Region Stockholm

12

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för akut myeloisk leukemi

VKN 2021-0118

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-05-27

VKN 2021-0118

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för akut myeloisk leukemi

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för akut myeloisk leukemi. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remissrunda - Nationellt vårdprogram för akut myeloisk leukemi

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Akut myeloisk leukemi (AML) drabbar omkring 350 patienter årligen i Sverige varav ungefär hälften genomgår behandling med hopp om bot. Sjukdomen utgår från benmärgens blodbildande celler. Orsaken är i de flesta fall okänd, men hos ungefär en fjärdedel utgår den från en kronisk benmärgsjukdom eller är relaterad till tidigare cellgifts- eller strålbehandling. Överlevnaden är åldersberoende. En tredjedel av drabbade patienter har mutation av en specifik gen (FLT3) och i den reviderade versionen har en specifik läkemedelsbehandling för denna grupp patienter introducerats, xospata. I Region Stockholm insjuknar omkring 50 patienter per år i AML.

Överväganden
En genomgång har gjorts av underlagen med stöd av den regionala sakkunnigstrukturen avseende medicinskt innehåll och konsekvensbeskrivning. Den övergripande och generella bedömningen är att det är mycket svårt att avgöra hur stor kostnadsökningen kommer att bli utifrån rekommendationerna i det reviderade vårdprogrammet utifrån underlaget då antalet patienter och kostnad per patient är otydligt. Användandet av xospata är kostnadseffektivt enligt TLVs utredning. Regionen uppskattar att ungefär 5 patienter per år omfattas till en trolig kostnad om 180.000kr per månad vilket för 3 månaders behandling per patient ger en ökning på 2,7 miljoner kronor. Behandlingen med hydroxyurea bedöms inte vara kostnadsdrivande då läkemedlet anges vara mycket billigt.
Vårdprogrammet gäller patienter med ett sjukdomstillstånd med hög till mycket hög svårighetsgrad vilket innebär att det utgör en prioriterad grupp.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för akut myeloisk leukemi kan inte tydligt bedömas men uppskattas till omkring 2,7 miljoner kronor per år. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
Klicka här för att fylla i vilka beslutet ska skickas till

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-05-27

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för akut myeloisk leukemi

Den nationella vårdprogramgruppen för akut myeloisk leukemi hoa vuxna har reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2021-06-15**

Skicka svaret till RCC Syd rccsyd@skane.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,
Martin Höglund
Ordförande, vårdprogramgruppen för akut myeloisk leukemi

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram för vuxna med akut myeloisk leukemi (AML)

Datum: 2021-03-29

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

I Sverige är incidensen AML hos vuxna (≥18 år) 3,5/100 000/år, vilket motsvarar cirka 350 nya fall. Prevalensen AML är 13,7/100 000 invånare. Denna siffra inkluderar även fall som med störst sannolikhet är botade från sin sjukdom.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

1. AML generellt.

Ungefär 50% (cirka 175 patienter) av alla fall med nyupptäckt AML får idag primärbehandling med intensiv kombinationskemoterapi syftande till komplett remission och i förlängningen chans till bot.
Uppskattningsvis 15-20% (cirka 60 fall) får i stället hypometylerande behandling (HMA), dvs en sorts lågintensiv kemoterapi, med azacytidin (inj. Vidaza). Denna behandling är inte botande men kan under en period ge god leukemikontroll samt ge en något förlängd överlevnad.
Ungefär 30% får från början rent palliativ behandling pga hög ålder och/eller svår samsjuklighet).
Cirka 30% av patienterna <70 år (ungefär 50 fall/år) genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-SCT) som konsoliderande behandling.
Strålbehandling är endast undantagsvis aktuell vid AML. Kirurgi är inte aktuell.

2. FLT3pos AML

Cirka 30% av alla nyupptäckta AML är ”FLT3-positiva”, dvs har en mutation i FLT3-genen av typ FLT3-ITD eller FLT3-TKD. Dessa patienter har generellt en hög återfallsrisk och mer aggressiv sjukdom.
Antalet patienter med FLT3-pos AML som har återfall eller recidiverande sjukdom och där terapiintentionen är fortsatt kurativ, dvs den grupp där behandling med gilteritinib=Xospata kan bli aktuell, är svår att beräkna. Vi uppskattar att det handlar om cirka 30 patienter/år.

3. Akut promyelocytleukemi (APL)

5-6 % av alla nyupptäckta AML är av typen APL vilket motsvarar cirka 20 fall per år. Av dessa är cirka 1/3 av typen högrisk-APL, dvs cirka 7 fall/år. APL behandlas enligt speciellt protokoll med ATRA, ett per-oralt syntetiskt A-vitaminpreparat, kombinerat med ATO iv (arseniktrioxid). I inledningsskedet ges ibland några doser cytostatika.

Huvudsakliga förändringar

Detta är en mindre uppdatering av vårdprogrammet och handlar främst om introduktionen av det nya, ”målinriktade” läkemedlet gilteritinib (Xospata) i behandlingen av vissa patienter med FLT3-positiv AML. Xospata är en per oral kinashämmare som, efter värdering av läkemedels-myndigheter och TLV/NT-rådet, fått den kostnadssubventionerade indikationen ”*monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär akut myeloisk leukemi (AML) med en FLT3-mutation*”.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Vi har även gjort några mindre ändringar i behandlingsschemat för APL. Förändringarna berör handläggning i behandlingens inledningsskede och innebär inte introduktion av några nya läkemedel.

Utöver ovanstående har en del mindre förtydliganden och språkliga förbättringar gjorts. En större uppdatering av vårdprogrammet kommer att göras till hösten.

Behandlingsrekommendationer – konkreta förändringar

- Tillägg av rekommendationen att överväga behandling med FLT3-hämmaren gilteritinib (Xospata®) som monoterapi till de patienter med FLT3-positiv AML som är refraktära eller fått återfall efter standardbehandling. Detta gäller främst patienter där konsoliderande behandling med allo-SCT planeras.

- Patienter med misstänkt APL och LPK >5x10^9/L x10^9/L ska förutom ATRA (Vesanoid) omedelbart starta hydroxyurea (per oralt cytostatikum), dvs redan innan molekylärgenetisk diagnos är fastställd.

- Behandlingsschemat vid högrisk-APL har modifierats något i syfte att minska toxicitet. Förbehandling med ATRA (Vesanoid) och idarubicin bör ges *innan* det att kombinationsbehandling ATRA+ATO startas.

Förändringar av verksamhet och organisation

Ingen påverkan av verksamhet och organisation.

Centralisering och decentralisering

Vad gäller gruppen FLT3-pos AML sker behandling idag vid hematologiinriktade enheter på universitets- och länssjukhus. Bedömning av vilka patienter som bör utredas med avseende på allo-SCT görs i nära samråd med transplanterande klinik. Inget av detta ändras i och med introduktionen av Xospata.

Den inledande behandlingen vid APL är, med några få undantag, centraliserad till universitetsklinikernas hematologiavdelningar. Detta påverkas inte av förändringarna i vårdprogrammet APL-kapitel.

Ökade kostnader

1. Introduktionen av Xospata i behandlingen av en mindre subgrupp patienter med AML (se ovan) innebär en betydande läkemedelskostnad. Dygnskostnaden för behandling med Xospata är hög. Preparatet ges per-oralt som en daglig dos fram till progress, oacceptabel toxicitet eller allo-SCT. I praktiken tror vi att det i de flesta fall handlar om 2-5 månaders behandling i väntan på transplantation.
Alternativet till monoterapi med Xospata är cytostatikakurer. I den pivotala studien där Xospata jämfördes med standardkemoterapi, sågs en signifikant överlevnadsvinst till fördel för Xospata. Fler patienter som fick Xospata kunde gå vidare till transplantation.

TLV har efter ingående hälsoekonomisk analys* och givet återbäring enligt sidoöverenskommelse vid s.k. 3-partsförhandlingar, kommit fram till att behandling med Xospata inom ramen för den begränsade indikationen (”*monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär akut myeloisk leukemi (AML) med en FLT3-mutation*) är hälsoekonomiskt rimlig.

AML-gruppen rekommenderar i vårdprogrammet att Xospata i första hand ges till patienter där man planerar allo-SCT, men först behöver ge någon anti-leukemisk behandling för att få bättre sjukdomskontroll (”bridge-to-transplantation”). Detta innebär en viss skärpning av den indikation TLV formulerar. Preparatet ska inte användas till patienter där terapiintentionen är palliativ.

* se TLVs beslut+underlag på https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-02-26-xospata-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html 2. Förändringarna i APL-delen av vårdprogrammet handlar främst om liberalare användning av läkemedlet hydroxyurea för att kontrollera den tillfälliga, men farliga, leukocytos som ofta förekommer initialt vid behandlingen med ATRA + ATO. Hydroxyurea är ett mycket billigt läkemedel varför kostnadsökningen här blir rent marginell.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Per-oral behandling med Xospata kan ges poliklinisk. Jämfört med alternativet cytostatikakurer innebär det även mindre risk för svår toxicitet, framför allt infektionskomplikationer, och därmed minskat behov av inneliggande sjukhusvård.
Etiska aspekter - En liten grupp patienter med svår AML-sjukdom kan med Xospata erbjudas en skonsammare behandling med förbättrad överlevnad. - Ett omfattande användning av Xospata skulle kunna innebära undanträngningseffekter pga hög läkemedelskostnad. Detta balanseras av att patientgruppen är liten och med de strikta indikationer som anges i vårdprogrammet.

Akut myeloisk leukemi (AML)

Nationellt vårdprogram

2021-04-15 Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Förkortningsordlista 8

Kapitel 1 10
Sammanfattning 10

Kapitel 2 12
Inledning 12

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 12
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 13
2.3 Standardiserat vårdförlopp 13
2.4 Lagstöd 14
2.5 Evidensgradering 14

Kapitel 3 16
Mål med vårdprogrammet 16

Kapitel 4 17
Bakgrund och orsaker 17

4.1 Epidemiologi 17
4.2 Naturalhistoria och etiologi 17

Kapitel 5 19
Ärftlighet 19

5.1 Handläggning vid misstanke på ärftlig predisposition 19

Kapitel 6 21
Symtom och tidig utredning 21

6.1 Symtom och kliniska fynd 21
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 21
6.3 Tidig diagnostik 22

REMISSVERSION

Kapitel 7 ..... **23**
Diagnostik **23**
7.1 Översikt 23
7.2 Benmärgsprov – rekommenderade analyser 23
7.3 Blodprov – rekommenderade analyser 25
7.4 Next generation sequencing (NGS) 25
7.5 Konstitutionellt DNA 26
7.6 Övrig utredning 26
7.6.1 Lumbalpunktion 26
7.6.2 Radiologi 26
7.6.3 Tandläkarbedömning 26
7.7 Värdera funktionsstatus och samsjuklighet 27
7.8 Ta ställning till om inklusion i studie är möjlig 27
7.9 Diagnosbesked 27
7.9.1 Information om diagnos 27
7.9.2 Barn som närstående 28
7.9.3 Existensiella frågor 28

Kapitel 8 ..... **29**
Klassificering och remissionskriterier **29**
8.1 Klassificering enligt WHO 2016 29
8.2 Kriterier för komplett remission (CR) 29

Kapitel 9 ..... **31**
Riskgruppering och indikationer för ALLO-SCT i CR-1 ..... **31**
9.1 Indelningens syfte 31
9.2 Cytogenetiska och molekylärgenetiska fynd 31
9.2.1 Genetisk låg risk 33
9.2.2 Genetisk intermediär risk 34
9.2.3 Genetisk hög risk 34
9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer 35
9.4 Patientrelaterade prognosfaktorer – ålder, funktionsstatus och samsjuklighet 36
9.5 Responsrelaterade riskfaktorer 38
9.5.1 Tidig responsevaluering (”dag 15-märg”) 39
9.5.2 Responsrelaterade högriskfaktorer i samband med remissionsbedömning 39
9.5.3 MRD – measurable residual disease 39
9.6 MRD analyserad med molekylärgenetisk metod 41
9.6.1 MRD-analys av mutation i *NPM1* 41
9.6.2 MRD-analys av core-binding factor leukemia (CBF); t(8;21) och inv(16) 42
9.7 MRD analyserad med flödescytometri 43

Kapitel 10 ..... **44**
Multidisciplinära konferenser **44**

Kapitel 11 ..... **45**
Primärbehandling **45**
11.1 Primärbehandling av AML (ej APL): sammanfattande rekommendationer 45
11.2 Rekommenderade cytostatikakurer 46
11.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling 47
11.2.2 Cytostatikakurer när dosreduktion anses nödvändigt vid behandlingsstart 47
11.2.3 Sviktbehandlingar 48
11.3 Cytostatikabehandling vid AML – bakgrund och allmänna överväganden 49

REMISSVERSION

11.3.1 Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikabehandling? 49
11.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen 49
11.3.3 Hur bråttom är det att starta behandling? 50
11.3.4 Dosreduktion vid remissionssyftande cytostatikabehandling 50
11.3.5 Tidig reinduktion 51
11.3.6 Sviktbehandling 51
11.3.7 Cytostatikabehandling vid nedsatt hjärt- och njurfunktion 52
11.4 Primärbehandling av äldre med AML – speciella överväganden 52

Kapitel 12 54
Akut promyelocytleukemi (APL) 54
12.1 Riskgruppsindelning 54
12.2 Hög tidig dödlighet vid APL 54
12.3 Akut omhändertagande vid misstanke om APL 55
Behandlingsval – bakgrund 56
12.4 Rekommenderade behandlingsregimer vid APL 57
12.4.1 Induktions- och konsolideringsbehandling vid APL, ATRA+ATO 58
12.5 Understödjande vård vid APL 60
12.5.1 Koagulopati 60
12.5.2 Differentieringssyndrom 61
12.5.3 Pseudotumor cerebri 61
12.5.4 Leukocytos vid ATO + ATRA 61
12.5.5 Hepatotoxicitet 61
12.5.6 Aspekter på ATO 62
12.5.7 QT-tidsförlängning vid behandling med ATO 62
12.6 Remissionsbedöming och monitorering av MRD vid APL 63
12.6.1 Komplett remission 63
12.6.2 MRD-monitorering 63
12.7 Behandling av APL-recidiv 64
12.7.1 Recidiv efter ATRA + ATO som primärbehandling 64
12.7.2 Recidiv efter ATRA eller cytostatika som primärbehandling (ej ATO-exponerad) 64
12.7.3 Uppföljning med MRD och transplantation vid andra remission 65

Kapitel 13 66
Handläggning av några speciella kliniska situationer 66
13.1 CNS-leukemi 66
13.2 Myelosarkom 66
13.3 Hyperleukocytos 67
13.4 Tumörlyssyndrom (TLS) 67
13.5 AML som debuterar under graviditet 68

Kapitel 14 69
Allo-SCT vid AML 69
14.1 Inledning 69
14.2 Donator 69
14.3 Benmärg eller perifera blodstamceller 70
14.4 Myeloablativ eller reducerad konditionering 70
14.5 HLA-typning och donatorsökning 70
14.6 Indikationer för allo-SCT 71
14.6.1 Allo-SCT i första remission 71
14.6.2 AML med lågriskgenetik (gäller ej APL) 71
14.6.3 AML med intermediärriskgenetik 72
14.6.4 AML vid högriskgenetik 73

REMISSVERSION

14.6.5 Allo-SCT i CR2 hos tidigare ej allogentransplanterade ... 73
14.6.6 Allo-SCT vid refraktär AML (tidigare ej allogentransplanterade) ... 74
14.7 Återfall efter allo-SCT ... 74

Kapitel 15 ... 76
Autolog SCT ... 76

Kapitel 16 ... 77
Underhållsbehandling ... 77

16.1 Inledning ... 77
16.2 Underhållsbehandling med IL-2 och histamin ... 77
16.3 Underhållsbehandling med hypometylerande cytostaticum ... 77
16.4 Underhållsbehandling med midostaurin vid *FLT3*-positiv AML ... 78

Kapitel 17 ... 79
Understödjande vård ... 79

17.1 Översikt ... 79
17.2 Blodprodukter ... 79
17.3 Infektionsprofylax ... 80
17.3.1 Antibakteriell profylax ... 80
17.3.2 Antiviral profylax ... 81
17.3.3 Svampprofylax ... 81
17.4 Tillväxtfaktorer ... 81
17.5 Fertilitetsbevarande åtgärder ... 82
17.5.1 Män ... 82
17.5.2 Kvinnor ... 82

Kapitel 18 ... 84
Behandling av återfall ... 84

18.1 Diagnostik vid misstänkt återfall ... 84
18.2 Behandling av patienter med återfall ... 84

Kapitel 19 ... 86
Palliativ vård och insatser ... 86

19.1 Palliativ behandling av AML ... 86
19.2 Palliativ vård av patienter med AML ... 86
19.3 Brytpunkt och brytpunktssamtal ... 87
19.4 Palliativregistret ... 87
19.5 Närståendepenning ... 87

Kapitel 20 ... 88
Omvårdnad och rehabilitering ... 88

20.1 Översikt ... 88
20.2 Kontaktsjuksköterska ... 88
20.3 Min vårdplan ... 88
20.4 Aktiva överlämningar ... 89
20.5 Löpande cancerrehabilitering ... 89
20.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 89
20.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 89
20.6 Allmänna infektionsförebyggande åtgärder ... 89
20.7 Fatigue och fysisk aktivitet ... 90

REMISSVERSION

20.8 Nutritionsbehandling ... 91
20.9 Kostrestiktioner ... 91
20.10 Illamående ... 91
20.11 Munhälsa ... 91
20.12 Sexuell hälsa ... 92
20.13 Skötsel av central infart till blodkärl ... 92
20.14 Direktinläggning på hematologisk avdelning ... 93

Kapitel 21 ... 94
Uppföljning ... 94

21.1 Mål med uppföljningen ... 94
21.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering ... 94
21.3 Självrapportering av symtom ... 94
21.4 Förslag till uppföljningsintervall ... 95

Kapitel 22 ... 96
Underlag för nivåstrukturering ... 96

22.1 Remissionssyftande behandling av AML ... 96

Kapitel 23 ... 98
Kvalitetsregister ... 98

23.1 Nationellt kvalitetsregister akut myeloisk leukemi ... 98
23.2 Cancerregistret ... 99

Kapitel 24 ... 100
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 100

24.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi ... 100
24.2 Kvalitetsindikator för nationell uppföljning av standardiserat vårdförlopp för AML ... 100

Kapitel 25 ... 101
Referenser ... 101

Kapitel 26 ... 118
Förslag på fördjupning ... 118

26.1 Litteratur ... 118
26.2 Länkar ... 118

Kapitel 27 ... 120
Vårdprogramgruppen ... 120

27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 120
27.2 Vårdprogramgruppen ... 120
27.3 Adjungerade författare ... 121
27.4 Tidigare medlemmar av vårdprogramgruppen ... 121
27.5 Jäv och andra bindningar ... 121
27.6 Vårdprogrammets förankring ... 122

Bilaga I ... 123
Funktionsstatus enligt WHO ... 123

Bilaga II ... 124
Provtagningsanvisning för benmärg och blod ... 124

REMISSVERSION

Bilaga III **126**
Klassifikation av AML enligt WHO **126**

Bilaga IV **129**
Genetiska avvikelser vid AML[8] **129**

Bilaga V **130**
AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen **130**

1 Antracykliner 130
1.1 Val av antracyklinpreparat och dosering 130
1.2 Kumulativ kardiotoxicitet 130
1.3 Åtgärder vid extravasering av antracyklinpreparat 130
2 Cytarabin 130
2.1 Dosering och administrationsform 130
2.2 Cerebellär toxicitet och dosering till äldre samt dosering vid nedsatt njurfunktion 131
3 Amsakrin 131
4 Etoposid 131
5 Purinanaloger 131
6 Azacitidin 132
7 Decitabin 132
8 Gemtuzumab ozogamicin (GO) 133
9 Kinasinhibitorer 134
9.1 Gilteritinib 135
10 Vyxeos 136
11 Venetoclax 137
12 IDH-hämmare 138
13 Glasdegib 139
14 CC-486 (peroral hypometylerare) 139

Bilaga VI **141**
Hereditära myeloiska maligniteter **141**

Bilaga VII **144**
Patientinformation om medverkan i kvalitetsregister **144**

Bilaga VIII **145**
Summary in English **145**

1 Summary of the Swedish national AML care program for adult patients 145
2 The care program 145
3 Initial management 145
4 Intensive treatment 146
5 Allogeneic stem cell transplantation 146
6 Measurable residual disease (MRD) determination 147
7 Other treatments 147
8 Special problems 147
9 Health care requirements 147
10 Quality indicators 147
11 AML Registry 148

REMISSVERSION

Förkortningsordlista

ACE	Cytostatikakur baserad på amsakrin + cytarabin + etoposid
AHD-AML	Antecendent hematological disease (föregående hematologisk sjukdom)
AL	Akut leukemi
ALL	Akut lymfatisk leukemi
Allo-SCT	Allogen hematopoietisk stamcellstransplantation
AML	Akut myeloisk leukemi
APL	Akut promyelocytleukemi
AR	Allelic ratio
ASH	American Society of Hematology
ATG	Antitymocytglobulin
ATO	Arseniktrioxid
ATRA	All-trans retinoic acid
Auto-SCT	Autolog hematopoietisk stamcellstransplantation
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBF-AML	Core bindning factor AML (AML med kromosomavvikelse typ inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13q22)/ eller t(8;21)(q22;q22)
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein alpha
CI	Konfidensintervall
CR	Komplett remission
DA	Cytostatikakur baserad på daunorubicin och cytarabin
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DLI	Donatorlymfocytinfusion
DS	Differentieringssyndrom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European LeukemiaNet
FAB	French-American-British
FA-Ida	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabin + idarubicin
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FLAG	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabin följt av G-CSF
FLAMSA	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabin + amsakrin
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GO	Gemtuzumab ozogamicin
GvHD	Graft-versus-host disease
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation comorbidity index
HOVON	Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group
HSV	Herpes simplex-virus

REMISSVERSION

IL-2	Interleukin-2
ITD	Internal tandem duplikation
KMT2A	Lysine methyltransferase 2A (gene). Tidigare benämnd MLL = Myeloid/lymphoid eller mixed-lineage leukemia (gene)
KVAST	Patolog- och cytologföreningens kvalitets- och standardiseringskommitté
LAIP	Leukemia-associated immunophenotype
MAC	Myeloablativ konditionering
MDK	Multidisciplinär konferens
MDS	Myelodysplastiskt syndrom
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MRC	Medical Research Council
MRD	Measurable residual disease (tidigare: minimal residual disease)
MPN (MPD)	Myeloproliferativ sjukdom
MUD	Matched unrelated donor (vanligen avses matchning med genomisk typning för HLA-A, B och C samt DRB1, d.v.s. 8/8)
NGS	Next generation sequencing
NOPHO	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology
NPM1	Nucleofphosmin 1
NRM	Non-relapse mortality
NSBMTG	Norsk-svenska benmärgstransplantationsgruppen
OS	Overall survival
PR	Partiell remission
PROM	Patient reported outcome measures (patientrelaterade utfallsmått)
PS	Performance status (funktionsstatus)
RCC	Regionalt cancercentrum
RICT	Reduced intensity conditioning transplantation
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SFH	Svensk Förening för Hematologi
SvFP	Svensk Förening för Patologi
SWOG	Southwest Oncology Group
t-AML	Behandlingsrelaterad AML (therapy related AML)
TBI	Total body irradiation (helkroppsbestrålning)
TKD	Tyrosinkinasdomän
TLS	Tumörlyssyndrom
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
VAF	Variant allele frequency
VZV	Varicella-zostervirus
wt	Wild type = vildtyp =omuterad

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Sammanfattning

Akut myeloisk leukemi (AML) är en cancersjukdom som utgår från benmärgens blodbildande celler. I Sverige insjuknar varje år cirka 350 vuxna personer i AML. Orsaken till sjukdomen är i de flesta fall okänd, men hos drygt en fjärdedel av patienterna utgår den från en kronisk benmärgsjukdom, vanligen myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller myeloproliferativ sjukdom (MPN), eller är relaterad till tidigare cytostatika- eller strålbehandling. Debutsymtomen vid AML varierar från vaga allmänsymtom med måttliga avvikelser i blodbilden till allmänpåverkan med allvarlig infektion, blödningsbenägenhet och gravt störd blodbild.

Obehandlad leder sjukdomen till döden inom några veckor eller månader. I populationsbaserade svenska material, där flertalet patienter fått kurativt syftande behandling, är 5-årsöverlevnaden 50–60 % hos patienter under 50 år, 20–40 % i åldern 50–70 år och mindre än 10 % hos dem som är äldre än 70 år vid diagnos.

Diagnostiken vid AML bygger på morfologisk, flödescytometrisk och genetisk undersökning av benmärgsprov. Kromosomanalys och riktade genetiska undersökningar av leukemicellerna ger även möjlighet till riskgruppering som i många fall är vägledande för valet av fortsatt behandling. Ny sekvenseringsteknik (”next generation sequencing”, NGS), som gör det möjligt att i en enda analys undersöka förekomsten av mutationer i en rad olika gener, har förbättrat diagnostiken och riskbedömningen. Därutöver har svaret på de inledande cytostatikabehandlingarna, inklusive påvisande av små mängder kvarvarande leukemiceller i blod eller benmärg (”measurable residual disease”, MRD), prognostisk betydelse.

De flesta AML-patienter upp till cirka 75 år med nyupptäckt AML bör erbjudas intensiv cytostatikabehandling i syfte att uppnå komplett remission (= normal blod- och benmärgsbild), vilket är ett första steg mot bot. I flertalet fall rekommenderar vi en kombination av ett antracyklin (daunorubicin) och cytarabin, vilket ger en remissionsfrekvens på 60–85 % (beroende på bl.a. ålder). Hos cirka 30 % av AML-patienterna har leukemicellerna en mutation i *FLT3*-genen, och till dessa bör ges läkemedlet midostaurin, en s.k. kinashämmare, i samband med cytostatikabehandlingarna. Hos de 7–8 % av patienterna som har s.k. CBF-AML ((kromosomavvikelse typ inv((16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22) eller t(8;21)(q22;q22)) bör man lägga till gemtuzumab ozogamicin (GO) i första induktionskuren.

Patienter som uppnår komplett remission bör få konsoliderande behandling med 1–3 cytostatikakurer och/eller allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (allo-hSCT) med i första hand en väl matchad besläktad eller obesläktad donator. Allo-hSCT är förstahandsalternativet för patienter under 65–70 år som har negativa prognosfaktorer (intermediär-/högriskgenetik eller trögt/dåligt svar på de inledande cytostatikakurerna) och inte har några andra svåra sjukdomar. I åldersgruppen 51–70 år bör allo-hSCT i regel ske med reducerad (mindre toxisk) konditionering (RICT).

Äldre patienter med AML, speciellt vid högriskgenetik, sekundär AML eller betydande samsjuklighet, bör i de flesta fall redan från början ges enbart icke-remissionssyftande behandling. Behandling med azacitidin, ett s.k. hypometylerande cytostatikum, är en något mer intensiv terapi än den med konventionella lågdoscytostatika, men ger samtidigt möjlighet till bättre

REMISSVERSION

sjukdomskontroll och i vissa fall förlängd överlevnad. Rent palliativ behandling vid AML innefattar, förutom basal symtomlindring och psykosociala stödinsatser, även transfusioner och infektionsbehandling. Palliativ behandling vid tillväxande (”proliferativ”) sjukdom innefattar vanligen bromsande behandling med låga doser cytostatika, t.ex. cytarabin, hydroxiurea eller tioguanin.

Patienter med akut promyelocytleukemi (APL), en ovanlig undergrupp av AML med särskilt hög risk för initiala blödningskomplikationer, behandlas enligt ett speciellt protokoll som inkluderar syntetiskt A-vitamin (ATRA) kombinerat med arseniktrioxid (ATO).

Remissionssyftande behandling med intensiv kombinationskemoteapi vid AML är förknippad med en 3–4 veckor lång period med kraftig benmärgshämning, vilken leder till infektionskänslighet, låga blodvärden och behov av blodtransfusioner. Patienten löper då en betydande risk för komplikationer, främst svåra infektioner. Behandlingen är således resurskrävande, och bör endast ges vid specialiserade enheter med kapacitet och vana att snabbt och adekvat hantera svåra komplikationer efter intensiv cytostatikabehandling.

Alla patienter bör, oavsett om behandlingsmålet är bot eller palliation, ha en kontaktsjuksköterska för att få kontinuitet och uppföljning av behandlingsplanen. Psykosocialt stöd till patienten och de närstående är mycket viktigt. Det team som ansvarar för vården bör ha väl upparbetade rutiner för kontakter med palliativ specialistkompetens.

Alla patienter med AML ska registreras i det nationella kvalitetsregistret för AML (AML-registret). De patienter som får palliativ vård i livets slutskede bör även registreras i Svenska palliativregistret.

Vårdgivarna bör säkerställa rutiner för att kunna inkludera patienter i kliniska studier där nya behandlingsalternativ värderas. Vi rekommenderar mycket starkt att leukemiceller från diagnosprover insamlas och fryses ned inom ramen för lokal eller regional biobank.

REMISSVERSION

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med AML som är 18 år eller äldre. Det gäller även för patienter med akut promyelocytleukemi (APL) och för dem med myelosarkom (”lokaliserad AML”).

AML som är associerad med Downs syndrom bör handläggas enligt barnprotokoll (www.nopho.org).

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2021-XX-XX. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2014-05-27	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2016-09-13	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-11-21	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-04-29	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-06-05	Version 4.1. Korrekturfel i avsnitt 7.7 rättat och figur 8 i avsnitt 9.2 uppdaterad
2020-10-22	Version 5.0. fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

I Sverige insjuknar varje år cirka 350 vuxna personer (18 år och äldre) med AML. Patienterna utreds och behandlas på ett 30-tal olika kliniker [1]. Detta vårdprogram syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av vuxna patienter med AML oavsett ålder, inklusive principer för handläggning av återfall. Vi har avstått från att närmare diskutera mer experimentella behandlingar, se översikter [2, 3]. Vad gäller de nyare läkemedel som är godkända av FDA eller Europeiska Läkemedelsmyndigheter, och i några fall *de facto* redan har använts i utvalda fall, kan vi i väntan på NT-rådets värdering av kostnadseffektivitet inte ge några rekommendationer.

Målgruppen för vårdprogrammet är de läkare (hematologer, internmedicinare och palliativmedicinare), sjuksköterskor och paramedicinare som behandlar och vårdar AML-patienter i olika skeden av sjukdomen, samt de hematopatologer och kliniska genetiker som är involverade i diagnostiken av AML. Den inledande sammanfattningen är dock skriven på ett

REMISSVERSION

sådant sätt att den lätt ska kunna förstås såväl av intresserade patienter som av beslutsfattare inom den hematologiska cancervården. Vårdprogrammet finns tillgängligt via RCC:s hemsida: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/

Våra rekommendationer bygger främst på kunskaper och erfarenheter från internationella kliniska studier och utfallet av tidigare svenska AML-vårdprogram samt på data från det svenska AML-registret [4-7]. Vi har, i synnerhet när det gäller diagnostik och riskgruppering, eftersträvat samstämmighet med de internationella riktlinjer som publicerades 2017 av European Leukemia Net (ELN) [8].

Vår kunskap om AML är i många stycken ofullständig och prognosen fortfarande allvarlig [9]. Vi vill därför starkt poängtera vikten av att AML-patienter, där så är möjligt, erbjuds att delta i kontrollerade kliniska studier där nya behandlingsalternativ utvärderas. Uppdaterad information om pågående AML-studier finns på RCC:s nationella hemsida för pågående studier inom cancerområdet (www.cancercentrum.se/cancerstudier).

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Det första svenska nationella vårdprogrammet för vuxen-AML publicerades i oktober 2005 och uppdaterades första gången i november 2007, därefter i januari 2010 och i maj 2012. Det första AML-vårdprogrammet som utarbetats enligt mall och process anvisad av RCC publicerades i maj 2014, uppdaterades i september 2016, november 2018, april 2019 och senast oktober 2020.

I denna mindre uppdatering av vårdprogrammet har vi gjort följande förändringar:

- Tillägg av rekommendationen att överväga behandling med FLT3-hämmaren gilteritinib (Xospata®) som monoterapi till de patienter med FLT3-positiv AML som är refraktära eller fått återfall efter standardbehandling. Detta gäller främst patienter där konsoliderande behandling med allo-SCT planeras.

- Patienter med misstänkt APL och LPK >5 ska förutom ATRA (Vesanoid) omedelbart starta hydroxyurea (HU), dvs redan innan molekylärgenetisk diagnos är fastställd.

- Behandlingsschemat vid högrisk-APL har modifierats något i syfte att minska toxicitet. Förbehandling med ATRA (Vesanoid) och idarubicin bör ges innan det att kombinationsbehandling ATO+ATRA startas.

Utöver ovanstående har en del mindre förtydliganden och språkliga förbättringar gjorts. Observera att separat dokument om tillfälliga avsteg från behandlingsrekommendationer med anledning av COVID-19-pandemin finns på https://cancercentrum.se/samverkan/covid-19/avvikelser-i-behandlingsrekommendationer/

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För akut myeloisk leukemi finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2018.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

REMISSVERSION

Det standardiserade vårdförloppet är delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från Kunskapsbanken på RCC:s webbplats (https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/).

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.5 Evidensgradering

De viktigaste behandlingsrekommendationerna i detta dokument har evidensgraderats. Detta gäller även i de fall där det vetenskapliga underlaget är svagt, men där det icke desto mindre är viktigt att komma med en rekommendation.

Ett flertal klassifikationer för evidensgradering används i dag för utvärdering av insatser i vården. Vi har valt att använda SBU:s modifierade version av GRADE-systemet [10] vilken kan laddas ner via denna länk: http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf.

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++).
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++).
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

REMISSVERSION

- Begränsat vetenskapligt underlag (++).
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+).
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Vissa rekommendationer måste dock ges utan tydligt vetenskapligt underlag då det saknas studier som direkt tar upp frågeställningen. Vi har då utgått från indirekta resultat i publicerade studier och från vår samlade erfarenhet.

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Vårt mål är att vårdprogrammet ska bidra till internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med AML. Vidare syftar det till att införliva nya, förbättrade rutiner och behandlingar i vården av AML-patienter och därmed successivt förbättra behandlingsresultat, överlevnad och livskvalitet.

Det nationella kvalitetsregistret för AML (AML-registret) ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat (t.ex. induktionsmortalitet, remissionsfrekvens, remissionsduration och överlevnad) som följsamhet till detta vårdprogram. Se även kapitel 23 Kvalitetsregister och 24 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

REMISSVERSION

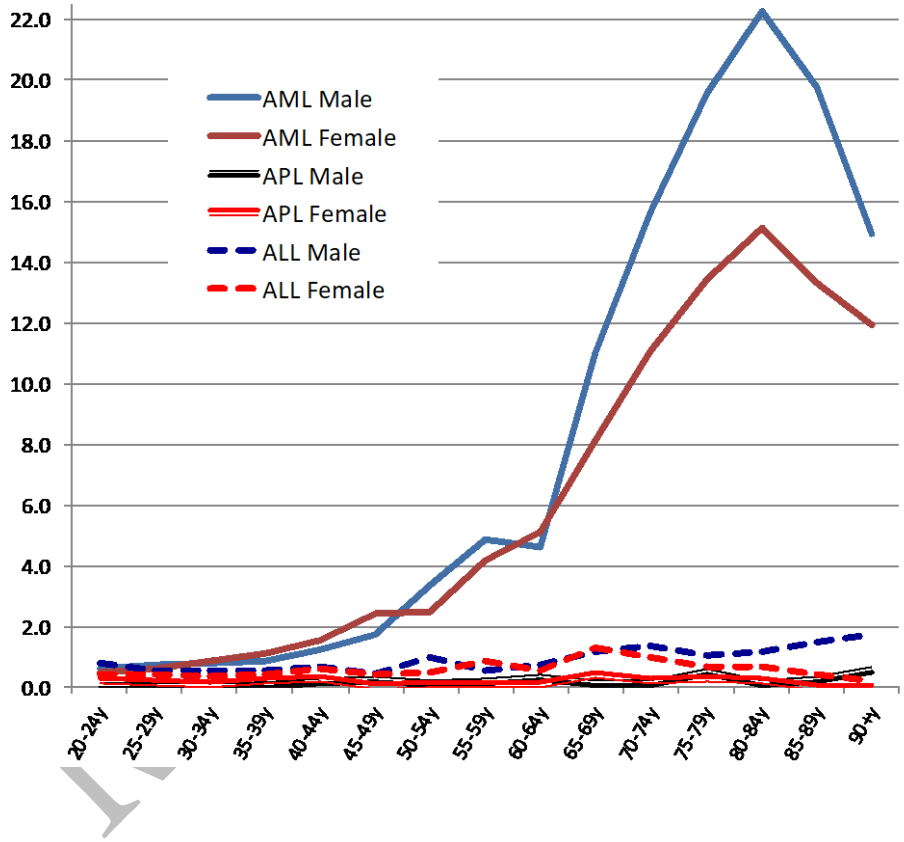
KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

I Sverige diagnostiseras varje år cirka 350 vuxna personer med AML, vilket motsvarar en incidens av 3–4 fall per 100 000 invånare och år. AML förekommer i alla åldrar, men incidensen ökar med stigande ålder och medianåldern vid diagnos är 71 år [7]. Vad gäller APL är medianåldern 58 år. Prevalensen AML i Sverige har beräknats till 13,7 per 100 000 invånare [11]. I högre ålder löper män större risk än kvinnor att drabbas av AML [4] (figur 1).

Figur 1. Incidens per 100 000 invånare och år efter ålder, kön och typ av akut leukemi (AML utom APL, APL och ALL). Från Svenska nationella akutleukemiregistret 1997–2006.



4.2 Naturalhistoria och etiologi

Sjukdomen har obehandlad ofta ett snabbt förlopp och intensiv cytostatikabehandling är en förutsättning för överlevnad på sikt. En obehandlad patient avlider ofta inom några veckor till månader, men ett långsammare förlopp med mindre proliferativ sjukdom ses ibland.

Etiologin är i de flesta fall okänd, men hos cirka var fjärde patient har AML föregåtts av en annan hematologisk sjukdom, vanligen MDS eller MPN [12, 13]. Andra kända riskfaktorer är tidigare

behandling med cytostatika, särskilt alkylerare och topoisomeras II-hämmare, exponering för höga doser joniserande stålning eller för bensen samt behandling med vissa radioaktiva isotoper (t.ex. P^{32}) [14].

Utvecklingen av molekylära tekniker har medfört att vi nu har god kunskap om återkommande mutationer i leukemicellerna, varav vissa driver sjukdomsutvecklingen (”driver mutations”) [15]. Mutationerna kan indelas i ett antal undergrupper baserade på vilken typ av gen som påverkas [16-18]. Exempel på sådana undergrupper är fusioner med, eller mutationer av, gener som kodar för transkriptionsfaktorer, nukleofosmingenen (*NPM1*) och gener som reglerar DNA-metylering, aktivering av signalvägar respektive kromatinstruktur, se figur i Bilaga IV Genetiska avvikelser vid AML[8] . Även epigenetiska förändringar spelar stor roll vid uppkomst och utveckling av AML [19].

REMISSVERSION

KAPITEL 5
Ärftlighet

AML kan förekomma inom ramen för medfödda tillstånd vilka predisponerar för utveckling av myeloid malignitet [20]. I ovanliga fall ses en ansamling av sjukdomen i vissa familjer [21].

