Myelosarcom bör, även i frånvaro av påvisbart märengagemang, betraktas som en form av AML (Brunning, Matutes et al. 2001) och därvid även anmälas till NRALV/Blodcancerregistret. Sjukdomen är sällsynt och såväl klinisk presentation, förlopp som prognos är mycket varierande. Det stora flertalet patienter med ”isolerat” myelosarcom utvecklar så småningom overt märengagemang (Byrd, Edenfield et al. 1995). Ev. lokal terapi (främst radioterapi) bör därför kompletteras med kemoterapi. Därutöver går det f.n. inte att ange några bestämda riktlinjer för behandlingen, t.ex. hos vilka patienter SCT bör övervägas, utan varje fall får bedömas individuellt.

## **Några speciella komplikationer i samband med induktionsbehandling**

### **Hyperleukocytos**

Mycket högt antal vita (LPK $>100 \times 10^9/L$ ) är en riskfaktor för svåra komplikationer i samband med induktionsbehandlingen (Dutcher, Schiffer et al. 1987; Porcu, Cripe et al. 2000). Inte minst har dessa patienter, sannolikt pga leukostas, en hög risk för intrakraniella blödningar (Nowacki, Zdziarska et al. 2002). ”Förbehandling” med hydroxyurea förefaller inte minska risken för dödliga komplikationer (Porcu, Cripe et al. 2000). Leukaferes kan övervägas i det enskilda fallet (Powles, Sirohi et al. 2003). Observera dock att leukaferes är kontraindicerat vid promyelocytyleukemi pga risk för aktivering av koagulationssystemet (Vahdat, Maslak et al. 1994). Det viktigaste torde vara att induktionsbehandling startas utan onödigt dröjsmål, samt att patienterna övervakas särskilt noga. En högre gräns för profylaktisk trombocytttransfusion bör tillämpas.

### **Tumörlyt-syndrom**

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

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering före/under induktionsbehandlingen jämte allopurinol med start dagen före cytostatika. Hos patienter med förmodat mycket hög risk för TLS bör man överväga profylax med recombinant urat-oxidas (rasburicase; Fasturec<sup>®</sup>), vilket ges som daglig iv infusion under induktionsbehandlingen med start dagen före cytostatika (Goldman, Holcenberg et al. 2001).

### **Understödjande behandling vid AML**

Intensiv cytostatikaterapi vid AML är förenad med en cirka 10-14 dagar lång period med grav neutropeni (ANC $<0,5 \times 10^9/L$ ) då merparten av patienterna får feber, varav cirka 1/3 odlingsverifierad sepsis (Heil, Hoelzer et al. 1997). Aplasirelaterad mortalitet,

med infektion som dominerande orsak, varierar mellan 7-40 %, främst beroende på patientmaterialens ålderssammansättning (Rowe, Andersen et al. 1995).

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

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

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

**Svampprofylax** med flukonazol kan övervägas. Flukonazol minskar graden av jästsvampkolonisering samt ytliga candidainfektioner. Huruvida flukonazol även minskar risken för djupa candidoser hos AML-patienter under cytostatikabehandling är f.n. oklart (Bow, Laverdiere et al. 2002). Se i övrigt (kommande) rekommendationer från LMVs workshop 02/2005 om invasiva svampinfektioner ([www.mpa.se](http://www.mpa.se)).

Värdet av **primärprofylax med antibiotika** under perioden med cytostatika-inducerad neutropeni, generellt eller till vissa högriskgrupper, är omdiskuterat. Kinolonprofylax minskar antalet gramnegativa septikemier, men vinster vad avser överlevnad eller feberrelaterad morbiditet har inte klart kunnat visas (Hughes, Armstrong et al. 2002). Risken för resistensutveckling talar emot en generell användning av kinolonprofylax (Baden 2005).

**G-CSF** givet efter induktionsbehandling och/eller konsolideringar ger en måttlig förkortning av neutropeniperioden med oförändrad remissionsfrekvens, leukemifri överlevnad samt total överlevnad (Heil, Hoelzer et al. 1997). Flertalet studier har dock inte kunna påvisa någon klar minskning av infektionsrelaterad morbiditet, varför G-CSF som primärprofylax inte kan rekommenderas för rutinmässigt bruk (MPA(workshop) 2001).