5.1 Handläggning vid misstanke på ärftlig predisposition

Rekommendation

- Patienter med misstanke om ärftlig form av leukemi bör diskuteras med och vid behov remitteras till en klinisk genetisk verksamhet för ytterligare utredning samt ev. genetisk vägledning (+). Det är viktigt att patienten är fullt införstådd med utredningens syfte. Den kliniska handläggningen bör ske i samråd med hematologisk expertis som är förtrogen med handläggning av ärftliga former av leukemi.

Ärftliga former av myeloida maligniter har tidigare ansetts vara sällsynta, men under senare år har allt fler former beskrivits, framför allt hos yngre patienter [21] [22]. Som framgår av den nya WHO-klassifikationen för myeloiska maligniteter, och de senaste rekommendationerna från ELN, kan AML förekomma inom ramen för medfödda tillstånd som predisponerar för utveckling av myeloid malignitet [8]. I sådana fall kan AML uppträda antingen med eller utan tidigare cytopenier alternativt vara en manifestation av ett syndrom där flera organ kan drabbas, t.ex. Fanconis syndrom, *GATA2*-relaterade sjukdomar eller telomerassjukdom [23]. Tabellen i Bilaga VI Hereditära myeloiska malignitetervisar de gener som mest frekvent är kopplade till ärftliga former av AML eller annan myeloid malignitet samt motsvarande syndrom eller sjukdomsbild.

Vissa av dessa mutationer har nedsatt penetrans. Medfödda mutationer kan också uppkomma *de novo*, d.v.s. under embryots utveckling. Frånvaro av positiv familjeanamnes utesluter alltså inte att patientens AML är led i ett syndrom med genetisk predisposition för myeloida maligniteter [24].

Av flera skäl är det viktigt att identifiera patienter med ärftlig form av AML. Dessa patienter bör i regel genomgå allo-SCT (undantag: ärftlig *CEBPalfa*-mutation) som ett led i primärbehandlingen. Påvisandet av ärftlig predisposition är särskilt viktigt vid valet av donator inför allo-SCT, eftersom man måste utesluta att donatorn bär på anlaget alternativt välja en obesläktad registergivare. Patienter med vissa syndrom (t.ex. Fanconis och telomerassjukdom) förknippade med ökad känslighet för cytostatika, bör ges mildare konditionering vid allo-hSCT. Därutöver kan kunskapen om viss ärftlig predisposition vara viktig för patientens släkt.

Utredning avseende ärftliga former av AML bör *övervägas* hos:

1) en patient med AML (den s.k. probanden) med tecken/symptom indikativa för ett ärftligt tillstånd som predisponerar för myeloid neoplams (se Bilaga VI Hereditära myeloiska maligniteter)

2) en patient med AML som har positiv familjeanamnes definierat som:

REMISSVERSION

- två nära släktingar (första generationens släkting = FGS*, eller andra generationens släkting = AGS**) har AML/MDS eller trombocytopeni (inklusive probanden), varav en är yngre än 50 år vid diagnos
- en FGS eller AGS till probanden har symtom som tyder på ett tillstånd som predisponerar för hematologiska maligneteter. Detta gäller främst ”bone marrow failure syndromes” (BMFS) och *GATA2*-relaterade sjukdomar (Bilaga VI Hereditära myeloiska maligniteter).
- två FGS eller AGS till probanden har invasiv cancer, varav en är yngre än 50 år vid diagnos
- tre eller flera släktingar (inklusive probanden) har AML/MDS eller trombocytopeni oberoende av ålder.

3) en patient med AML där misstänkta germlinemutationer upptäckts under utredning för somatiska varianter. Det gäller främst sådana mutationer i *RUNX1-*, *GATA2-*, *ETV6-* och *CEBPA*-generna som är nästan heterozygota (40–60 % variantallelfrekvens, VAF) eller homozygota (90–99 % VAF).

4) en patient med AML med avvikelse i kromosom 7 ((monosomi 7/del7(q)/der(7)), som är yngre än 50 år vid diagnos.

Utredning av AML-patienter som uppfyller de ovan nämnda kriterierna bör diskuteras med klinisk genetisk expertis. Man kan även överväga att erbjuda patienten inklusion i pågående svensk studie där värdet av utvidgad genetisk diagnostik av misstänkt ärftlig predisposition vid myeloida maligniteter undersöks (”Kartläggning av hematologiska maligniteter hos patienter med möjlig ärftlig predisposition”; huvudprövare Panagiotis Baliakas).
Det är viktigt att patienten själv är införstådd med utredningens syfte. I de fall utredningen även leder till att en släktundersökning initieras bör sådan ske via en klinisk genetisk avdelning.

Svenska AML-gruppen har i samarbete med Svenska MDS-gruppen och kliniska genetiker skapat en nationell, regelbundet återkommande, telemedicinsk MDK där man kan diskutera utredning (typ av analys, provmaterial och ev. familjeutredning) och behandling av patienter som har AML eller MDS med misstänkt ärftlig predisposition.

Mer utförligt om utredning av ärftlig predispostion vid AML (och MDS) – se även nyligen publicerade nordiska guidelines [25].

*FGS: förstagradssläkting (helsyskon, föräldrar, barn)

**AGS: andragradssläkting (barnbarn, far- och morföräldrar, fastrar och farbröder, mostrar och morbröder)

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

6.1 Symtom och kliniska fynd

Symtomen vid AML uppkommer vanligen under en kort tidsperiod om dagar till veckor, men vissa patienter kan ha en sjukhistoria på några månader.

Vanliga debutsymtom hos patienter med AML är

- trötthet
- sjukdomskänsla
- nattsvettningar
- låggradig feber
- blåmärken/blödningstendens
- värk och ömhet i skelettet (p.g.a. den expanderande benmärgen)
- infektioner, återkommande eller långvariga.

De leukemiska cellerna infiltrerar benmärgen och begränsar de normala cellernas utmognad. Detta leder till anemi, granulocytopeni och trombocytopeni. Många patienter har leukocytos med en hög andel blaster i perifert blod, medan andra har ett normalt eller lågt antal vita blodkroppar, dock oftast med avvikande differentialräkning. Vid trombocytopeni ses ökad blödnings-benägenhet, främst slemhinneblödningar. I mer sällsynta fall kan trombocytvärdet vara normalt eller t.o.m. förhöjt. Ibland förekommer även störningar i blodets koagulationsförmåga. Symtom från munhålan i form av tandköttsblödningar är relativt vanligt och en del patienter får gingival hyperplasi.

6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

När det finns välgrundad misstanke om AML ska patienten utredas enligt det standardiserade vårdförloppet för AML, i vilket bl.a. anges att 6 dagar är önskvärd maximal ledtid från välgrundad misstanke till start av AML-behandling (undantag: AML som utvecklas från känd MDS eller MPN). I de fall genetiska analyser är avgörande för om man ska ge kurativ alternativt mer palliativt inriktad behandling kan det vara motiverat att invänta svar på dessa undersökningar.

För att beräkna ledtider bör patientens första vårdkontakt för AML-relaterade besvär dokumenteras i journalen och i AML-registret. Fråga patienten eller kontrollera uppgiften i remissen alternativt primärvårdsjournalen.

REMISSVERSION

6.3 Tidig diagnostik

Rekommendationer för att i ett tidigare skede fånga upp patienter med AML (se även det standardiserade vårdförloppet för AML):

- Kontroll av blodstatus, eventuellt även differentialräkning (”B-celler”), bör utföras när en person söker för trötthet, allmänsymtom och/eller blödningssymtom utan uppenbar orsak.
- Vid anemiutredning bör även leukocyter, inklusive B-celler, och trombocyter analyseras för att fånga upp en eventuell sjukdom i benmärgen.
- För patienter med känd MDS eller MPN bör man regelbundet kontrollera blodstatus. Vid oförklarad förändring av blodstatus bör man även låta göra differentialräkning (”B-celler”) och/eller mikroskopisk undersökning av perifert blod.

Tidig diagnostik av AML är i regel lätt hos patienter med högproliferativ sjukdom, men svårare hos dem som har lågproliferativ leukemi med smygande debut.

REMISSVERSION

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Översikt

För att ställa AML-diagnos krävs i princip att minst 20 % av de kärnförande cellerna i benmärgsprov eller blodutstryk utgörs av blaster med myeloisk eller monocytär fenotyp. Om det finns en säkerställd cytogenetisk avvikelse av typen t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) eller t(15;17)(q24;q21) kan diagnosen AML dock ställas oberoende av blastandel [8].

Utredningen vid misstänkt eller bekräftad AML syftar även till att kategorisera sjukdomen genetiskt, vilket har stor betydelse för prognosen och den fortsatta behandlingen. Det kompletta provtagnings- och utredningsprogrammet nedan bör följas när det gäller patienter för vilka vårdplanen innebär behandling syftande till långvarig remission med eller utan överväganden om allo-hSCT. Kromosomanalys och molekylärgenetiska analyser ger ofta värdefull information vid behandlingsbeslut även hos de äldre patienter där man tvekar mellan remissionssyftande och mer palliativt inriktad behandling [26].

7.2 Benmärgsprov – rekommenderade analyser

Rekommendationer

- Om utbytet vid aspirationen verkar vara otillräckligt rekommenderas biopsi. Biopsi bör även göras vid misstanke om megakaryoblastleukemi och vid AML som är sekundär till föregående MPN.
- Vid diagnos bör man göra både cytogenetisk analys (kromosomanalys) och NGS-baserad myeloisk genpanelanalys på alla patienter, förutom vid planerad palliativ behandling.
- I det fall klinik eller morfologi ger anledning att misstänka APL bör benmärgsaspirat skickas för akut diagnostik (FISH och/eller PCR) m a p förekomst av fusionsgenen *PML-RARA*
- Vid diagnos bör man hos patienter där remissionsinducerande behandling planeras även skicka benmärgsaspirat för snabbdiagnostik (FISH eller PCR) m a p inv((16)(p13q22)/ eller t(8;21)(q22;q22)) i syfte att identifiera de patienter där gemtuzumab ozagamicin är indicerat
- Vid återfall beror valet av undersökningar på ursprunglig genetisk avvikelse och aktuell behandlingsambition, och det bör bedömas individuellt.

Försäkra dig om att benmärgsutstryk och snittpreparat är av god kvalitet, se Bilaga II Provtagningsanvisning för benmärg och blod. Anvisningarna finns även på Svensk Förening för Patologis hemsida (http://www.svfp.se/kvastdokument). Det kan behövas flera separata aspirationer (genom samma hudinstick) för att få tillräckligt med bra material. Vid prov för MRD-analys bör den första portionen av aspiratet användas till flödescytometrisk analys för att undvika störande blodtillblandning. Provtagningsanvisningar och logistiska rutiner bör vara lokala eftersom det inom och mellan regionerna varierar vilket laboratorium som gör vad.

REMISSVERSION

Analystyp	Syfte och genomförande
Mikroskopi	MGG-färgning och ev. cytokemiska färgningar. För detaljer, se KVAST-gruppens rekommendationer (se Bilaga II Provtagningsanvisning för benmärg och blod eller www.svfp.se).
Immunfenotypning	Bör göras för att säkerställa och precisera AML-diagnosen och är nödvändig för att skapa en profil som kan användas för MRD-analys för behandlingsrespons. Det sistnämnda kräver analys med MRD-panel redan vid diagnos, vilket kan utföras på laboratorier som gör MRD-analys med 8–10-färgsflödescytometri (se avsnitt 9.6 MRD analyserad med molekylärgenetisk metod). För detaljer, inklusive panel för flödescytometri vid AML, se anvisningar från KVAST (www.svfp.se) och ELN [27]
Cytogenetisk analys (kromosomanalys)	Numeriska och strukturella kromosomavvikelser bör bestämmas i minst 20 celler i metafas, och så många som möjligt av dessa ska karyotyperas. Analyssvar bör fås inom 10 dagar. Vid otillräcklig metafaskvalitet kan kompettering med FISH eller riktad molekylärgenetisk analys behöva utföras (se nedan).
FISH	FISH för t(15;17)(q24;q21) och RT-PCR för *PML-RARA* bör utföras akut vid misstanke om APL. Enbart RT-PCR-analys räcker förutsatt att laboratoriet kan göra denna undersökning akut. Enbart FISH kan i enstaka fall ge ett falskt negativt resultat. Snabbt svar på FISH-analys för inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), *CBFB-MYH11* och t(8;21)(q22;q22), *RUNX1-RUNX1T1* och *KMT2A*-rearrangemang (tidigare kallat *MLL*) kan ha kliniskt värde. Förstnämnda två analyser identiferar även de två subgrupper av AML som bör få GO i tillägg till kombinationskemoterapi. Även i andra fall av AML kan FISH vara av värde för att påvisa eller närmare karaktärisera avvikelser av prognostisk betydelse, speciellt om karyotyperingen är av låg kvalitet eller av andra skäl svårtolkad.
Molekylärgenetik	Vid diagnos utförs NGS-analys av en panel gener som återkommande är muterade vid AML och andra myeloiska maligniteter. Analyssvar bör fås inom 21 kalenderdagar. Vid behov av snabbt analyssvar kan NGS-analysen behöva kompletteras med riktade molekylära analyser enligt nedan. Vid APL-misstanke utförs alltid RT-PCR för *PML-RARA* med kartläggning av brottpunkter i syfte att senare kunna följa MRD. Svar på om det finns en *FLT3*-mutation eller inte bör vara tillgängligt inom 3-7 dagar i de fall man har avsikt att behandla med *FLT3*-hämmare (midostaurinbehandling börjar dag 8). Kunskap om *FLT3*-mutation/wild type ratio kan ha ett prognostiskt värde hos AML-patienter som är *FLT3*-ITD-muterade. Analysen kan beställas i efterhand. För att möjliggöra en molekylär MRD-analys är det viktigt att det finns prov som medger detta. Analys av det diagnostiska provet kan göras i efterhand, förutsatt att prov för DNA- och RNA-analys har tagits och provmaterial sparats.
Biobank	Vitalfrysning av leukemiceller till lokal eller regional biobank rekommenderas mycket starkt. Se lokala/regionala provtagningsanvisningar.

ÖVERSIKTSVERSION

Vid dåligt utbyte av benmärg, s.k. ”dry tap”, och samtidig blastförekomst i blod, kan immunfenotypning och genetiska analyser utföras på blodprov (se avsnitt 7.3 Blodprov – rekommenderade analyser). I annat fall görs såväl immunfenotypning som kromosomanalys och molekylärgenetiska undersökningar på celler från en mosad biopsi (Bilaga II Provtagningsanvisning för benmärg och blod).

7.3 Blodprov – rekommenderade analyser

Analystyp	Syfte och genomförande
Leukemiceller	I de fall man fått otillräckligt utbyte vid benmärgsaspiration (t.ex. ”dry tap”) rekommenderar vi, förutsatt blastförekomst i blod, att man på perifert blod gör immunfenotypning, cytogenetiska och molekylärgenetiska analyser och vitalfrysning av celler till biobank.
Hematologi	Blodutstryk för MGG-färgning och mikroskopi (skickas med benmärgsprovet). Hb, LPK, TPK och B-celler.
Kem-lab	Leverstatus, LD, albumin, kreatinin, Na, K, Ca, fosfat, urat, glukos, CRP, PK/INR, APTT, fibrinogen och D-dimer.
Serologi	Serologi för CMV, HSV/VZV, hepatit B, hepatit C samt HIV.
Blodcentral	Blodgruppering.
HLA-typning	I de fall allo-SCT kan bli aktuell rekommenderas HLA-typning av patienten vid diagnos, alternativt infrysning av DNA från blod vid diagnos för senare typning. Typning av syskon, utvidgad familjeutredning och sökning av obesläktad givare bör i regel göras först när patienten uppnått remission. Undantag är patienter med högrisk-AML för vilka det kan finnas skäl att HLA-typa syskon och/eller söka efter en obesläktad givare redan innan patienten uppnått remission. Detta gäller även de patienter som kan vara aktuella för den s.k. haplo-studien vilken startar vid svenska centra under 2021.

7.4 Next generation sequencing (NGS)

Påvisandet av enskilda mutationer, kombinationer av mutationer och deras andel av cellpopulationen, har stor betydelse för prognosbedömning vid AML [18]. Den nya generationens sekvenseringsteknik (NGS) gör det möjligt att undersöka förekomsten av varianter (mutationer) i ett flertal gener med s.k. genpaneler där 5–100 gener vanligen undersöks, i samtliga kodande gener (whole exome sequencing, WES) eller i hela genomet (whole genome sequencing, WGS), se figur i Bilaga IV Genetiska avvikelser vid AML[8]. I dag (april 2021) är praxis vid de flesta svenska kliniskt genetiska laboratorier att använda en genpanel som består av 50–200 olika gener, men i takt med att kunskapsläget om den kliniska betydelsen av olika varianter utvecklas kommer innehållet i genpanelerna att förändras. Om man misstänker ärftlig predisposition kan laboratoriet tillfrågas om att särskilt undersöka förekomsten av en viss genvariant (se Bilaga VI Hereditära myeloiska maligniteter).

Förutom att ange vilka varianter som påträffas vid en genpanelanalys anger laboratoriet i sitt svar vanligen även VAF-värdet (variant allele frequency). VAF-värdet beskriver i hur stor andel av läsningarna vid sekvensering som man finner en variant. Medfödda varianter finns i regel i 100 %

REMISSVERSION

av cellerna, vilket resulterar i en VAF motsvarande 50 % när varianten finns på en av två alleler (heterozygot variant) och 100 % när varianten finns på båda allelerna (homozygot variant). Somatiska varianter är förvärvade och deras allelfrekvens avspeglar tumörhalten i provet, så den är därför oftast under 50 %. Enligt internationella riktlinjer används vanligen ett VAF-värde motsvarande 5–10 % som en gräns för att med säkerhet rapportera fyndet eftersom NGS-tekniken kan ge falskt positiva värden p.g.a. sekvenseringsfel. VAF-värdet kan dock inte ensamt avgöra om en variant är medfödd eller förvärvad. VAF-värdet för enskilda varianter (t.ex. *FLT3*-ITD) kan också vara missvisande eftersom tekniska svårigheter kan göra det svårt att korrekt ange värdet.

7.5 Konstitutionellt DNA

Rekommendation

- Varje laboratorium bör ha en policy för hur man testar om en patogen variant är medfödd eller somatisk. Analys av konstitutionellt DNA bör utföras efter patientens medgivande och begäran från behandlande läkare.

Vid tolkning av NGS-analys som är utförd på tumörcellsprov måste laboratoriet ta hänsyn till att en patogen variant kan vara medfödd [28]. Detta är särskilt viktigt i de fall där det finns misstanke om ärftlig predisposition (se avsnitt 5.1 Handläggningvid misstanke på ärftlig predisposition). Om man misstänker en ärftlig variant bör man analysera konstitutionellt DNA genom prov från hud (hudbiopsi kan tas i samband med benmärgsbiopsi) med efterföljande fibroblastodling eller munslemhinnan (”buccal swab”). Annan vävnad såsom hår eller nagel kan också användas, alternativt kan man analysera isolerade T-celler från blod. Provtagningsinstruktioner finns tillgängliga vid de laboratorier som utför klinisk genetisk diagnostik – samråd gärna med aktuellt laboratorium!

7.6 Övrig utredning

7.6.1 Lumbalpunktion

Lumbalpunktion ingår inte som rutinundersökning men bör utföras vid klinisk misstanke om CNS-leukemi (leukemi i centrala nervsystemet). Vid trombocytopeni bör patienten få en trombocyttranfusion före ingreppet så att TPK ligger över 40 x 10^9/L. Om patienten har en koagulationsrubbning bör detta tas hänsyn till. Likvorprovet ska skickas för cellräkning, cytologi och immunfenotypning eftersom enbart immunfenotypning kan ge svårvärderade resultat. Vid ingreppet bör man ge metotrexat 10 mg/m^2 (max 15 mg) intratekalt.

7.6.2 Radiologi

Lungröntgen bör utföras. Hos patienter utan lungsymtom kan lungröntgen vänta till efter inläggning av en central infart.

7.6.3 Tandläkarbedömning

Tandläkarbedömningen bör utföras tidigt, om möjligt före behandlingsstarten. Tandingrepp i nära anslutning till induktionsbehandlingen leder till en mycket stor infektionsrisk och man bör

REMISSVERSION

därför vänta med detta till den första neutropenifasen är över. Det är viktigt med dialog mellan tandläkare och hematolog om vad som behöver åtgärdas och när detta ska ske.

7.7 Värdera funktionsstatus och samsjuklighet

Vid diagnos och inför behandlingsbeslut bör man värdera samsjuklighet (komorbiditet) inklusive eventuellt nedsatta organfunktioner, och funktionsstatus enligt ECOG/WHO (Bilaga I Funktionsstatus enligt WHO). Detta ska dokumenteras i såväl journalen som AML-registret (se även 9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer).

7.8 Ta ställning till om inklusion i studie är möjlig

Rekommendation

- Före beslut om initial behandling: Kontakta gärna ansvarig för respektive studie alternativt din regionrepresentant i Svenska AML-gruppen för att diskutera om patienten kan ingå i en behandlingsstudie! Förteckning över aktuella studier finns på https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige.

7.9 Diagnosbesked

7.9.1 Information om diagnos

Vid konstaterad AML ska läkaren ge patienten information om sjukdomen, förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv för behandlingen. Vid diagnosbeskedet bör om möjligt även en närstående och kontaktsjuksköterska närvara. Läkaren eller kontaktsjuksköterskan bör följa upp patienten efter diagnossamtalet för att se om han eller hon behöver ytterligare information eller stöd.

Detta är några viktiga punkter för informationssamtalet eller -samtalen:

- Komplettera med skriftlig information.
- Diskutera gärna ungefärlig total sjukskrivningstid vid något av de första patientsamtalen (”hur länge blir jag borta från jobbet”?).
- Informera även om psykologiska bieffekter, emotionella reaktioner och stresshantering.

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående. Vilken typ av psykosocialt stöd som behöver ges ska värderas och bedömas individuellt av det behandlande teamet. Läkare och sjuksköterska eller kontaktsjuksköterska ska kunna ge basalt psykosocialt stöd. Insatser utöver detta kan behöva ges av en kurator. Alla patienter bör få information om vad kuratorn kan hjälpa till med och hur de kan kontakta kuratorn. Även närstående kan hamna i en krissituation och behöva stödsamtal tillsammans med patienten eller enskilt. Att stödja de närstående innebär att indirekt stödja patienten.

Mer information finns i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering,

Informera gärna om Blodcancerförbundet och dess lokalförening som ofta kan erbjuda en stödperson både för patienten och för de närstående.

REMISSVERSION

7.9.2 Barn som närstående

Barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har rätt till och ska erbjudas stöd och information från sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har barn som närstående. Barns delaktighet och kunskap under sjukdomstiden är viktig, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationssamtal och besök på den berörda vårdavdelningen eller mottagningen. Vårdnadshavaren eller vårdnadshavarna bör erbjudas och rekommenderas samtal med kuratorn, som efter en individuell bedömning förmedlar kontakt med skola, socialtjänst m.m. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (5 kap 7 §).

7.9.3 Existensiella frågor

Att få en cancerdiagnos väcker för de allra flesta många existentiella frågor. Det är viktigt att det finns utrymme att prata om dessa. Det är också viktigt att denna dialog i samråd med patienten dokumenteras i patientjournalen, så att det i ett senare skede är enkelt att se eventuella önskemål från henne eller honom. Förutom teamet kan patienten också kontakta sjukhuskyrkan eller företrädare för andra samfund. Sjukhuskyrkan kan vid behov etablera kontakt med företrädare för andra samfund och religioner än Svenska kyrkan. Utanför sjukhuset kan patienten få stöd av patientföreningar (Blodcancerförbundet har stödverksamhet) och andra ideella organisationer.

REMISSVERSION

KAPITEL 8

Klassificering och remissionskriterier

8.1 Klassificering enligt WHO 2016

AML klassificeras enligt WHO [29], för mer detaljer se Bilaga III Klassifikation av AML enligt WHO. Klassifikationen bygger på cytogenetiska och molekylärgenetiska fynd, ev. tidigare cytotoxisk behandling och/eller tidigare hematologisk sjukdom samt förekomst av dysplasi inom hematopoesen. De fall som inte uppfyller kriterierna enligt WHOs kategorier klassas utifrån differentiering och utmognad enligt den tidigare s.k. FAB-klassifikationen. Exakt diagnostik och klassifikation kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbetet mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter, främst hematopatologi och klinisk genetik.

WHO-klassifikationen för hematologiska maligniteter uppdaterades 2008 [30]. En något reviderad klassifikation av myeloida maligniteter publicerades i kortversion april 2016, och i den framgår även förändringarna jämfört med 2008 års WHO-klassifikation [29].

Några nyheter i WHO 2016:

- Det finns nu en provisorisk kategori av AML med *BCR-ABL1* för att uppmärksamma de sällsynta *de novo*-AML-fall vilka kan ha nytta av TKI-behandling [31, 32]. Utan adekvat klinisk information är det svårt att se diagnostiska skillnader mellan *de novo*-AML med *BCR-ABL1* och blasttransformation av KML, men denna ”provisoriska entitet” är ändå en viktig behandlingsstyrande kategori.
- Det finns en provisorisk kategori av AML med muterad *RUNX1* för fall av *de novo*-AML med *RUNX1*-mutation som inte är associerad med MDS-relaterade cytogenetiska avvikelser. Den representerar en biologiskt distinkt grupp med sannolikt sämre prognos än flertalet andra AML-typer [33].
- I den nya klassifikationen räknas myeloblaster alltid som andelen av totala antalet benmärgsceller. Subkategorin ”akut erytroid leukemi, erytroid/myeloid typ” (tidigare definierad som fall med ≥ 50 % benmärgens (BM) erytroida prekursorer och ≥ 20 % myeloblaster bland icke-erytroida celler) är borttagen från AML-kategorin. Flertalet av dessa fall uppfyller kriterierna for AML med MDS-relaterade förändringar och hör därför hemma inom denna grupp. För detaljer om klassifikation (subklassifikation) av fall med ≥ 50 % erytroblaster, se tabell 16 i Arbers publikation [29].

8.2 Kriterier för komplett remission (CR)

För att bedöma om komplett remission föreligger ska benmärgsundersökning utföras efter det att blodvärdena regenererat, i regel cirka dag 25. Även om patienten inte har normaliserade blodvärden rekommenderas att en benmärgsundersökning görs senast cirka dag 28 med

REMISSVERSION

frågeställningen ”fortsatt benmärgshypoplasi eller kvarvarande leukemi?”. Vid långsam återhämtning av perifera blodvärden bör man även tänka på den ovanliga möjligheten att det kan röra sig om sekundär hemofagocyterande lymfohistiocytos [34].

Följande CR-definition rekommenderas av såväl ELN som företrädare för stora de AML-studiegrupperna [35].

Komplett remission (CR) innebär

- < 5 % blaster utan krav på cellhalt i benmärgen (räknat på minst 200 kärnförande celler), förekomst av regenererande poeser, inga Auer-stavar
- frånvaro av extramedullär leukemi, inga perifera blaster
- B-neutrofiler > 1 x 10^9/L
- TPK > 100 x 10^9/L
- inget fortsatt behov av erytrocyttransfusioner

Det finns inget krav på att dessa förhållanden ska ha varat i en viss tid.

Definitionen bör även tillämpas i detta vårdprogram som registerparameter för CR. Det kommer dock att finnas fall där konsolidering ges till patienter för vilka benmärgsprovet visat morfologisk remission men där det i blodet finns en kvarstående cytopeni (neutrofila granulocyter eller trombocyter i stigande men ännu inte nått normala nivåer). Datum för denna benmärgsundersökning ska i dessa fall anges som ”datum för CR”.

Begreppen ”CR with incomplete recovery” (CRi) och ”partiell remission” (PR) används främst i samband med kliniska studier [8].

Det finns även ett nytt begrepp: ”CR without minimal residual disease” (CR MRD-)” vilket definieras som CR utan påvisbar leukemispecifik molekylärgenetisk eller flödescytometrisk markör. CR MRD- används främst i samband med kliniska studier. Sensitiviteten varierar beroende på metod, varför man måste ange vilket test man använt och dess sensitivitet.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Riskgruppering och indikationer för ALLO-SCT i CR-1

9.1 Indelningens syfte

Indelningen av AML i riskgrupper syftar i första hand till att identifiera grupper som skiljer sig åt beträffande chansen att uppnå komplett remission (CR) och risken för återfall efter standardbehandling.

Cytogenetiska fynd kan även vara vägledande, exempelvis vid beslut om att välja primär palliation hos äldre patient eller att avstå från ytterligare remissionssyftande cytostatikabehandling hos en äldre patient som inte svarat på första kuren. Se även avsnitt 11.4 Primärbehandling av äldre patienter med AML – speciella överväganden [16].

9.2 Cytogenetiska och molekylärgenetiska fynd

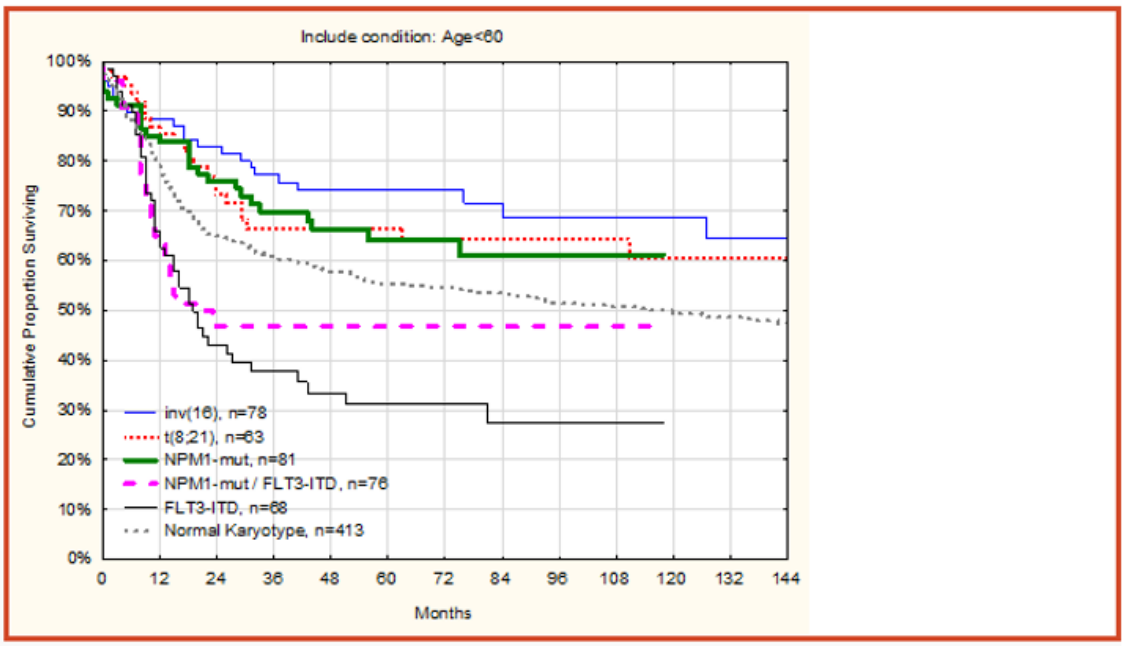
En majoritet av AML-fallen går att inordna i ett antal subtyper som kännetecknas av en viss cytogenetisk eller molekylärgenetisk avvikelse i leukemicellerna [36]. Några av de prognostiskt viktiga kromosomavvikelserna är subtila och kan missas vid en rutinmässig cytogenetisk analys.

Resultat från stora kliniska studiegrupper, inte minst MRC, har haft stor betydelse för att bekräfta tidigare kända eller förmodade samband mellan AML-cytogenetik och prognos [37]. De stora skillnaderna i behandlingsresultat och långtidsöverlevnad mellan subtyperna har lett fram till konceptet ”riskadapterad behandling”. I åldersgruppen 60 år och yngre bedömer vi att mindre än 15 % av patienterna finns i lågriskgruppen (inklusive APL), medan cirka 50 % finns i intermediärriskgruppen och cirka 35 % i högriskgruppen. Bedömningen bygger på data från tidsperioden 1997–2003 [6]. Riskprofilen är sämre i åldersgruppen över 60 år.

Gruppen patienter med normal eller icke-riskgrupperande karyotyp är mycket heterogen vad gäller risken för återfall och chansen till långtidsöverlevnad. Genom förekomst eller avsaknad av *FLT3*-ITD, *NPM1*- och *CEBPA*-mutationer går det att särskilja undergrupper med bättre prognos (*NPM1*pos/*FLT3*-ITDneg; bialleliskt muterad *CEBPA*) biallelisk) respektive sämre prognos (*NPM1*neg/*FLT3*-ITD^{hög}) [36], se även Figur 2 som bygger på data från svenska AML-registret.

REMISSVERSION

Figur 2. Överlevnad i olika genetiska riskgrupper, patienter < 60 år. (Svenska AML-registret).



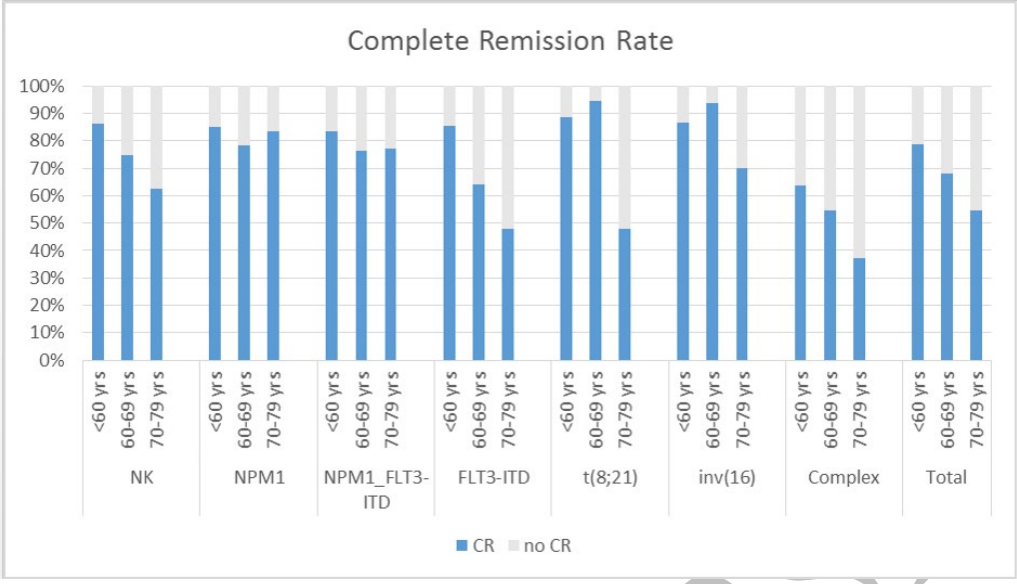
De senaste årens snabba teknikutveckling inom diagnostiken har medfört att en rad andra mutationer har upptäckts, vilkas värde som oberoende prognostiska faktorer ännu inte klarlagts [38]. Data talar dock för att påvisande av mutationer i generna *TP53*, *ASXL1* och *RUNX1* ger prognostiskt värdefull information och identifierar grupper med sämre prognos [16, 36]. Förekomst av 3 eller fler så kallade driver-mutationer ger sämre prognos [18]. Mutationsmönstret vid insjuknandet i AML kan även vara av värde för att bedöma om sjukdomen föregåtts av subklinisk MDS eller MPN [39]. För att få rätt bedömning av genetiska utredningsfynd bör man bedöma varje fall för sig i samråd med kliniska genetiker utifrån den senaste litteraturen, gärna i samband med en multidisciplinär konferens.

Indelningen i genetiska riskgrupper utnyttjas främst vid ställningstagandet till allo-SCT i syfte att urskilja de patienter som har relativt god chans till bestående remission med enbart cytostatikabehandling (”låg risk”) och de som har hög respektive mycket hög risk för återfall efter konventionell behandling (”intermediär risk” respektive ”hög risk”). Riskgrupperingen utifrån cytomolekylärgenetiska fynd utgår från ELN:s riktlinjer [8].

Högriskcytogenetik, t.ex. komplex karyotyp, eller/och *TP53*-mutation innebär även högre risk för primärt refraktär sjukdom, se figur 3.

REMISS

Figur 3. Andel patienter som uppnår komplett remission i olika genetiska riskgrupper (Sv. AML-registret). NK= normal karyotyp.



9.2.1 Genetisk låg risk

Lågriskgruppen karaktäriseras av följande fynd:

- APL med t(15;17)(q24;q21), alternativt molekylärt påvisad *PML/RARA*-fusion. I sällsynta fall förekommer variant-translokationer av *RARA*. Dessa patienter klassas som lågrisktyp även vid förekomst av andra kromosomavvikelser.
- inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), alternativt molekylärt påvisad *CBFB/MYH11*-fusion eller *CBFB*-rearrangemang. Klassas som lågrisktyp även vid förekomst av andra samtidiga kromosomavvikelser[1].
- t(8;21)(q22;q22), alternativt molekylärt påvisad *RUNX1/RUNX1T1*-fusion (tidigare *AML/ETO*). Klassas som lågrisktyp även vid förekomst av andra samtidiga kromosomavvikelser.
- *NPM1*-mut i frånvaro av *FLT3-ITD*-mut eller *NPM1*-mut och *FLT3-ITD*^{låg}*.
- Biallelisk *CEBPA*-mutation vid normal karyotyp.

[1]CBF-AML med *KIT*-mutation är omklassificerade till intermediär riskgrupp i rekommendationerna från National Comprehensive Cancer Network (NCCN) men är borttagen från riskstratifieringen i ELN 2017 [40]

REMISSVERSION

9.2.2 Genetisk intermediär risk

Gruppen med intermediär risk karaktäriseras av följande fynd:

- *NPM1*-mut och samtidigt *FLT3*-ITD^{hög}
- *NPM1*-wt (wt = vildtyp = omuterad) och *FLT3*-ITD-wt
- *NPM1*-wt och *FLT-ITD*^{låg}* (om det inte finns kromosomförändringar av högrisktyp).
- t(9;11)(p21;q23); *KMT2A- MLLT3* (förekomst av t(9;11) har företräde över sällsynta, samtidiga högriskmutationer)
- Cytogenetisk avvikelse (karyotyp) som varken medför låg eller hög risk

9.2.3 Genetisk hög risk

Högriskgruppen karaktäriseras av följande fynd:

- *NPM1*-wt och *FLT3*-ITD^{hög}*
- inv(3)(q21q26) eller t(3;3)(q21;q26); *GATA2/MECOM* (tidigare *EVI1*)
- t(6;9)(p22;q34); *DEK/NUP214*
- t(v;11)(v;q23); *KMT2A*-rearrangemang (tidigare kallat *MLL*-rearrangemang) Undantag: t(9;11)(p21;q23) som grupperas som intermediär risk.
- del(5q) eller -5 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
- -7 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
- -17/del(17p)
- Komplex karyotyp, alltså tre eller fler kromosomavvikelser i frånvaro av t(15;17)(q24;q21), t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) och t(9;11)(p21;q23)
- Monosomal karyotyp**
- t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- Muterad *RUNX1* (inte högriskmarkör om patienten samtidigt har lågriskgenetik)
- Muterad *ASXL1* (inte högriskmarkör om patienten samtidigt har lågriskgenetik)
- Muterad *TP53* (*TP53*-mutationer är vanligen associerade med AML som har komplex eller monosomal karyotyp)** [18, 41]

* Låg, allelisk ratio (< 0,5); hög allelisk ratio (≥ 0,5).
Standardmetoden som ELN 2017 baseras på för att identifiera *FLT3*-ITD bygger på amplifierade produkter som analyseras med kapillärelektrofores (fragmentanalys). Analysen görs på genomiskt DNA. Allelisk ratio (AR) enligt tidigare publikationer är en semikvantitativ bedömning baserad på uträkningen av *FLT3*-ITD allelisk ratio med DNA-fragmentanalys, som är bestämt som ratio av ”area under the curve *FLT3*-ITD” delad med ”area under the curve *FLT3*-wild-type”. ITD-storleken kan påverka AR på så sätt att större ITD kan ge en lägre nivå än förväntat. Vid mer än en ITD beräknas AR som summan av alla ingående ITD. Analysen finns tillgänglig vid de flesta av landets universitetssjukhuslaboratorier och vid analys av samma prover ger samtliga laboratorier väl överensstämmande resultat.