## **Allogen stamcellstransplantation**

Allo-SCT är den långsiktigt mest effektiva antileukemiska behandlingen (Lowenberg 2004). Patienter som transplanteras i CR1 har generellt en recidivrisk på 10-20 %. Återfallsrisken är dock större hos de med högriskcytogenetik. I flertalet studier har patienter som genomgått allo-SCT en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med dem som konsoliderats med enbart kemoterapi. Vinsten i form av minskad recidivrisk reduceras dock av TRM. En positiv effekt på överlevnad har därför ännu inte klart visats. Vid bedömning av den enskilda patienten måste hänsyn tas till såväl risken för recidiv som för svåra transplantationskomplikationer (se nedan!).

## **Toxicitet, risker**

Allo-SCT är förenad med betydande morbiditet och mortalitet, främst pga akut och kronisk GVHD, lungtoxicitet samt svåra tidiga eller sena infektioner. TRM vid allo-SCT med HLA-identisk syskongivare ligger i de flesta internationella material på 10-25%, vid svenska centra snarast i den nedre delen av detta område. Av patienter behandlade enligt det 4-regionala vårdprogrammet levde sålunda 90 % av dem som genomgått allo-SCT med syskondonator eller obesläktad givare 100 dagar efter transplantationen (Wahlin, Billstrom et al. 2005). I en aktuell rapport redovisar Bacigalupo och medarbetare att TRM har sjunkit till 6 % för patienter som transplanterats med HLA-identisk familjedonator i CR1 (Bacigalupo, Sormani et al. 2004). I samma studie fann man att TRM fortfarande ligger i nivån 25-30 % för patienter som transplanterats i senare sjukdomsskede.

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

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

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

Det är viktigt att diskussioner om allo-SCT tas upp tidigt i sjukdomsförloppet, lämpligen vid uppnådd CR1. Detta gäller speciellt vid högrisksjukdom, där risken för tidigt återfall är stor. Angående HLA-typning av syskon och ev. andra familjemedlemmar – se sid. 5-6.

## **Indikationer för allo-SCT i CR1**

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

## **Lågrisk-AML**

Mer än 80 % av patienterna med lågrisk-cytogenetik uppnår CR. Möjligheten att med enbart cytostatikabehandling uppnå bestående remission bedöms vara >50%. Rekommendation: LR-patienter bör inte utsättas för de risker som allo-SCT i CR1 innebär. För de som ändå får recidiv återstår möjligheten till transplantation i CR2. Resultaten av allo-SCT i CR2 vid hos patienter med lågrisk-cytogenetik är relativt goda (Craddock, Tauro et al. 2005).

### **Intermediärrisk-AML**

Cirka 80 % av patienterna (<61 år) i intermediärriskgruppen uppnår CR. Risken för recidiv efter konsolidering med enbart kemoterapi är minst 50% .

Intermediärriskgruppen är dock prognostiskt mycket heterogen och innehåller även en grupp patienter med helt normal karyotyp utan några ”högriskdrag” (avsaknad av trilinjär dysplasi, ej benmärgsfibros, inga extramedullära manifestationer) och med CR efter första induktionsbehandlingen. Dessa patienter har relativt god chans till bot med enbart cytostatikabehandling, men samtidigt är resultaten av allo-SCT i CR för denna undergrupp goda (opubl. data, 4-regionala vårdprogrammet).

Rekommendation: Hos patient med intermediärrisk-AML som har ett HLA-identiskt syskon bör man starkt överväga allo-SCT, såvitt inte hög ålder och dåligt allmäntillstånd kontraindicerar. Hos något yngre patienter med ogynnsamma prognosmarkörer (se sid. 8) och utan släktinggivare bör URDT övervägas. Angående RICT – se nedan!

### **Högrisk-AML**

Cirka 65 % av patienterna (<61 år) med högrisk-AML uppnår CR1. De remissioner som uppnås är dock vanligen kortvariga. Mindre än 10 % av högriskpatienterna förväntas få långvarig eller bestående CR med enbart cytostatikabehandling.

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

### **Extrem högrisk-AML**

Hos patienter med s.k. extrem högrisk AML (se sid. 12) är risken för recidiv hög även efter allo-SCT. Det är oklart om den reduktion av recidivrisken som man uppnår med allo-SCT verkligen överstiger ”kostnaderna” i form av TRM. Vi kan därför inte ge några bestämda rekommendationer huruvida dessa patienter ska transplanteras. De dåliga resultaten vid etablerad behandling gör det rimligt att pröva experimentella terapier.

### **Primärt refraktär AML**

Vid refraktär sjukdom är resultaten av allo-SCT genomgående dåliga pga såväl hög TRM som hög recidivrisk. Allo-SCT kan därför inte generellt rekommenderas vid refraktär AML. Hos patienter med ett partiellt svar på induktionsterapi och samtidigt lågproliferativ leukemi är dock resultaten något bättre, varför allo-SCT här kan övervägas i det enskilda fallet, speciellt hos yngre patienter (Biggs, Horowitz et al. 1992; Fung, Stein et al. 2003).

### **Indikationer för allo-SCT i CR2 (PR2)**

Se även kapitlet om recidivbehandling (sid. 25) !

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



patienterna som genomgått allo-SCT i CR2 långtidsöverlevande (Craddock, Tauro et al. 2005).

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

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

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

## Transplantation med reducerad konditionering (RICT)

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

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

Observera att denna studie innebär ”biologisk randomisering”, vilket betyder att patient med lämplig syskondonator genomgår RICT, medan patient som inte har sådan erhåller standardbehandling med kemoterapi. Patient som ska ingå i studien inkluderas vid uppnådd CR1 men *före* HLA-typning av syskon.

Notera att patient som planeras för SCT med myeloablative konditionering eller för URDT inte kan delta i studien.

## Autolog stamcellstransplantation

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

Rekommendation: Auto-SCT i CR1 rekommenderas ej.

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

## Handläggning av återfall

### **Diagnostik**

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

### **Behandling**

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

1. Föregående remissions längd
2. Möjligheter att konsolidera med SCT
3. Patientens aktuella status och sjukdomsutvecklingen vid återfallet.
4. Cytogenetisk riskfaktor.

Patienter, även i högre åldrar, där **tidigare remission varat ett år eller mer** har goda möjligheter att uppnå en ny remission av kliniskt värde (Leopold and Willemze 2002). Detta gäller främst patienter utan högriskkriterier vid diagnos. Förnyad remission kan uppnås efter konventionell behandling, såsom den tidigare givna. Alternativt ges en behandling modifierad utifrån önskemål att introducera nya läkemedel, eller för att minska risken för kumulativ toxicitet, främst hjärttoxicitet. Exempel på möjliga behandlingar är de som föreslagits som sviktterapi, dvs 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). För patienter med lågriskcytogenetik och långsam progressions-takt kan auto-SCT i CR2 utgöra ett alternativ (Linker, Damon et al. 2002).

För patienter med **kort remissionsduration, högrisk-cytogenetik och/eller väsentligt nedsatt funktionsstatus** är det rimligt att primärt överväga palliativ terapi. Palliation av patienter med leukopeni åstadkommes bäst utan cytostatika. För palliativ kemoterapi med syfte att begränsa blastexpansion kan cytarabin i relativt låg dos användas, t.ex. Cytarabin 100 mg/ml, 1 ml subkutant dagligen tills blastantalet är reducerat, varefter lämpligt dosintervall uttitreras. Perorala alternativ är mindre effektiva, men hydroxyurea och tioguanin kan prövas.

För patienter med **kort primär remissionstid** är bedömningen även avhängig möjligheten att konsolidera en ev. förnyad remission med SCT. Om möjlighet till SCT saknas är det oftast inte av värde att eftersträva ny remission, då chansen att uppnå

sådan är liten och förväntad remissionstid mycket kort. Är däremot patienten i skick att genomgå allo-SCT i CR2 och donator finns stärks argumenten för induktionsbehandling. Har en sådan patient passande stamcellsgivare finns ofta skäl att förbereda för allo-SCT samtidigt som reinduktionsbehandling inleds. Om typning av patient och syskon inte vidtagits tidigare bör detta göras snarast.

Vid avsaknad av passande familjedonator bör sökning av obesläktad givare övervägas. Då det ofta tar flera månader att hitta en passande donator kan det vara rimligt att avstå sökning ifall den första remissionen varat  $\leq 3$  månader, om återfallet uppvisade snabb progression eller andra ogynnsamma riskfaktorer.

För patienter som saknar passande donator kan även auto-SCT övervägas (Linker, Damon et al. 2002).