FLT3-ITD-mut/wt ratio (AR) bör analyseras för att riskstratifiera *FLT3*-mut AML enligt ELN 2017. Flera studier tyder på att AML med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD med låg allelisk ratio har en mer gynnsam prognos och att dessa patienter därför i regel inte är kandidater för allo-hSCT i första CR [42]. Värderingen att AML med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD med låg

REMISSVERSION

allelisk ratio utgör lågrisk-AML är dock fortfarande omdiskuterad trots att denna subentitet finns i ELN 2017 [43]. En sammantställning av 318 patinter i RATIFY-studien stöder användningen av AR för riskstratifiering [44].

** Monosomal karyotyp definieras som ”klonalt bortfall av två eller fler kromosomer alternativt bortfall av en kromosom (avsaknad av X- eller Y-kromosom räknas ej) förenat med minst en strukturell avvikelse (ej markör- eller ringkromosom)”. Följande strukturella avvikelser är dock undantagna i definitionen av monosomal karyotyp: t(15;17)(q24;q21), t(8;21)(q22;q22) och inv(16)(13q22)/t(16;16)(p13;q22). Det är omdiskuterat huruvida monosomal karyotyp är en oberoende riskfaktor (stor samvariation med komplex karyotyp och förlust av 5q, 7q och 17p).

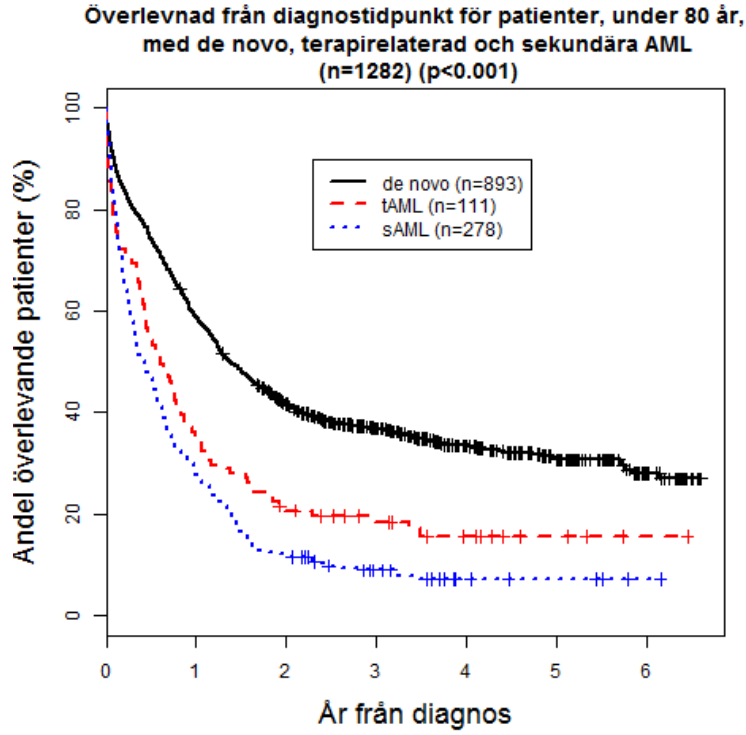
9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer

Vid sidan av de cytogenetiskt och molekylärgenetiskt definierade subtyperna finns några andra leukemirelaterade prognosfaktorer:

- AML som är sekundär till kronisk hematologisk stamcellssjukdom (AHD-AML), vanligen MDS eller MPN, är en väl belagd negativ prognostisk faktor [12, 13] (figur 4).
- Behandlingsrelaterad AML (t-AML), d.v.s. AML hos en patient som tidigare exponerats för cytostatika och/eller strålbehandlats för annan sjukdom än AML, har generellt en sämre prognos jämfört med patienter med *de novo*-AML. Även inom denna patientgrupp har dock cytogenetiska fynd stor betydelse för prognosen [12].
- Hyperleukocytos, d.v.s. högt antal blaster i blodet (LPK > 100 x 10^9/L), är p.g.a. leukostas förenat med hög tidig sjuklighet och dödlighet (morbiditet och mortalitet) (se även avsnitt 13.3 Hyperleukocytos). Resultat från vissa studier talar för att hyperleukocytos är en oberoende riskfaktor för återfall, men detta har ifrågasatts i andra arbeten [6].
- Extramedullär leukemi, d.v.s. sjukdom på annan lokal än benmärg och blod är en riskfaktor. Detta ses hos 3–10 % av alla patienter med nyupptäckt AML och är vanligare vid vissa cytogenetiska subgrupper, t.ex. vid t(8;21(q22;q22) och vid *KMT2A*-rearrangemang. De vanligaste lokalerna är hud, lunga och lever. CNS-leukemi, främst meningealt engagemang, förekommer hos 0,5–2 % av alla nydiagnostiserade AML-patienter. Extramedullär sjukdom är sannolikt en negativ prognosfaktor, men dess status som oberoende prognosmarkör har inte kunnat visas tydligt [45].

REMISSVERSION

Figur 4. Total överlevnad för patienter under 80 år med de novo-AML, behandlingsrelaterad AML (tAML) och sekundär AML. Från Svenska AML-registret 2007–2011.



9.4 Patientrelaterade prognosfaktorer – ålder, funktionsstatus och samsjuklighet

Rekommendationer

- Hög ålder innebär både mindre chans att uppnå CR och större risk att få återfall.
- Dåligt funktionsstatus (performance status) är en riskfaktor för tidig död.
- Samtidig förekomst av andra allvarliga sjukdomar (samsjuklighet) är en riskfaktor för tidig död.

Vi rekommenderar att man värderar samsjuklighet enligt HCT-CI inför beslut om allo-SCT. Denna parameter registreras även i AML-registret. Patientens poäng får i dessa fall ses som ett hjälpmedel i beslutsfattandet. Kliniska beslut bör alltså inte baseras på enbart ett samsjuklighetsindex, se även kapitel 14 Allo-SCT vid AML.

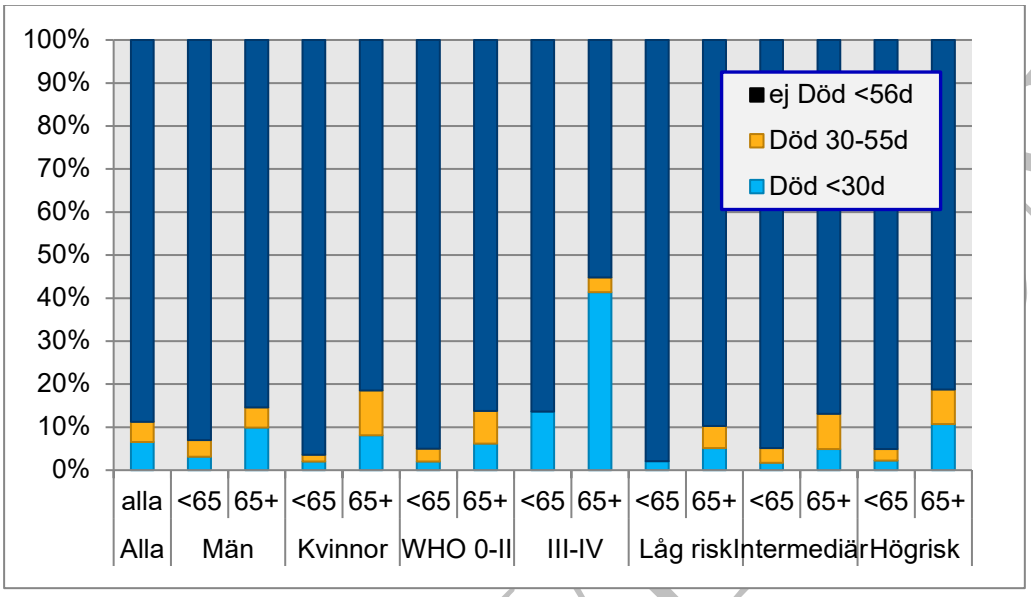
Resultaten vid behandling av äldre patienter med AML är betydligt sämre än hos yngre. Detta beror på flera faktorer, bl.a. på att gruppen äldre har en högre andel patienter med högriskcytogenetik medan lågriskcytogenetik är vanligast hos yngre patienter [46]. AML hos äldre föregås också oftare av MDS och är generellt mer cytostatikaresistent, inkluderande relativt frekvent förekomst av multidrogresistens [47]. Sjukdomen är alltså svårare att få i remission.

Till ovanstående kommer en högre behandlingsassocierad sjuklighet och dödlighet, och dödligheten är cirka 10 % hos de patienter i 70-årsåldern som genomgår induktionsbehandling, se figur 5 [4]. Totalt ger dessa faktorer en remissionsfrekvens på drygt 50 % och i internationella

REMISSVERSION

material en långtidsöverlevnad på cirka 10 % hos denna patientkategori, vilket ska jämföras med en remissionsfrekvens på 70–90 % och 50 % långtidsöverlevnad hos yngre med AML.

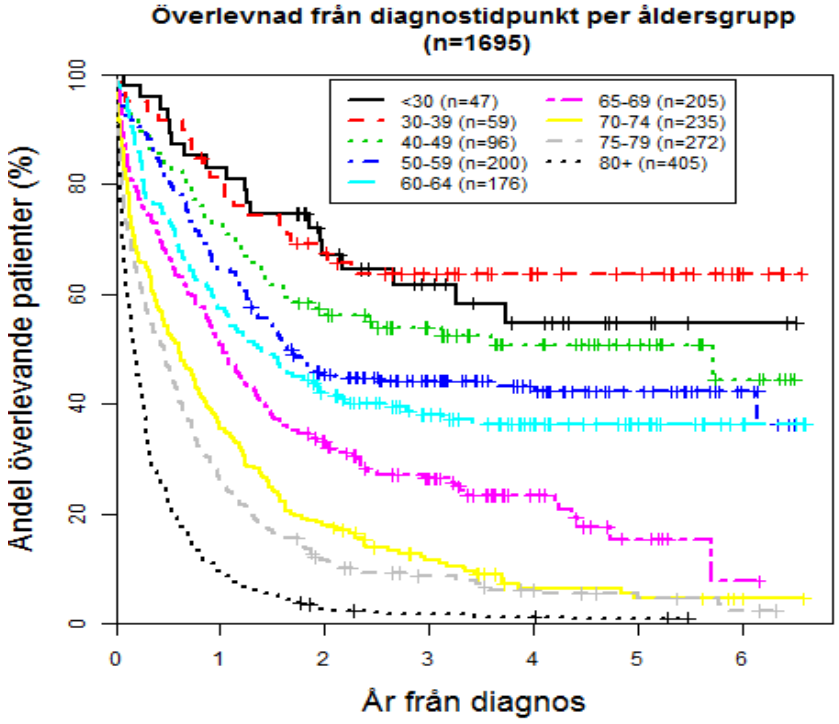
Figur 5. Andel av intensivbehandlade patienter under 75 år med AML (utom APL) som avlider inom 30 dagar respektive 30–55 dagar från diagnos efter ålder (över 65 år respektive 65–74 år), kön, funktionsstatus enligt WHO och cytogenetisk risk. Data ur Svenska AML-registret 2007–2011



Uppdaterade svenska AML-registerdata visar att 3-årsöverlevnaden har förbättrats till cirka 25 % för åldern 65–69 år, men kvarstår kring 10 % för åldern 70–74 år, 7 % för åldern 75–79 år och nära 0 % för åldern 80 år och äldre (se figur 6 nedan).

REMISSVERSION

Figur 6. Överlevnad vid AML utom APL utifrån ålder vid diagnos. Från AML-registret i INCA för patienter där diagnosen ställdes 2007–2011, med uppföljning 2013.



Nedsatt funktionsstatus korrelerar med ökad risk för tidig död och ger därmed sämre prognos. Observera dock att nedsatt funktionsstatus kan sammanhänga med själva leukemisjukdomen, inklusive infektioner och grav anemi, och därmed vara reversibelt.

Väsentlig samsjuklighet, såsom svår hjärt-, lung- och njursjukdom, ökar risken för behandlingskomplikationer och tidig död. Samsjuklighet kan värderas med hjälp ”Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index” (HCT-CI), ibland även kallat Sorror score [48]: http://www.hctci.org/. Länken för beräkning finns även i akutleukemiregistret och i vårdprogramsappen. Det finns dock begränsad klinisk erfarenhet av AML-behandlingsbeslut som är baserade på HCT-CI och andra samsjuklighetsindex.

9.5 Responsrelaterade riskfaktorer

Rekommendationer

- Patienter med AML (non-APL) som har mer än 15 % blaster vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren, och patienter som behövt mer än 2 kurer för att uppnå CR, bör betraktas som högriskpatienter även om de har cytogenetik eller molekylärgenetik som är förenlig med god eller intermediär prognos. (+++)
- MRD (mätt med flödescytometri eller molekylärgenetiska metoder) bör användas för att identifiera patienter med hög återfallsrisk, se avsnitt 9.5.3 MRD – measurable residual disease. (++)

Behandlingsval efter induktionsbehandlingen bör även påverkas av svaret på den inledande cytostatikabehandlingen. Låg- och intermediärriskpatienter (förutom de med APL) med trögt eller dåligt svar (se nedan) på induktionsbehandlingen bör handläggas som högrisk-AML. Nedan

REMISSVERSION

beskrivs i detalj responsrelaterade högriskfaktorer och deras värde som oberoende riskfaktorer för återfall.

Observera att riskklassifikationen i AML-registret endast avser genetiska fynd och inte inkluderar responsrelaterade kriterier.

9.5.1 Tidig responsevaluering (”dag 15-märg”)

En rutinmässig kontroll av dag 15-märg är inte indicerad eftersom tidig reinduktion inte längre generellt rekommenderas, se avsnitt 11.3.5 Tidig reinduktion.

Förekomst av ≥ 5 % blaster dag 15 är förenat med sämre prognos, högre återfallsfrekvens och kortare överlevnad [49], vilket åtminstone delvis hänger samman med att dessa patienter har sämre chans att uppnå komplett remission även om tidig reinduktion ges [50]. Patienter med ≥ 10 % blaster cirka dag 15, som sedan gick i komplett remission efter en andra cytostatikakur, hade dock samma återfallsrisk som de med < 10 % blaster. Det innebär att ≥ 10 % blaster dag 15 i sig inte är en indikation för allo-SCT.

9.5.2 Responsrelaterade högriskfaktorer i samband med remissionsbedömning

Vid en remissionsbedömning räknas följande som högriskfaktorer:

- > 15 % blaster ses vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren (cirka dag 25).
- > 2 kurer har krävts för att uppnå CR (d.v.s. om patienten har <15 % blaster efter första kuren och uppnår CR efter den andra kuren klassas sjukdomen *inte* som högrisktyp).

Dåligt eller långsamt svar på given cytostatikabehandling enligt ovan är väl validerade högriskfaktorer [50, 51]. Utöver dessa kan MRD (mätt med flödescytometri eller molekylärgenetiska metoder) användas för att identifiera patienter med hög återfallsrisk, se avsnitt 9.5.3 MRD – measurable residual disease.

9.5.3 MRD – measurable residual disease

Övergripande rekommendation om MRD-analys (för respektive analys, se nedan)

Analys av MRD rekommenderas vid följande tillfällen hos patienter som ges behandling med kurativ intention och för vilka allo-SCT kan bli aktuellt:

- Efter 2:a kuren för samtliga patienter (oavsett genetisk riskgrupp)
- Efter avslutad cytostatikabehandling för samtliga patienter (oavsett genetisk riskgrupp)
- Hos patienter som inte transplanteras och som vid ev. recidiv kan bli aktuella för allo-SCT: Var tredje månad under de första två åren efter avslutad konsolidering
- Hos patienter som transplanteras: Inför allo-SCT och 3 månader efter allo-SCT. För mer detaljerade rekommendationer om tidpunkter hänvisas till riktlinjer från NSBMTG eller respektive transplantationscentrum.

REMISSVERSION

Molekylärgenetisk MRD-analys rekommenderas vid följande typer av AML:

- mutation i *NPM1*
- t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22); *CBFB-MYH11*

Flödescytometrisk MRD-analys rekommenderas för övriga patienter.

Measurable (minimal) residual disease (MRD) definieras som påvisbar leukemi i benmärg eller blod trots att patienten i övrigt uppfyller kriterierna för komplett remission. Påvisande av MRD med molekylärgenetiska metoder eller flödescytometri utgör en riskfaktor för återfall [52-54]. Konvertering från MRD-negativitet till MRD-positivitet efter avslutad behandling innebär stor risk för morfologiskt recidiv [55-57].

Det finns begränsad evidens för effekten av behandlingsbeslut som är baserade på resultat av MRD-analys, och prospektiva studier saknas. Det finns dock bl.a. data som talar för att allo-SCT kan minska återfallsrisken hos patienter där t(8;21)(q22;q22) påvisas under eller efter konsolidering [58]. Patienter med MRD före allo-SCT löper större risk för återfall [59] men det går att uppnå långtidsremission efter allo-SCT även hos MRD-positiva patienter [60]. Studier av tidigt insatt behandling mot återfall pågår. Ett tänkbart alternativ är här snar allo-SCT ev. föregånget av induktionsbehandling.

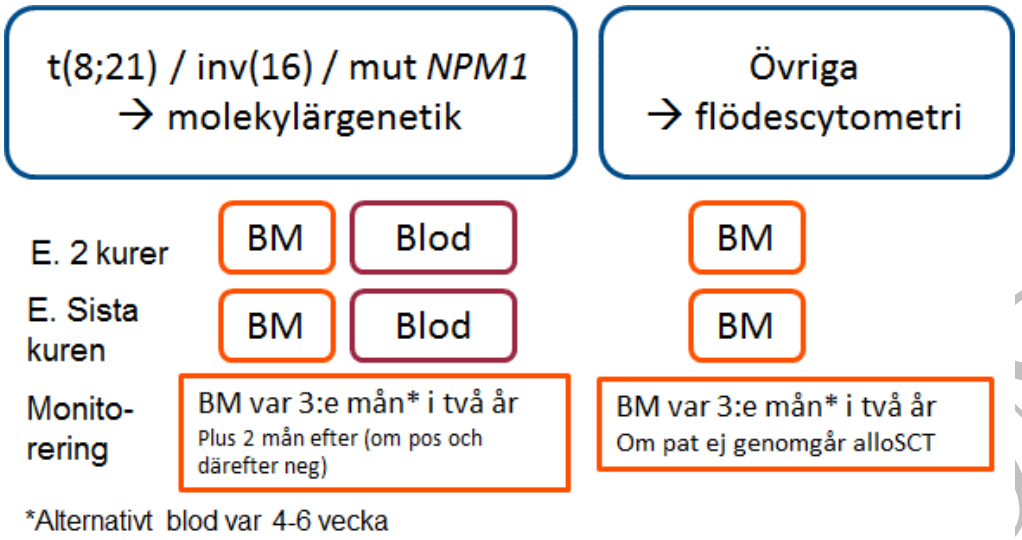
Ovanstående riktlinjer för analys av MRD stämmer överens med nyligen publicerade riktlinjer från ELN [61]. Vår bedömning är att den prognostiska betydelsen är väl klarlagd, och vi rekommenderar därför att MRD ska ingå som en del av beslutsunderlaget vid beslut om allo-SCT. Resultat från en MRD-analys bör dock sammanvägas med övriga patient-, sjukdoms- och responsrelaterade riskfaktorer.

Syften med att analysera förekomst av MRD:

1. Identifiera de patienter med genetisk låg risk som har högre recidivrisk och därmed kan ha nytta av allo-SCT i första remissionen.
2. Identifiera de patienter med genetisk intermediär risk som har en relativt låg recidivrisk och för vilka det av andra skäl (t.ex. samsjuklighet) kan vara en fördel att avstå från allo-SCT i första remissionen.
3. Identifiera patienter (oavsett genetisk riskgrupp) med ökad recidivrisk *efter* allo-SCT.
4. Monitorera patienter (med låg- eller intermediärriskgenetik) som primärt inte genomgår allo-SCT men som p.g.a. kvarvarande MRD alternativt påvisad MRD under uppföljning efter avslutad behandling har stor risk för recidiv. En sådan monitorering medger interventioner för att förhindra eller tidigt behandla uppseglande recidiv, t.ex. att patienten går direkt till allo-SCT innan han eller hon får ett overt recidiv.

REMISSVERSION

Figur 7. Rekommenderade tidpunkter för MRD-analys.



Prov för MRD-analys i benmärgen (BM) tas från det först aspirerade materialet för att undvika blodtillblandning. Vilken analys som är aktuell i det enskilda fallet framgår av rekommendationerna nedan.

9.6 MRD analyserad med molekylärgenetisk metod

De molekylärgenetiska förändringar som rekommenderas för MRD-analys i detta vårdprogram är stabila och deras prediktiva värde för recidiv är väl beskrivet. Mest studerad är *PML-RARA* (se kapitel 12 Akut promyelocytleukemi (APL)) för vilken man i studier har påvisat en överlevnadsvinst med behandling redan vid ett molekylärt recidiv. Känsligheten vid molekylärgenetisk MRD-analys är generellt en tiopotens högre än vid flödescytometri [62-64], och analys av benmärg ger högre känslighet än blod. De molekylärgenetiska metoder för MRD-analys som beskrivs i litteraturen är inte helt standardiserade och här baseras därför vissa rekommendationer på relativa värden, t.ex. som $\log_{10}$-reduktion vid behandlingsrespons. Uppföljning av MRD med RT-qPCR för analys av behandlingsrespons förutsätter därför oftast att det finns ett utgångsprov som är taget vid diagnos och att alla påföljande prov hos den enskilda patienten analyseras på ett och samma laboratorium. Eftersom beslutsgränser vid analys av behandlingsrespons och monitorering skiljer sig åt mellan markörerna ges specifika rekommendationer för respektive markör nedan.

9.6.1 MRD-analys av mutation i *NPM1*

Rekommendation vid AML med mutation i *NPM1* (oavsett *FLT3*-ITD-status)

Efter andra kuren är följande fynd associerade med hög risk för återfall (även i frånvaro av *FLT3*-ITD-mutation):

- Förekomst av muterat *NPM1*–transkript (RT-qPCR) i blod (++)
- < 3 $\log_{10}$-reduktion av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i benmärg, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++)
- ≥ 0,1 % muterat *NPM1* DNA i benmärg (om analysen är gjord på DNA-nivå) (+)

REMISSVERSION

Förekomst av muterad *NPM1* i blod efter andra kuren har visat sig ha stor prognostisk betydelse genom en bättre recidivfri överlevnad om MRD-negativitet (avseende *NPM1*) uppnås efter två kurer [65]. Detta gäller även för patienter som vid diagnos har *FLT3*-ITD och/eller mutation i *DNMT3A*. Också nivån i benmärg efter två kurer och efter avslutad behandling har prognostisk betydelse [66, 67].

Kvantifiering av muterad *NPM1* kan göras på transkriptnivå (RNA) med RT-qPCR eller på genomisk nivå (DNA) med qPCR eller riktad djupsekvensering. Vilken metod som är aktuell för den enskilda patienten beror på typen av mutation samt tillgänglig metod. Både vid prov under konsolideringsfas och efter avslutad behandling går det att analysera perifert blod och benmärg, men känsligheten är högre i benmärg.

Om något av de förhållanden som anges i närmast föregående rekommendationsruta föreligger bör en donatorsökning påbörjas. Slutgiltigt beslut om transplantation bör fattas först sedan MRD påvisats även efter nästa kur (d.v.s. efter kur 3), se avsnitt 14.6 Indikationer för allo-SCT. Om det finns en kvarstående låggradig MRD i benmärg (< 1–2 % muterat *NPM1*-transkript) rekommenderas uppföljning med upprepade MRD-analyser; en gång per månad i tre månader efter avslutad cytostatikabehandling och därefter enligt nedan.

För uppföljning hos icke-transplanterade patienter rekommenderas prov av benmärg var 3:e månad (alternativt blod var 4–6:e vecka) i 2 år. Följande fynd vid uppföljning bör föranleda snar upprepad provtagning (inom en månad): > 1 % *NPM1*/*ABL1* (absolut nivå, inte relaterat till diagnos vid analys med RT-qPCR) eller nytillkommen positivitet i det fall analyserat på DNA-nivå. Om prov nr 2 visar ytterligare ökning (1 $\log_{10}$) är detta associerat med hög risk för recidiv och man bör då överväga att gå direkt till allo-SCT utan att invänta ett overt recidiv. (+)

För DNA-baserade MRD-metoder bör > 0,1 % *NPM1*-muterat DNA eller nytillkommen positivitet föranleda snar upprepad provtagning. Sannolikt innebär en 1 $\log_{10}$ ökning i prov nr 2 en ökad risk för recidiv, men i dagsläget saknas studier på DNA-nivå.

9.6.2 MRD-analys av core-binding factor leukemia (CBF); t(8;21) och inv(16)

Rekommendation vid CBF-AML

Efter andra och tredje kuren är följande fynd associerade med hög risk för återfall (oberoende av förekomst av mutation i *KIT*):

- Vid AML med t(8;21): < 3 $\log_{10}$-reduktion av *RUNX1-RUNX1T1* i benmärg, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++)
- Vid AML med inv(16)/t(16;16): < 3 $\log_{10}$-reduktion av *CBFB-MYH11* i benmärg eller förekomst av *CBFB-MYH11* i blod (definierat som 10 kopior *CBFB-MYH11* per 100 000 kopior *ABL1*, d.v.s. 0,01 %) (++)

Ett flertal studier har visat det relativa prediktiva värdet av (olika) nivåer av fusionstranskript vid CBF-AML under och efter konsolidering hos vuxna [63, 68]. Positiv effekt av MRD-baserad behandlingsstratifiering har visats vid AML med t(8;21), dock var studien inte randomiserad [58]. Molekylärt recidiv definieras som 1 $\log_{10}$-ökning mätt med RT-qPCR [57, 61].

REMISSVERSION

Molekylärt recidiv förebådar nästan undantagslöst ett kliniskt recidiv. För DNA-baserade metoder kan sannolikt samma definition appliceras, men i aktuell litteratur saknas definition av molekylärt recidiv på DNA-nivå.

9.7 MRD analyserad med flödescytometri

Rekommendation

- Flödescytometri för analys av MRD bör utföras på alla patienter som kan bli aktuella för transplantation men som saknar mutation i *NPM1*, t(8;21) eller inv(16)/t(16;16) (vilka bör analyseras med molekylärgenetisk metod i stället). (++)

MRD-analys med flödescytometri har ett stort prognostiskt värde [69]. Analysen kan identifiera en leukemisk cell per 10^3 (ibland 10^4) friska benmärgsceller [61, 70]. Metoden har dock ett relativt lågt negativt prediktionsvärde vad gäller förmågan att utesluta framtida återfall. Detta anses bero på heterogenicitet i antigenuttryck mellan leukemicellerna redan vid diagnos, då i många fall endast en andel av leukemicellerna kan skiljas från normal myelopoes, och på förändring av antigenuttryck under behandlingen och vid recidiv. Detta är också anledningen till att en molekylär MRD-analys rekommenderas för patienter med etablerad markör för sådan analys.

Samtliga universitetskliniker i landet utför 8–10-färgsflödescytometri för MRD-analys enligt ELN:s rekommendationer [61]. Det är nödvändigt att MRD-analyserna utförs på det laboratorium som undersökte leukemicellerna vid diagnos [69].

Följande fynd efter andra kuren är associerade med hög risk för återfall och stärker ytterligare indikationen för allo-SCT:

- ≥ 0,1 % celler med leukemisk immunofenotyp (LAIP). (++)

Det förekommer att en patient av någon anledning inte transplanteras i CR1 (se avsnitt 14.6 Indikationer för allo-SCT), men vid recidiv kan han eller hon ändå vara kandidat för allo-SCT. I sådant fall rekommenderas uppföljning med upprepade MRD-analyser (flödescytometri på benmärgsprov), var 3:e månad efter avslutad cytostatikabehandling i 2 års tid (se figur 7).

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Multidisciplinära konferenser

Slutgiltig diagnos av AML, inklusive korrekt subklassificering och riskstratifiering (se kapitel 9 Riskgruppering och indikationer för ALLO-SCT i CR-1), innebär en sammanvägning av sjukhistoria (tidigare cytostatika- eller strålbehandling, MDS eller MPN), morfologi, immunfenotyp samt cytogenetiska och molekylärgenetiska fynd där NGS-baserade genpaneler nu ingår i diagnostiken. Detta kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbetet mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter, framför allt hematopatologi och klinisk genetik. Goda erfarenheter finns här av gemensamma lokala eller regionala telemedicinska ronder.

Beslutet att genomföra eller avstå från allo-SCT är mycket avgörande och ibland svårt. Beslutet innefattar alltid ett ingående samråd mellan den primärt ansvariga hematologen, patienten och det transplanterande teamet.

Vid mer behandlingsorienterade multidisciplinära konferenser bör alltid den primärt ansvariga hematologen, som är väl insatt i patientens funktionsstatus och samsjuklighet, delta. Det är önskvärt att även patientens kontaktsjuksköterska deltar.

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Primärbehandling

11.1 Primärbehandling av AML (ej APL): sammanfattande rekommendationer

Detta kapitel behandlar alla typer av vuxen-AML utom APL som avhandlas i ett separat kapitel, se kapitel 12 Akut promyelocytleukemi (APL). För en översikt av rekommenderad behandling, se flödesschemat i avsnitt 11.2 Rekommenderade cytostatikakurer. Observera att med start under 2020 pågår vid flera enheter kliniska studier där nya terapialternativ testas upfront.

Rekommendationer

- Flera nya läkemedel och behandlingsprotokoll vid AML finns nu tillgängliga. Patienter bör om möjligt erbjudas inklusion i en lämplig klinisk studie.
- Patienter med misstänkt APL ska omgående starta behandling med ATRA, vilken ska fortgå tills APL har uteslutits.
- Hos majoriteten av AML-patienterna upp till 75 års ålder bör man överväga remissionssyftande behandling (evidensstyrka enligt GRADE för patienter ≤ 65 år: (++++), för patienter > 65 år: (+++).
- Hypometylerande behandling med azacitidin är ett alternativ för patienter som inte är aktuella för induktionsbehandling. Äldre patienter med samsjuklighet och högriskcytogenetik, liksom äldre med leukemi sekundär till annan hematologisk sjukdom (oberoende av samsjuklighet), bör i första hand erbjudas hypometylerande behandling.
- För äldre patienter med högriskgenetik, som inte uppnår komplett eller nära komplett remission på en induktionskur med kombinationscytostatika, bör man i regel övergå till palliativ alteranativt hypometylerande behandling (+).
- Hypometylerande behandling med azacitidin kan också ges som fortsatt behandling efter inledande induktionsbehandling om patienten inte bedöms tåla ytterligare intensiv cytostatikaterapi.
- För patienter upp till cirka 70 år med FLT3-ITD eller TKD-mutation och indikation för intensiv kombinationscytostatikabehandling bör tillägg av midostaurin ges dag 8–21 under induktion och konsolidering. För dosering av cytostatikabehandling och kinashämmare, åldersgränser och rapportering, se avsnitt 11.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandling och utförlig diskussion i Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.
- Patienter med *de novo* AML av typ CBF-AML ((kromosomavvikelse typ inv((16)(p13q22)/t(16;16)(p13q22) eller t(8;21)(q22;q22)) bör man lägga till gemtuzumab ozogamicin (GO) dag 1 i första induktionskuren (++++). Detta förutsätter snabbt svar på FISH-analys alt RT-PCR för t(8;21) och inv(16)/t(16;16). GO (Mylotarg) bör ges först när LPK < $30x10^9$/L (kan ibland kräva förbehandling med hydroxyurea alternativt att Mylotarg ges några dagar efter start av DA-kuren).
- Rutinmässig dosreduktion vid induktionsbehandling av äldre bör undvikas (+).

REMISSVERSION

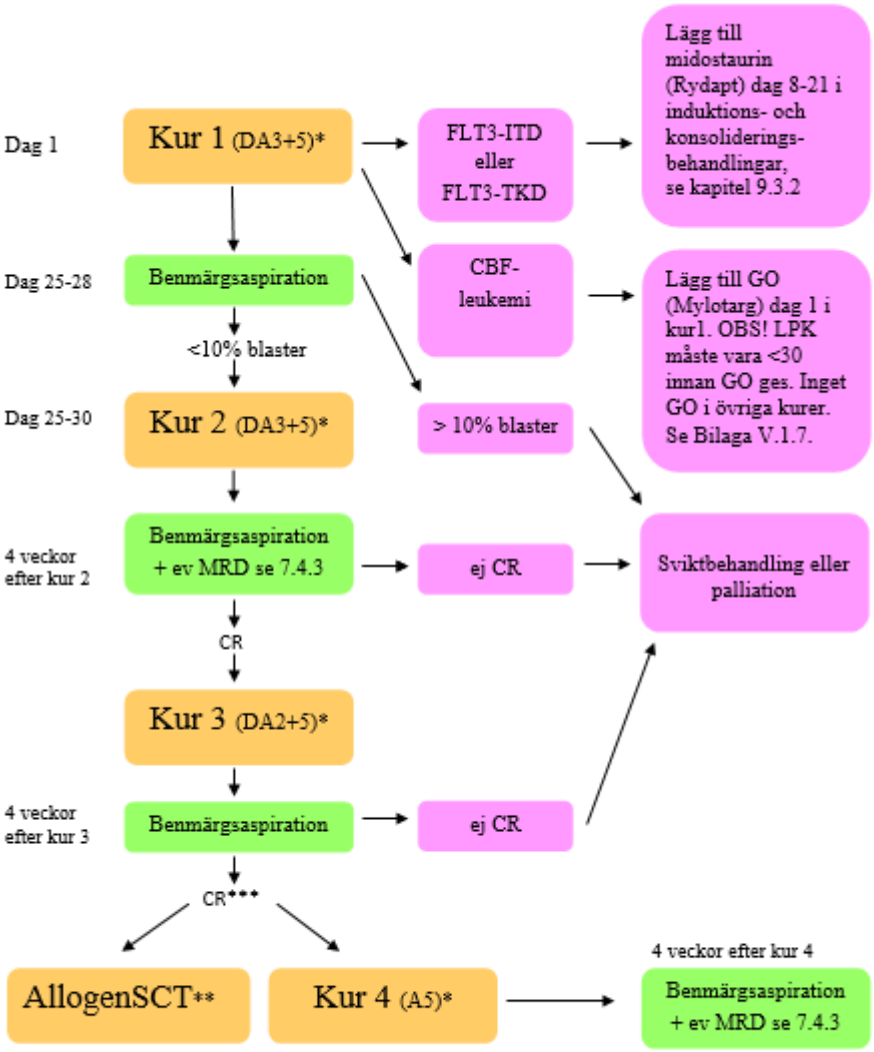
- Tidig andra induktionsbehandling rekommenderas inte rutinmässigt, men vid uppenbara tecken på primär behandlingssvikt kan en benmärgsundersökning dag 15 vara motiverad. (+).
- Hos patienter med FLT3-positiv AML som är refraktära mot standardbehandling med kemoterapi (+vanligen midostaurin) bör monoterapi med FLT3-hämmaren gilteritinib (Xospata) övervägas. Detta gäller främst patienter där konsolidering med allo-SCT planeras.

11.2 Rekommenderade cytostatikakurer

Primärbehandling med cytostatika sammanfattas i figur 8.

Figur 8. Flödesschema för cytostatikabehandling av nydiagnostiserad AML (Fulldos).

OBS! Överväg inklusion i klinisk studie



*Kur före CR=induktion, kur efter CR=konsolidering. **Allo kan göras även efter kur 4.
***Hos äldre med intermediär- eller högriskcytogenetik ges maximalt 2 konsolideringar.

11.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling

Alla kurer som ges innan CR uppnåtts benämns ”induktionsbehandling” och alla kurer som ges efter det att CR uppnåtts benämns ”konsolideringsbehandling”. Dock blir terminologin tydligare om man anger kurens ordningsföljd från början, med uppgift om antal kurer som krävts för att uppnå CR.

Kur nr 1 och 2 (DA 3 + 5)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 8 tim.	1, 2, 3
Cytarabin	1 g/m^2 x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5

Om CBF-AML, d.v.s. (t(8;21) eller inv(16)/t(16;16): Tillägg av GO (Mylotarg) 3 mg/m^2 dag 1 i cyto-kur nr 1.
Om *FLT3*-pos AML (patient ≤ 70 år): Tillägg midostaurin (T Rydapt) 50 mg x 2 dag 8-21 i kur 1 och kur 2.

Kur nr 3 (DA 2 + 5)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	60 mg/m2 x 1	i.v. infusion 8 tim.	1, 2
Cytarabin	1 g/m2 x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5

Om *FLT3*-pos AML (patient ≤ 70 år): Tillägg midostaurin (T Rydapt) dag 8-21 i kur 3.

Kur nr 4 (A5)			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	1 g/m2 x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5

Om *FLT3*-pos AML (patient ≤ 70 år): Tillägg midostaurin (T Rydapt) dag 8-21 i kur 4.

11.2.2 Cytostatikakurer när dosreduktion anses nödvändigt vid behandlingsstart

Se även avsnitt 11.3.1 Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikabehandling?

Kur nr 1 och 2 (DA 3 + 4-REDUCERAD)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	45 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 8 tim.	1, 2, 3
Cytarabin	1 g/m^2 x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4

REMISSVERSION

Kur nr 3 (DA 2 + 5-REDUCERAD)			
	Dos	Administrering	Dag
Daunorubicin	45 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 8 tim.	1, 2
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	s.c. injektion	1, 2, 3, 4, 5

Kur nr 4 (A5-REDUCERAD)			
	Dos	Administrering	Dag
Cytarabin	200 mg x 2 (fix dos)	s.c. injektion	1, 2, 3, 4, 5

11.2.3 Sviktbehandlingar

Hos patienter med FLT3-positiv AML kan monoterapi med gilteritinib (Xospata) övervägas. Se avsnitt 11.3.6 Sviktbehandling.

ACE **OBS! S/P-Kalium ska kontrolleras före behandlingen samt dagligen under kuren! Kaliumvärdet bör då ligga inom normalintervallet med god marginal.**			
	Dos	Administrering	Dag
Amsakrin	150 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	100 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 20–24 tim.	1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	110 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 1 tim.	1, 2, 3, 4, 5

FA-Ida **OBS! Cytarabin ska ges fyra timmar efter start av fludarabin.**			
	Dos	Administrering	Dag
Fludarabin	30 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 30 min.	1, 2, 3, 4, 5
Cytarabin	2 g/m^2 x 1	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3, 4, 5
Idarubicin	10 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 8 tim.	1, 2, 3

HAM			
	Dos	Administrering	Dag

REMISSVERSION

Cytarabin	2 g/m^2 x 2	i.v. infusion 2 tim.	1, 2, 3 och 5, 6
Mitoxantron	12 mg/m^2 x 1	i.v. infusion 1 tim.	5, 6

11.3 Cytostatikabehandling vid AML – bakgrund och allmänna överväganden

11.3.1 Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikabehandling?