### **Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg<sup>®</sup>) vid recidiv**

Förutom etablerade kemoterapikombinationer finnes gemtuzumab ozogamicin (Giles 2003), en toxinbunden antikropp mot CD33, där toxinet efter bindning till cellen internaliseras och briserar under några sekunder. Gemtuzumab ozogamicin (GO) är registrerat i USA för behandling av recidiv av AML hos äldre som inte bedöms tåla kemoterapi, och är tillgängligt på licens i Sverige till hög kostnad. Toxiciteten avseende mucositis är mindre för GO, dock är hematologisk toxicitet lika stor som vid kombinationskemoterapi, med ökad risk för långvarig trombocytopeni. Vid behandling av relaps med GO har remission uppnåtts hos cirka 30 % (Larson, Boogaerts et al. 2002), och liknande resultat har uppnåtts vid primärterapi (Nabhan, Rundhaugen et al. 2005).

Noterbart är att skillnaden i remissionsfrekvens i relation till duration av tidigare remission inte är lika stor för gemtuzumab som för kombinationskemoterapi. GO kan således övervägas vid tidigare kort remissionsduration, men medför ej fördelar hos patienter med lång tidigare remission, eller som primärterapi (Estey, Thall et al. 2002).

Ett flertal studier har värderat tillägg av GO till konventionell kemoterapi, främst hos äldre patienter. Tyvärr tycks inte remissionsfrekvens och remissionsduration förbättras (Amadori, Suci et al. 2004), medan risken för toxicitet, främst levertoxicitet och venoocclusiv sjukdom, ökar. Detta innebär att dosen av gemtuzumab måste reduceras påtagligt i kombinationskemoterapi (Kell et al 2003), och även att GO bör användas med stor försiktighet före SCT pga ökad risk för veno-occlusiv sjukdom vid efterföljande transplantation (Wadleigh, Richardson et al. 2003). Ett flertal randomiserade studier av GO i kombinationsterapi i olika situationer pågår.

## Referenser

Abbott, B. L., J. E. Rubnitz, et al. (2003). "Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience." Leukemia 17(11): 2090-6.

Agarwal, A., P. Ranganathan, et al. (2004). "Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens." Fertil Steril 81(2): 342-8.

Amadori, S., S. Suci, et al. (2004). "Sequential administration of gemtuzumab ozogamicin and conventional chemotherapy as first line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase II study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA leukemia groups." Haematologica 89(8): 950-6.

Arber, D. A., N. H. Carter, et al. (2003). "Value of combined morphologic, cytochemical, and immunophenotypic features in predicting recurrent cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia." Hum Pathol 34(5): 479-83.

Arber, D. A., A. S. Stein, et al. (2003). "Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival." Am J Clin Pathol 119(5): 672-80.

Bacigalupo, A., M. P. Sormani, et al. (2004). "Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Haematologica 89(10): 1238-47.

Baden, L. R. (2005). "Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness." N Engl J Med 353(10): 1052-4.

Baer, M. R., C. C. Stewart, et al. (1997). "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 90(4): 1643-8.

Bielack, S. S., R. Erttmann, et al. (1996). "Impact of scheduling on toxicity and clinical efficacy of doxorubicin: what do we know in the mid-nineties?" Eur J Cancer 32A(10): 1652-60.

Biggs, J. C., M. M. Horowitz, et al. (1992). "Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy." Blood 80(4): 1090-3.

Bloomfield, C. D., D. Lawrence, et al. (1998). "Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype." Cancer Res 58(18): 4173-9.

Bow, E. J., M. Laverdiere, et al. (2002). "Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials." Cancer 94(12): 3230-46.

Bradstock, K. F., J. P. Matthews, et al. (2005). "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 105(2): 481-8.

Breems, D. A., W. L. Van Putten, et al. (2005). "Prognostic Index for Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Relapse." J Clin Oncol.

Brinch, L., S. A. Evensen, et al. (1988). "Leukemia in the central nervous system." Acta Med Scand 224(2): 173-8.

Brunning, R. D., E. Matutes, et al. (2001). Acute myeloid leukaemia Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. E. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein and J. W. Vardiman. Lyon, IARC Press: 75-107.

## Nationella riktlinjer för AML

Buchner, T., W. Hiddemann, et al. (1999). "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 93(12): 4116-24.

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

Büchner, T., W. Hiddemann, et al. (2004). "Subgroup specific effects in AML: AML CG data." Ann Hematol. 83(suppl.1): S100.

Byrd, J. C., W. J. Edenfield, et al. (1995). "Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review." J Clin Oncol 13(7): 1800-16.

Byrd, J. C., K. Mrozek, et al. (2002). "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 100(13): 4325-36.