Rekommendation

- Hypometylerande behandling med azacitidin vid AML [71] är ett alternativ för patienter som inte är aktuella för induktionsbehandling, främst p.g.a. hög ålder i kombination med högriskcytogenetik och samsjuklighet. Även äldre patienter med sekundär AML bör i första hand få hypometylerande behandling oavsett samsjuklighet.

AML-registerdata talar för att en majoritet av patienterna under 70 år är lämpliga för remissionssyftande behandling. Med stigande ålder och ökande samsjuklighet blir dock andelen mindre, och endast ett fåtal patienter över 80 år har bedömts vara lämpliga för remissionssyftande behandling [4]. Svenska registerdata visar att hos patienter > 70 år med sekundär AML är överlevnaden likartad när man jämför induktionsbehandling och hypometylerande behandling [72].

Behandlingsutfallet med intensiv kombinations-cytostatikabehandling blir tydligt sämre för patienter med AML som är sekundär till MDS eller MPN, och/eller vid högriskgenetik, speciellt *TP53*-mutation. I dessa fall tycks hypometylerande behandling ge likartad överlevnad på kort och medellång sikt med mindre toxicitet, och utgör således ett alternativ.

11.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen

Rekommendationer

- Hypometylerande behandling med azacitidin vid AML [71] är ett alternativ för patienter som inte är aktuella för induktionsbehandling, främst p.g.a. hög ålder i kombination med högriskcytogenetik och samsjuklighet. Även äldre patienter med sekundär AML bör i första hand få hypometylerande behandling oavsett samsjuklighet.
- Midostarurin (Rydapt) 50 mg x 2 bör ges dag 8–21 i tillägg till vårdprogrammets induktions- och konsolideringskurer hos patienter upp till cirka 70 år med *FLT3*-ITD eller *FLT3*-TKD. Vi rekommenderar inte underhållsbehandling med midostaurin utanför en klinisk studie, se Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen. Doseringen är kapsel Rydapt 25 mg 2+2 dag 8-21. Observera i FASS de dosjusteringar/dosuppehåll som kan behöva göras under induktions- och konsolideringsfas, som främst gäller vid lunginfiltrat, förlängt QTc-intervall och vid annan grad 3/4 icke-hematologisk toxicitet. Det finns inga rapporter om erfarenheter av midostaurin tillsammans med DA doserat enligt svenska riktlinjer varför vi rekommenderar att man rapporterar toxicitet i INCA:s behandlingsblankett.

REMISSVERSION

- Gemtuzumab ozogamicin (GO) 3 mg/m^2 bör ges dag 1 i första induktionskuren hos patienter med nyupptäckt *de novo* AML av typen CBF-AML.

Det finns många randomiserade studier av olika cytostatikaregimer vid primärbehandling av AML, de flesta utan tydliga skillnader i långtidsöverlevnad (MRC10, MRC12, EORTC, ECOG, CALGB m.fl.). Prognostiska variabler, framför allt ålder och genetiska fynd, har stort genomslag.

Tillägg av gemtuzumab ozagomicin (GO; Mylotarg) eller kladribin till standardbehandling med cytarabin och antracyklinpreparat har i vissa studier gett bättre långtidsresultat [73, 74]. Vissa behandlingsprotokoll inkluderar alternerande behandlingskombinationer, men data som styrker detta förfarande saknas [75]. I de svenska riktlinjerna har vi därför sedan 2005 valt att inte inkludera många läkemedel, utan i stället försökt utnyttja de sannolikt mest effektiva medlen på bästa sätt.

Resultat från flera studier talar för att intensivbehandling kan ge bättre resultat genom tillägg av målinriktade behandlingar. Det gäller främst patienter med *FLT3*-ITD eller *FLT3*-TKD där tillägg av midostaurin mellan cytostatikabehandlingscyklerna bör övervägas. Vid CBF-AML har GO visat sig ha ett tilläggsvärde. Eftersom dessa tillägg kräver tillgång till genetikresultat vid behandlingsstart krävs i regel att genetisk analys med karyotypering och NGS kompletteras med FISH eller riktad molekylär diagnostik.

För mer detaljerad information (och nyckelreferenser) om olika antileukemiska läkemedel i primärbehandlingen, inkluderande azacitidin, decitabin, GO, kinashämmare, venetoklax och Vyxeos, hänvisar vi till Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

11.3.3 Hur bråttom är det att starta behandling?

Induktionsbehandling bör i regel startas så snart diagnosen AML är säkerställd. Hos äldre patienter med lågproliferativ AML finns dock ofta skäl att avvakta med behandlingsbeslutet till det att svar på de viktagaste genetiska analyserna föreligger, se även avsnitt 11.4 Primärbehandling av äldre-AML – speciella överväganden. Resultat av genetisk snabbdiagnostik med avseende på CBF-AML kan i regel fås inom 3 respektive *FLT3*-mutationsstatus fås inom 5 arbetsdagar. Nyligen publicerade data talar för att det i de flesta fall är rimligt att invänta dessa resultat innan terapistart [76]. Möjligheten att under väntetiden behandla med hydroxyurea kan i sådana fall utnyttjas.

11.3.4 Dosreduktion vid remissionssyftande cytostatikabehandling

Dosreduktion minskar sannolikt chansen till snabb remission. Långdragen cytopeni vid utebliven remission medför stor risk för svår toxicitet. De cytostatikadoser som vi rekommenderar i vårdprogrammet tolereras i regel relativt väl även av äldre [77], och den tidiga behandlingsrelaterade mortaliteten hos intensivbehandlade äldre är generellt lägre jämfört med den direkt sjukdomsorsakade mortaliteten vid primär palliativ behandling [4]. Vi rekommenderar därför ingen dosreduktion av de inledande cytostatikakurerna hos äldre patienter som genomgår remissionssyftande behandling, såvida det inte finns starka skäl till detta utöver åldern.

Höga doser cytarabin kan ge cerebellär toxicitet, speciellt hos äldre och patienter med nedsatt njurfunktion [78], varvid dosjustering rekommenderas. Det gäller även vid toxicitet av tidigare kurer (se avsnitt 11.3.7 Cytostatikabehandling vid nedsatt hjärt- och njurfunktion).

REMISSVERSION

11.3.5 Tidig reinduktion

”Tidig reinduktion” (ibland kallat ”tidig dubbelinduktion”) innebär att redan dag 15–21, utan att invänta benmärgens återhämtning, återstarta cytostatikabehandlingen hos patienter som inte fått svår icke-hematologisk toxicitet av föregående behandling [79]. Denna strategi är rutin i studieprotokoll från flera ledande AML-grupper, t.ex. HOVON och SWOG, för patienter med kvarvarande leukemi i benmärgsprov cirka dag 16–20, och den rekommenderades även i tidigare svenska vårdprogram. Tillgängliga data talar dock för att en betydande andel av patienterna som uppvisar blastökning vid tidig responsvärdering (dag 15-märg) likväl uppnår CR dag 28, utan tidig reinduktion [80, 81]. Det saknas evidens för att prognosen förbättras genom tidig reinduktion, och strategin kan även innebära en risk för ökad toxicitet. Därför kan den i normalfallet inte rekommenderas.

Benmärgsprov behöver alltså inte regelmässigt tas dag 15. Dock bör en benmärgsundersökning göras dag 15 hos den begränsade grupp av patienter som har stationär eller ökande LPK med blaster dag 15, liksom hos dem som aldrig uppvisade leukopeni (LPK < 1,0 x 10^9/L) efter kur 1. Om benmärgsundersökningen då bekräftar misstanken om dåligt initialt behandlingssvar bör man ge tidig reinduktion med byte av cytostatikaregim, se avsnitt11.2.3 Sviktbehandlingar.

11.3.6 Sviktbehandling

Rekommendation

- Hos patienter med FLT3-positiv AML som är refraktära mot standardbehandling med kemoterapi +/- midostaurin bör monoterapi med FLT3-hämmaren gilteritinib (Xospata) övervägas. Detta gäller främst de patienter där konsolidering med allo-SCT planeras.

  Gilteritinib ges per-oralt en gång dagligen i standardos 120 mgx1 (tre 40 mg-tabletter). Behandlingen ges så länge god effekt med acceptabel toxicitet och fram till ev. allo-SCT. Vanligaste biverkningar är cytopeni, men även differentieringssyndorm (initialt) och förlängd QTc-tid förekommer. Mer utförligt om biverkningar, risken för läkemedelsinteraktioner, exv med CYP3A-hämmare, liksom möjligheten att dosöka vid utbelivet svar – se FASS!

- Vid AML som visar sig vara refraktär mot första och andra linjens cytostatika har även experimentell terapi med icke-cytostatiska läkemedel använts. Diskussion av detta ligger dock utanför ramen för detta vårdprogram. Diskutera gärna dessa fall med regional representant i Svenska AML-gruppen!

Om induktionsbehandling med cytarabin och daunorubicin inte leder till komplett eller nästan komplett remission går det inte att identifiera något självklart val av andra linjens behandling. Utifrån litteraturen och teoretiska överväganden finns skäl att välja en behandling med högdoscytarabin eller alternativa läkemedel, såsom amsakrin, etoposid, idarubicin och purinanaloger. Exempel på sviktregimer som använts med viss framgång är ACE [82], FA-Ida [83] och HAM [84], se avsnitt 11.2.3 Sviktbehandlingar.

För patienter med högriskgenetik, främst komplex karyotyp, 5q-, monosomi 7, monosomal karyotyp eller *TP53*-mutation, kan byte till en hypometylerande behandling övervägas.

REMISSVERSION

11.3.7 Cytostatikabehandling vid nedsatt hjärt- och njurfunktion

För patienter med nedsatt hjärt- och njurfunktion gäller följande:

- Förlängd infusionstid (8 timmar) av antracykliner, som är standard i vårdprogrammet, minskar risken för hjärttoxicitet och rekommenderas till alla patienter (++++).
- För patienter med hjärtsjukdom kan det, särskilt vid nedsatt vänsterkammarfunktion, vara olämpligt att ge antracykliner i de doser som vårdprogrammet föreskriver. Detsamma gäller för dem som tidigare fått nära maximalt tolererad dos antracykliner. I dessa fall bör man i första hand välja ACE som induktionsbehandling (++), i andra hand ge daunorubicin som 24-timmarsinfusion (se även Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen).
- För patienter med ökad risk för hjärttoxicitet av antracykliner bör man minimera användningen av dessa preparat i de fortsatta konsolideringskurerna.
- Dosreduktion av cytarabin bör göras till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) p.g.a. ökad risk för neurotoxiska biverkningar, främst cerebellopati (++).
- För patienter som utvecklar cerebellopati i samband med hög-/intermediärdoscytarabin ska cytarabin i pågående kur avbrytas. Vid senare behov av ytterligare cytarabin kan detta ges som kontinuerlig infusion i standarddos 200 mg/m^2/dag, dag 1–7 (++) (se även Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen).

11.4 Primärbehandling av äldre med AML – speciella överväganden

Följande faktorer ska beaktas när man tar ställning till induktionsbehandling hos äldre patienter (OBS ej rankade utifrån relevans):

- Ålder (en 65-åring har bättre förutsättningar att tåla intensiv behandling jämfört med en 85-åring).
- Samsjuklighet (komorbiditet) som innebär ökad risk för behandlingsrelaterad mortalitet. Detta gäller speciellt klart nedsatt hjärt-, lung-, njur- eller leverfunktion.
- Sekundär AML hos äldre patient utan möjlighet till konsolidering med allo-SCT har mycket små chanser till bot ens med intensiv kombinationskemoterapi
- Funktionsstatus som kan vara avgörande för hur patienten kommer att klara av en mer intensiv behandling. Notera dock att nedsatt funktionsstatus kan vara orsakat av leukemisjukdomen, inklusive infektioner och grav anemi, och därmed vara reversibelt.
- Sjukdomskaraktäristika. Patienter med lågriskgenetik har större chans såväl att uppnå CR som att bli långtidsöverlevare med intensiv induktionsbehandling.
- Patientens egen inställning.
- Möjlighet att inkludera patienten i en klinisk studie.

Grundregeln är att patienter under 80 år med *de novo* AML och icke-högriskgenetik som har gott

REMISSVERSION

funktionsstatus och ingen svår samsjuklighet bör erbjudas induktionsbehandling. Hos äldre med lågproliferativ AML finns dock ofta skäl att avvakta ett cytogenetiksvar före behandlingsbeslutet. Hypometylerande behandling med azacitidin är ett alternativ för äldre patienter med högriskcytogenetik, väsentlig samsjuklighet eller sekundär AML, se även Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

Hos äldre som efter induktionsbehandling uppnått CR1 bör antalet konsolideringar anpassas med hänsyn till samsjuklighet, funktionsstatus och toxicitet efter tidigare kurer. Maximalt 2 konsolideringar ges till äldre med intermediär- eller högriskgenetik (+).

Hos äldre patienter som inte uppnår CR eller god PR på en kur, speciellt om de har högriskgenetik, bör man överväga att växla över till palliativ eller eventuellt hypometylerande behandling.

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Akut promyelocytleukemi (APL)

Rekommendation

- Samtliga patienter med konstaterad t(15;17))/*PML-RARA* bör erbjudas remissionssyftande behandling. Hög ålder är ingen kontraindikation då behandlingsalternativ med rimlig toxicitet finns tillgängliga. (+++)

12.1 Riskgruppsindelning

APL skiljer sig från övriga AML-subtyper, dels patogenetiskt genom förekomsten av fusionsgenen *PML-RARA* som kodar fusionsproteinet PML-RARA, dels genom att behandlingsresultaten har genomgått en dramatisk förbättring under de senaste decennierna. Förbättringen sammanhänger med introduktionen av all-trans-retinoic acid (ATRA) och arseniktrioxid (ATO) vid behandling av APL.

Valet av initial behandling styrs av riskgrupp. Enligt den gällande riskindelningen vid APL indelas patienterna enligt följande (”Sanz risk”):

- Låg risk: LPK ≤ 10; TPK > 40
- Intermediär risk: LPK ≤ 10; TPK < 40
- Hög risk: LPK > 10 oavsett TPK

Denna riskindelning har i huvudsak förlorat sin relevans i ATO-eran eftersom låg- och intermediärrisktyperna nu nästan alltid hanteras som en grupp. Den gamla indelningen i tre riskgrupper är dock fortfarande i bruk och har därför använts i detta vårdprogram. En framtida riskindelning kommer sannolikt att separera APL i två grupper: låg risk (även benämnd standardrisk) och hög risk.

Beträffande handläggning av APL som diagnostiseras under graviditet, se avsnitt 13.5 AML som debuterar under graviditet.

12.2 Hög tidig dödlighet vid APL

På grund av den initialt höga mortaliteten i framför allt blödningar ska patienten handläggas som en ”medical emergency” så snart diagnosen APL misstänks. Eftersom behandlingsresultaten har förbättrats dramatiskt vid APL är nu”tidig död” den dominerande dödsorsaken. I det svenska populationsbaserade registermaterialet är akutmortaliteten (död inom 30 dagar från diagnos) 20 % för patienter under 60 år (14 % under 40 år) respektive drygt 50 % för patienter över 60 år. PETHEMA-gruppen visar, i ett mer selekterat material, att minst 3 % av alla APL-patienter dör av blödning innan behandlingen har hunnit startas och ytterligare 2 % under första behandlingsveckan [85]. Detta illustrerar vikten av tidigt insatta åtgärder för att normalisera koagulopatin, framför allt genom trombocyttransfusioner och fibrinogenkoncentrat alternativt plasma, samtidigt som en APL-specifik behandling startas (++). Patienter med leukocytos löper högst risk för komplikationer, främst p.g.a. koagulopati.

REMISSVERSION

12.3 Akut omhändertagande vid misstanke om APL

Rekommendationer

- Patienten bör snarast möjligt remitteras till en hematologisk enhet med tillgång till hematologjour dygnet runt, se även avsnitt 22.1 Remissionssyftande behandling av AML. Vid behov bör intensivvårdsavdelning kontaktas.

- Vid minsta kliniska misstanke om APL ska behandling med ATRA (Vesanoid) startas (++++). Vesanoid finns som akutförpackning på alla större apotek och hematologienheter. När APL uteslutits kan ATRA-behandlingen avslutas och standardbehandling av AML med cytostatika inledas eller fortsätta.

- Patienter med misstänkt APL med LPK >5 ska, förutom ATRA (Vesanoid), omedelbart starta hydroxyurea (HU), vg se avsnitt 12.5.1 och 12.6.4!

- Tidiga insatser för att normalisera koagulopati kan vara livräddande. Behandling med fibrinogenkoncentrat (t.ex. Riastap 2 gram i.v.) eller färskfrusen plasma ska pågå tills alla tecken på koagulopati försvunnit. Målvärdet för fibrinogen ska vara > 1,5 g/L (+++).
- Vid koagulopati kontrolleras blodstatus och koagulationsstatus (PK, APTT, fibrinogen och TPK) 2–4 gånger varje dygn.
- Trombocytvärdet får under induktionsbehandlingsfasen aldrig ligga < 30 vilket säkrast uppnås via ett målvärde på > 50 så länge det finns tecken på koagulopati (+++).
- Vid manifest koagulopati bör kontakt med intensivvårdsavdelning övervägas.
- Vi avråder från leukaferes (++).
- Varken lågmolekylärt heparin eller fibrinolyshämmare har någon dokumenterad effekt vad gäller att förebygga APL-relaterad koagulopati (+).
- Steroidbehandling med betapred/dexametason 10 mg x 2 iv ska omedelbart påbörjas vid misstanke om APL-differentieringssyndrom (DS) (++).
- Differentieringssyndrom ska misstänkas vid dyspné, lunginfiltrat, feber, snabb viktuppgång, pleura- eller perikardvätska och njurinsufficiens i samband med ATRA- eller ATO-behandling. För detaljer, se avsnitt 12.6 Understödjande vård vid APL.

REMISSVERSION

Behandlingsval – bakgrund

Rekommendation

- Vi rekommenderar arseniktrioxid (ATO) i kombination med ATRA som första linjens behandling vid APL av låg- och intermediärrisktyp (LPK ≤ 10). Vid högrisk-APL (LPK > 10) rekommenderas samma behandling med tillägg av en inledande förbehandling med idarubicin (+++).

Vårdprogrammets rekommendation om val av primärbehandling är främst baserad på två randomiserade studier som jämför ATRA + ATO med traditionell antracyklinbaserad APL-behandling [86]. I bakgrunden finns även ett flertal fas II-studier och erfarenheterna av ATO vid relapsbehandling där ATO sedan en längre tid utgjort förstahandsvalet.

Den första randomiserade cytostatikafria studien var en paneuropeisk studie av Le Coco et al. med ATRA + ATO vid låg- och intermediärrisk-APL. Den var utformad som en non-inferiority-studie där experimentarmen (ATRA + ATO) visade sig vara minst lika effektiv som den traditionella baserad på ATRA och idarubicin (AIDA) samtidigt som benmärgstoxicitet, infektionsinsjuknande och behov av sjukhusvård var mindre [86]. Även event-free survival och totalöverlevnad har visat sig vara bättre med ATRA + ATO [87].

År 2015 kom resultaten från den andra randomiserade studien, en engelsk MRC-studie, som visar liknande resultat med signifikant lägre återfallsfrekvens och bättre molekylärt svar med ATRA + ATO [88]. I denna studie gavs ATO i huvudsak 2 gånger per vecka i stället för 5 dagar i veckan som i Lo Coco-protokollet. MRC:s ATO-schema innebär fördelar genom att det är enklare för patienten och ger mindre levertoxicitet, färre öppenvårdsbesök och lägre läkemedelskostnader. Vi baserar därför de nya svenska riktlinjerna för APL på MRC-protokollet.

Observera att vi inte längre rekommenderar underhållsbehandling, till skillnad från i tidigare svenska vårdprogram.

Till skillnad från den paneuropeiska studien, som endast inkluderade låg- och intermediärrisk-APL, omfattade MRC-studien även högriskpatienter (LPK > 10). Högrisk-patienter i MRC-studien gavs gemtuzumab ozogamicin för att motverka leukocytos. Likvärdig effekt vid högrisk-APL kan sannolikt uppnås även med ett annat potent cytostatikum, företrädesvis ett antracyklinpreparat, vilket stöds av resultaten från en större australiensisk fas 2-studie [89].

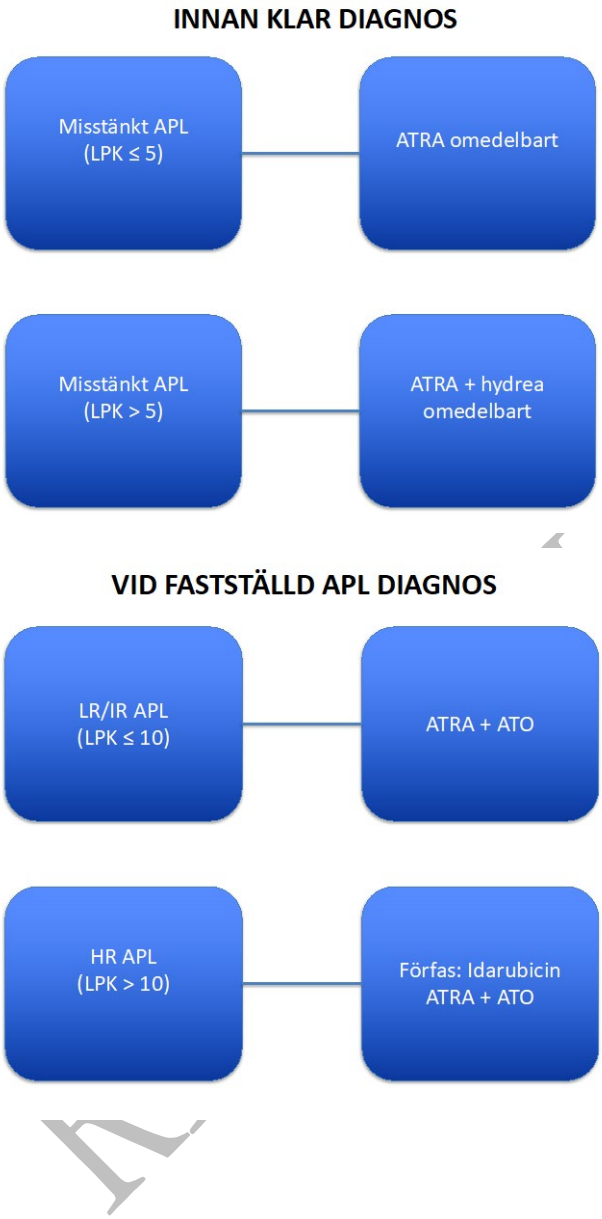
Den toxicitet man sett med ATO vid primärbehandling har dominerats av QT-tidsförlängning och leverpåverkan. Kombinationen ATO+ATRA innebär också ökad risk för leukocytos och differentieringssyndrom. Vissa frågetecken kvarstår runt ATO-behandling av äldre och sköra patienter där det ännu finns relativt lite data. ATO-protokollen framstår dock som mindre toxiska än motsvarande cytostatikabaserade protokoll.

REMISSVERSION

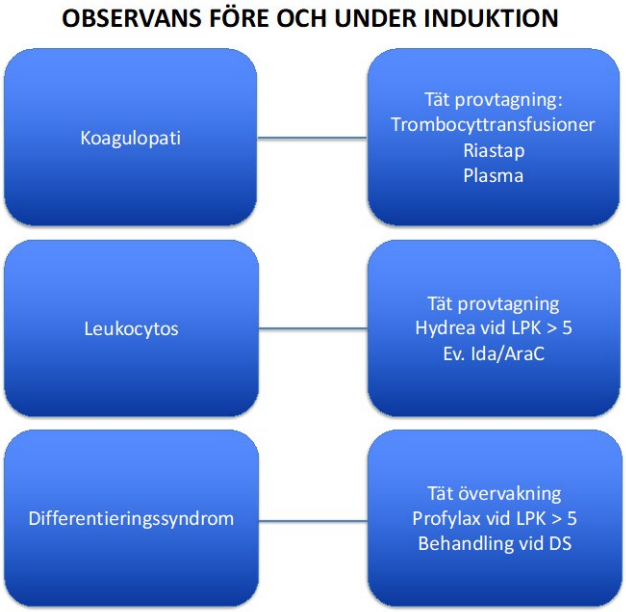
12.4 Rekommenderade behandlingsregimer vid APL

Nedan har vi sammanfattat de behandlingsregimer som vi rekommenderar vid APL.

Figur 9. Sammanfattande rekommendation för behandling vid APL.

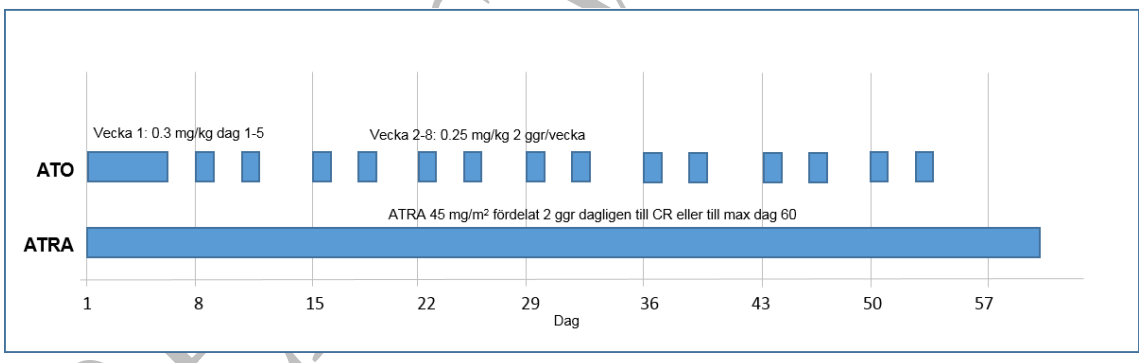


ERSION



12.4.1 Induktions- och konsolideringsbehandling vid APL, ATRA+ATO

Figur 10. Induktionsbehandling vid APL (vid högrisk-APL ges en förbehandling med 2 doser idarubicin).



Induktion (8 veckor + ev. förbehandling)	
Dag 1 – uppnådd CR (max dag 60):	ATRA 45 mg/m^2 peroralt delat på 2 doser dagligen (avrunda dos uppåt till jämnt 10 mg)
Dag 1–5:	ATO 0,30 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim)
Dag 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 3639, 43, 46, 50 och 53:	ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim); d.v.s. 2 ggr/ vecka under 7 veckor
Vid låg och intermediärrisk och LPK 5-10 **x 10^9/L vid behandlingsstart**	Hydrea enligt 12.6.4 (”Leukocytos vid ATO+ATRA”)

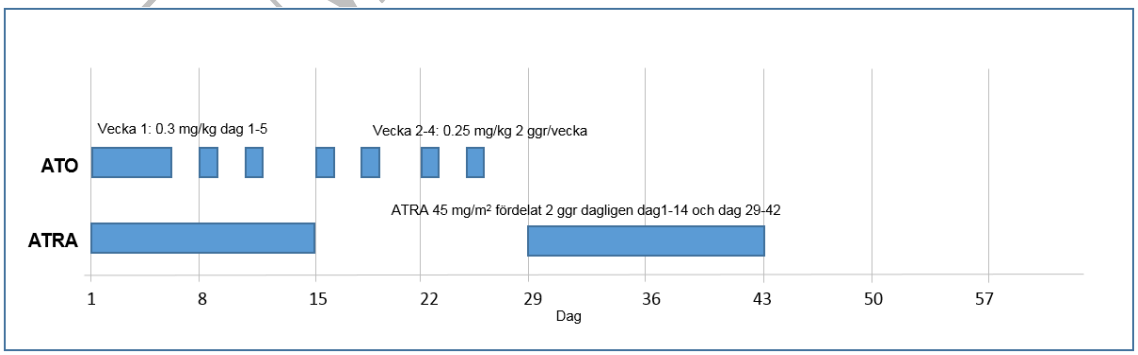
REMISSVERSION

eller stigande till > 5 x 10^9/L under induktionsbehandlingen	
Vid högrisk-APL (LPK >10 x 10^9/L): **4 dagars förbehandling innan start av ATO (ATO startas** efter avslutad förbehandling på **dag 1** i **induktionen**).	
Förbehandlingens dag 1-4	ATRA (standarddos enligt ovan) dagligen Hydrea dagligen enligt 12.6.4 (”Leukocytos vid ATO+ATRA”)
Förbehandlingens dag 1 + 3	Idarubicin 12 mg/m^2 iv. x 1 (totalt 2 doser) (Vid hög ålder/komorbiditet kan dosreduktion av idarubicin alternativt byte till cytarabin övervägas som förbehandling)
Exempel på behandlingsordning för idarubicin och ATO vid högrisk APL	Om idarubicin ges måndag (förbehandlingens dag 1) och onsdag (förbehandlingens dag 3) innebär det ATO startas fredag (induktionens dag 1).

Vid APL med LPK > 5 x 10^9/L vid diagnos rekommenderas DS-profylax i form av prednison 0,5 mg/kg p.o. dag 1–21. Även med profylax rekommenderas skärpt observans avseende symtom på differentieringssyndrom under hela induktionsbehadnlingen se även avsnitt 12.5.2 Differentieringssyndrom.

Benmärgsundersökning (endast morfologisk bedömning) rekommenderas dag 28 och sedan veckovis tills uppnådd CR. Om CR inte uppnåtts vid dag 60, kontakta regionalt eller nationellt AML-ansvarig. En molekylär bedömning görs inte förrän konsolideringsbehandlingen är avslutad (se avsnitt 12.6.2 MRD-monitorering).

Figur 11. Konsolidering 1–3 vid APL.

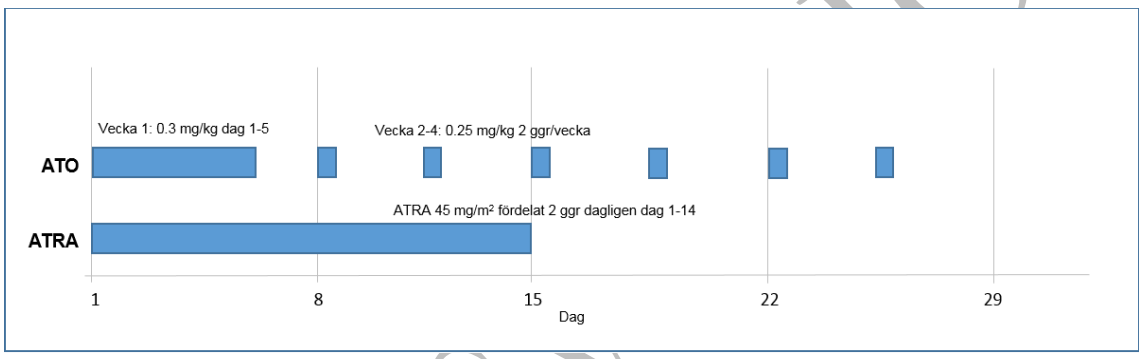


MISSVERSION

Konsolidering 1, 2 och 3 (ny konsolideringskur ges var 8:e vecka, d.v.s. dag 57 = dag 1 i nästa kur)
Dag 1–14 ATRA 45 mg/m^2 p.o. delat på 2 doser dagligen
Dag 29–42 ATRA 45 mg/m^2 p.o. delat på 2 doser dagligen
Dag 1–5 ATO 0,30 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 8, 11 ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 15, 18 ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 22, 25 ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)

Detta innebär att under konsolidering 1–3 ges:
Vecka 1 ATO i 5 dagar och vecka 2–4 ATO 2 dagar/vecka.
Vecka 1–2 och vecka 5–6 ATRA dagligen.
Vecka 7–8 behandlingsuppehåll.

Figur 12. Avlutande konsolidering vid APL.



Konsolidering 4. Påbörjas dag 57 räknat från start av konsolidering nr 3. Innehåller endast en ATRA-cykel)
Dag 1–14 ATRA 45 mg/m^2 p.o. delat på 2 doser dagligen
Dag 1–5 ATO 0,30 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 8, 11 ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 15, 18 ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 22, 25 ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Behandlingen avslutas efter dag 25 i 4:e konsolideringen.

Sammanfattningsvis omfattar behandlingen totalt 36 veckor (induktion = 8 veckor, konsolidering 1–3 = 24 veckor, konsolidering 4 = 4 veckor). Ingen underhållsbehandling ges.

Efter avslutad APL-behandling rekommenderar vi BM-undersökning med morfologi, immunfenotypning och RT-PCR för *PML/RARA*.

12.5 Understödjande vård vid APL

12.5.1 Koagulopati

Koagulopati med risk för främst allvarliga blödningar men ibland även tromboser är vanligt vid APL. Risken är störst vid sjukdomsdebuten och i behandlingens inledningsskede, men finns under hela induktionsbehandlingsfasen fram till uppnådd CR. Vid koagulopati ska blodstatus och

REMISS VERSION

koagulationsstatus (PK, APTT, fibrinogen och TPK) kontrolleras 2–4 gånger varje dygn. Information om åtgärder för att förebygga och behandla koagulopati, speciellt blödningar, finns i avsnitt 12.3 Akut omhändertagande vid misstanke om APL.

12.5.2 Differentieringssyndrom

APL-differentieringssyndrom (DS) kan uppträda vid behandling med såväl ATRA som ATO. Incidensen av DS är 2–27 % i olika studier. Den stora variationen kan delvis förklaras av olikheter i definitionen av DS [90]. Det är viktigt att tidigt uppmärksamma DS. Typiska symtom är dyspné, lunginfiltrat, feber, snabb viktuppgång, pleura- eller perikardvätska, hypotension eller njursvikt. Patienter med 4 eller fler symtom enligt ovan bedöms ha svår DS, medan 2–3 symtom bedöms som måttlig DS. Ett enda symtom anses inte tillräckligt för att ställa diagnosen DS.

Vid APL med LPK > 5 x 10^9/L som behandlas med ATRA + ATO rekommenderas DS-profylax i form av prednison 0,5 mg/kg p.o. dagligen dag 1-21 [90]. Vid tecken på DS bör man starta behandling med hög dos glukokortikoider i.v. (Betapred 10 mg x 2 i.v. eller dexametason 10 mg x 2 i.v.) samt ge diuretika i.v. vid behov. Glukokortikoider ges till dess att symtomen gått i regress och alltid i minst 3 dagar. Nedtrappning sker försiktigt. Om patienten har svår DS bör ATO och ATRA tillfälligt utsättas. ATRA + ATO återinsätts när de akuta symtomen klingat av. De ges då i halv dos i 4 dygn och därefter i full dos.

Uttrappning av steroider som givits p.g.a. manifest DS bör göras med försiktighet eftersom en sekundär episod av DS kan inträffa 2–3 veckor efter induktionsstarten.

Differentieringssyndrom förekommer inte vid konsolideringsbehandling av APL.

12.5.3 Pseudotumor cerebri

En känd biverkan vid behandling med ATRA är pseudotumor cerebri. Tillståndet karaktäriseras av huvudvärk, illamående, kräkningar, dimsyn och staspapill. Avbryt ATRA temporärt och ge behandling med opiater och osmotiska diuretika (Diamox). Patienter som drabbats av pseudotumor cerebri ska ges reducerad dos ATRA 25 mg/m^2 p.o. delat på 2 doser dagligen. Den reducerade dosen används under hela den fortsatta behandlingen [91, 92].

Ett observandum är att ATRA kan interagera med CYP3A-hämmare.

12.5.4 Leukocytos vid ATO + ATRA

Stigande LPK under induktion kan förväntas hos cirka 50 % av de patienter som behandlas med ATRA + ATO utan tillägg av cytostatika. LPK bör inledningsvis tas i samband med kontroller för koagulopati (dvs 2–4 ggr/dygn). Om LPK initialt är eller stiger till > 5 x 10^9/L rekommenderas start av hydroxyurea (HU) 500 mg 1 x 4. Om LPK fortsätter att stiga ska man inte vara rädd att öka hydroxyureadosen signifikant (t ex 1000 mg x 6). Om LPK stiger till > 30 x 10^9/L trots hydroxyureabehandling kan enstaka dos(er) av cytarabin (1000mg/m^2 iv på 2 timmar) eller idarubicin (12mg/m^2) övervägas. Vid problem konsultera regional AML-ansvarig eller medlemmar i den svenska APL gruppen (Vladimir Lazarevic, Lovisa Wennström, Sören Lehmann).

12.5.5 Hepatotoxicitet

Om bilirubin, ASAT, ALAT eller ALP stiger till över 5 ggr det övre referensvärdet ska ATO seponeras. Om levertoxiciteten kvarstår ska även ATRA seponeras.

REMISSVERSION

När bilirubin, transaminaser och/eller ALP har normaliserats och ligger under 4 ggr det övre referensvärdet kan ATRA och ATO återinsättas i 50 % av den senast givna dosen. Om levervärdena är fortsatt stabila kan man efter 7 dagar titrera upp till 100 % dos. Leverstatus bör följas tätt under hela ATO-behandlingen. Svår hepatotoxicitet (grad 3–4) vid ATRA + ATO-behandling är betydligt vanligare i samband med induktionsbehandling än vid konsolideringar.

12.5.6 Aspekter på ATO

ATO (Trisenox) ges som i.v. infusion på 2 timmar och blandas med 5 % glukos eller 0,9 % NaCl. Infusionstiden kan förlängas till 4 timmar vid vasomotorisk reaktion. Observera att ATO ska ges som ensam i.v. infusion. Central venös infart är inte nödvändig för själva infusionen. ATO seponeras tillfälligt i händelse av svår DS, QT-förlängning eller levertoxicitet enligt ovan. ATO seponeras definitivt i händelse av allvarliga arytmier eller allvarlig neurologisk toxicitet.

12.5.7 QT-tidsförlängning vid behandling med ATO

Rekommendation

- Kontroll av elektrolyter (Mg, K och Ca) inför varje ATO-infusion. Kalium- och magnesiumkoncentrationen ska alltid hållas inom övre delen av sina referensområden (kalium > 4,0 mmol/L, magnesium > 0,7 mmol/L, gärna högre). Substituera vid behov inför ATO-infusion.
- Kontroll av EKG dagligen under induktionskurens första vecka. Därefter kontroll av EKG två gånger/vecka (lämpligen inför ATO-infusion). Vid QTc > 500 msek ska ATO ej ges.
- Patienter med känd rytmrubbning och förlängt QT bör diskuteras med kardiolog inför start av ATO. Kongenitalt långt QT-syndrom och tidigare ventrikeltakykardi utgör troligen kontraindikation mot ATO. Vid anamnestagning bör man även efterfråga hereditär rytmrubbning.
- Hos patienter med känd kardiell sjukdom kan telemetri under ATO-infusion övervägas.
- Vid QTc > 500 msek (gäller båda kön och beräknat enligt rekommenderade metoder) ska ATO utsättas. När QTc-tiden normaliserats återstartas ATO i 50 % dos under 1 vecka. Därefter höjs dosen till 75 % i 1 vecka för att därefter ges i normal dos.

Förlängning av QT-tiden är vanligt vid behandling med ATO. I MRC-studien där ATO + ATRA gavs till patienter med LR/IR-APL drabbades 16 % av förlängd QT-tid, men det förekom ingen ökad arytmifrekvens [74]. I en annan studie med ATO där fler äldre patienter inkluderades, varav 30 % hade kardiell samsjuklighet, drabbades 62 % av förlängd QT-tid, och 28 % fick så lång QT-tid (> 0,500 msek) att ATO tillfälligt fick seponeras [93]. En patient fick ventrikeltakykardi som hävdes och ATO-behandlingen kunde senare fortsätta.