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

Cassileth, P. A., L. S. Sylvester, et al. (1988). "High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia." J Clin Oncol 6(3): 495-8.

Cheson, B. D., J. M. Bennett, et al. (2003). "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 21(24): 4642-9.

Craddock, C., S. Tauro, et al. (2005). "Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia." Br J Haematol 129(1): 18-34.

Creutzig, U., D. Reinhardt, et al. (2004). "Prognostic relevance of risk groups in the pediatric AML-BFM trials 93 and 98." Ann Hematol 83 Suppl 1: S112-6.

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

Diaconescu, R., C. R. Flowers, et al. (2004). "Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors." Blood 104(5): 1550-8.

Drexler, H. G. and H. Quentmeier (2004). "FLT3: receptor and ligand." Growth Factors 22(2): 71-3.

Dutcher, J. P., C. A. Schiffer, et al. (1987). "Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival." J Clin Oncol 5(9): 1364-72.

Estey, E. H., P. F. Thall, et al. (2001). "Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts." Blood 98(13): 3575-83.

Estey, E. H., P. F. Thall, et al. (2002). "Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside." Blood 99(12): 4343-9.

## Nationella riktlinjer för AML

- Feinstein, L. C., B. M. Sandmaier, et al. (2003). "Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukaemia in first complete remission." Br J Haematol 120(2): 281-8.
- Feller, N., M. A. van der Pol, et al. (2004). "MRD parameters using immunophenotypic detection methods are highly reliable in predicting survival in acute myeloid leukaemia." Leukemia 18(8): 1380-90.
- Ferrara, F., S. Palmieri, et al. (2004). "Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia." Haematologica 89(8): 998-1008.
- Frohling, S., R. F. Schlenk, et al. (2004). "CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations." J Clin Oncol 22(4): 624-33.
- Fung, H. C., A. Stein, et al. (2003). "A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome." Biol Blood Marrow Transplant 9(12): 766-71.
- Ganser, A., J. Krauter, et al. (2004). "Role of autotransplantation as late consolidation therapy in adults with standard risk acute myeloid leukemia aged  $\geq 60$  years: results of a prospective randomized multicenter trial." Haematology J 5(suppl.2): 203.
- Goldman, S. C., J. S. Holcenberg, et al. (2001). "A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis." Blood 97(10): 2998-3003.
- Grimwade, D., H. Walker, et al. (2001). "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 98(5): 1312-20.
- Grimwade, D., H. Walker, et al. (1998). "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 92(7): 2322-33.
- Haferlach, T., W. Kern, et al. (2004). "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 89(4): 408-18.
- Harris, N. L., E. S. Jaffe, et al. (1999). "The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997." Ann Oncol 10(12): 1419-32.
- Heil, G., D. Hoelzer, et al. (1997). "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 90(12): 4710-8.
- Heil, G., J. Krauter, et al. (2004). "Risk-adapted induction and consolidation therapy in adults with de novo AML aged  $\leq 60$  years: results of a prospective multicenter trial." Ann Hematol 83(6): 336-44.
- Ho, A. Y., A. Pagliuca, et al. (2004). "Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning." Blood 104(6): 1616-23.
- Holowiecki, J., S. Grosicki, et al. (2004). "Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study." Leukemia 18(5): 989-97.
- Hortobagyi, G. N., D. Frye, et al. (1989). "Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma." Cancer 63(1): 37-45.

- Hovatta, O. (2004). "Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 113 Suppl 1: S50-4.
- Hughes, W. T., D. Armstrong, et al. (2002). "2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer." Clin Infect Dis 34(6): 730-51.
- Juliusson, G. and S. A. L. R. group (2005). "Attitude Towards Remission Induction (RI) for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Influences Survival of Patients Aged 70-79 years. Analysis from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry." Leukemia (in press).
- Juliusson, G., M. Hoglund, et al. (2003). "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 123(5): 810-8.
- Juliusson, G., K. Karlsson, et al. (2003). "Adjusted conditioning for allogeneic transplantation in a single center setting: mixed chimerism heralds relapse." Leuk Lymphoma 44(4): 669-79.
- Kern, W., C. Aul, et al. (1998). "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 12(7): 1049-55.
- Kern, W. and E. Estey (2002). "High-dose cytosine arabinoside in induction treatment of acute myeloid leukemia: meta-analysis of three trials involving 1691 randomized patients." Blood 100(11 suppl): 115a(abstract #581).
- Kern, W., T. Haferlach, et al. (2003). "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 101(1): 64-70.
- Kern, W., D. Voskova, et al. (2004). "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 104(10): 3078-85.
- Kottaridis, P. D., R. E. Gale, et al. (2001). "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 98(6): 1752-9.
- Larson, R. A., M. Boogaerts, et al. (2002). "Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)." Leukemia 16(9): 1627-36.
- Legha, S. S., R. S. Benjamin, et al. (1982). "Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion." Ann Intern Med 96(2): 133-9.
- Leith, C. P., K. J. Kopecky, et al. (1999). "Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study." Blood 94(3): 1086-99.
- Leone, G., L. Mele, et al. (1999). "The incidence of secondary leukemias." Haematologica 84(10): 937-45.
- Leopold, L. H. and R. Willemze (2002). "The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature." Leuk Lymphoma 43(9): 1715-27.
- Linker, C. A. (2003). "Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia." Bone Marrow Transplant 31(9): 731-8.
- Linker, C. A., L. E. Damon, et al. (2002). "Autologous stem cell transplantation for advanced acute myeloid leukemia." Bone Marrow Transplant 29(4): 297-301.

- Locatelli, F., M. Labopin, et al. (2003). "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 101(4): 1611-9.
- Lonnqvist, B., J. Palmblad, et al. (1993). "Oral acyclovir as prophylaxis for bacterial infections during induction therapy for acute leukaemia in adults. The Leukemia Group of Middle Sweden." Support Care Cancer 1(3): 139-44.
- Lowenberg, B. (2004). "Strategies in the treatment of acute myeloid leukemia." Haematologica 89(9): 1029-32.
- Marlton, P., M. Keating, et al. (1995). "Cytogenetic and clinical correlates in AML patients with abnormalities of chromosome 16." Leukemia 9(6): 965-71.
- Mayer, R. J., R. B. Davis, et al. (1994). "Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B." N Engl J Med 331(14): 896-903.
- Mistry, A. R., E. W. Pedersen, et al. (2003). "The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease." Blood Rev 17(2): 71-97.
- Moore, J. O., S. L. George, et al. (2005). "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 105(9): 3420-7.
- Moore, J. O., S. L. George, et al. (2005). "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 prepublished online.
- MPA(workshop), S. (2001). Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF) and Erythropoietin in Haematology and Oncology (Workshop).
- Mrozek, K., N. A. Heerema, et al. (2004). "Cytogenetics in acute leukemia." Blood Rev 18(2): 115-36.
- Nabhan, C., L. M. Rundhaugen, et al. (2005). "Phase II pilot trial of gemtuzumab ozogamicin (GO) as first line therapy in acute myeloid leukemia patients age 65 or older." Leuk Res 29(1): 53-7.
- Nowacki, P., B. Zdziarska, et al. (2002). "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) 31(4): 347-55.
- Olesen, L. H., N. Clausen, et al. (2004). "Prospective application of a multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction assay for the detection of balanced translocations in leukaemia: a single-laboratory study of 390 paediatric and adult patients." Br J Haematol 127(1): 59-66.
- Ossenkoppele, G. J., W. J. Graveland, et al. (2004). "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 103(8): 2908-13.
- Pastore, D., G. Specchia, et al. (2003). "FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience." Ann Hematol 82(4): 231-5.
- Pinkel, D. and S. Woo (1994). "Prevention and treatment of meningeal leukemia in children." Blood 84(2): 355-66.
- Plunkett, W., J. O. Liliemark, et al. (1987). "Saturation of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine 5'-triphosphate accumulation in leukemia cells during high-dose 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine therapy." Cancer Res 47(11): 3005-11.
- Porcu, P., L. D. Cripe, et al. (2000). "Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management." Leuk Lymphoma 39(1-2): 1-18.