Vid ATO-behandling ska QTc beräknas enligt Sagie-Fridericia- eller Hodges-metoderna. Korrigering enligt Bazett-metoden har visats ge onödiga avbrott i ATO-behandlingen då metoden ofta överskattar QTc-tiden i denna patientgrupp. Bazett-metoden rekommenderas därför inte. Om EKG-programmets beräkning för QTc ska kunna användas måste hjärtfrekvensen vara 60–90 slag/minut. Vid snabbare och långsammare frekvenser, vid U-våg eller vid dubbelpucklig T-våg bör man inte lita på EKG-programmets beräkning. QTc-tid > 450 msek hos män respektive > 460 msek hos kvinnor bedöms som förlängd. Bra länkar för hjälp

REMISSVERSION

med beräkning av QTc finns på http://www.psykofarmakologi.dk och https://www.internetmedicin.se.

Elektrolyter ska alltid hållas inom övre delen av sina referensområden. Observera att många läkemedel förlänger QT-tiden, bl.a. antiemetika, antibiotika, antimykotika, antidepressiva och antiarytmika. Kontrollera i FASS.

Särskild försiktighet ska iakttas i de fall patienten måste använda läkemedel som sänker elektrolytnivåerna (diuretika, antimykotika etc.). Patienter bör uppmärksammas på att alltid meddela medicinförändringar under hela behandlingstiden med ATO.

12.6 Remissionsbedöming och monitorering av MRD vid APL

12.6.1 Komplett remission

Remission vid APL bedöms som vid övrig AML utifrån morfologiska kriterier. Vid traditionell ATRA + cytostatikabehandling uppnås vanligen CR mellan dag 30 och 60 efter insatt ATRA-behandling. En första benmärgsundersökning görs efter 4 veckors behandling. Om CR då inte uppnåtts, rekommenderar vi veckovisa benmärgsundersökningar tills CR är uppnådd. Om CR inte har uppnåtts efter dag 60 rekommenderas kontakt med regional eller nationell AML-ansvarig.

Observera att vid induktionsbehandling enligt ATRA + ATO-protokollet fortsätter man med ATO under det att ATRA avslutas när CR uppnåtts (Figur 10).

RT-PCR-evaluering av behandlingsresultatet ska inte utföras förrän konsolideringsbehandlingen är slutförd (+++).

12.6.2 MRD-monitorering

Efter avslutad konsolideringsbehandling ska RT-PCR-negativitet dokumenteras (gäller behandlade med såväl ATRA + ATO som ATRA + cytostatika). Provmaterialet bör tas från benmärg (++). Vid låg- och intermediärrisk-APL behöver patienter som är RT-PCR-negativa efter avslutad konsolidering inte följas upp mer med avseende på MRD. Högriskpatienter ska följas enligt nedan.

Högriskpatienter (initialt LPK > 10) som efter konsolidering är RT-PCR-negativa ska efter avslutad behandling monitoreras med RT-PCR på benmärg var 3:e månad i 1 år och därefter var 6:e månad i ytterligare 2 år (++).

Om patienten är RT-PCR-positiv efter avslutad konsolidering ska detta bekräftas med ytterligare ett prov och patienten bedömas för ytterligare behandling, inkluderande ställningstagande till auto- eller allo-SCT. RT-PCR-positivitet i detta skede likställs med molekylär eller hematologisk relaps. Observera att RT-PCR-metodernas känslighet kan skilja sig åt något mellan olika laboratorier.

RT-PCR-analyser på perifert blod är osäkrare. I de fall de används, som alternativ till benmärg, bör 2 på varandra följande prover analyseras.

Kvantitativ RT-PCR för monitorering, såsom vid kronisk myeloisk leukemi, är knappast kostnadseffektiv med tanke på den relativt låga risken för recidiv.

REMISSVERSION

12.7 Behandling av APL-recidiv

Behovet av recidivbehandling kommer att minska i och med introduktionen av ATO-baserad behandling eftersom återfall är ovanligt efter ATO. Både Lo Coco-studien och MRC-studien rapporterar en recidivfrekvens på 1 % i ATO-armarna jämfört med 6 % respektive 18 % i ATRA + cytostatikaarmarna i de båda studierna. Översatt till våra förhållanden skulle det innebära ett recidiv på mer än 10 år i hela Sverige efter ATO-behandling vid låg- eller intermediärrisk-APL. I och med att primärbehandlingen ändras måste också relapsbehandlingen bytas enligt principen att ett ATO-baserat protokoll som första linjens behandling ska följas av ett ATRA + cytostatikaprotokoll vid recidiv och vice versa. De 2 recidiven i den paneuropeiska studiens ATO-arm har båda framgångsrikt fått behandling enligt AIDA-protokollet. Hos patienter med APL-relaps ska man i en andra remission eftersträva antingen en autolog eller en allogen stamcellstransplantation, beroende på patientens MRD-status vid uppnådd andra remission (se nedan).

12.7.1 Recidiv efter ATRA + ATO som primärbehandling

Erfarenheten av relapsbehandling efter ATRA + ATO är mycket begränsad, varför vi i dessa fall rekommenderar kontakt med regional eller nationellt AML-ansvarig. I första hand bör dock behandling med ATRA + cytostatika av typ AIDA ges.

Angående patienter som är aktuella för auto- eller allo-SCT, se avsnitt 12.7.3 Uppföljning med MRD och transplantation vid andra remission.

12.7.2 Recidiv efter ATRA eller cytostatika som primärbehandling (ej ATO-exponerad)

Reinduktion

Dag 1 till CR (max 60 dagar):	ATO 0,15 mg/kg/dag i.v. (4 tim.) (median 33 dagar, maximalt 60 dagar).
Dag 1 till CR (max 60 dagar):	ATRA 45 mg/m^2 p.o., delat på 2 doser dagligen. Avrunda dosen till närmast högre 10 mg.

Benmärgskontroll rekommenderas dag 21 och därefter 1 gång per vecka.

Konsolidering

Dag 1–5, 8–12, 15–19, 22–26 och 29–33: ATO 0,15 mg/kg/dag i.v. (4 tim.)
totalt 25 doser (5 veckor) med start 3 veckor efter första ATO-cykeln (reinduktionen). Därefter kontroll av benmärg och RT-PCR-status.
Parallellt ges it-profylax med metotrexat 12 mg vid totalt 6 tillfällen.

Dag 1–14	ATRA 45 mg/m^2 p.o. delat på 2 doser dagligen
Dag 29–42	ATRA 45 mg/m^2 p.o. delat på 2 doser dagligen

REMISSVERSION

12.7.3 Uppföljning med MRD och transplantation vid andra remission

Patienter som uppnått morfologisk CR men är RT-PCR-positiva efter 2 cykler ATO alternativt 2 kurer enligt AIDA är kandidater för allo-SCT (+). En ytterligare konsolidering ges enligt nedan följt av allo-SCT:

Dag 1 till hematologisk återhämtning	ATRA 45 mg/m^2 p.o. uppdelat på 2 doser dagligen
Dag 1–2	Idarubicin 9 mg/m^2 i.v. inf. 5–20 min.
Dag 1–5	ARA-C 2 g/m^2 i.v. (3 timmar) var 12:e timme

Patienter som uppnått morfologisk CR och är RT-PCR-negativa efter 2 cykler ATO alternativt 2 kurer enligt AIDA är kandidater för auto-SCT (++). Konsolidering ges då enligt följande som mobilisering inför stamcellsskörd:

Dag 1 till hematologisk återhämtning:	ATRA 45 mg/m^2 p.o. uppdelat på 2 doser
Dag 1–2	Idarubicin 9 mg/m^2 i.v. inf. 5–20 min.
Dag 1–5	ARA-C 2 g/m^2 i.v. (3 timmar) var 12:e timme
Därefter gör man en autolog stamcellsskörd och ger högdosbehandling med stamcellsstöd.	

En RT-PCR-positiv patient som blir RT-PCR-negativ efter konsolidering med ATRA + cytostatikabehandling förblir ändå kandidat för allo-SCT.

PCR-status efter 2 reinduktionsbehandlingar avgör alltså valet av konsolideringsbehandling! Om ingen lämplig donator finns utförs auto-SCT på patienten i morfologisk CR även om hen är PCR-positiv.

För patienter med hög ålder eller annan kontraindikation för SCT eller intensiv cytostatikabehandling bör man överväga antingen AIDA-protokollet för låg- och intermediärrisk-APL (kontrollarmen i Lo Cocos-studien) eller 2 cykler ATO som ovan oavsett om primärbehandlingen varit med eller utan ATO. Om patienten är i morfologisk remission efter detta ges konsolidering enligt AIDA eller upprepade kurer ATO. Patienter som behandlats med endast ATO vid relaps utan efterföljande transplantation uppvisar en långtidsöverlevnad på strax över 50 % [94].

REMISSVERSION

KAPITEL 13

Handläggning av några speciella kliniska situationer

13.1 CNS-leukemi

CNS-leukemi förekommer i endast 0,5–2 % av alla fall med nyupptäckt AML [45]. Incidensen är dock högre i vissa subgrupper (AML M4-M5, vid bifenotypisk akut leukemi, högt LPK) och vid återfall. Symtom eller fynd som tyder på engagemang av kranialnerv eller -nerver, nervrötter eller hjärnparenkym bör bedömas som CNS-leukemi, liksom diffusa neurologiska symtom i kombination med maligna celler i likvor.

Vad gäller behandling av CNS-leukemi finns i litteraturen belägg för god effekt av högdoscytarabin (≥ 3 g/m^2) kombinerat med intratekalt metotrexat och/eller cytarabin [95, 96] +. Erfarenhet finns även av intratekal trippelbehandling (metotrexat, cytrarabin och precortalon aquosum) såsom vid barn-ALL. Den intratekala behandlingen bör inte ges under själva cytarabinkuren. Vi rekommenderar att behandlingen utformas individuellt och efter diskussion med regional eller lokal AML-expertis [97].

13.2 Myelosarkom

Myelosarkom bör, även i frånvaro av påvisbart märgengagemang, betraktas som en form av AML och ska därmed även anmälas till AML-registret. Sjukdomen är sällsynt och klinisk presentation, förlopp och prognos är mycket varierande. De vanligaste lokalerna är hud, bröstkörtel, lunga, lever samt mag- och tarmkanalen [45].

Flertalet patienter med isolerat myelosarkom utvecklar så småningom påvisbart märgengagemang. Behandlingen bör därför inledas med en generell AML-cytostatikabehandling och senare i regel kompletteras med lokal strålbehandling [45]. Lämplig tidpunkt för eventuell strålbehandling i förhållande till cytostatikabehandling bör bestämmas i samråd med en onkolog.

Prognosen vid myelosarkom har tidigare ansetts vara dålig, men med cytostatikabehandling kan minst lika goda resultat uppnås som för *de novo*-AML [98]. Preliminära data talar för att allo-SCT är indicerad, åtminstone hos patienter som utvecklar generaliserad sjukdom och inte har lågriskgenetik [99].

REMISSVERSION

13.3 Hyperleukocytos

Rekommendationer

- Leukaferes kan övervägas vid leukostassymtom, men inte enbart för att LPK är mycket högt + [100]. Observera dock att vid APL innebär leukaferes risk för aktivering av koagulationssystemet [101].
- Induktionsbehandling bör startas snarast möjligt [102]. Alternativt kan man tillfälligt ge hydroxyurea (3–4 g/dag) alternativt cytarabin 1 g/dag tills diagnosen är klar och därefter starta själva induktionsbehandlingen.

Mycket högt antal vita blodkroppar (> 100 x 10^9/L) är en riskfaktor för svåra komplikationer i samband med induktionsbehandling [103]. Inte minst har dessa patienter hög risk för intrakraniella blödningar och lungsymtom med ARDS-liknande bild [104]. I en studie av 375 patienter fann man att risken för död under induktionsbehandlingen är ökad redan vid en LPK-nivå över 30 x 10^9/L. De patienter som uppnådde remission hade normal återfallsrisk och överlevnad [100].

Dessa patienter bör övervakas särskilt noga. En högre gräns för profylaktisk trombocyttransfusion bör tillämpas, liksom en lägre sådan för erytrocyttransfusioner (p.g.a. hyperviskositet). Vid DIC ges plasma och vid behov även fibrinogenkoncentrat. Angående tumörlyssyndrom, se nästa avsnitt 13.4 Tumörlyssyndrom (TLS).

13.4 Tumörlyssyndrom (TLS)

Rekommendationer

- Påbörja allopurinol vid fastställd diagnos och ombesörj adekvat hydrering. (++++)
- Bedöm risken för TLS (LPK, LD, Urat, K, Fosfat, Ca, Krea). Om risken är hög, ge 0,20 mg rasburikas/kg som i.v. infusion, se till patienten är väl hydrerad och följ laboratorieparametrar frekvent. Upprepa rasburikas endast om den kliniska utvecklingen kräver det. (+++)

Tumörlyssyndrom (TLS) beror på snabbt sönderfall av ett stort antal tumörceller och kan uppstå såväl före start av cytostatikabehandlingen som i induktionsbehandlingens inledningsskede. Vid TLS ses hyperuricemi, hyperfosfatemi och akut njursvikt. Riskfaktorer för utveckling av TLS är främst högproliferativ sjukdom, högt LPK, högt s-urat, dehydrering och njurpåverkan före behandlingsstart [105].

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering före och under induktionsbehandlingen jämte allopurinol med start dagen före cytostatikabehandlingens start [106]. Patienter med hög risk för TLS bör få profylax med rasburikas (Fasturec), vilket i de registreringsgrundande studierna getts som daglig intravenös infusion under induktionsbehandlingen med start dagen före cytostatikabehandlingens start [107]. En relativt ny studie visar dock att 3 dagars daglig infusion av rasburikas var tillräckligt för att förebygga TLS och det finns även data som stödjer behandling med endast en dos [108, 109]. Rekommendationen från två olika expertgrupper är att ge rasburikas en dag och endast upprepa om det är kliniskt nödvändigt [106, 110].

REMISSVERSION

13.5 AML som debuterar under graviditet

Rekommendationer

- Första trimestern: Graviditeten bör avbrytas, därefter ges cytostatikabehandling enligt vårdprogrammet. (+)
- Andra och tredje trimestern: Graviditeten kan fortgå. Cytostatikabehandling ges enligt vårdprogram och utan behov av dosreduktion. (+)

AML diagnostiseras ibland under pågående graviditet. Detta kan komplicera behandlingen som bör ske i nära samarbete med obstetriker och barnläkare. Däremot är principerna för hur cytostatikabehandlingen kan genomföras relativt enkla, se rekommendationer ovan [111, 112]. Man bör undvika att patienten är neutropen vid förlossning då det ökar risken för både mor och barn.

Vad gäller APL är ATRA kontraindicerat under första trimestern och ATO under hela graviditeten [112, 113]. Idarubicin har större benägenhet att passera placenta jämfört med andra antracykliner såsom daunorubicin.

Midostaurin är kontraindicerat under graviditet. Beträffande övriga läkemedel, exempelvis sådana som ges vid infektioner som är relaterade till AML-behandling, finns uppdaterad information på www.infpreg.se.

I övrigt hänvisar vi till RCCs vägledningsdokument ”Cancer under graviditet”.

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Allo-SCT vid AML

14.1 Inledning

Inför en allo-SCT ges patienten en kombination av cytostatika och immunsuppression (*konditionering*) som kan vara myeloablativ (MAC) eller reducerad (RIC). Det potentiellt kurativa resultatet av en allo-SCT bygger på kombinationen av konditionering och den immunologiska graft-versus-leukemia-effekten (GvL-effekten). Donatorn kan vara ett HLA-matchat syskon, en matchad obesläktad registerdonator (MUD) eller en haplo-identisk donator.

Av de elektiva medicinska procedurer som finns inom hematologi och onkologi är allo-SCT den med högst behandlingsrelaterad mortalitet (non-relapse mortality, NRM). Dessutom finns stor risk för bestående problem – främst kronisk graft-versus-host disease (cGvHD) som drabbar minst 50 % av patienterna med kroniska, ibland invalidiserande symtom från många organ med åtföljande nedsatt livskvalitet.

Det vetenskapliga underlaget är starkt för att allo-SCT förbättrar överlevnaden vid högrisk-AML men svagare vid intermediär risk. Det är inte heller visat i någon randomiserad studie att allo-SCT med reducerad konditionering (reduced intensity conditioning, RIC) är bättre än standardbehandling. Det finns alltså skäl att kontinuerligt utvärdera inte bara den aktuella litteraturen, utan också egna och nationella resultat. En sådan utvärdering förutsätter gemensamma rutiner och fortsatt rapportering till det europeiska benmärgstransplantatiosregistret.

14.2 Donator

Konklusion

Trots att moderna prospektiva studier fortfarande saknas innebär resultaten från de refererade studierna att allo-SCT från matchade donatorer (syskon såväl som obesläktade) med all sannolikhet förbättrar den sjukdomsfria och totala överlevnaden hos yngre patienter med AML, framför allt vid högrisksjukdom (+++). Det är osäkert huruvida prognosen förbättras för äldre patienter som får allo-SCT med reducerad konditionering.

Tidiga studier visade att allo-SCT med MAC minskar risken för återfall av AML om donatorn är ett syskon [114-116]. Rapporten från en fjärde studie innehöll även en metaanalys och man kunde visa att återfallsrisken minskade signifikant från 59 % (enbart cytostatika) till 36 % (allo-SCT) [117]. Långtidsöverlevnaden befanns vara 12 % bättre i allo-SCT-gruppen. Man noterade dessutom dels högre NRM efter allo-SCT (21 %) jämfört med cytostatikabehandling (4 %), dels att prognosen för patienter över 40 år inte förbättrades av allo-SCT med myeloablativ konditionering. Två ytterligare fynd var att den relativa ökningen av leukemifri överlevnad var störst i gruppen med högrisk-AML, och att patienter med cytogenetisk lågrisk-AML inte drog nytta av allo-SCT. Senare studier har bekräftat dessa fynd, och allo-SCT med MAC används numera till patienter upp till 55 års ålder utan någon ökning av NRM. En aktuell retrospektiv studie visar att en välmatchad MUD (HLA-A, -B, -C, DRB1-, DQB1-) ger samma resultat som

REMISSVERSION

ett HLA-identiskt syskon. En haplo-identisk donator gav något sämre resultat i denna studie [118].

14.3 Benmärg eller perifera blodstamceller

Sedan introduktionen av blodstamceller (PBSC) som stamcellskälla vid allo-SCT har andelen transplantationer med stamceller som är skördade från benmärg minskat. Flera randomiserade studier har jämfört och utvärderat effekterna av denna utveckling [119]. Blodstamceller ger snabbare märganslag och möjligen mindre risk för rejektion än benmärgsstamceller men har samma incidens av akut GvHD, NRM, återfall samt leukemifri och total överlevnad. Dock är svår kronisk GvHD vanligare efter allo-SCT med blodstamceller [120].

14.4 Myeloablativ eller reducerad konditionering

Reducerad konditionering (RICT) före allo-SCT introducerades i slutet av 90-talet som ett sätt att hos äldre patienter utnyttja GvL-effekten utan svår akut toxicitet [121]. De lovande tidiga resultaten har inneburit att RICT nu används vid var tredje allo-SCT för AML i Europa. Äldre patienter (över ≈55 år) transplanteras oftast med RIC. Tidig, behandlingsrelaterad död minskar jämfört med MAC men risken för återfall ökar [122]. Resultat från retrospektiva studier tyder på att RICT har en plats vid behandlingen av äldre AML-patienter, speciellt om samsjuklighet föreligger [53, 123]. RICT-konceptets utbredda användning problematiseras av resultaten från den första (och enda) randomiserade studien av RIC kontra MAC som påvisar en signifikant förbättring av leukemifri överlevnad efter MAC även för dem över 55 år [124]. Patienter med högrisk-AML hade särskild fördel av MAC.

Resultaten från den internationella Sverigebaserade studien där RICT prospektivt jämfördes med cytostatikabehandling hos äldre patienter med AML CR1 kommer att publiceras under 2020 eller 2021.

14.5 HLA-typning och donatorsökning

Rekommendation

- I de fall där allo-SCT övervägs – och särskilt vid högrisksjukdom då risken för tidigt återfall är stor – bör HLA-typning av syskon liksom sökning efter MUD initieras tidigt, senast när man utvärderar induktionsbehandlingen. HLA-typning av syskon eller annan släkting bör föregås av kontakt med ett SCT-centrum.

Det är viktigt att allo-SCT diskuteras tidigt i sjukdomsförloppet, lämpligen så snart patientens bakgrund och sjukdomsrelaterade riskfaktorer är kända. Om indikationen är osäker vid sjukdomsdebuten kan DNA frysas vid diagnos för en senare HLA-typning. Datum för HLA-typning av släkting respektive start av MUD-sökning ska dokumenteras.

Redan när man fått svar på de cytogenetiska och molekylärgenetiska analyserna och utvärderat svaret på första kuren kan man få en uppfattning om det finns indikation för allo-SCT. Ytterligare underlag för beslut kan också komma i samband med MRD-analysen efter andra kuren.

REMISSVERSION

14.6 Indikationer för allo-SCT

14.6.1 Allo-SCT i första remission

Faktorer av särskild vikt för beslut om allo-SCT

- Ålder. Högre ålder ökar risken för icke återfallsrelaterad mortalitet (NRM) efter allo-SCT. Faktorn ålder *per se* är dock inte lika viktig som samsjuklighet och funktionsnivå.
- Tidigare och aktuella sjukdomar. Ett samsjuklighetsscore, t.ex. HCT-CI (”Sorror score”), kan ge uppfattning om den risk som patienten löper efter en allo-SCT och bör användas i beslutsprocessen [48]. Behandlingsrelaterad död ökar vid flera samsjukligheter, särskilt i kombination med sänkt funktionsstatus. Möjligen spelar HCT-CI mindre roll vid RICT [125]. HCT-CI är enkelt att beräkna (http://www.hctci.org/), journalföra och registrera i AML-registret.
- EBMT-score (”Gratwohl score”) score är annat hjälpmedel för att få en ungefärlig uppfattning om förväntad behandlingsrelaterad död efter allo-SCT (https://www.siematologia.it/LG/EBMT/EBMT.htm, vilket finns även i INCA och rapporteras i AML-registret. NRM vid AML ökar med patientens ålder och obesläktad donator samt om en man får stamceller från en kvinna.
- HLA-matchning. En stor amerikansk registerstudie visade att överlevnaden minskar med 10 % för varje mismatch (gen eller allel) för HLA-A, -B, -C och DRB1. En idealisk donator är alltså 8/8 matchad [126].

Vid beslut om allo-SCT i CR1 finns två grundläggande frågor: Hur stark är indikationen för allo-SCT? Går det att genomföra behandlingen utan orimligt risktagande? Flera faktorer ska tas med i beslutet om att en AML-patient i CR1 ska gå till allo-SCT, inklusive patientens eget önskemål och villighet till risktagande.

Leukemirelaterade (avsnitt 9.1–9.3) och responsrelaterade riskfaktorer (avsnitt 9.4) definierar de principiella indikationerna för allo-SCT i CR1. Vi utgår från ett grundläggande antagande: ju större risk för återfall efter cytostatikabehandling, desto starkare indikation för allo-SCT. Nedan följer en mer detaljerad beskrivning av den samlade bedömningen av genetisk riskklassificering och resultat av MRD-analys.

14.6.2 AML med lågriskgenetik (gäller ej APL)

Rekommendationer

Muterad *NPM1*

Efter andra kuren är följande fynd associerade med hög risk för återfall (även i frånvaro av *FLT3*-ITD-mutation):

- Förekomst av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i blod (++)
- < 3 $\log_{10}$-reduktion av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i benmärg, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++)
- > 0,1 % allelfrekvens av *NPM1*-mutationen i benmärg (om analysen är gjord på DNA-nivå) (+)

REMISSVERSION

Core-binding factor leukemia (CBF); t(8;21) och inv(16)/t(16;16)

Efter andra kuren är följande fynd associerade med hög risk för återfall (oberoende av förekomst av mutation i *KIT*):

- Vid AML med t(8;21): < 3 $\log_{10}$-reduktion av *RUNX1-RUNX1T1* i benmärg, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++)
- Vid AML med inv(16)/t(16;16): < 3 $\log_{10}$-reduktion av *CBFB-MYH11* i benmärg eller förekomst av *CBFB-MYH11* i blod (definierat som 10 kopior *CBFB-MYH11* per 100 000 kopior *ABL1*, d.v.s. 0,01 %) (++)

Om något av ovanstående hittas bör man redan vid denna tidpunkt identifiera en donator för allo-SCT genom att undersöka syskon och/eller göra en donatorsökning. Slutgiltigt beslut kring transplantation bör fattas först sedan MRD har analyserats även efter nästa kur (d.v.s. efter kur 3).

Hos patienter som har AML med lågriskgenetik finns goda chanser att uppnå långvarig remission med enbart cytostatikabehandling och ska i normalfallet inte transplanteras. Förekomst av MRD (molekylära metoder rekommenderas) hos dessa patienter ökar återfallsrisken till ungefär samma nivå som för patienter i intermediärriskgruppen, och hos dessa patienter bör därför allo-SCT i CR1 övervägas. Varje patient måste dock bedömas individuellt tillsammans med transplantationsansvarig läkare och regional eller lokal AML-expertis.

14.6.3 AML med intermediärriskgenetik

Rekommendation

MRD

Intermediärriskpatienter utan *NPM1*-mutation bör i normalfallet genomgå allo-SCT.

MRD bör vägas in i bedömningen avseende transplantation hos patienter med mutation i *NPM1*. Hos patienter med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD^{low} som är MRD-negativa avseende *NPM1* efter två kurer (se avsnitt 9.5.1 Tidig responsevaluering (”dag 15-märg”) för specifik nivå) kan man överväga att avstå från allo-SCT i första CR, och i stället följa avseende MRD enligt samma princip som för lågriskpatienter. (+)

Efter andra kuren är följande fynd associerade med hög risk för återfall:

- Förekomst av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i blod (++)
- < 3 $\log_{10}$-reduktion av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i benmärg, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++)
- > 0,1 % allelfrekvens av *NPM1*-mutationen i benmärg (om analysen är gjord på DNA-nivå) (+)

Vid avsaknad av MRD efter andra kuren kan man avvakta med transplantation. Ett slutgiltigt beslut om transplantation bör dock fattas först sedan MRD-negativitet har bekräftats även efter avslutad cytostatikabehandling. Om MRD då i stället är positiv på en signifikant nivå finns en klar indikation för transplantation.

REMISSVERSION

Hos patienter som är MRD-negativa både efter två kurer och efter avslutad konsolidering kan man överväga att avstå från transplantation, särskilt om risken för TRM bedöms vara betydande. Varje patient måste dock bedömas individuellt tillsammans med transplantationsansvarig läkare och regional eller lokal AML-expertis.

Grundregeln är att intermediärriskpatienter i lämplig ålder utan allvarlig samsjuklighet bör genomgå allo-SCT. HLA-typning av patienten och sökning av donator startas senast vid uppnådd komplett remission.

I denna patientgrupp rekommenderas MRD-analys avseende *NPM1* där denna mutation förekommer och flödescytometrisk MRD-analys hos övriga. Vid MRD-negativitet avseende *NPM1* minskar recidivrisken betydligt även hos patienter som är *FLT3*-ITD-positiva [127].

Patienter med övrig intermediärriskgenetik har en betydande recidivrisk även vid MRD-negativitet (som då vanligen mäts med flödescytometri). Vi bedömer ändå att MRD är en viktig del av beslutsunderlaget inför ev. allo-SCT, där resultatet kan vara till nytta vid en bedömning av recidivrisken kontra risken för TRM.

Om en patient av någon anledning inte transplanteras i CR1 (men kan bli aktuell för allo-SCT vid uppseglande eller overt recidiv) rekommenderas uppföljning med upprepade MRD-analyser: två månader efter avslutad cytostatikabehandling och därefter var tredje månad under de första två åren.

14.6.4 AML vid högriskgenetik

Rekommendationer

- Patienter i högriskgruppen bör genomgå allo-SCT, förutsatt att ålder, samsjuklighet och donatortillgång tillåter det (+++).
- Det är angeläget att allo-SCT utförs snarast möjligt efter uppnådd CR.

Grundregeln är att patienter i högriskgruppen bör genomgå allo-SCT snarast möjligt efter uppnådd CR, förutsatt att ålder och samsjuklighet tillåter det.

Resultat från MRD-analysen efter 2 kurer och efter avslutad konsolidering (inför SCT) påverkar inte beslutet om SCT, men däremot eventuellt handläggningen efter transplantation. Intervention efter allo-SCT (snabb reduktion av immunsuppression och infusion av donatorceller) kan i dessa fall övervägas.

Om man hos en högriskpatient till följd av patientrelaterade faktorer beslutat att avstå från allo-SCT rekommenderas inte fortsatta MRD-kontroller.

14.6.5 Allo-SCT i CR2 hos tidigare ej allogentransplanterade

Återfall av AML innebär dålig prognos avseende chans till bot. Det är särskilt illa ställt för patienter med kort CR1 (< 12 månader), högriskgenetik och proliferativ sjukdom. En minoritet (cirka en tredjedel) av patienterna med återfall uppnår ny remission, och för dessa patienter kan allo-SCT innebära en chans till långtidsöverlevnad.

Vid AML med lågriskgenetik är resultaten av allo-SCT i CR2 relativt goda [128], och även vid intermediär- eller högrisk-AML blir minst 20 % av de patienter som genomgått allo-SCT i CR2

REMISSVERSION

långtidsöverlevande. Indikationen för allo-SCT för patienter i CR2 är alltså stark, men hög ålder eller andra sjukdomar kan utgöra kontraindikationer. Se även kapitel 18 Behandling av återfall.

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

Rekommendation

Hos tidigare icke-allogentransplanterade patienter med refraktär sjukdom bör man i samråd med sitt allo-SCT-centrum överväga snar allo-SCT med FLAMSA-RIC. Det gäller under förutsättning att patienten har

- acceptabel sjukdomskontroll, d.v.s. ej proliferativ sjukdom.
- gott funktionsstatus
- inga andra uppenbara kontraindikationer såsom allvarlig samsjuklighet eller pågående infektion.

Refraktär AML definieras som
1) utebliven CR1 efter två induktionskurer (primärt refraktär sjukdom)
2) återfall inom 6 månader efter uppnådd CR1
3) första återfall som inte svarar med CR efter en cytostatikakur
4) andra eller tredje (obehandlat eller behandlat) återfall [129].

Patienter med refraktär sjukdom har mycket dålig prognos. Med konventionell behandling är 1-årsöverlevnaden mindre än 10 %, och efter allo-SCT finns såväl en betydande återfallsrisk som hög behandlingsrelaterad mortalitet. Allo-SCT kan därför inte generellt rekommenderas vid refraktär AML. Möjligheten till inklusion i klinisk läkemedelsstudie bör här övervägas.

På senare år har en rad retrospektiva studier publicerats med vars hjälp man kan identifiera grupper av patienter med refraktär sjukdom där allo-SCT har kurativ potential, även med reducerad konditionering [130, 131]. Goda resultat har presenterats av Schmid och medarbetare med FLAMSA-RIC – en sekventiell behandling där man först ger cytostatika (fludarabin+amsakrin+högdos cytarabin) och tre dagar senare konditionerar med helkroppsstrålning (TBI) 4 Gy, cyklofosfamid och antitymocytglobulin (ATG) [132]. Sannolikt kan busulfan 8 mg/kg och ytterligare en dos fludarabin ersätta strålbehandling och cyklofosfamid.

Chansen till bestående remission minskar väsentligt vid högriskgenetik. Resultaten blir sämre ju mer cytostatikabehandling patienten har fått [129]. Därutöver är tidsfaktorn viktig. HLA-typning och donatorsökning bör därför påbörjas senast efter den första induktionskuren. Haplotransplantation erbjuder här en möjlighet att snabbt kunna identifiera en donator för SCT.

14.7 Återfall efter allo-SCT

Återfall efter föregående allo-SCT innebär dålig prognos och bör handläggas individuellt. Recidiv på MRD-nivå har dock en bättre prognos. Faktorer som motiverar särskild återhållsamhet med aktiv remissionssyftande behandling är hög ålder, återfall inom 6 månader och proliferativ sjukdom med blaster > 35 % i benmärgen. En tänkbar handläggning av återfall efter allo-SCT skisseras nedan.

REMISSVERSION

- Palliation är ett rimligt förhållningssätt vid kort CR-duration, vid proliferativ sjukdom eller vid högriskgenetik.
- Infusion av donatorlymfocyter (DLI) utan föregående cytostatikabehandling har sällan eller aldrig effekt vid ett manifest hematologiskt återfall och kan inte rekommenderas i ett sådant läge [133]. DLI ensamt kan dock övervägas vid återfall på MRD-nivå.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av DLI, antingen i aplastisk fas eller vid uppnådd CR, är det alternativ som tycks ge bäst chans till längre tids överlevnad, men det är en procedur som innebär stora risker för lång sjukhusvård, infektioner och akut och kronisk GvHD.
- DLI i kombination med azacitidin har med viss framgång prövats av flera grupper [134].
- Patienter med återfall i form av myelosarkom bör behandlas både lokalt (strålning) och med generell cytostatikabehandling för att förhindra ett annars sannolikt systemiskt återfall. Infusion av DLI kan ges som konsolidering.
- En andra allo-SCT med reducerad eller full konditionering innebär hög risk för behandlingsrelaterad död, men kan bli aktuell hos patienter i gott funktionsstatus och utan svår samsjuklighet som uppnått CR efter cytostatikabehandling.

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Autolog SCT

Rekommendationer

- Konsolidering av patienter med låg- eller intermediärrisk-AML i CR1 med auto-SCT är i utvalda fall ett rimligt alternativ, men bör i första hand utföras inom ramen för ett kliniskt studieprotokoll.
- Konsolidering av patienter med högrisk-AML (non-APL) med auto-SCT kan inte rekommenderas.

Strategin att i CR1 konsolidera med högdoscytostatikabehandling + infusion av G-CSF-mobiliserade perifera stamceller (d.v.s. auto-SCT) används av flera europeiska studiegrupper vid lågrisk-AML och vissa fall vid intermediärrisk-AML [135]. Det finns ett ökat intresse för auto-SCT, se t.ex. [53, 136]. I Cornelissens artikel analyseras långtidsresultaten för intermediärriskpatienter i HOVON-SAKK-studien där inklusionen avslutades 2006. Patienter som inte var aktuella för allo-SCT randomiserades mellan auto-SCT och fortsatt cytostatikabehandling. Efter 5 års uppföljning var auto-SCT förenad med lägre återfallsrisk och en tendens till bättre relapsfri överlevnad ($p = 0{,}065$). Cirka 30 % av de auto-SCT-patienterna, i åldern 40–60 år, som drabbats av återfall genomgick allo-SCT efter recidivet. En Kaplan-Meier-analys av överlevnaden visar ingen skillnad mellan gruppen som genomgick allo-SCT tidigt och auto-SCT-gruppen (varav alltså en tredjedel genomgick allo-SCT i CR2). Resultaten kan tolkas som att auto-SCT skulle kunna vara ett rimligt alternativ hos vissa patienter med intermediärriskgenetik.

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Underhållsbehandling

16.1 Inledning

Värdet av underhållsbehandling vid AML efter avslutad konsolidering har tidigare inte visats klart [137]. På senare år har dock konceptet fått mer uppmärksamhet, främst tack vare utvecklingen av nya immunobehandlingar, målinriktade läkemedelsbehandlingar och förbättrade metoder för att följa MRD.

16.2 Underhållsbehandling med IL-2 och histamin

Rekommendation

- Underhållsbehandling med IL-2-histamin (Proleukin + Ceplene) kan övervägas för patienter som har AML M4/M5 i CR1 och som inte är lämpliga för allo-SCT.

I en randomiserad fas III-studie (inklusionsperiod 1998–2000) kunde man visa att underhållsbehandling i form av immunobehandling med kombinationen av histamin-dihydroklorid (Ceplene) och IL-2 (Proleukin) gav en signifikant bättre leukemifri överlevnad jämfört med ingen underhållsbehandling. Skillnaden var störst hos gruppen i CR1. Man såg dock ingen skillnad i total överlevnad [138]. Vid långtidsuppföljning kvarstod en signifikant skillnad i leukemifri överlevnad [139]. En senare subgruppsanalys har visat att andelen som svarade på behandlingen var markant högre bland AML-patienter med FAB-typ M4/M5 [140].

Baserat på ovan nämnda fas III-studie har Ceplene godkänts av EMA och Läkemedelsverket på indikationen ”underhållsbehandling av vuxna patienter med AML i CR1”. IL-2 (Proleukin) kan fås genom licensförfarande.

I en fas IV-studie, som studerade bl.a. immunologiska effekter, behandlades 84 patienter (18-84 år) med Ceplene. Resultaten talar för att behandling med Ceplene kombinerat med IL.2 aktiverar NK- och T-cellspopulationer av betydelse för immunsystemets antileukemiska effekt, och att sådan aktivering är associerad med lägre återfallsrisk och förbättrad överlevnad [141, 142]. Fas IV-studiens resultat gav stöd för att behandling med Ceplene kombinerat med IL-2 i första hand är effektivt vid FAB M4/M5, och att behandlingen kan minska återfallsrisken och förlänga överlevnaden även för patienter över 60 år med FAB M4/M5.

16.3 Underhållsbehandling med hypometylerande cytostaticum

Rekommendation

- I väntan på mer definitiva resultat från pågående och nyligen presenterade studier kan vi inte rekommendera rutinmässig underhållsbehandling med azacitidin eller annat hypometylerande cytostatikum.

REMISSVERSION

Mer information om azacitidin finns i Bilahga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

I en Fas 3-studie från HOVON-gruppen randomiserades patienter ≥ 60 år med AML i CR1 efter minst två cykler intensiv cytostatikabehandling till underhållsbehandling med upp till 12 cykler azacitidin 50 mg/m^2 s.c. dag 1–5 var fjärde vecka eller ingen underhållsbehandling. Studien visade en signifikant skillnad i sjukdomsfri överlevnad, men inte i total överlevnad, till azacitidinarmens fördel [143].

16.4 Underhållsbehandling med midostaurin vid *FLT3*-positiv AML

Rekommendation

- Rutinmässig underhållsbehandling med midostaurin eller gilteritinib utanför kliniska studieprotokoll rekommenderas inte. Motivering: Se avsnittet om kinasinhibitorer i Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen!

Mer information om midostaurin och giltertinib finns i Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

REMISSVERSION

KAPITEL 17

Understödjande vård

17.1 Översikt

Intensiv cytostatikabehandling vid AML är förenad med en lång period med grav neutropeni (absolut neutrofiltal, ANC < 0,5 x 10^9/L) då merparten (cirka 90 %) av patienterna får feber, varav cirka 30 % odlingsverifierad sepsis [144]. Cirka 10 % av patienterna (4–20 % beroende på åldersgrupp) avlider inom 30 dagar från induktionsbehandlingens start p.g.a. komplikationer som är relaterade till cytostatikainducerad aplasi (oftast infektion) eller p.g.a. refraktär leukemi, se figur 5 i kapitel 9 Riskgrupper och indikationer för allo-SCT i CR-1 [4].

Hörnstenar i den understödjande vården är god omvårdnad med strikta hygienrutiner, noggrann munvård, antiemetisk profylax, adekvat peroral nutrition, välfungerande central infart, optimalt omhändertagande vid neutropen feber, transfusioner med blodkomponenter och infektionsprofylax. Förbättrade behandlingsresultat under de senaste decennierna beror åtminstone delvis på förbättrad understödjande vård.

17.2 Blodprodukter

Rekommendationer

- Trombocyttransfusion bör ges profylaktiskt vid trombocytnivå < 10 x 10^9 (OBS! högre vid risksituationer vid APL, hyperleukocytos (avsnitt 11.3) samt vid blödning. (++++)
- Erytrocyttransfusion bör ges enligt sedvanliga rutiner, men med försiktighet vid uttalad leukocytos. (+++)
- Alla blodprodukter ska vara leukocytfiltrerade. (++++)
- Bestrålade produkter behöver endast ges om patienten fått behandling med uttalat immunsuppressiva cytostatika (t.ex. fludarabin) samt i samband med och efter SCT. (++)

Användning av filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter innebär lägre risk för feberreaktioner, HLA-immunisering och CMV-överföring och är i dag rutin vid svenska sjukhus [145].

Användning av bestrålade blodprodukter (för att inaktivera kvarvarande lymfocyter) rekommenderas tiden närmast före och minst ett år efter allo-SCT [146]. Vid kronisk GvHD med immunsuppression ges alltid bestrålade blodprodukter. Även patienter som behandlas med fludarabin bör genomgående få bestrålade blodprodukter.

Trombocyttransfusion ges vid blödning samt profylaktiskt om TPK < 10 x 10^9/L [147]. Nyligen har den s.k. TOPPS-studien påvisat en fördel med profylaktisk trombocyttransfusion vid AML enligt ovan jämfört med enbart terapeutiska transfusioner [148]. Triggernivån för profylaktisk trombocyttransfusion bör vara högre vid feber, blödningstecken, koagulationsstörning och extrem hyperleukocytos samt vid APL [149]. Vid misstanke om immunisering bör en ny mätning av TPK göras 1 timme efter transfusion. Vid uteblivet inkrement bör man initiera en utredning

REMISSVERSION

av eventuell immunisering, vilken kan medföra ett behov av att ge patienten HLA-matchade trombocyter.

Erytrocyttransfusioner ges enligt lokala rutiner. Vid uttalad leukocytos finns risk för ökad hyperviskositet (genom ökad hematokrit), varför erytrocyttransfusioner i dessa fall ges först efter en noggrann riskbedömning [150].

Granulocyttransfusion har framför allt använts vid allvarlig neutropen infektion med en identifierad organism som inte svarar på adekvat behandling och där de neutrofila granulocyterna förväntas stiga inom rimlig tid [151]. Granulocyterna ska alltid bestrålas. Det vetenskapliga underlaget för granulocyttransfusioner är dock svagt och värdet därför omdiskuterat [152].

En svensk expertgrupp bestående av såväl tranfusionsmedicinare som hematologer har nyligen utarbetat ett nationellt konsensusdokument gällande användning av granulocyttransfusioner [153]. Gruppens slutsats är att det saknas studier för att med säkerhet avgöra om granulocyttransfusioner påverkar patientöverlevnaden. Man tillägger dock att klinisk erfarenhet och ett flertal fallstudier talar för att granulocyttransfusioner kan vara livräddande hos enstaka patienter med uttalad neutropeni och allvarlig infektion som är resistent mot antibiotika och antimykotika.

17.3 Infektionsprofylax

Rekommendationer

- Profylax med ciprofloxacin bör ges under neutropenifasen (absolut antal neutrofila granulocyter < 0,5 x 109/L) efter induktions- och konsolideringsbehandling. (++++)
- Aciklovir 400 mg x 2–3 bör ges under neutropenifasen efter induktions- och konsolideringsbehandling som profylax mot HSV. (++)
- Flukonazol i dosen 50–400 mg x 1 bör ges under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni såvida patienten inte får posakonazolprofylax. (++)
- Om aspergillosrisken bedöms vara stor (hög lokal incidens av invasiv aspergillos, ombyggnation på sjukhuset eller högriskpatient med förväntad utdragen neutropeni) bör man i stället ge svampprofylax med posakonazol. (+++)

Infektioner under neutropen fas är mycket vanliga vid behandling av AML. Feber under neutropenifasen bör, efter odlingar, snabbt behandlas med bredspektrumantibiotika. Infektionsbehandlingen bör ske i nära samarbete med infektionsläkare och mikrobiolog enligt lokala rutiner. Genom profylax kan infektionsinsjuknande till viss del förhindras eller åtminstone fördröjas.

17.3.1 Antibakteriell profylax

Primärprofylax med antibiotika i form av kinoloner bör ges till patienter med AML med grav neutropeni (ANC < 0,5 x 10^9/L) efter intensiv cytostatikabehandling. Sådan kinolonprofylax minskar risken för död i samband med behandling av akut leukemi [154]. Indikationen stärks om patienten skrivs ut till hemmet efter induktions- eller konsolideringsbehandling [155]. Riskerna för att utveckla kinolonresistens och clostridium difficile-enterit måste dock beaktas och kräver att vårdenheten har en kontinuerlig mikrobiologisk övervakning. Av samma skäl är det mycket viktigt med noggranna lokala riktlinjer för att förhindra indikationsglidning och överanvändning av kinoloner.

REMISSVERSION

17.3.2 Antiviral profylax

Aciklovir förhindrar reaktivering av herpes simplex-virus (HSV) och minskar risken för bakteriella infektioner, troligen genom att motverka HSV-relaterade slemhinnelesioner [156]. HSV-profylax med aciklovir eller motsvarande bör därför ges i samband med induktions- och konsolideringsbehandlingen.

17.3.3 Svampprofylax

Svampprofylax med posakonazol minskar risken för invasiv svampinfektion, inkluderande aspergillos, och minskar mortaliteten i samband med induktionsbehandling av AML [157, 158]. Det är sannolikt att posakonazolprofylax minskar behovet av empirisk svampbehandling under den neutropena fasen [159]. Den relativt låga incidensen av invasiv aspergillos vid flertalet svenska centrum talar dock emot en generell rekommendation av posakonazol. Vår rekommendation är att man ger svampprofylax med posakonazol vid lokala aspergillosepidemier eller pågående ombyggnationer samt till särskilda högriskpatienter. Därutöver hänvisar vi till lokala riktlinjer.

Svampprofylax med flukonazol även i lägre doser (50–100 mg/dag) minskar risken för ytliga candidainfektioner [160]. Flukonazol i dosen 400 mg/dag har i några äldre studier på patienter som genomgår SCT eller induktionsbehandling för akut leukemi visats förebygga även invasiv candidainfektion [161, 162]

Flukonazol har dock ingen effekt mot aspergillos. I de fall posakonazol inte ges är vår rekommendation att ge svampprofylax med flukonazol i dosen 50–400 mg i syfte att minska lokala besvär för patienten i form av slemhinnekolonisering med candida.

Vid användning av azolpreparat, speciellt posakonazol och vorikonazol, bör man ge akt på läkemedelsinteraktioner. Samtidig behandling med posakonazol eller vorikonazol och cytostatika, i synnerhet antracyklinpreparat, ska undvikas. Noterbart är att posakonazol har lång wash-out-tid. Interaktionen mellan azolpreparat och midostaurin är väl beskriven, men dess kliniska betydelse är oklar.

Primärprofylax mot Pneumocystis jiroveci är som regel inte nödvändig i samband med AML-behandling förutom efter SCT.

17.4 Tillväxtfaktorer

Rekommendation

- G-CSF rekommenderas inte för rutinmässig användning vid behandling av AML. (++++)

G-CSF givet efter induktionsbehandling eller konsolidering förkortar neutropeniperioden, men påverkar inte neutropenins djup. Remissionsfrekvens, leukemifri överlevnad och total överlevnad påverkas inte [144]. Flertalet studier har visat en något minskad infektionsrelaterad sjuklighet, speciellt färre dagar med intravenös antibiotikabehandling, hos de leukemipatienter som behandlats med G-CSF. Ingen minskning av incidensen av svåra infektioner eller infektionsrelaterad mortalitet har dock kunnat visas [163].

G-CSF som primärprofylax efter cytostatikabehandling av AML kan mot bakgrund av ovanstående inte rekommenderas för rutinmässigt bruk [164].

REMISSVERSION

Erfarenheten av TPO-agonister vid AML är ännu mycket begränsad varför vi inte har tillräckligt underlag för att värdera vare sig effekten (duration av trombocytopeni, förekomst av blödningar) eller risken för stimulering av leukemiceller. TPO-agonister vid AML bör därför inte användas utanför kliniska studier.

17.5 Fertilitetsbevarande åtgärder

17.5.1 Män

Rekommendation

- Män i reproduktiv ålder bör om möjligt, med hänsyn till leukemisjukdom och allmäntillstånd, erbjudas att frysa sperma innan cytostatikabehandlingen startar. (+++)

Cytostatikabehandling vid AML ger azoospermi. Hos en del män kan dock spermieproduktionen återkomma efter avslutad behandling. Allo-SCT med konventionell konditionering leder dock oftast till bestående sterilitet [165].

Vid frysning är utbytet av viabla spermier lägre vid leukemi än vid andra cancerformer, men oftast tillräckligt för fertilitetsbehandling med assisterad befruktning [166].

17.5.2 Kvinnor

Rekommendationer

- Patienter i fertil ålder ska informeras om att fertiliteten försämras av behandlingen.
- Kvinnor i fertil ålder bör i tidigt skede av behandlingen erbjudas kontakt med en fertilitetsenhet för rådgivning, bedömning av risken för infertilitet och information om möjliga fertilitetsbevarande åtgärder.

AML-behandling av kvinnor i fertil ålder ger amenorré (som hos yngre kan vara övergående), östrogenbrist och ofta en tidig menopaus. Risken för bestående infertilitet ökar betydligt om patienten genomgår allo-SCT. Risken för infertilitet beror dock inte bara på vilken behandling som ges, utan den påverkas till stor del även av patientens ovariella funktion. Denna kan bedömas av en reproduktionsmedicinsk specialist och utifrån det går det att bedöma patientens risk för bestående infertilitet efter cytostatikabehandlingen [167].

Metoder såsom frysförvaring av äggceller efter hormonbehandling, eller av äggstocksvävnad genom ovarial biopsi, finns i dag tillgängliga och innebär en möjlighet till graviditet även efter cytostatikabehandling och allo-SCT [168]. Återtransplantation av ovarialbiopsi hos patienter som behandlats för AML kan dock inte göras eftersom leukemiska celler kan finnas kvar i biopsin och orsaka återfall [169]. Det sker dock en snabb utveckling inom detta område och användande av frysta ovarialbiopsier kan på sikt bli möjlig även vid AML.

Ett alternativ till ovariebiopsi är att frysa äggceller eller embryon (om patienten har en partner), vilket dock kräver hormonell förbehandling i cirka två veckor och därför i princip inte är genomförbart innan patienten startar behandling. Det kan dock göras när patienten har uppnått remission men före eventuell allo-SCT. Resultatet påverkas dock negativt av att patienten nyligen fått cytostatikabehandling.

REMISSVERSION

Ett annat alternativ är att patientens fertilitet bedöms efter avslutad cytostatikabehandling. Man kan då också ta ställning till äggdonation.

Trots svårigheterna att bevara fertiliteten hos kvinnor har det tydligt visats att patienterna efterfrågar tydlig information om riskerna för infertilitet och möjliga åtgärder [170].

Det går inte att ge några generella rekommendationer om när i behandlingsförloppet fertilitetsbevarande åtgärder ska göras, utan detta får avgöras individuellt i samråd med en reproduktionsmedicinsk specialist.

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Behandling av återfall

18.1 Diagnostik vid misstänkt återfall

Ett misstänkt återfall diagnostiseras enligt följande:

- Om behandlingsmålet är palliation och återfallet är helt uppenbart (snabbt stigande LPK med tydlig blastökning) kan benmärgsdiagnostik vara överflödig.
- En benmärgsundersökning bör däremot alltid göras hos patienter där remissionssyftande behandling är aktuell. Förnyade genetiska analyser, inkluderande NGS, rekommenderas särskilt vid återfall som inträffar mer än ett år efter diagnosen eller om cytologi eller fenotyp avviker från bilden vid diagnosen. Studier har visat att återfall med samma klon som vid den primära sjukdomen bara är en av möjligheterna, eftersom en betydande andel patienter får återfall i form av subkloner med helt eller delvis nya genetiska fynd och biologiska egenskaper. I vissa fall rör sig ”återfallet” i själva verket om en ny och behandlingsrelaterad AML. Sådan kunskap kan ha betydelse för handläggningen.
- Biobankning av leukemiceller vid återfall har ett stort värde för leukemiforskningen, särskilt om tidigare diagnosprover har biobankats.

18.2 Behandling av patienter med återfall

Rekommendationer

- Hos patienter med mycket kort remissionsduration, speciellt om de hör till en cytogenetisk högriskgrupp eller har svår samsjuklighet, är rent palliativ vård att föredra alternativt behandling med hypometylerande läkemedel.
- För övriga patienter kan en ny induktionsbehandling med cytostatika ges, antingen med sikte på en snar allo-SCT, eller med förhoppning om en ny remission med meningsfull duration.
- Inkludera patienten i behandlingsstudie när så är möjligt
- Hos patienter med FLT3-positiv AML kan monoterapi med gilteritinib (Xospata) övervägas, antingen som första behandling vid återfallet eller efter svikt på reinduktion med kemoterapi. Gilteritinib bör i första hand ges till patienter där man avser att konsolidera med allo-SCT, och avsett om patienten tidigare erhållit midostaurin.

  Gliteritinib ges per-oralt en gång dagligen i standarddos om 120 mgx1 (tre 40 mg-tabletter). Behandlingen ges så länge god effekt med acceptabel toxicitet och fram till ev. allo-SCT. Vanligaste biverkningar är cytopeni, men även differentieringssyndorm (initialt) och förlängd QTc-tid finns beskrivna. Mer utförligt om biverkningar, risken för läkemedelsinteraktioner och möjligheten att dosöka – se Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen och FASS!

REMISSVERSION

Patienter med återfall av AML har generellt en mycket dålig långtidsprognos med kort medianöverlevnad och det är få som blir botade [171]. Gruppen är dock mycket heterogen och ett flertal faktorer har prognostisk betydelse. Patienter, även i högre åldrar, för vilka en tidigare remission varat i ett år eller mer, har goda möjligheter att uppnå en ny remission [172].

Förutom patientens ålder är följande faktorer (ej rangordnade) särskilt viktiga för handläggningen [173]:

1) Den föregående remissionens längd
2) Möjligheten att konsolidera en andra remission med allo-SCT
3) Patientens aktuella status (funktionsstatus och samsjuklighet)
4) Sjukdomsbilden vid återfallet (låg- eller högproliferativ)
5) Genetisk riskgrupp, inklusive ev. *FLT3*-ITD, vid AML-diagnos
6) Möjligheten att inkludera patienten i en klinisk studie

Förnyad remission kan uppnås efter konventionell behandling såsom den tidigare givna. Alternativt kan behandlingen modifieras utifrån önskemål om att introducera nya läkemedel eller för att minska risken för kumulativ hjärttoxicitet. Exempel på tänkbara regimer är ACE och FA-Ida.

Det är viktigt att summera tidigare antracyklinexponering för att värdera om ytterligare antracykliner kan ges och i så fall hur mycket.

Då CR2 generellt är kortare än CR1 bör eventuell allo-SCT göras snarast möjligt efter respons på den initiala behandlingen. Donatorsökning bör ske samtidigt som induktionsbehandlingen inleds. Haplotransplantation kan här vara ett alternativ.

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Palliativ vård och insatser

19.1 Palliativ behandling av AML

Palliativ vård bygger på ett förhållningssätt som syftar till att förbättra livskvaliteten för patienter och de närstående, genom att förebygga och lindra lidandet genom tidig upptäckt, bedömning och behandling av smärta och andra fysiska, psykosociala och existentiella problem som kan uppstå i samband med livshotande sjukdom. Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för AML-patienter. I övrigt, se Nationellt vårdprogram för palliativ vård [174].

Hos vissa patienter med lågproliferativ AML (leukopeni och inga proliferativa symtom) kan ibland understödjande behandling utan cytostatika vara den klokaste palliativa strategin. Hos andra patienter nås bästa palliation genom en kombination av god understödjande behandling och lågintensiv cytostatikabehandling med syfte att kontrollera proliferation av leukemin.

Exempel på palliativa cytostatikaregimer är lågdoscytarabin subkutant och hydroxyurea peroralt, men det finns också erfarenhet av exempelvis 6-tioguanin och etoposid [175]. Det finns dock mycket få randomiserade studier i denna patientgrupp och därför kan ingen behandlingsregim ännu sägas vara förstahandsval.

Upprepade cykler med azacitidin är en mer avancerad lågintensiv behandling med möjlighet till bättre leukemikontroll jämfört med ovan nämnda cytostatika. Denna behandling diskuteras i Bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner. Trombocyttransfusioner bör i regel begränsas till att ges vid besvärande blödning.

En behandlingsplan, inklusive strategi för transfusioner, bör dokumenteras tydligt i journalen.

Patienter med AML, för vilka syftet med vården är palliativt och inte inkluderar mer intensiv cytostatikabehandling, kan vårdas vid en sjukhusavdelning eller mottagning, genom hemsjukvård eller på ett särskilt boende. Vården kan ske i samverkan med eller helt av en specialiserad palliativ enhet.

19.2 Palliativ vård av patienter med AML

Patienter vars behov kan tillgodoses av personal med grundläggande kunskap och kompetens i palliativ vård bör kunna skötas i hemsjukvård, på ett särskilt boende eller på en sjukhusavdelning. Palliativa patienter med komplexa symtom eller vars livssituation medför särskilda behov bör vårdas av personal med särskild kunskap och kompetens i palliativ vård, t.ex. inom en specialiserad palliativ verksamhet.

REMISSVERSION

19.3 Brytpunkt och brytpunktssamtal

Om läkaren identifierar palliativa vårdbehov och bedömer att det huvudsakliga målet med vården har ändrats från att vara kurativt till att vara lindrande, är det aktuellt att genomföra ett brytpunktssamtal med patienten och de närstående. Det är viktigt att involvera kontaktsjuksköterskan eller en sjuksköterska vid brytpunktssamtalet. Vid samtalet ska innehållet i vården diskuteras utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål. Brytpunktssamtal kan hållas vid ett eller flera tillfällen. Samtalet är viktigt eftersom det ger patienten en möjlighet att besluta hur hon eller han vill ha det under den sista tiden [174].

Brytpunktssamtalet ska dokumenteras i journalen av den behandlande läkaren.

19.4 Palliativregistret

Svenska palliativregistret (www.palliativ.se) strävar efter att registrera samtliga dödsfall i landet och särskilt mäta vårdkvaliteten för dem som dör en förväntad död. Socialstyrelsen betraktar användningen av detta kvalitetsregister som en kvalitetsindikator.

19.5 Närståendepenning

Om närstående avstår från arbete för att vara ett stöd för patienten vid svår sjukdom kan de få närståendepenning, efter anmälan till Försäkringskassan. Med svår sjukdom menas sådana sjukdomstillstånd som innebär ett påtagligt hot mot patientens liv.

För information hur man ansöker om närståendepenning, se https://www.forsakringskassan.se/sjukvard/sjukdom/utlatande-for-narstaendepenning.

Vid behov kan närstående få hjälp och råd med sådan ansökan av kuratorn.

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Omvårdnad och rehabilitering

20.1 Översikt

Omvårdnad är en angelägenhet för hela vårdteamet och innebär generellt att patientens allmänmänskliga och personliga behov tillgodoses, och att individens egna resurser tillvaratas för att hen ska bevara eller återvinna optimal hälsa. Omvårdnad i cancervården innebär således alltid ett moment av rehabilitering [176].

En viktig del av vårdens uppdrag är att patienten ska bli delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd, behandlingars biverkningar och rätten till en förnyad medicinsk bedömning (patientlag 2014:821). Sjukvårdteamets uppgift är att stödja patienten genom dennes sjukdom, att finnas till hands, lyssna och ge adekvat information. Utöver teamet av läkare och sjuksköterskor är det nödvändigt att patienten vid behov har tillgång till hälsoprofessioner såsom fysioterapeut, kurator, dietist och arbetsterapeut.

Behandling av AML innebär risk för toxicitet såsom illamående, aptitlöshet, fatigue och infektioner, med risk för en negativ inverkan på patienternas livskvalitet [177, 178].

20.2 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

- Samtliga patienter med AML ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska.

Den nationella cancerstrategin fastställer att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken, med syftet att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten samt stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Kontaktsjuksköterskan är en tydlig kontaktperson i sjukvården, med ett övergripande ansvar för patienten och de närstående. Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

20.3 Min vårdplan

Rekommendation

- Alla cancerpatienter ska få en skriftlig individuell vårdplan, Min vårdplan, där rehabiliteringsåtgärder bör ingå.

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer.

REMISSVERSION

Detta framgår av den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och av de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

20.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt med nästa instans, både muntligt och skriftligt. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Påbörjade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

20.5 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

20.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuell under hela processen, från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet.

Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. Vissa rehabiliteringsbehov kan finnas kvar livet ut. Patienten bör därför ha tillgång till sin kontaktsjuksköterska även en tid efter avslutad behandling för att få vård, stöd och hjälp under en period när han eller hon är sårbar och utsatt.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

20.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

20.6 Allmänna infektionsförebyggande åtgärder

Rekommendation

REMISSVERSION

- Patienter med AML behöver få information om risken för ökad infektionskänslighet, framför allt i samband med cytostatikabehandling. Informationen måste balanseras och individualiseras så att patienterna och de närstående inte isolerar sig i onödan.

Patienter med AML som behandlas med höga doser cytostatika löper en stor risk för att drabbas av allvarliga infektioner. De flesta av dessa är bakteriella och inträffar under den 3–4 veckor långa fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Virus- och svampinfektioner ses framför allt hos patienter med mycket långsam återhämtning av benmärgen, steroidbehandlade patienter och dem som genomgått allo-SCT. För att skydda patienten mot infektioner under och mellan cytostatika-behandlingarna krävs strikta vårdhygieniska rutiner. Patienten ska skyddas mot såväl sin egen som omgivningens bakterieflora.

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner, i synnerhet en mycket god handhygien [179].

Vid inneliggande vård ”skyddsisoleras” vanligen patienten under fasen med grav neutropeni. Det innebär att patienten vårdas i ett enkelrum med förrum eller ventilerad sluss och med särskilt noggranna hygienrutiner. Värdet av sådan skyddsisolering har inte klart visats, men vårdformen underlättar tillämpningen av basala hygienrutiner och minskar patientens exposition för mikrobiologiska agens i sjukhusmiljön – inte minst infekterade medpatienter. Så få personer som möjligt bör delta i vården av den skyddsisolerade patienten. Besökare bör vara få och friska. Personal som sköter AML-patienter bör vaccinera sig mot säsonginfluensa för att undvika smittspridning.

20.7 Fatigue och fysisk aktivitet

Rekommendation

- Patienter med AML behöver få information om att de kan uppleva fatigue och de bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och fortsätta med dagliga aktiviteter.

Fatigue är det symtom som besvärar patienten med AML mest och bidrar till nedsatt livskvalitet [180]. Vid kurativt syftande behandling av AML får patienten upprepade kurer med höga doser cytostatika. Efter induktionsbehandlingen är patientens allmäntillstånd nedsatt på grund av faktorer som är relaterade till leukemisjukdomen och till behandlingens toxicitet. Patienten är under denna tid ibland sängliggande under en stor del av dygnet och kan uppleva motstånd mot eller rädsla för att röra på sig.

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen vid AML har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter i form av minskad fatigue och minskat illamående [181, 182] (++). Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer såsom förlust av muskelmassa.

En av fysioterapeutens viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, där målsättningarna främst är att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka och behålla rörligheten [183].

REMISSVERSION

20.8 Nutritionsbehandling

Rekommendation

- Nutritionsstatus ska följas på alla patienter med AML, från diagnos och under hela sjukdomsförloppet.

Patienter med AML är en riskgrupp när det gäller malnutrition [184]. Läkaren ska ordinera lämplig nutritionsbehandling i samråd med annan personal, t.ex. sjuksköterska, dietist och undersköterska.

Dietisten bör kopplas in tidigt för att identifiera riskpatienter för malnutrition. Nutritionsstatus bör värderas vid inläggningen och följas under hela sjukdomsförloppet. Patienten bör få individuella råd om nutrition under sjukdomsperioden, vad man kan och inte kan äta, vilka näringstillskott man bör ta o.s.v. Se även nästa avsnitt 20.9 Kostrestiktioner.

Det är viktigt att lindra symtom som orsakar eller försvårar näringsintag, t.ex. genom god munvård, profylax mot illamående och god smärtlindring.

20.9 Kostrestiktioner

Goda rutiner för all livsmedelshantering är av stor vikt. Livsmedelsburna infektioner som är orsakade av framför allt listeria och toxoplasma kan medföra stora risker för patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar. Se Livsmedelsverkets rekommendationer (https://www.livsmedelsverket.se/).

Värdet (från infektionsrisksynpunkt) av mer rigorösa kostrestriktioner för patienter med akut leukemi och cytostatikainducerad neutropeni är inte visat [185].

Det är viktigt med individuell information till patienten om hur länge eventuella kostrestriktioner ska gälla.

20.10 Illamående

Illamående vid cytostatikabehandling bör bedömas kontinuerligt och åtgärdas med antiemetika [186]. Vid svårare nutritionsproblem bör man kontakta dietist [186]. Det nationella Nätverket för cancerrelaterat illamående har tagit fram svenska riktlinjer enligt ESMO (European Society for Medical Oncology)
https://www.swenurse.se/sektionerochnatverk/sjukskoterskoricancervard/natverk/natverketforcancerrelateratillamaende.4.4d1e8110174bf109c8b4fbd.html

20.11 Munhälsa

Rekommendation

- När diagnosen AML har ställts ska en remiss skickas till sjukhustandvården. Där bör patienten undersökas av en specialintresserad sjukhustandläkare och sedan följas upp av tandhygienist och tandläkare.

Patienter med AML drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med

REMISSVERSION

neutropeni. Orsaken är dels sjukdomen i sig, dels cytostatikabehandlingen. Infektionerna i munnen orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan [187, 188].

En god munhygien kan i viss mån förebygga infektioner som förekommer i eller utgår från munhålan samt reducera svårighetsgraden och längden av sjukdoms- och cytostatikaorsakade munhålekomplikationer [187, 188] (+++)

Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan frekvent med vanligt vatten och/eller kolsyrat vatten [187].

20.12 Sexuell hälsa

Rekommendation

- Kvinnor ska erbjudas remiss till gynekolog för bedömning och diskussion av problem med sköra slemhinnor och ev. postmenopausala besvär.

All cancer och cancerbehandling kan påverka den sexuella hälsan, och det är sjukvårdens ansvar att ta upp ämnet sexuell hälsa med patienten. Om patienten har en partner bör denna, med patientens medgivande, erbjudas att delta i samtalet.

Cytostatikabehandling påverkar cellnybildningen och kan hos kvinnor ge sköra slemhinnor och torrhet. Cytostatikabehandling leder ofta till att kvinnor som inte har kommit i menopaus slutar att menstruera och kommer in i klimakteriet, vilket ofta innebär besvär i form av värmevallningar och svettningar.

Cytostatikabehandling ökar risken för erektil dysfunktion hos män. Potenshöjande läkemedel kan dock ofta ha god effekt [189]. Män bör också informeras om att använda kondom i samband med aktiv behandling, eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 24 timmar efter behandling.

Även biverkningar såsom illamående, trötthet och eventuellt håravfall kan påverka intimitet, sexualitet och kroppsuppfattning. Patienten bör informeras om ovanstående biverkningar, och få möjlighet att prata om sexuella problem före, under och efter behandlingen eftersom de ofta inte går över av sig själva [190]. Vid behov bör man remittera patienten till en gynekolog, androlog eller sexolog.

Låga blodvärden är inget hinder för samlag. Kondom bör användas i samband med cytostatikabehandling för att skydda partnern.

20.13 Skötsel av central infart till blodkärl

Remissionssyftande behandling av AML kräver en central infart, vanligen någon typ av central venkateter (CVK), i vissa fall subcutan venport (SVP). En central infart kan vara ingångsport för infektioner [191, 192]. En vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd [191, 193, 194] (+++).

REMISSVERSION

20.14 Direktinläggning på hematologisk avdelning

Det är önskvärt att polikliniska patienter under aktiv AML-behandling inte rutinmässigt hänvisas till akutmottagningen vid fall av akut försämring med behov av slutenvård. I stället bör de i första hand omhändertas direkt på en hematologiinriktad vårdavdelning (ibland kallat ”öppen retur”).

REMISSVERSION

KAPITEL 21

Uppföljning

21.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall eller sena behadnlingskomplikationer samt att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen bör dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en plan för de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

21.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Frågor om ev. infektionskänslighet och behov av vaccinationer
- Behov av kuratorskontakt pga psykosociala problem

21.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Feber, speciellt hög feber eller långdragen feber
- Upprepade nattsvettningar
- Ofrivillig viktnedgång

REMISSVERSION

Risken för återfall är störst de två första åren efter behandling. För uppföljnings av stamcellstransplanterade patienter gäller speciella uppföljningsrutiner.

21.4 Förslag till uppföljningsintervall

Nedan finns förslag till uppföljningsrutiner efter avslutad primärbehandling av AML. De får ses som rekommendationer vilka givetvis kräver anpassning utifrån den enskilda patientens behov.

Rekommendationer

- Hos patienter som man beslutat ska avstå från allo-SCT i primärbehandlingen, men som kan komma ifråga för transplantation vid återfall, bör man under de första 2 åren följa MRD med upprepade benmärgs- eller blodprov i syfte att tidigt upptäcka ett återfall. Se avsnitt 9.5.3 MRD – measurable residual disease och figur 7.
- AML-patienter som genomgått allo-SCT följs enligt den transplanterande klinikens rutiner.
- Deltagande i klinisk studie kräver särskild uppföljning enligt ett studieprotokoll.

För *övriga patienter* föreslås uppföljning enligt nedan:

Blodprovtagning	
År 1	Månadsvis: Hb, LPK, TPK och B-celler (”diff”).
År 2	Varannan månad: Hb, LPK, TPK och B-celler.
År 3	Var tredje månad: Hb, LPK, TPK och B-celler.

Benmärgsprov
Behöver i dessa fall som regel bara tas vid misstanke om återfall. Undantag – se rekommendationsrutan ovan.

Återbesök	
År 1	En månad efter avslutad behandling. Därefter var 3:e månad.
År 2	Var 6:e månad.
År 3–5	Årligen.

Fem år efter avslutad behandling utan återfall kan man i regel avsluta kontrollerna av en icke-transplanterad patient. Primärvården meddelas för kännedom, eller så utremitteras patienten dit. Den behandlande hematologiska enheten har dock fortsatt ansvar för rapporteringen till AML-registret.

REMISSVERSION

KAPITEL 22

Underlag för nivåstrukturering

22.1 Remissionssyftande behandling av AML

Remissionssyftande cytostatikabehandling vid AML bör bedrivas vid specialiserade hematologienheter där det finns tillräcklig kunskap och resurser dygnet runt, året runt, för att hantera de svåra överväganden och komplikationer som kan uppstå. I vissa fall kan det vara lämpligt att patienten vårdas vid en mer specialiserad klinik i behandlingens inledningsskede för att sedan tas över av en mindre enhet.

Det är viktigt att vara lyhörd för eventuella önskemål från patienten om second opinion vid en annan enhet.

Vi har i detta vårdprogram avstått från mer konkreta anvisningar om nivåstrukturering, för sådana frågor bör i första hand lösas regionalt. I stället anger vi nedan de minimikrav som bör uppfyllas av kliniker som åtar sig att bedriva diagnostik och induktionsbehandling av patienter med AML. Minikraven utgår från Svensk Förening för Hematologis (SFH:s) policydokument ”Minimikriterier för att bedriva hematologisk intensivvård” (www.sfhem.se/Filarkiv/Stadgar-och-policydokument).

Minimikrav för att bedriva induktionsbehandling av patienter med AML anser vi vara följande:

- Minst 2 specialister i hematologi.
- Tillgång till hematologisk specialistkompetens dygnet runt, veckans alla dagar.
- Hög andel sjuksköterskor med fortbildning inom hematologi och/eller erfarenhet av hematologisk intensivvård.
- Tillgång till kurator, fysioterapeut och dietist.
- Tillgång till intensivvårdsavdelning på det egna sjukhuset
- Möjlighet att säkra att patienter som genomgår hematologisk intensivvård inte vårdas som överbeläggnings- eller satellitpatienter.
- Möjlighet att ge cytostatika samt transfusioner av erytrocyter och trombocyter under helger.
- Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar. Dessa patienter bör kunna vårdas i isoleringsrum.
- En organisation som säkrar tillgång till central venös infart inom ett dygn.
- Etablerad samverkan med infektionsspecialist, lungspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår hematologisk intensivvård.
- Tillgång till hög mikrobiologisk kompetens med avseende på diagnostik av bakterier, virus och svampar.
- Möjlighet att genomföra diagnostisk bronkoskopi med bronkio-alveolärt lavage (BAL) inom 24 timmar (vardagar).
- Rutiner för regelbundna diagnostiska konferenser med hematopatolog och klinisk genetiker.

REMISSVERSION

- Upparbetade rutiner för att kunna frysa spermier från nydiagnostiserade manliga patienter och för rådgivning avseende fertilitetsbevarande åtgärder för alla patienter.
- Fungerande rutiner för inledande utredning med sikte på eventuell stamcellstransplantation.
- Resurser och rutiner för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.
- Resurser för att kunna inkludera patienter i kliniska studier
- Rutiner för att spara leukemiceller i lokal/regional biobank.

REMISSVERSION

KAPITEL 23

Kvalitetsregister

23.1 Nationellt kvalitetsregister akut myeloisk leukemi

Samtliga fall med nyupptäckt AML ska anmälas till AML-registret, vilket är ett nationellt kvalitetsregister som ingår i Blodcancerregistret (BCR). Rapporteringen görs elektroniskt till RCC:s INCA-databas när diagnosen AML är klar. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret.

Registrering till BCR förutsätter att patienten har fått information om registret och även möjligheten att avstå deltagande (se Bilaga VII Patientinformation om medverkan i kvalitetsregister, kan även laddas ned från https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-myeloisk-leukemi-aml-inklusive-akut-oklassificerad-leukemi-aul/kvalitetsregister/dokument/).

Under sommaren 2020 har en ny teknisk rapportmall introducerats. Denna ska underlätta rapporteringen, med förbättrade logiska kontroller och hjälpfunktioner. Variablerna har justerats för att förbättra datakvalitet och innehåll och anpassats till WHO-klassifikationen 2016. Uppgifter om ärftlighet och mer information om molekylära förändringar och behandling med nya läkemedel kan nu registreras, och en utökad modul för APL planeras under hösten 2020.

Hos de patienter som får AML-specifik behandling sker en uppföljande rapportering efter avslutad primärbehandling, inklusive långtidsuppföljning och av överlevnad. Vi rekommenderar starkt att rapporteringen sker i anslutning till handläggning av patienten, d.v.s. när uppgifter om status och diagnostik är aktuella som beslutsunderlag för valet av behandlingsstrategi. Likaledes rekommenderar vi att väsentliga händelser såsom återfall, behandling av återfall, senare remission, SCT och dödsfall direkt rapporteras till registret utan att invänta påstötning från en RCC-monitor. Detta medför mindre arbetsinsats för rapportören och bättre datakvalitet samt förbättrar möjligheten att använda registerdata i realtid för lokala och regionala verksamhetsanalyser.

December 2014 startade registrering av patientrelaterade utfallsmått (PROM) inom ramen för AML- och ALL-registren, försöksvis och som ett led i ett forskningsprojekt, som nu publicerats [195].

En enkät skickas från RCC till patienter sex månader efter diagnosdatum, vilket förutsätter att patienten då är registrerad i INCA. Mer information om detta finns bl.a. på svenska AML-gruppens hemsida.

Nu finns bättre möjligheter till eget uttag av öppna data från BCR utan inloggning (https://statistik.incanet.se/AML/). där kompletta och strukturerade data från den egna kliniken kan hämtas direkt från databasen. Dessutom kan man ta fram ett urval av aggregerade data och analyser, inklusive kvalitetsindikatorerna, så att resultat från den egna kliniken kan jämföras med regionen och hela landet.

Den senaste rapporten från AML-registret [7] bygger på 7690 patienter med AML, varav ett litet antal med akut odifferentierad leukemi (AUL), diagnostiserade 1997–2017 [7]. Merparten av patienterna som diagnostiserades 2006 och senare har behandlats enligt de nationella riktlinjerna.

REMISSVERSION

Noterbart är att såväl andelen med CR som överlevnaden står sig väl i jämförelse med internationella studier vilka baseras på mer selekterade patientmaterial. Ett flertal vetenskapliga artiklar har under senare år publicerats i högrankade facktidskrifter med analyser utgående från data i AML-registret.

De senaste registerrapporterna tillsammans med variabelförteckning, registerformulär och patientinformation finns på RCC:s hemsida https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-myeloisk-leukemi-aml-inkl-akut-oklassificerad-leukemi-aul/kvalitetsregister/

Mer information om BCR finns även på SKL:s webbplats för kvalitetsregister (www.kvalitetsregister.se).

23.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar landsting, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

REMISSVERSION

KAPITEL 24

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

24.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi

Kvalitetsindikator	Målnivå
Andel patienter registrerade i AML-registret inom 3 respektive 12 månader efter diagnos	> 70 % respektive > 95 %
Andel patienter under 80 år med cytogenetisk analys vid diagnos	> 80 %.
Överlevnad 30 dagar efter diagnos	> 80 %

24.2 Kvalitetsindikator för nationell uppföljning av standardiserat vårdförlopp för AML

- Ledtid från ”remissbeslut vid välgrundad misstanke” till ”start av antileukemisk behandling”. Målvärde: Maximalt 6 dagar.

Se även dokument för standardiserat vårdförlopp för AML på https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/

Andra kvalitetsparametrar som följs i kvalitetsregistret är:

- Tid från remiss till första besöket på specialistklinik.
- Tid från diagnos till behandlingsstart.
- Överlevnad 1 år efter diagnos.
- Överlevnad 3 år efter diagnos.
- Tid från CR till transplantation.
- Prov taget vid diagnos till biobank.
- Andel patienter inkluderade i en klinisk studie.

REMISSVERSION

KAPITEL 25

Referenser

1. Juliusson G, Lazarevic V, Hörsted A-S. Akut myeloisk leukemi (AML). Kvalitetsrapport från Nationella AML-registret för diagnosår 1997-2014: RCC i samverkan; [updated 2016. Available from: http://www.sfhem.se/rapporter-blodcancerregistret.
2. Stein EM, Tallman MS. Emerging therapeutic drugs for AML. Blood. 2016;127(1):71-8.
3. Wei AH, Tiong IS. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML. Blood. 2017;130(23):2469-74.
4. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87.
5. Juliusson G, Karlsson K, Lazarevic V, Wahlin A, Brune M, Antunovic P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. Cancer. 2011;117(18):4238-46.
6. Wahlin A, Billstrom R, Bjor O, Ahlgren T, Hedenus M, Hoglund M, et al. Results of risk-adapted therapy in acute myeloid leukaemia. A long-term population-based follow-up study. European journal of haematology. 2009;83(2):99-107.
7. www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/dokument/2-aml-arsrapport-1997-2017.pdf. [20200331].
8. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
9. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Dickman PW, Bjorkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. Blood. 2009;113(16):3666-72.
10. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):383-94.
11. Juliusson G, Abrahamsson J, Lazarevic V, Antunovic P, Derolf A, Garelius H, et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. Leukemia. 2017;31(3):728-31.
12. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(31):3641-9.
13. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. Am J Hematol. 2015;90(3):208-14.
14. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Andersen MT, Christiansen DH. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Leukemia. 2008;22(2):240-8.
15. Network CGA. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2013;368(22):2059-74.