- Powles, R., B. Sirohi, et al. (2003). The effective prevention and management of common complications of induction chemotherapy in haematological malignancy., Aesculapius Medical Press.
- Ratko, T. A., J. P. Cummings, et al. (2001). "Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components." Transfusion 41(10): 1310-9.
- Reiter, E., H. Greinix, et al. (2000). "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 79(7): 374-7.
- Remberger, M., B. M. Svahn, et al. (2004). "Dose study of thymoglobulin during conditioning for unrelated donor allogeneic stem-cell transplantation." Transplantation 78(1): 122-7.
- Robak, T. (2003). "Purine nucleoside analogues in the treatment of myeloid leukemias." Leuk Lymphoma 44(3): 391-409.
- Rowe, J. (2005). "Treatment of acute leukemia in older adults." The Hematologist 2(2).
- Rowe, J. M., J. W. Andersen, et al. (1995). "A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490)." Blood 86(2): 457-62.
- Rowe, J. M., D. Neuberg, et al. (2004). "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 103(2): 479-85.
- Russo, D., M. Malagola, et al. (2004). "Efficacy and Toxicity of FLAI vs ICE for Induction Treatment of Newly Diagnosed AML Patients, Younger Than 60 Years." Blood 104(11 supp 1): 250a; abstract #878.
- San Miguel, J. F., M. B. Vidriales, et al. (2001). "Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification." Blood 98(6): 1746-51.
- Schoch, C., W. Kern, et al. (2005). "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 43(3): 227-38.
- Shapira, J., M. Gotfried, et al. (1990). "Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation." Cancer 65(4): 870-3.
- Slovak, M. L., K. J. Kopecky, et al. (2000). "Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study." Blood 96(13): 4075-83.
- Sorrer, M. L., M. B. Maris, et al. (2004). "Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities." Blood 104(4): 961-8.
- Svensk Förening för Patologi, K. (2005). "Tillämpning av WHO-klassifikationen för akuta leukemier."
- Tallman, M. S., D. G. Gilliland, et al. (2005). "Drug therapy for acute myeloid leukemia." Blood 106(4): 1154-63.
- Wadleigh, M., P. G. Richardson, et al. (2003). "Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation." Blood 102(5): 1578-82.

## Nationella riktlinjer för AML

Vahdat, L., P. Maslak, et al. (1994). "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 84(11): 3843-9.

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

Wahlin, A., R. Billstrom, et al. (2005). "Application of risk-adapted therapy for acute myeloid leukemia to a population. Effects of stem cell transplantation on outcome." submitted.

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

Weiss, A. J. and R. W. Manthei (1983). "A hypothesis concerning the effect of changes in scheduling upon the cardiotoxicity of adriamycin." Oncology 40(3): 223-6.

Wheatley, K., A. K. Burnett, et al. (1999). "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 107(1): 69-79.

Witz, F., J. Harousseau, et al. (2000). "A randomized study of fludarabine in part of induction and postremission treatment for de novo acute myeloid leukemia in elderly patients." Blood 96(suppl.11;504(abstr)).

Woods, W. (2004). "Intensified induction therapy for children with AML." Ann Hematol 83 (suppl.11): 504(abstract).

Yanada, M., K. Matsuo, et al. (2005). "Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis." Leukemia 19(8): 1345-9.

Zittoun, R., S. Suci, et al. (1997). "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 20(4): 307-15.

## BILAGA I

### **WHO-klassifikationen av AML (mer detaljerat - se <http://www.svls.se/sektioner/pa>)**

#### **(1) AML med vissa specifika genetiska aberrationer**

- t(8;21)(q22;q22)  
[Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster <20 %]
- inv.16(p13;q22) eller t(16;16)(p13;q22)  
[Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster <20 %]
- t(15;17)(q22;q12)
- 11q23 aberrationer

#### **(2) AML med multilinjär dysplasi (AML-DYS)**

- AML-DYS de novo (dysplasi ska föreligga i > 50 % av celler i åtminstone 2 linjer)
- AML-DYS efter MDS eller MDS/MPD (transformation av tidigare känd MDS eller MDS/MPD)

#### **(3) Terapi-relaterad AML (AML-T)**

Anamnes på cytotoxisk eller strålterapi definierar följande subkategorier:

- AML relaterad till alkylerande substanser
- AML relaterad till topoisomeras II inhibitorer
- Annan terapi-relaterad AML