REMISSVERSION

16. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. Blood. 2016;127(1):29-41.
17. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, Amler S, Sauerland MC, Gorlich D, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood. 2016;128(5):686-98.
18. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine. 2016;374(23):2209-21.
19. Eriksson A, Lennartsson A, Lehmann S. Epigenetic aberrations in acute myeloid leukemia: Early key events during leukemogenesis. Exp Hematol. 2015;43(8):609-24.
20. Godley LA. Inherited predisposition to acute myeloid leukemia. Semin Hematol. 2014;51(4):306-21.
21. Furutani E, Shimamura A. Germline Genetic Predisposition to Hematologic Malignancy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(9):1018-28.
22. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. Blood. 2016;128(14):1800-13.
23. DiNardo CD, Bannon SA, Routbort M, Franklin A, Mork M, Armanios M, et al. Evaluation of Patients and Families With Concern for Predispositions to Hematologic Malignancies Within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(7):417-28.e2.
24. Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, Ho PA, Gulsuner S, Pritchard CC, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. Haematologica. 2016;101(11):1343-50.
25. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen AR, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. HemaSphere. 2019;3(6):e321.
26. Becker H, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrozek K, Margeson D, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(4):596-604.
27. Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia. 2011;25(4):567-74.
28. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.
29. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
30. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-51.

REMISSVERSION

31. Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, Gancheva K, Howard-Reeves J, Rai L, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? British journal of haematology. 2013;161(4):541-50.
32. Neuendorff NR, Hemmati P, Arnold R, Ihlow J, Dorken B, Muller-Tidow C, et al. BCR-ABL(+) acute myeloid leukemia: are we always dealing with a high-risk disease? Blood Adv. 2018;2(12):1409-11.
33. Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, Mrozek K, Becker H, Metzeler KH, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(25):3109-18.
34. Delavigne K, Berard E, Bertoli S, Corre J, Duchayne E, Demur C, et al. Hemophagocytic syndrome in acute myeloid leukemia patients undergoing intensive chemotherapy. Haematologica. 2013.
35. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(24):4642-9.
36. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine. 2015;373(12):1136-52.
37. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood. 2010;116(3):354-65.
38. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2012;366(12):1079-89.
39. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood. 2015;125(9):1367-76.
40. Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, Petit A, Bucci M, Geffroy S, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia. Blood. 2016;127(20):2451-9.
41. Dochez V, Corre P, Riteau AS, Le Vaillant C. [Correlation between antenatal ultrasound and postnatal diagnosis in cleft lip or palate: A retrospective study of 44 cases]. Gynecol Obstet Fertil. 2015;43(12):767-72.
42. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. Blood. 2014;124(23):3441-9.
43. Straube J, Ling VY, Hill GR, Lane SW. The impact of age, NPM1(mut), and FLT3(ITD) allelic ratio in patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2018;131(10):1148-53.
44. Döhner K, Thiede C, Jahn N, Panina E, Gambietz A, Larson RA, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2020;135(5):371-80.
45. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(14):3785-93.

REMISSVERSION

46. Lazarevic V, Horstedt AS, Johansson B, Antunovic P, Billstrom R, Derolf A, et al. Incidence and prognostic significance of karyotypic subgroups in older patients with acute myeloid leukemia: the Swedish population-based experience. Blood cancer journal. 2014;4:e188.
47. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. Blood. 1997;89(9):3323-9.
48. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(27):4246-54.
49. Bertoli S, Bories P, Bene MC, Daliphard S, Lioure B, Pigneux A, et al. Prognostic impact of day 15 blast clearance in risk-adapted remission induction chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: long-term results of the multicenter prospective LAM-2001 trial by the GOELAMS study group. Haematologica. 2014;99(1):46-53.
50. Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, Lazarus HM, Litzow MR, Wiernik PH, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer. 2010;116(21):5012-21.
51. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. British journal of haematology. 1999;107(1):69-79.
52. Perea G, Lasa A, Aventin A, Domingo A, Villamor N, Queipo de Llano MP, et al. Prognostic value of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML) with favorable cytogenetics [t(8;21) and inv(16)]. Leukemia. 2006;20(1):87-94.
53. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 2016;127(1):62-70.
54. Vidriales MB, Perez-Lopez E, Pegenaute C, Castellanos M, Perez JJ, Chandia M, et al. Minimal residual disease evaluation by flow cytometry is a complementary tool to cytogenetics for treatment decisions in acute myeloid leukaemia. Leukemia research. 2016;40:1-9.
55. Doubek M, Palasek I, Pospisil Z, Borsky M, Klabusay M, Brychtova Y, et al. Detection and treatment of molecular relapse in acute myeloid leukemia with RUNX1 (AML1), CBFB, or MLL gene translocations: frequent quantitative monitoring of molecular markers in different compartments and correlation with WT1 gene expression. Exp Hematol. 2009;37(6):659-72.
56. Ommen HB, Hokland P, Haferlach T, Abildgaard L, Alpermann T, Haferlach C, et al. Relapse kinetics in acute myeloid leukaemias with MLL translocations or partial tandem duplications within the MLL gene. British journal of haematology. 2014;165(5):618-28.
57. Lane S, Saal R, Mollee P, Jones M, Grigg A, Taylor K, et al. A >or=1 log rise in RQ-PCR transcript levels defines molecular relapse in core binding factor acute myeloid leukemia and predicts subsequent morphologic relapse. Leuk Lymphoma. 2008;49(3):517-23.
58. Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, Liu DH, Jiang H, Chen H, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. Blood. 2013;121(20):4056-62.
59. Walter RB, Gooley TA, Wood BL, Milano F, Fang M, Sorror ML, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on

REMISSVERSION

outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(9):1190-7.
60. Buccisano F, Maurillo L, Piciocchi A, Del Principe MI, Picardi A, Cerretti R, et al. Pre-transplant persistence of minimal residual disease does not contraindicate allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. Bone marrow transplantation. 2017;52(3):473-5.
61. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Bene MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2018;131(12):1275-91.
62. Ofran Y, Rowe JM. Introducing minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2015;22(2):139-45.
63. Kayser S, Walter RB, Stock W, Schlenk RF. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia--current status and future perspectives. Curr Hematol Malig Rep. 2015;10(2):132-44.
64. Cruz NM, Mencia-Trinchant N, Hassane DC, Guzman ML. Minimal residual disease in acute myelogenous leukemia. Int J Lab Hematol. 2017;39 Suppl 1:53-60.
65. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. The New England journal of medicine. 2016;374(5):422-33.
66. Kronke J, Schlenk RF, Jensen KO, Tschurtz F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(19):2709-16.
67. Hubmann M, Kohnke T, Hoster E, Schneider S, Dufour A, Zellmeier E, et al. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse. Haematologica. 2014;99(8):1317-25.
68. Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, Daly SB, Wheatley K, Burnett AK. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. Blood. 2012;120(14):2826-35.
69. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, et al. High Prognostic Impact of Flow Cytometric Minimal Residual Disease Detection in Acute Myeloid Leukemia: Data From the HOVON/SAKK AML 42A Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013.
70. Tierens A, Bjorklund E, Siitonen S, Marquart HV, Wulff-Juergensen G, Pelliniemi TT, et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. British journal of haematology. 2016;174(4):600-9.
71. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-9.
72. Osterroos A, Eriksson A, Antunovic P, Cammenga J, Deneberg S, Lazarevic V, et al. Real-world data on treatment patterns and outcomes of hypomethylating therapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia aged >/= 60 years. British journal of haematology. 2020.

REMISSVERSION

73. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2012;379(9825):1508-16.
74. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(20):2441-8.
75. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. Blood. 2005;105(9):3420-7.
76. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? Blood. 2020;136(7):823-30.
77. Juliusson G, Hoglund M, Karlsson K, Lofgren C, Mollgard L, Paul C, et al. Increased remissions from one course for intermediate-dose cytosine arabinoside and idarubicin in elderly acute myeloid leukaemia when combined with cladribine. A randomized population-based phase II study. British journal of haematology. 2003;123(5):810-8.
78. Smith GA, Damon LE, Rugo HS, Ries CA, Linker CA. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(2):833-9.
79. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Loffler H, Gassmann W, Haferlach T, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. Blood. 1999;93(12):4116-24.
80. Nachar VR, Perissinotti AJ, Scappaticci GB, Bixby DL, Marini BL. Predictors for requiring re-induction chemotherapy in acute myeloid leukemia patients with residual disease on day 14 bone marrow assessment. Leukemia research. 2017;63:56-61.
81. Terry CM, Shallis RM, Estey E, Lim SH. Day 14 bone marrow examination in the management of acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2017;92(10):1079-84.
82. Wahlin A. Amsacrine, cytarabine and etoposide in the treatment of bad prognosis acute myeloid leukemia. Medical oncology and tumor pharmacotherapy. 1989;6(3):199-205.
83. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. Annals of hematology. 2003;82(4):231-5.
84. Hiddemann W, Kreutzmann H, Straif K, Ludwig WD, Mertelsmann R, Donhuijsen-Ant R, et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. Blood. 1987;69(3):744-9.
85. Tallman MS, Brenner B, Serna Jde L, Dombret H, Falanga A, Kwaan HC, et al. Meeting report. Acute promyelocytic leukemia-associated coagulopathy, 21 January 2004, London, United Kingdom. Leukemia research. 2005;29(3):347-51.
86. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. The New England journal of medicine. 2013;369(2):111-21.

REMISSVERSION

87. Lo-Coco F, Di Donato L, Gimema, Schlenk RF, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study G, Study Alliance L. Targeted Therapy Alone for Acute Promyelocytic Leukemia. The New England journal of medicine. 2016;374(12):1197-8.
88. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2015;16(13):1295-305.
89. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood. 2012;120(8):1570-80; quiz 752.
90. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2014;123(18):2777-82.
91. Smith MB, Griffiths EA, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M, Freyer CW. High pseudotumor cerebri incidence in tretinoin and arsenic treated acute promyelocytic leukemia and the role of topiramate after acetazolamide failure. Leuk Res Rep. 2014;3(2):62-6.
92. Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, Rowe JM, Tallman MS. Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia Patients on Intergroup Protocol 0129: Clinical Description and Recommendations for New Diagnostic Criteria. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(3):146-51.
93. Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, Samuel M, Gale L, Provenzano-Gober JL, et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(33):3723-8.
94. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, Montesinos P, Grimwade D, Kishore B, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. Leukemia. 2015;29(5):1084-91.
95. Morra E, Lazzarino M, Alessandrino EP, Inverardi D, Regazzi Bonora M, Pagnucco G, et al. Central nervous system (CNS) leukemia: the role of high dose cytarabine (HDAra-C). Bone marrow transplantation. 1989;4 Suppl 1:101-3.
96. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. Blood. 1994;84(2):355-66.
97. Zheng C, Liu X, Zhu W, Cai X, Wu J, Sun Z. Tailored central nervous system-directed treatment strategy for isolated CNS recurrence of adult acute myeloid leukemia. Hematology. 2014;19(4):208-12.
98. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, Keating MJ, O'Brien S, Brandt M, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. Cancer. 2008;113(6):1370-8.
99. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevitch D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(5):263-7.
100. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2006;47(7):1245-52.
101. Powles R, Sirohi B, Kulkarni S. The effective prevention and management of common complications of induction chemotherapy in haematological malignancy. Pinketon R, Rohatiner A, Miles A, editors: Aesculapius Medical Press; 2003.
102. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. Leukemia research. 2014;38(4):460-8.

REMISSVERSION

103. Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1987;5(9):1364-72.
104. Nowacki P, Zdziarska B, Fryze C, Urasinski I. Co-existence of thrombocytopenia and hyperleukocytosis ('critical period') as a risk factor of haemorrhage into the central nervous system in patients with acute leukaemias. Haematologia (Budap). 2002;31(4):347-55.
105. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. British journal of haematology. 2004;127(1):3-11.
106. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. British journal of haematology. 2015;169(5):661-71.
107. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood. 2001;97(10):2998-3003.
108. Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, Salahudeen A. Rasburicase in Tumor Lysis Syndrome of the Adult: A Systematic Review and Meta-analysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2013;62(3):481-92.
109. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, Pro B, Rodriguez A, Hagemeister FB, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(6):1640-5.
110. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. British journal of haematology. 2010;149(4):578-86.
111. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet. 2012;379(9815):580-7.
112. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. Blood. 2014;123(7):974-84.
113. Verma V, Giri S, Manandhar S, Pathak R, Bhatt VR. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic analysis of outcome. Leuk Lymphoma. 2016;57(3):616-22.
114. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. British journal of haematology. 2002;118(2):385-400.
115. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. The New England journal of medicine. 1998;339(23):1649-56.
116. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. The New England journal of medicine. 1995;332(4):217-23.
117. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood. 2007;109(9):3658-66.

REMISSVERSION

118. Versluis J, Kalin, B., Zeijlemarker, W., Passweg, J., Graux, C., Mant, MG, et al. Graft-Versus-Leukemia Effect of Allogeneic Stem-Cell Transplantation and Minimal Residual Disease in Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission JCO Precision Oncology; 2017. p. 1-13.
119. Anasetti C, Logan BR, Confer DL, Blood, Marrow Transplant Clinical Trials N. Peripheral-blood versus bone marrow stem cells. The New England journal of medicine. 2013;368(3):288.
120. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. Blood. 2002;100(9):3128-34.
121. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood. 1998;91(3):756-63.
122. Ringden O, Labopin M, Ehninger G, Niederwieser D, Olsson R, Basara N, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(27):4570-7.
123. Blaise DP, Michel Boiron J, Faucher C, Mohty M, Bay JO, Bardoux VJ, et al. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment. Cancer. 2005;104(9):1931-8.
124. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(11):1154-61.
125. Bokhari SW, Watson L, Nagra S, Cook M, Byrne JL, Craddock C, et al. Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-conditioning hemopoeitic progenitor cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2012;47(4):528-34.
126. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood. 2007;110(13):4576-83.
127. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. The New England journal of medicine. 2016;374(5):422-33.
128. Craddock C, Tauro S, Moss P, Grimwade D. Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia. British journal of haematology. 2005;129(1):18-34.
129. Craddock C, Labopin M, Pillai S, Finke J, Bunjes D, Greinix H, et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. Leukemia. 2011;25(5):808-13.
130. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(23):3730-8.
131. Schmid C, Schleuning M, Hentrich M, Markl GE, Gerbitz A, Tischer J, et al. High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. Bone marrow transplantation. 2008;41(8):721-7.

REMISSVERSION

132. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(24):5675-87.
133. Schmid C, Schleuning M, Tischer J, Holler E, Haude KH, Braess J, et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype--results from a prospective pilot study. Bone marrow transplantation. 2012;47(1):46-53.
134. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia. 2013;27(6):1229-35.
135. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, Bornhauser M, Kramer M, Rollig C, et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. The lancet oncology. 2012;13(2):207-14.
136. Ganzel C, Rowe JM. Revisiting autologous transplantation in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2018;25(2):95-102.
137. Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, Appelbaum FR, DiPersio JF. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials. Blood. 2016;128(6):763-73.
138. Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann WK, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. Blood. 2006;108(1):88-96.
139. Brune M, Romero AI, Hellstrand K. Histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia--background and results. Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]. 2009;58 Suppl 1:4-8.
140. Thoren FB, Romero AI, Brune M, Hellstrand K. Histamine dihydrochloride and low-dose interleukin-2 as post-consolidation immunotherapy in acute myeloid leukemia. Expert opinion on biological therapy. 2009;9(9):1217-23.
141. Martner A, Rydstrom A, Riise RE, Aurelius J, Brune M, Foa R, et al. NK cell expression of natural cytotoxicity receptors may determine relapse risk in older AML patients undergoing immunotherapy for remission maintenance. Oncotarget. 2015;6(40):42569-74.
142. Martner A, Wiktorin HG, Lenox B, Ewald Sander F, Aydin E, Aurelius J, et al. Histamine promotes the development of monocyte-derived dendritic cells and reduces tumor growth by targeting the myeloid NADPH oxidase. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2015;194(10):5014-21.
143. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood. 2019;133(13):1457-64.
144. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. Blood. 1997;90(12):4710-8.
145. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. Transfusion. 2001;41(10):1310-9.

REVISED VERSION

146. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. British journal of haematology. 2011;152(1):35-51.
147. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. Lancet. 2012;380(9850):1309-16.
148. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. The New England journal of medicine. 2013;368(19):1771-80.
149. Kelsey P. Guidelines for the use of platlet transfusions. British Committee for Standars in Haematology, Blood Transfusion Task Force. British journal of haematology. 2003;122:10-23.
150. Harris AL. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukaemia. British medical journal. 1978;1(6121):1169-71.
151. Cherif H, Axdorph U, Kalin M, Bjorkholm M. Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection. Scandinavian journal of infectious diseases. 2013;45(2):112-6.
152. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, Ness PM, Strauss RG, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood. 2015;126(18):2153-61.
153. Berlin G, Cherif, H., Knutsson, F., Mattsson, J. Granulocyttransfusion bör övervägas vid neutropeni och allvarlig infektion. Läkartidningen. 2018;115:115 (EXUU).
154. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Annals of internal medicine. 2005;142(12 Pt 1):979-95.
155. Moller T, Nielsen OJ, Welinder P, Dunweber A, Hjerming M, Moser C, et al. Safe and feasible outpatient treatment following induction and consolidation chemotherapy for patients with acute leukaemia. European journal of haematology. 2010;84(4):316-22.
156. Lonnqvist B, Palmblad J, Ljungman P, Grimfors G, Jarnmark M, Lerner R, et al. Oral acyclovir as prophylaxis for bacterial infections during induction therapy for acute leukaemia in adults. The Leukemia Group of Middle Sweden. Support Care Cancer. 1993;1(3):139-44.
157. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. The New England journal of medicine. 2007;356(4):348-59.
158. MPA, Swedish. Behandling och profylax av invasiva svampinfektioner. Läkemedelsverkets Workshop. 2011.
159. Grau S, de la Camara R, Sabater FJ, Jarque I, Carreras E, Casado MA, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. BMC infectious diseases. 2012;12:83.
160. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Annals of internal medicine. 1993;118(7):495-503.
161. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer. 2002;94(12):3230-46.
162. Maertens J, Frére P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. European Journal of Cancer (Suppl). 2007;5(2):43-8.

REMISSVERSION

163. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. European journal of cancer. 2012;48(3):360-7.
164. MPA S. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF) and Erythropoietin in Haematology and Oncology (Workshop). workshop2001.
165. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertil Steril. 2004;81(2):342-8.
166. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113 Suppl 1:S50-4.
167. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(19):2500-10.
168. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. Cancer. 2011;117(10 Suppl):2301-10.
169. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, Kjeldsen L, Andersen MK, Andersen CY. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. Fertil Steril. 2010;94(6):2186-90.
170. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Hoglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(17):2147-53.
171. Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. British journal of haematology. 2018;181(1):27-37.
172. Leopold LH, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. Leuk Lymphoma. 2002;43(9):1715-27.
173. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. Journal of clinical oncology : http://www.svenskaamlgruppen.se official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(9):1969-78.
174. Nationellt vårdprogram för palliativ vård: Regionalt cancercentrum i Samverkan; [updated 2017. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/vardprogram/.
175. Funke I, Wiesneth M, Platow S, Kubanek B. Palliative cytoreduction in refractory acute leukemia: a retrospective study of 57 adult patients. Annals of hematology. 2000;79(3):132-7.
176. Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering: Regionalt cancercentrum i Samverkan; [updated 2017. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/.
177. Korol EE, Wang S, Johnston K, Ravandi-Kashani F, Levis M, van Nooten F. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. Oncol Ther. 2017;5(1):1-16.
178. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. European journal of haematology. 2014;93(3):198-206.

REMISSVERSION

179. Ahrnstedt A, Sörensen K. Vårdhandboken: Inera AB; 2012.
180. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, Mayer DK, Reeve BB. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. Oncol Nurs Forum. 2015;42(2):E91-E101.
181. Alibhai SM, O'Neill S, Fisher-Schlombs K, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, et al. A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. Leukemia research. 2012;36(10):1255-61.
182. Chang PH, Lai YH, Shun SC, Lin LY, Chen ML, Yang Y, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. Journal of pain and symptom management. 2008;35(5):524-34.
183. Hellberg E, Nissander, N. Fysioterapeutiskt vårdprogram för patienter som genomgår cytostatikabehandling på grund av hematologisk malignitet 2017 [Available from: https://www.fysioterapeuterna.se.
184. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clinical nutrition. 2009;28(4):445-54.
185. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;4:Cd006247.
186. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(suppl 5):v119-v33.
187. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Support Care Cancer. 2015;23(1):223-36.
188. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer. 2007;109(5):820-31.
189. Sanchez Varela V, Zhou ES, Bober SL. Management of sexual problems in cancer patients and survivors. Curr Probl Cancer. 2013;37(6):319-52.
190. Olsson C, Sandin-Bojo AK, Bjuresater K, Larsson M. Patients treated for hematologic malignancies: affected sexuality and health-related quality of life. Cancer nursing. 2015;38(2):99-110.
191. Hammarskjold F, Wallen G, Malmvall BE. Central venous catheter infections at a county hospital in Sweden: a prospective analysis of colonization, incidence of infection and risk factors. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2006;50(4):451-60.
192. Johansson E. Cental Venous Access Devices in patients with hematological malignancies: Care, Complications and treatment 2003.
193. Acosta S, Frykholm P, Hammarskjöld F, Larsson A, Lindgren S, Lindwall R, et al. SFAI:s riktlinjer för centrala venkatetrar 2011 [Available from: http://www.sfai.se/riktlinjer/cvk-0.

REVISSVERSION

194. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections: (CDC) Centers of Disease Control and Prevention:s hemsida: ; 2017 [Available from: https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/updates.html.
195. Lennmyr EB, Karlsson K, Abrahamsson M, Ebrahim F, Lübking A, Höglund M, et al. Introducing patient-reported outcome in the acute leukemia quality registries in Sweden. European journal of haematology. 2020;104(6):571-80.
196. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. Int J Lab Hematol. 2008;30(5):349-64.
197. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood. 2015;125(25):3878-85.
198. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. British journal of haematology. 2013;161(2):192-203.
199. Wang J, Yang YG, Zhou M, Xu JY, Zhang QG, Zhou RF, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. PloS one. 2013;8(4):e60699.
200. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;3:Cd005008.
201. Kane RC, McGuinn WD, Jr., Dagher R, Justice R, Pazdur R. Dexrazoxane (Totect): FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy. The oncologist. 2008;13(4):445-50.
202. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2007;18(3):546-50.
203. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. Cancer. 2006;107(1):116-24.
204. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. Cancer treatment reviews. 1995;21(1):33-64.
205. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(3):482-93.
206. Russo D, Malagola M, Martinelli G, Damiani D, Isidori A, De Vivo A, et al. Efficacy and Toxicity of FLAI vs ICE for Induction Treatment of Newly Diagnosed AML Patients, Younger Than 60 Years. Blood. 2004;104(11 supp 1):250a; abstract #878.
207. Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myleoid leukemias. Leuk Lymphoma. 2003;44(3):391-409.
208. Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, Bonate P, Cortes J, Estey E, et al. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias. Blood. 2005;105(3):940-7.
209. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly

REMISSVERSION

patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(4):562-9.
210. Huls G, Chity, D., Havelange, V., Jongen-Lavrencic, M., van de Loosdrecht, A.,Biemond, BM, et al. Randomized Maintenance Therapy with Azacitidine (Vidaza) in Older Patients (≥ 60 years of age) with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Refractory Anemia with Excess of Blasts (RAEB, RAEB-t). Results of the HOVON97 Phase III Randomized Multicentre Study (EudraCT 2008-001290-15). ASH Annual Meeting Abstracts: Blood; 2017. p. 463-.
211. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood. 2019;133(13):1457-64.
212. Comparative Results of Azacitidine (AZA) and Decitabine (DEC)

from a Large Prospective Phase 3 Study in Treatment Naive (TN)

AML Not Eligible for Intensive Chemotherapy 2020 [Available from: https://astx.com/wp-content/uploads/2020/06/2020_SGI-110_Oral_EHA-virtual_abst-S142_Zeidan-final.pdf.
213. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(21):2670-7.
214. Godwin CD, Gale RP, Walter RB. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2017;31(9):1855-68.
215. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. The lancet oncology. 2014;15(9):986-96.
216. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2013;121(24):4854-60.
217. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(27):3360-8.
218. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(32):3924-31.
219. Delaunay J, Pigneux A, Witz F, Vey N, Blanchet O, Lefebvre P, et al. Addition of Gemtuzumab Ozogamycin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study. Abstract 79. Blood. 2011;118(21):37-8.
220. A SINGLE VERSUS FRACTIONATED SCHEDULE OF GEMTUZUMAB OZOGAMICIN IN COMBINATION WITH DAUNORUBICIN / ARA-C AS INDUCTION THERAPY IN OLDER PATIENTS WITH AML: RESULTS FROM THE UK NCRI AML18 TRIAL: HemaSphere 2020 [
221. Levis MJ, Chen YB, Hamadani M, Horowitz MM, Jones RJ. FLT3 Inhibitor Maintenance After Allogeneic Transplantation: Is a Placebo-Controlled, Randomized Trial Ethical? Journal

REMISSVERSION

of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(19):1604-7.
222. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2019;20(7):984-97.
223. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. The New England journal of medicine. 2019;381(18):1728-40.
224. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(26):2684-92.
225. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. The lancet oncology. 2018;19(2):216-28.
226. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1):7-17.
227. Wei AH, Strickland SA, Jr., Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(15):1277-84.
228. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine. 2020;383(7):617-29.
229. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020;135(24):2137-45.
230. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. Am J Hematol. 2018;93(3):401-7.
231. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, MacRaild S, Loghavi S, Brown FC, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. Blood. 2020;135(11):791-803.
232. Dhillon S. Ivosidenib: First Global Approval. Drugs. 2018;78(14):1509-16.
233. Reed DR, Elsarrag RZ, Morris AL, Keng MK. Enasidenib in acute myeloid leukemia: clinical development and perspectives on treatment. Cancer management and research. 2019;11:8073-80.
234. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. New England Journal of Medicine. 2018;378(25):2386-98.
235. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Blood. 2020;135(7):463-71.
236. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2017;130(6):722-31.

REMISSVERSION

237. Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, Gobbi M, Altman JK, Montesinos P, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(18):1919-26.
238. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019;33(2):379-89.
239. Heuser M, Robak T, Montesinos P, Leber B, Fiedler WM, Pollyea DA, et al. Glasdegib (GLAS) plus low-dose cytarabine (LDAC) in AML or MDS: BRIGHT AML 1003 final report and four-year overall survival (OS) follow-up. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):7509-.
240. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission. Blood. 2019;134(Supplement_2):LBA-3-LBA-.
241. Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic VL, Olander E, Antunovic P, Cammenga J, et al. Improved survival of men 50 to 75 years old with acute myeloid leukemia over a 20-year period. Blood. 2019;134(18):1558-61.

REMISSVERSION

KAPITEL 26

Förslag på fördjupning

26.1 Litteratur

Blodets sjukdomar. Svensk lärobok i hematologi, Redaktörer Gahrton och Juliusson, 2012, Studentlitteratur.

Lärobok i Internmedicin (avsnittet om hematologi), red. Dahlström, Kechagias, Stenke et al., 2018, Libers förlag (www.liber.se)

WHO Classification of Tumours, 2016, Swerdlow, S.H., et al.
IARCPress, Lyon (kan beställas på www.iarc.fr/who-bluebooks)

26.2 Länkar

Vårdprogrammet för AML finns på:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/

Blodcancerförbundets (patientförening) webbplats:
www.blodcancerforbundet.se

Cytogenetiska och molekylärgenetiska förändringar i maligna hematologiska sjukdomar. Kliniska korrelationer. PM författat av prof. Bertil Johansson, avd. för klinisk genetik, Lunds universitet.
http://sfmg.se/riktlinjer/hematologisk-genetik

European Leukemia Net:
http://www.leukemia-net.org

Global AML-portal
http://www.amlglobalportal.com

HCT-CI (”Sorror score”) – länk för att beräkna samsjuklighetsindex
http://www.hctci.org

Holländsk-Belgiska HOVON-gruppens hemsida
http://www.hovon.nl

Läkemedel vid graviditet
www.infpreg.se

National Comprehensive Cancer Centers hemsida
www.nccn.org

NOPHO:s (Nordiska barnleukemigruppen) hemsida
www.nopho.org

QTc-tid – länkar med hjälp att beräkna denna
www.icd.internetmedicin.se och http://www.psykofarmakologi.dk/

REMISSVERSION

RCC:s nationella webbplats, inkl. dokument om standardiserat vårdförlopp för AML, info om Blodcancerregistret och inloggning till INCA
https://cancercentrum.se/samverkan/

SBU:s modifierade version av GRADE-systemet
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

SKL:s hemsida för nationella kvalitetsregister
http://www.kvalitetsregister.se

Svenska AML-gruppens hemsida
http://www.svenskaamlgruppen.se

Svenska palliativregistret
http://www.palliativ.se

Svensk Förening för Hematologis hemsida
http://www.sfhem.se

Svensk Förening för Patologis hemsida (inkl. KVAST-gruppens rekommendationer om benmärgsprovtagning)
http://www.svfp.se

REMISSVERSION

KAPITEL 27

Vårdprogramgruppen

27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

De regionala läkarrepresentanterna i vårdprogramgruppen, vilka samtliga även är medlemmar i Svenska AML-gruppens (www.sfhem.se/aml) styrgrupp, är kliniskt erfarna specialister i hematologi och utsedda av sina respektive sjukvårdsregioner. I gruppen finns läkare från såväl universitets- som länshematologiska enheter. Utöver detta har två hematologisjuksköterskor deltagit i vårdprogramgruppens arbete. Därutöver har fem erfarna diagnostiker aktivt medverkat i arbetet med avsnitten om hematopatologisk och genetisk diagnostik inklusive MRD.

27.2 Vårdprogramgruppen

Inger Andersson, sjuksköterska, fil.dr. i omvårdnad
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Petar Antunovic*, överläkare
Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Jörg Cammenga, professor, överläkare
Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Stefan Deneberg*, med. dr, överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Anna Eriksson, med dr, specialistläkare
Hematologisektionen, VO Blod- och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Hege Garelius*, med dr, överläkare
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Martin Höglund*, docent, överläkare (ordf. vårdprogramgruppen)
Hematologisektionen, VO Blod- och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Gunnar Juliusson*, professor, överläkare
Verksamhetsområde hematologi, onkologi och strålfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Martin Jädersten, med dr, överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Petra Lindroos-Kolqvist, sjuksköterska
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Vladimir Lazarevic, docent, överläkare
Verksamhetsområde hematologi, onkologi och strålfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Sören Lehmann, professor, överläkare
Hematologisektionen, VO Blod- och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

REMISSVERSION

Kristina Myhr-Eriksson*, överläkare
Hematologisektionen, Medicinkliniken, Sunderby Sjukhus, Luleå

Lars Möllgård, docent, överläkare
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Anna Thunström, specialistläkare,
Umeå Universitetssjukhus

Bertil Uggla, med. dr, överläkare
Medicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Lovisa Wennström, med.dr, överläkare
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

* = huvudansvarig för respektive sjukvårdsregion i arbetet med vårdprogrammet

27.3 Adjungerade författare

Panagiotis Baliakas, med. dr, specialistläkare, Klinisk genetik, Akademiska Sjukhuset Uppsala

Lucia Cavelier, docent, sjukhusgenetiker, Klinisk genetik, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Mats Ehinger, docent, överläkare, Klinisk patologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Thoas Fioretos, professor, överläkare, Klinisk genetik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Linda Fogelstrand, docent, överläkare i klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Mats Ehinger och Linda Fogelstrand har deltagit i arbetet med avsnitten om hematopatologi och flödescytometrisk diagnostik inklusive MRD. Thoas Fioretos, Linda Fogelstrand, Lucia Cavelier och Panagiotis Baliakas har medverkat i avsnitten om genetisk diagnostik inklusive utredning av ärftlig AML.

27.4 Tidigare medlemmar av vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat i närmast föregående versioner av vårdprogrammet: docent Mats Brune (Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg), docent Åsa Derolf (Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm), med dr Fryderyk Lorenz (Umeå universitetssjukhus), specialistläkare Emma Ölander (Sundsvalls Sjukhus) och Kerstin Holmberg, Stockholm, patientrepresentant f.d. ordförande i Blodcancerförbundet.

27.5 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramsarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Vårdprogramgruppens ordförande (Martin Höglund) har haft ett tidsbegränsat uppdrag för läkemedelsföretaget Celgene år 2017 (ekonomisk ersättning till den egna kliniken).

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, kan fås från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

REMISSVERSION

27.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansnämnd, vilken utsett Martin Höglund till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synmpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

Lista vilka som lämnat synpunkter skrivs efter remissrundan

Efter sammanställningen av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC samverkan.

REMISSVERSION

BILAGA I

Funktionsstatus enligt WHO

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

REMISSVERSION

BILAGA II

Provtagningsanvisning för benmärg och blod

KVAST:s hematopatologigrupp (http://www.svfp.se) Reviderad maj 2018

Utförliga internationella riktlinjer finns publicerade: S.-H Lee et al: ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2008, **30**, 349-364 [196].

Remissuppgifter
Relevant anamnes anges. Det är av särskild vikt att ange eventuell tidigare satt diagnos och givna behandlingar.
Indikationen för benmärgsprovtagningen ska framgå.
Aktuella värden för Hb, LPK och TPK är obligatoriska.
Information om resultat av andra relevanta analyser (S-EPO, JAK2, BCR/ABL, cytogenetik etc.).

Provmärkning
Socialstyrelsen har utgivit bestämmelser för hur märkning ska göras (SOSFS 1989:1, punkt 7.2). Objektglas med mattslipad kant märkta med blyertspenna rekommenderas (ange personnummer + namn, eventuellt initialer). Skilj genom märkning på blod- och benmärgsutstryk.
Biobankslagen medger av patientsäkerhetsskäl undantag för cytologiprover från principen att prover som sparas inte får märkas med patient-id.
Vid känd eller misstänkt blodsmitta skall detta anges med etikett på såväl preparatburk/rör som remiss.

Provmaterial
Material till benmärgsutstryk tas före eventuellt material för andra undersökningar som flödescytometri, cytogenetiska/molekylärgenetiska analyser och mikrobiologiska undersökningar (se nedan). Undantag är MRD-analys, då den första portionen av aspiratet bör användas till flödescytometrisk analys för att undvika blodtillblandning.

1) Blodutstryk (kapillärt eller venöst prov): minst tre stycken (lufttorkas).

2) Benmärgsutstryk eller imprintspreparat: minst sex stycken (lufttorkas), vid leukemimisstanke minst åtta stycken.

3) Material för histologisk undersökning (helst grovnålsbiopsi eftersom koagel ofta är inadekvat för diagnostik) fixeras i neutral, buffrad formalinlösning 10 % (4 % formaldehyd). Grovnålsbiopsi bör ej understiga 2 cm i längd. Grovnålsbiopsi kan göras före eller efter benmärgsaspiraten för utstryksdiagnostik.

   (Obs! Tillse att formalin inte läcker ut från kärlet med benmärgskula/grovnålsbiopsi - formalinånga förstör utstryksglasen.)

REMISSVERSION

För adekvat diagnostik rekommenderas grovnålsbiopsi (cristabiopsi), särskilt

- vid misstanke på aplastisk anemi (bilaterala biopsier)
- vid misstanke på myelodysplastiskt syndrom
- vid misstanke på myeloproliferativ neoplasi
- vid lymfomdiagnostik, myelomdiagnostik och metastaserande tumörsjukdom;
- i fall där tidigare punktion har misslyckats (vid myelofibros, hårcellsleukemi, metastaser, remissions- resp. recidivbedömning etc.)

Vid extramedullärt engagemang kan provtagning från lymfkörtel eller infiltrat i annan vävnad bli aktuell. För detta ändamål insändes provet ofixerat i sterilt provtagningskärl med fysiologisk koksaltlösning. Provmaterial av detta slag förvaras och transporteras helst vid kylskåpstemperatur. Provmaterialet får inte frysas. Sändningen bör nå laboratoriet så snart som möjligt, helst samma dag och senast morgonen efter provtagningen.

4) Vid provtagning för immunologisk diagnostik med flödescytometri sprutas 2–3 ml benmärgsaspirat i heparinrör (grön kork) eller EDTA-rör (lila kork). Innan benmärgsaspiratet nedsprutas i rören tillsätts cirka 2 ml fysiologisk koksaltlösning eller odlingsmedium t.ex. RPMI. Vid prov för MRD analys bör den första portionen av aspiratet användas till flödescytometrisk analys för att undvika blodtillblandning. I de fall då man tvingas avstå från benmärgsaspiration insändes enbart blod.

Rören insändes snarast och måste nå laboratoriet senast morgonen efter provtagningen för att kunna analyseras inom 24 timmar. Kontakta gärna mottagande laboratorium enligt lokala rekommendationer innan prov insändes.

Om benmärgen inte kan aspireras (”dry tap”) kan en benmärgsbiopsi på 2 cm läggas i odlingsmedium t.ex. RPMI i ett sterilt rör. Kvaliteten på sådana undersökningar blir dock sämre p.g.a. större mängd celldebris och döda celler.

Provrören måste förpackas på sådant sätt att nedfrysning inte sker under transporten.

Andra undersökningar

- Provtagning för cytogenetisk analys bör samlas enligt lokala rekommendationer, helst i sterila rör med odlingsmedium t.ex. RPMI med 10 % fetalt kalvserum för god viabilitet. Om benmärgen inte kan aspireras läggs en benmärgsbiopsi på 2 cm i odlingsmedium med 10 % fetalt kalvserum.
- Provtagning för molekylära undersökning såsom PCR eller RT-PCR bör också samlas enligt lokala rekommendationer, ofta i EDTA rör.
- Prov för mikrobiologiska undersökningar bör samlas i sterila rör eller inokuleras i speciellt odlingsmedium enligt det lokala mikrobiologiska laboratoriets rekommendationer.

Det är KVAST-gruppens uppfattning att det samlade provmaterialet – för en optimal bedömning – bör insändas till en och samma mottagare.

REMISSVERSION

BILAGA III

Klassifikation av AML enligt WHO

Mer detaljerat, se Arber et al., Blood, 2016; 127(20): 2391-2405 [29].