#### **(4) Övriga AML**

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

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

#### **(5) Akuta leukemier med oviss linjetillhörighet**

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

Nationella riktlinjer för AML

Cytogenetisk avvikelse	Molekylärt rearrangemang	Förekomst hos vuxna i Sverige	Typisk morfologi	Typisk immunfenotyp	Kliniska särdrag	Svårighetsgrad cytogenetisk diagnostik
<b>t(15;17)(q22;q21)</b>	PML/RARA	3 %	Akut promyelocytleukemi, biloberade kärnor, hyper- till agranulära promyelocyter, multipla Auerstavar	Myeloisk Oftast CD2+ och CD34- HLA-DR-	Gynnsam prognos Specifik handläggning inklusive ATRA	Ofta svårt
<b>inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22)</b>	CBFB/MYH11	3 %	Myelomonocytär. Oftast eosinofili i BM Ibland Auerstavar	Oftast CD2+	Gynnsam prognos Ofta höga blasttal i blodet vid diagnos, leukostasrisk	Svårt!
<b>t(8;21)(q22;q22)</b>	<i>RUNX1(AML1)/CBFA2T1(ETO)</i>	3 %	Ofta promyelocyttdominans Eosinofili BM hos 30 % av pat. Auerstavar >90 % Dysgranulopoes >90 % ”M4-liknande” blastkärnor Prominent golgiapparat, cytoplasmavakuoler	Myeloiska antigen Alltid CD34+, Oftast CD19+ Ibland CD56+	Gynnsam prognos ev. sämre om leukocytos och/eller CD56-positivitet  25 % har eller får myelosarkom	Oftast lätt
<b>t(9;11)(p22;q23)</b>	MLL	1-2 %	Monocyt/monoblast	Inga specifika särdrag	Intermediär prognos	Ibland svårt
<b>Övriga t(____;11)(____;q23)</b>	MLL	1-2 %	Varierar	Inga specifika särdrag	Ogynnsam prognos	Varierar
<b>inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26)</b>	?	1 %	Vanligen M0, M4 el. M7 Karakteristisk märm med fibros, dysmegakaryopoes Trilnjär dysplasi. ofta normalt TPK eller trombocytos.	Ingen specifik.	Mycket ogynnsam prognos	Ibland svårt

Nationella riktlinjer för AML

<b>Andra translokationer med 3q21 eller 3q26 involverade</b>	?	1 %	Varierar	Inga specifika särdrag	Ogynnsam prognos	Varierar
<b>-7 som enda avvikelse</b>	-	3 %	Varierar	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Lätt
<b>Deletion 7q som enda avvikelse</b>	-	2 %	Varierar	Ingen specifik	Intermediär prognos	Oftast lätt
<b>Deletion 5q som enda avvikelse</b>	-	1 %	Varierar. I regel inte "MDS 5q- morfologi"	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Oftast lätt
<b>Komplex med 3-4 avvikelser, ej 5/7, ej annan specifik avvikelse</b>	-	2 %	Varierar	Ingen specifik	Intermediär-ogynnsam prognos	
<b>Komplex med 5 eller fler avvikelser, ej 5/7, ej annan specifik avvikelse</b>	-	2 %	Varierar	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	
<b>Komplex ≥5 avvikelser inkl. -5, del(5q), -7 eller del(7q)</b>	-	3 %	Oftast trilinjär dysplasi	Ingen specifik.	Mycket ogynnsam prognos, oberoende av om de novo el. sekundär till alkylare/radioterapi	
<b>+8 som enda avvikelse</b>	-	3 %	Varierar	Ingen specifik	Intermediär-ogynnsam prognos	Vanlig sekundär avvikelse, t ex vid APL
<b>t(9;22)q34;q11)</b>	BCR/ABL	<1 %	Varierar	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Oftast lätt
<b>+13 som enda avvikelse</b>	-	1 %	Ofta "M0-morfologi"	Ingen specifik	Intermediär-ogynnsam prognos	Lätt

Nationella riktlinjer för AML

<b>Övriga trisomier som enda avvikelse (+11, +21, +22, +19, +4, +6 m fl)</b>	-	5 %	Varierar	Ingen specifik	Intermediär prognos	Lätt. +22 är en "markör" för inv(16), vanlig sekundär avvikelse!
<b>Övriga monosomier som enda avvikelse (-Y m fl)</b>	-	3 %	Varierar	Ingen specifik	Intermediär prognos	
<b>T(____;11)(____;p15)</b>	____/NUP98	2 %	Varierar. Oftast Auerstavar	Ofta CD7+	Ogynnsam prognos	Varierar
<b>T(8;16)(p11;p13)</b>	MOZ/CBP	<1 %	Monocytär morfologi med hemofagocytos i blaster	Ingen specifik	Ogynnsam prognos	Lätt
<b>t(6;9)(p23;q34)</b>	DEK/CAN	1 %	Trilinjär dysplasi, ev MDS-fas. Basofili i BM	Oftast CD34-neg	Ogynnsam prognos	Ibland svårt