AML med vissa specifika genetiska aberrationer
AML med t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*[1]
AML med inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*[1]
APL med PML-RARA[1]
AML med t(9;11)(p2.31;q23.3); MLLT3-KMT2A
AML med t(6;9)(p23.;q34.1); *DEK/NUP214*
AML med inv(3)(q21.3q26.2) eller t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
AML (megakaryoblastisk) med t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
Provisorisk entitet: AML med BCR-ABL1
AML med mutation av *NPMI*[2]
AML med biallelisk mutation av *CEBPA*[2]
Provisorisk entitet: AML med muterad RUNX1

AML med MDS-relaterade förändringar (”AML with myelodysplasia-related changes”) [3]
– Transformation av tidigare känd MDS eller MDS/MPN och/eller
– Dysplasi finns i > 50 % av benmärgens celler i åtminstone 2 linjer och/eller
– ”MDS-liknande” cytogenetik[3]

Behandlingsrelaterad AML

Myelosarkom (”myeloid sarcoma”)

REMISSVERSION

Myeloid proliferation relaterad till Downs syndrom[4]
Transient abnormal myelopoeisis
Myeloid leukemi associated with Downs syndrome

Övriga AML (”acute myeloid leukemia NOS”)
Inklusionskriterier för någon av ovanstående grupper är inte uppfyllda. Följande subkategorier definieras med ytterligare kriterier:
Akut myeloblastleukemi med minimal differentiering (FAB M0)
Akut myeloblastleukemi utan utmognad (FAB M1)
Akut myeloblastleukemi med utmognad (FAB M2)
Akut myelomonocytleukemi (FAB M4)
Akut monoblast- och akut monocytleukemi (FAB M5 a+b)
Akut erytroid leukemi (FAB M6)
Akut megakaryoblastleukemi (FAB M7)
Akut basofil leukemi
Akut panmyelos med myelofibros

Akuta leukemier med oviss linjetillhörighet
Akut odifferentierad leukemi (uttryck av HLA-DR, CD34, CD38, ev. TdT och CD7)
”Mixed phenotype” akut leukemi med t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR/ABL1*
”Mixed phenotype” akut leukemi med t(v;11q23.3); *KMT2A*-rearrangemang
”Mixed phenotype” akut leukemi, B/myeloid, NOS
”Mixed phenotype” akut leukemi, T/myeloid, NOS

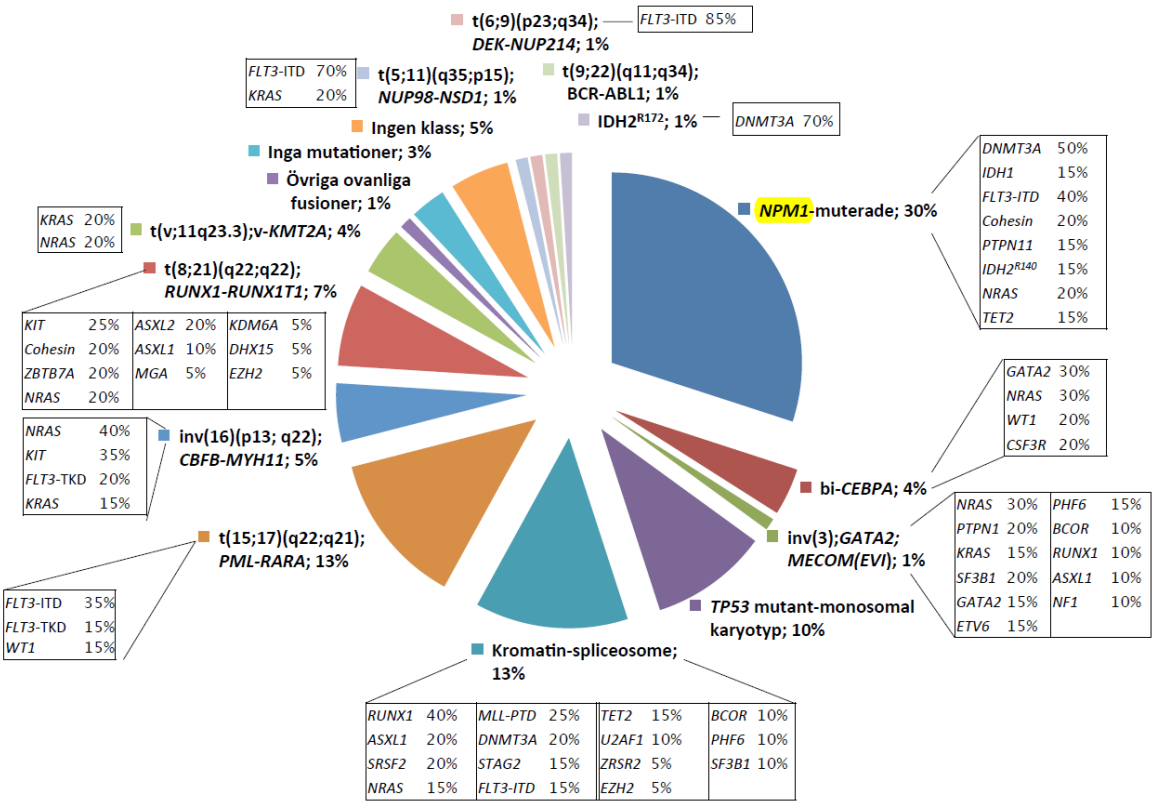
REMISSVERSION

Fotnot	
1	Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster är < 20 %.
2	AML med mutation av *NPM1* respektive dubbelallelisk mutation av CEBPA är egna kategorier oavsett förekomst av dysplastiska förändringar.
3	Cytogenetiska avvikelser vars förekomst berättigar till subdiagnos ”MDS-relaterad AML” (”Acute myeloid leukemia related to myelodysplasia-related changes”) förutsatt ≥ 20 % blaster i blod eller märg. Undantag: I de fall AML-sjukdomen är relaterad till en tidigare mutagen behandling hänförs den till subgruppen ”behandlingsrelaterad AML”. Komplex karyotyp (3 eller fler abnormiteter) -7 eller del(7q) - del(5q) eller t(5q) i(17q) eller t(17p) -13 eller del(13q) del(11q) del(12p) eller t(12p) idic(X)(q13) t(11;16)(q23.3;p13.3) t(3;21)(q26.3;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2) t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;p13.3) t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;p13.2) t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1)
4	Angående AML hos patienter med Downs syndrom hänvisas till pediatriskt vårdprogram (www.nopho.org)

REMISSVERSION

BILAGA IV

Genetiska avvikelser vid AML[8]



REMI

BILAGA V

AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen

För rekommenderade doser, se även avsnitt 11.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling och 11.2.3 Sviktbehandlingar.

De läkemedel som beskrivs under §7 nedan är , undantaget gemutuzumab ozogamicin, midostaurin och gilteritinib inte fullt ut godkända vid AML av svenska läkemedelsmyndigheter inkl hälsoekonomisk bedömning av NT-rådet

REMISSVERSION

1 Antracykliner

1.1 Val av antracyklinpreparat och dosering

Daunorubicin har länge ingått i svensk standardbehandling av AML, och ett flertal studier indikerar att vår etablerade dosnivå 60 mg/m^2 dagligen i 3 dagar är optimal [197-199].

1.2 Kumulativ kardiotoxicitet

Hög kumulativ dos av antracykliner ökar risken för hjärttoxicitet. Risken ökar med stigande ålder. Med doseringen daunorubicin 60 mg/m^2 i induktion och konsolidering kommer vi nära den maximalt accepterade kumulativa dosen (enligt FASS 550 mg/m^2), vilket innebär att marginalerna vid ett eventuellt framtida leukemiåterfall är begränsade. I en Cochrane-metaanalys konkluderas att långtidsinfusion (6 timmar eller längre) av antracykliner reducerar risken för klinisk hjärtsvikt och subklinisk hjärtskada utan att ge sämre behandlingseffekt [200].

1.3 Åtgärder vid extravasering av antracyklinpreparat

Antracykliner är mycket vävnadstoxiska och extravasal administration kan därför medföra omfattande vävnadsnekros. Av denna anledning bör antracykliner ges via en central infart. Dexrazoxan (Savene) ges som antidot vid extravasering av antracykliner och kan förhindra vävnadsnekros med åtföljande behov av kirurgisk excision av den drabbade vävnaden [201, 202]. Savene har en egen cytotoxisk effekt och biverkningarna är därmed desamma som kan ses i samband med cytostatikabehandling, t.ex. illamående, kräkningar, neutropeni och trombocytopeni. För dosering och övriga biverkningar, se FASS.

2 Cytarabin

2.1 Dosering och administrationsform

Cytarabin i dosen 100–200 mg/m^2/dygn som kontinuerlig infusion i 7–10 dagar är internationellt alltjämt standardbehandling vid AML-induktion, med högdos cytarabin 3 g/m^2 i konsolidering.

Högdoscytarabin i induktionsbehandlingen visades i en metaanalys ge bättre 4-årsöverlevnad men inte bättre remissionsfrekvens eller medianöverlevnad [203]. Vi har i Sverige lång erfarenhet av intermediärdoscytarabin (1 g/m^2) i induktionen, med snabbt insättande remission utan ökad toxicitet [77], och våra långtidsresultat har inte gett stöd för att byta ut denna dosregim.

2.2 Cerebellär toxicitet och dosering till äldre samt dosering vid nedsatt njurfunktion

Hög ålder, ålder, kumulativ dos, tidigare CNS-sjukdom och – framför allt – nedsatt njurfunktion är oberoende riskfaktorer för CNS-toxicitet, speciellt cerebellopati, vid behandling med högre doser cytarabin [78]. För patienter med väsentligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) rekommenderas därför standarddos cytarabin 200 mg/m^2 dag 1–7 (kontinuerlig intravenös infusion) i stället för 1 g/m^2 x 2 [204]. Farmakokinetiska skäl motiverar långtidsinfusion alternativt subkutan injektion i stället för intravenös injektion.

Hos patienter som utvecklar cerebellopati ska cytarabin i pågående kur avbrytas. Patienten ska inte återexponeras för hög- eller intermediärdoscytarabin i kommande behandlingar.

Till äldre patienter som uppnått CR med fulldoserad induktion, men som haft betydande toxicitet och inte återhämtat sig från denna, kan man ge konsolidering med cytarabin i lägre dos, exempelvis 200 mg x 2 i fem dagar subkutant.

3 Amsakrin

Amsakrins verkningsmekanism liknar den för antracyklinerna, men läkemedlet har inte någon kumulativ kardiotosisk effekt. Speciellt vid hypokalemi kan dock amsakrin orsaka allvarlig ventrikulär arytmi. Hypokalemi måste därför undvikas, vilket kräver daglig kontroll av S-kalium och profylaktisk kaliumsubstitution. Kaliumvärdet bör ligga inom normalintervallet med god marginal. Arytmiövervakning under infusion kan övervägas. Ingen randomiserad studie har gjorts som jämför amsakrinbaserade regimer med kombinationen antracyklin och cytarabin, men de sammanställningar som gjorts visar likvärdiga behandlingsresultat [82].

4 Etoposid

Tillägg av etoposid till en kur som innehåller antracyklin har utvärderats i flera stora AML-studier, och resultaten visar ingen förbättrad effekt på överlevnad men mer extrahematologisk toxicitet [205], främst mukosit [206]. Etoposid rekommenderas därför endast i sviktbehandling.

5 Purinanaloger

Fludarabin har använts tillsammans med såväl cytarabin som andra läkemedel i sviktbehandling av AML [207] utan någon övertygande förbättring. Kladribin, men inte fludarabin, som tillägg i induktionen gav högre remissionsfrekvens och förbättrad 3-årsöverlevnad i en stor fas III-studie. Skillnaden var tydligast för patienter över 50 år och hos dem med högriskcytogenetik [74].

Klofarabin är registrerat för tredje linjens behandling av ALL hos barn, men har också effekt vid refraktär och recidiverande AML [208]. Något mervärde i primärbehandling har inte påvisats.

REMISSVERSION

6 Azacitidin

Hypometylerande behandling med azacitidin är i första hand ett alternativ för patienter som inte är aktuella för traditionell induktionsbehandling med intensiv kombinationskemoterapi. Det gäller särskilt äldre patienter med högriskcytogenetik eller hög samsjuklighet, för vilka konventionell behandling har begränsad effekt och tolereras sämre. Det gäller även äldre patienter med sekundär AML.

Azacitidin kan även övervägas till patienter som efter inledande intensiv kemoterapi inte bedöms tåla ytterligare sådan behandling.

I en öppen randomiserad fas III-studie (n = 358) vid avancerad MDS, inkluderande fall med 20–30 % blaster (d.v.s. definitionsmässigt AML), jämfördes azacitidin 75 mg/m^2 x 1 x 7 dagar s.c. givet var fjärde vecka (median 9 cykler) med ”conventional care”-regimen (CCR) enligt klinikerns val (endast understödjande behandling, lågdoscytarabin eller DA) [209]. För studiepopulationen som helhet sågs en signifikant bättre medianöverlevnad i azacitidingruppen jämfört med kontrollarmen (CCR för hela patientpopulationen). Av de 113 AML-patienterna ingick dock endast 16 i intensivbehandlingsgruppen. Denna studie ger således ingen information om jämförelsen mellan azacitidin (n = 5) och konventionell intensivbehandling (n = 11) hos den majoritet av AML-patienterna i åldern 60–75 år som bedöms tolerera remissionssyftande behandling.

På motsvarande sätt studerades 488 nydiagnostiserade AML-patienter (> 30 % blaster, LPK ≤ 15 och ≥ 65 år) som randomiserades mellan azacitidin och en förvald konventionell behandling (induktionsbehandling, lågdoscytarabin eller understödjande behandling) [71]. Patienter med lågriskcytogenetik var exkluderade. Man såg ingen signifikant förbättrad total överlevnad vid behandling med azacitidin. Subgruppsanalyser talar för att azacitidin är bättre än ”best supportive care”, ger bättre överlevnad hos patienter med högriskcytogenetik och ger bättre överlevnad i de fall man inte uppnår komplett remission.

Resultat från HOVON97, en fas III-studie där 117 patienter över 60 år med AML eller MDS-RAEB som uppnått CR eller CRi efter minst 2 induktionskurer randomiserades till ingen behandling eller låg dos azacitidin (50 mg/m^2 i 5 dagar var 4:e vecka) tills de uppnått progress eller fått max 12 kurer. Azacitidinarmen visade signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad (p = 0,03), men ingen säker skillnad i total överlevnad [210]. Studien är nyligen publicerad [211].

Maximal respons av azacitidin uppnås oftast efter 3 kurer men ibland kan 6 kurer behövas. Vissa patienter kan ha klinisk nytta av behandlingen genom en förbättring av perifera blodvärden, minskat transfusionsbehov och förbättrad livskvalitet utan att uppnå komplett remission.

Om azacitidin i dosen 75 mg/m^2 s.c. dag 1–7 är praktiskt svårt att genomföra kan man i stället ge 100 mg/m^2 s.c. dag 1–5. Betydande erfarenhet av denna dos finns framför allt från patienter med MDS, se även Nordiska MDS-gruppens riktlinjer (www.nmds.org).

7 Decitabin

Decitabin har inte värderats med avseende på kostnadseffektivitet av TLV/NT-rådet.

Decitabin är ett hypometylerande läkemedel som vad gäller verkningsmekanism liknar azacitidin

Indirekta jämförelse talar för att preparaten är effektmässigt väsentligen likvärdiga vid AML [212]. Decitabin har ibland använts i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererar azacitidin pga icke-hematologisk toxicitet. Eftersom decitabin ännu inte har värderats av NT-

REMISSVERSION

rådet kan vi dock inte, inom ramen för detta vårdprogram, ge några rekommendationer rörande läkemedets användning vid AML.

Decitabin registrerades utifrån en stor fas III-studie med liknande upplägg i vilken 485 AML-patienter över 65 år, som inte var aktuella för remissionsinducerande cytostatikabehandling, randomiserades mellan decitabin 20 mg/m^2/dygn som intravenös infusion i upprepade 5-dagarscykler eller till fri standardbehandling, oftast lågdoscytarabin [213]. En liten men signifikant överlevnadsvinst (7,7 jämfört med 5 månader) sågs i en urtima analys, liksom en högre andel CR (17,8 mot 7,8 %). I vissa studier har intensifierad decitabin-behandling med tio dagars dosering givits, inklusive i olika kombinationer med andra läkemedel.

8 Gemtuzumab ozogamicin (GO)

Gemtuzumab Ozagomicin (GO; Mylotarg) är ett immunokonjugat mellan en CD33-antikropp och ett cytostatikum, calicheamicin, vilket internaliseras vid bindning till cellytan. Mylotarg har godkänts av EMA (april 2018) som tillägg till daunorubicin och cytarabin (DA) för remissionsinducerande behandling av patienter (15 år och äldre) med *de novo* AML (non-APL). NT-rådet har (mars 2019) godkänt Mylotarg som tillägg till induktionsbehandling med cytostatika (DA) vid obehandlad *de novo* AML (non-APL) hos patienter (15 år eller äldre) med fördelaktig eller intermediär cytogenetisk riskprofil. Kunskapsläget har sammanfattats i flera översiktsartiklar, exv av Godwin et al från 2017 [214].

GO har i kliniska läkemedelsstudier givits som tillägg till konventionell induktionsbehandling, vanligen daunorubicin och cytarabin (DA 3+7), i vissa studier även i konsolideringen. Rekommenderad dos är numera 3 mg/m^2, vilket är en lägre och med all sannolikhet mer tolererbar dos än den som använts i flera äldre studier, exv SWOG-studien som fick avbrytas pga toxicitet [215].

I flera fas III-studier har tillägget av GO visats ge förbättrad överlevnad [216]. I den för EMA-ansökan pivotala franska ALFA 0701-studien [73] randomiserades 280 patienter 50–70 år till att, förutom DA3+7, få tillägg av GO 3 mg/m^2 (maximal dos 5 mg) dag 1, 4, and 7 under kur 1 och ytterligare en dos i kur 2 eller 3 förutsatt CR. Studien visade såväl förbättrad händelsefri överlevnad (EFS) som total överlevnad (OS). Effekten sågs hos patienter med låg- och intermediärriskcytogenetik men inte vid högriskcytogenetik. Det fanns endast få lågriskpatienter i studien. Vad gäller toxicitet sågs i GO-armen förlängd trombocytopeni och två fall av dödlig venoocclusive disease (VOD). I en nyligen publicerad uppdatering av ALFA 00701 kvarstod effekten gällande EFS medan skillnaden i OS inte längre var signifikant (Lambert et al, Haematologica, 2019, 104: 113-119). I denna studie noterades sex fall av VOD i GO-armen och två fall i kontrollarmen, de sistnämnda patienterna utvecklade tillståndet efter att ha fått GO i senare skede av behandlingen inom ramen för ett compassionate-use program.

I den brittiska MRC AML15-studien [217] randomiserades 1113 patienter yngre än 60 år till en av flera olika induktionskurer (FLAG-Ida, ADE, DA3+10) med eller utan tillägg av GO 3 mg/m^2 dag 1 och hälften till ytterligare 3 mg/m^2 i kur 3. Vid LPK >30 x 10^9/L förbehandlades patienterna med hydroxyurea eller fördröjdes GO till dag 4, för att komma ned i LPK<30x10^9/L. I hela kohorten sågs ingen skillnad i CR, RFS eller OS. I en fördefinierad subgruppsanalys sågs dock en signifikant förbättrad 5-årsöverlevnad hos patienter med lågrisk-cytogenetik samt en icke signifikant trend för intermediärriskpatienter, men däremot ingen fördel för GO vid högriskgenetik. Ingen skillnad i toxicitet mellan GO- och kontrollarmen noterades och inga fall av VOD. Ingen tilläggseffekt sågs av GO i kur 3.

REMISSVERSION

NCRI-AML16-studien med samma dosregim som MRC15 visade förbättrad överlevnad (25 vs 20 % vid tre år), oberoende av riskgrupp, hos äldre som erhöll induktionsbehandling med tillägg av GO [218].

En ytterligare studie, GOLEAMS AML 2006, [219] inkluderade enbart patienter med intermediärriskcytogenetik, n=254, 18–60 år. Man randomiserade mellan GO 6 mg/m² dag 4 eller inget GO-tillägg. I denna studie sågs mer toxicitet och VOD i GO-armen. Studien visade en förbättring av EFS men inte av OS.

Skillnaden i dosering mellan ALFA och MRC15 och NCRI16-studien verkar, enligt metanalys av Hills et al, inte ge någon uppenbar fördel för det ena eller andra doseringsschemat [207]. I en randomiserad studie av remissionsinducerande behandling av AML (AML18) från MRC sågs ingen skillnad i effekt när GO, kombinerat med DA 3+7, gavs fraktionerat (dag 1 och 4) jämfört med vid ett enda dostillfälle (dag 1) [220].

Vår sammanvägda bedömning av dessa studier är att GO ger en tilläggseffekt hos patienter med lågrisk-cytogenetik exklusive APL, d.v.s. core-binding leukemier (”CBF-AML”*). Patienter med högrisk-cytogenetik har däremot ingen nytta av GO-tillägg. Bevisläget vad gäller patienter med intermediärrisk-cytogenetik anser vi nuläget vara alltför oklart för att ge grund för en generell rekommendation. Detta inte minst då vårdprogrammet rekommenderar induktionsbehandling med DA3+5 som inte är direkt jämförbar med de kurer som givits inom ramen för de pivotala studierna, vilket ger en osäkerhet vad gäller toxicitet av GO-tilägg.

REKOMMENDATION: Patienter med *de novo*-AML av typ CBF-leukemi som ska genomgå remissionsinducerande cytostatikaterapi bör behandlas med Mylotarg 3 mg/m² dag 1 i induktionskur 1 (++++). Detta förutsätter ett mycket snabbt svar på FISH alt. RT-PCR-analys avseende t(8;21) och inv(16)/t(16;16) samt LPK <30 x 10^9/L.

Det finns ingen evidensbas för att ge GO något eller några dagar senare än dag 1, men detta medför sannolikt inte mer toxicitet än att ge läkemedlet dag 1.

* CBF-AML: AML med kromosomavvikelse typ t(8;21)(q22;q22) eller inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13q22).

9 Kinasinhibitorer

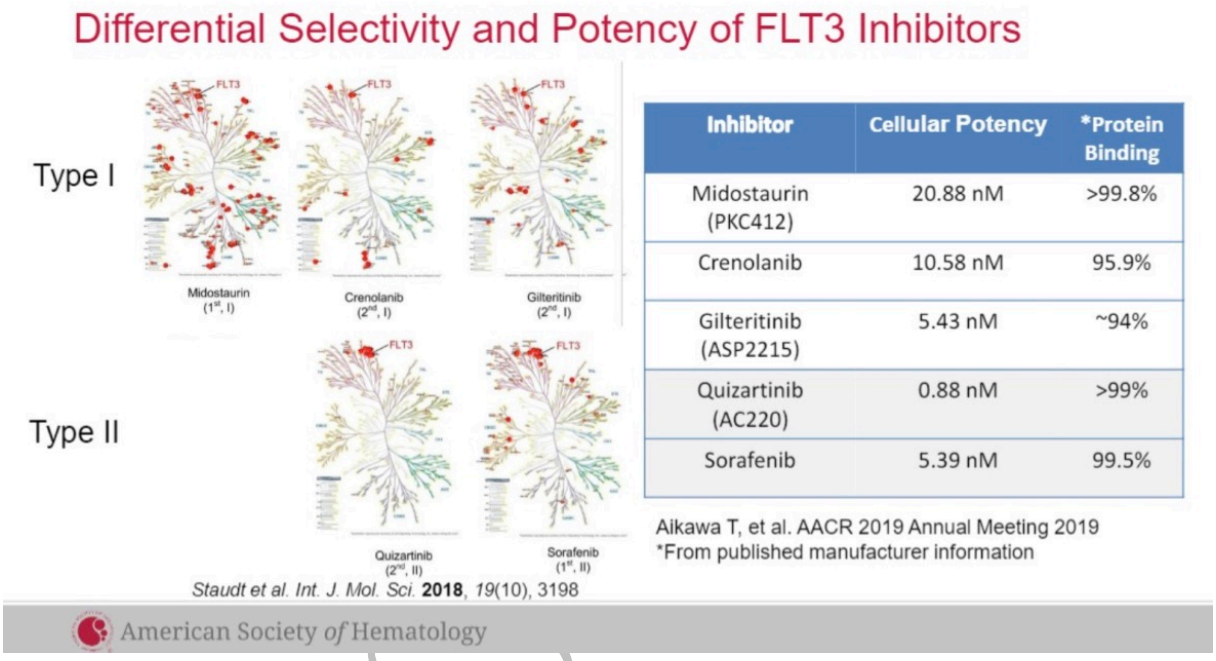
Några tyrosinkinashämmare har blivit registrerade läkemedel och fler ingår i pågående fas III-studier. För AML är främst tyrosinkinaser med aktivitet mot aktiverande FLT3-mutationer av intresse. Dessa kan indelas efter specificitet och aktivitet. Typ I (midostaurin, gilteritinib, crenolanib) binder aktiv form av FLT3, medan Typ II (sorafenib, quizartinib) binder inaktiv form (se Figur nedan).

Av de breda, mer ospecifika, FLT3-hämmarna är midostaurin (Rydapt) registrerat för användning tillsammans med intensiv kemoterapi i primärbehandling av AML med FLT3-ITD eller FLT3-TKD (D835-mutation), men inte vid refraktär sjukdom. Midostaurin är även godkänt av NT-rådet vid primärbehandling av FLT3-muterad AML. Se även avsnitt 11.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen.
Sorafenib (Nexavar), som är registrerat för andra cancersjukdomar, men har i studier vid AML visat effekt både som monoterapi efter allo-hSCT, och som monoterapi eller i kombinationer vid refraktär sjukdom [221]. Sorafenib är dock inte formellt godkänt på indikationen AML.

Två mer potenta och specifika FLT3-hämmare har genomgått fas III-studier (gilteritinib

REMISSVERSION

[Admiral] och quizartinib [Quantum-R]) där läkemedlen givits som monoterapi vid refraktär/recidiverande AML med FLT3-mutation, med 2:1-randomiserad jämförelse mot förvald standardterapi, intensiv kombinationsterapi, lågdos cytarabin, eller (för gilteritinib) azacytidin [222, 223]. I Quantum-R-studien krävdes recidiv inom 6 månader från första kompletta remission, och inkluderade således patienter med sämre prognos än Admiral-studien. Ettårsöverlevnad med quizartinib var 27 % mot 20 % i kontrollarmen (Hazard ratio 0,76; CI 0,58-0,98; ensidigt p=0.0177). Medianöverlevnaden förlängdes med 1,5 månader. EMA har (okt. 2019) avslagit ansökan om godkännande för quizartinib.



9.1 Gilteritinib

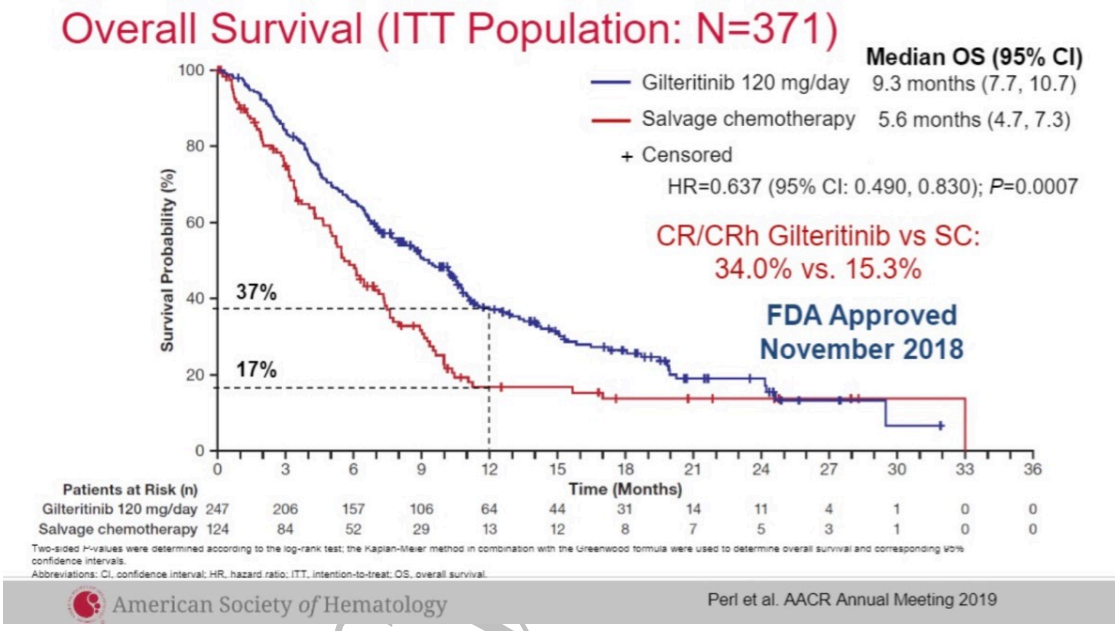
Gilteritinib (Xospata) godkändes av FDA i november 2018 och EMA oktober 2019 som monoterapi vid refraktär och recidiverande AML med *FLT3*-mutation. TLV/NT-rådet har (febr -21) godkänt gilteritinib som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär AML med FLT3-mutation. Preparetet ingår således, på denna begränsade indikation, i läkemedelsförmånen.

I ADMIRAL-studien [223] erhölls komplett remission med eller utan normaliserat blodstatus i 34 % med gilteritinib peroral monoterapi (n=247) mot 15 % med standardterapi (intensiv kombinationskemoterapi, azacytidin eller lågdos cytarabin, n=124). Ettårsöverlevnaden med gilteritinib var 37 % mot 17 % i kontrollarmen (HR 0,637; CI 0,49-0,83; p=0,0007). Medianöverlevnaden förlängdes 3,7 månader (9,3 vs 5,6 månader), men överlevnaden konvergerade vid två år. Biverkningsprofilen var gynnsam med främst cytopeni. Viktiga andra biverkningar är differentieringssyndrom (initialt) och påverkan på QTc-tid.
Gilteritinib ges per-oralt en gång dagligen i standardos 120 mgx1 (tre 40 mg-tabletter). Behandlingen ges så länge god effekt med acceptabel toxicitet och fram till ev. allo-SCT. Vanligaste biverkningar är cytopeni, men även differentieringssyndorm (initialt) och förlängd QTc-tid förekommer. Mer utförligt om biverkningar, risken för läkemedelsinteraktioner, exv med CYP3A-hämmare, och möjligheten att dosöka vid utbelivet svar – se FASS!

REMISS

Det pågår ett flertal studier med gilteritinib i olika sjukdomsfaser, som monoterapi i underhållsbehandling i komplett remission eller efter allogen stamcellstransplantation, i primärbehandling i kombination med intensivbehandling för yngre eller med hypometylerande behandling hos äldre.

1.



10 Vyxeos

Vyxeos är en liposomal beredning av cytarabin och daunorubicin med en molar ratio 5:1, vilken bedömts lämplig för att få en maximalt synergistisk anti-leukemisk effekt av dessa två substanser. Vyxeos har godkänts av EMA för primärbehandling av sekundär och terapirelaterad AML. TLV/NT-rådet avser inte att värdera läkemedlet.

Den registeringsgrundande randomiserade fas III-studien [224] inkluderade 309 patienter 60–75 år (medelålder 67,8 år) med MDS- eller KMML-relaterad AML (däremot inte MPN-relaterad AML) och terapiinducerad AML (t-AML). Vyxeos gavs som 90-minutersinfusion dag 1, 3 och 5 i cykel 1, samt dag 1 och 3 i cykel 2 och 3. Kontrollgruppen gavs DA 3+7, d.v.s. daunorubicin (D) 60 mg/m^2 injektion dag 1–3 och cytarabin=ARA-C (A) 100 mg/m^2/dag i kontinuerlig infusion dag 1–7 i cykel 1, samt D dag 1–2 och A dag 1–5 i cykel 2 och 3. I studiearmen uppnådde 73/153 (48 %) komplett remission med eller utan komplett normalisering av blodstatus (CR/CRi), jämfört med 52/156 (33 %) i kontrollarmen. Behandlingens tre cykler fullföljdes endast av 14 % i studiearmen och 6 % i kontrollarmen. Vyxeos-behandlade patienter uppvisade en veckas längre duration av cytopeni (36 dagar) under induktionsfasen jämfört med de i kontrollarmen, i övrigt var biverkningsspektrum likartat. Totalöverlevnaden var signifikant bättre i studiearmen för såväl patienter 60–69 år (HR 0,68; CI 0,49-0,95) som 70–74 år (HR 0,55; CI 0,36–0,84). Subgruppsanalys indikerade bättre överlevnad med Vyxeos vid tAML och MDS/AML som inte tidigare behandlats med hypometylerande behandling. Studien rapporterar en uppföljningstid av som mest 33 månader.

REMISS

Svenska registerdata har bekräftat betydelsen av allo-SCT för att uppnå långtidsöverlevnad vid sekundär AML. I Lancets studie genomfördes allo-SCT hos 52 (34 %) i experimentarmen och 39 (25 %) i kontrollarmen, varav 37 (24 %) och 21 (13 %) efter färre än två konsolideringar. Överlevnad på mer än ett år sågs framför allt hos patienter som genomgått allo-SCT. Patienter som behandlats med Vyxeos och sedan genomgått allo-SCT hade en tvåårsöverlevnad på 60 %.

En jämförelse med svenska AML-registerdata har gjorts. Svenska patienter har fått en betydligt intensivare behandling, cytarabin i dosen 1000 mg/m^2 x 2 x 5, och daunorubicin i långtidsinfusion, medan patienterna i Vyxeosstudien inte erhållit cytarabin i doser över 100 mg/m^2/d. Svenska AML-patienter motsvarande studiepopulationen (ålder 60–75 år, AML sekundär till MDS eller tidigare terapi, eller AML med multilineär dysplasi, WHO/ECOG funktionsstatus 0-II, intensiv behandling, diagnos från 2013 och senare) hade högre CR/CRi-frekvens jämfört med såväl Vyxeos-patienter (60–69 år: 53 % vs 48 %; 70–74 år: 47 % vs 44 %; som studiens kontrollpopulation, 36 % vid 60–69 år, och 28 % vid 70–74 år). Svenska patienters totalöverlevnad var jämförbar med studiepopulationens, även i åldersgruppen 70–74 år.

Sammanfattningsvis medför Vyxeos en förenklad administering (kortare infusionstid) jämfört med den etablerade svenska DA-regimen. Den registreringsgrundande studiens svaga kontrollarm, den låga andelen patienter som fullföljde behandingen och ett utfall på samma nivå som svenska populationsbaserade data, gör dock att vi inte har underlag för en direkt rekommendation av Vyxeos. Vid remissionsinducerande behandling av sekundär AML rekommenderar vi därför även fortsättningsvis nuvarande vårdprograms cytostatikaregim (DA).

11 Venetoclax

Venetoclax är inte subventionerad för inidkationen AML.

Venetoclax är en ”small molecule” som fungerar som en BH3-mimetic som hämmar det antiapoptotiska proteinet BCL2. Läkemedlet är idag godkänt och används vid behandling av patienter med KLL med terapisvikt eller som inte är lämpliga för standardbehandling med kemoimmunoterapi eller BTK-hämmare.

Venetoclax godkändes av FDA i november 2018 för primärbehandling av AML-patienter som inte är aktuella för induktionsbehandling. Godkännandet gäller kombinationsbehandling med azacitidin/decitabin alternativt lågdos cytarabin. Som singelbehandling vid AML är effekten modest. NCCN guidelines jan 2020 rekommenderar venetoclax + azacytidin/decitabin eller lågdos cytarabin som primärbehandling för icke-induktionskandidater samt för tänkbara induktionskandidater med högriskgenetik och som alternativ vid relapserad/refraktär AML.

FDA grundar sitt godkännande på följande två studier: M14-358 [225, 226], en icke-randomiserad prövning med venetoclax i kombination med azacytidin eller decitabin (n=145) med CR/CRi 67 % och median OS 17,5 månader (liknande resultat för azacytidin respektive decitabin). M14-387 [227], en icke-randomiserad prövning med venetoclax i kombination med lågdos cytarabin (n=82) med CR/CRi 54 % och median OS 10,1 månader.

EMA har ännu inte godkänt venetoclax vid AML. I denna process kommer värdering av de två randomiserade Fas3-studierna, som inkluderat äldre patienter med nyupptäckt AML ej lämpliga för intensiv kemoterapi, att vara avgörande; M15-656 (azacitidin +/- venetoclax) och M16-043 (lågdos cytarabin +/- venetoclax). I förstnämnda studie sågs en signifikant förbättrad överlevnad (14,7 vs 9,6 månader) i gruppen som fick azacitidin+venetoklax jämfört med dem som fick azacitidin+placebo. I experimentarmen sågs en måttlig ökad förekomst av febril neutropeni [228].

REMISSVERSION

I studien med LD-cytarabin +/- venetoklax såg man däremot ingen signifikant förbättring av övelevnad [229]. Läkemedelsföretaget beräknas skicka in EMA-ansökan i början av 2021.

Dosen av venetoclax varierar men den vanligaste i uppföljande studier inklusive ovan nämnda M15-656 är 400 mg kontinuerligt D1-28, med möjlighet till avkortad behandling i efterföljande kurer vid hematologisk toxicitet och uppnådd god respons. Ett observandum är att grad 3-4 neutropeni och trombocytopeni är mycket vanligt och varar i median ca 4 veckor. Således en tydlig skillnad mot när hypometylerande droger ges som singelbehandling. Detta återspeglas i en klart högre risk för infektioner, i synnerhet tills uppnådd remission.

Vid relapserad/refraktär AML inklusive sviktande svar på hypometylerande droger så finns en del publicerade men framförallt preliminärrapporterade data från fas 1-2 studier som visar god respons med tillägg av venetoclax till pågående hypometylerande behandling alternativt som tillägg till eskalerad behandling så som decitabin 10 dagar eller induktionsbehandling [230]. Svarsfrekvensen är lägre än vid primärbehandling.

Venetoclax eskaleras dag 1-3 i doserna 100-200-400 mg som sedan fortgår. Risk för tumörlyssyndrom föreligger. Behandlingsdurationen kan diskuteras, och erfarenhet finns av avkortad kur på 7-14 dagar med bibehållen hög svarsfrekvens. Några studier indikerar att patienter med med mutation i NPM1, IDH1/2 eller EZH2, liksom dem som har högrisk cytogenetik, har proportionellt störst vinst med tillägg av venetoclax [231]. Kinasmutationer så som FLT3, NRAS/KRAS, PTPN11 är enligt preliminära data associerade med sämre svar och kan växa fram under pågående behandling. Infektionsprofylax i synnerhet mot svamp bör övervägas, men då beakta att CYP3A-hämmare så som azoler kraftigt interagerar med venetoclax; ex vid samtidig posakonazol-behandling bör venetoclaxdosen reduceras till 20-25% (dvs inte mer än 100 mg).

Vår sammanvägda bedömning är att venetoclax utgör en potent drog när den kombineras med lågintensiv cytostatikabehandling. Eftersom venetoklax ännu inte är godkänt av Europeiska läkemedelsmyndigheter respektive av TLV/NT-rådet kan vi inte, inom ramen för detta vårdprogram, ge några rekommendationer om preparatets användning vid AML.

12 IDH-hämmare

Ingen av nedanstående två IDH-mutationshämmare är ännu godkända av EMA och de är därmed inte aktuella för bedöming i processen för ordnat införande av nya läkemedel. Vid AML förekommer mutationer i generna för IDH1 och IDH2 i 6-10 % respektive 12-15 % av fallen. Mutationerna ger via abnorma IDH-enzymer upphov till epigenetiska förändringar och blockering av celldifferentiering. IDH-hämmarna *ivosidenib* (IDH1) och *enasidenib* (IDH2) hämmar respektive muterade enzymer vilket leder till differentiering av den muterade klonen [232, 233].

Ivosidenib godkändes av FDA i juli 2018 för patienter med refraktär eller relapserad (RR) AML med IDH1-mutation samt i maj 2019 för patienter med nydiagnosticerad AML och påvisad IDH1-mutation, där godkännandet begränsas till patienter >75 år respektive patienter som inte bedöms tåla induktionsbehandling. Godkännandena baseras på en Fas 1-studie där 125 patienter med RR AML behandlades med ivosidenib 500 mg x 1 p o [234]. Respons i form av CR och CR med inkomplett hematologisk återhämtning (CRh) sågs hos 30 % av patienterna (CR 22 %) och medianöverlevnaden var 8,8 månader. Mediantiden för respons (CR eller CRh) var tre månader. I samma studie behandlades 34 patienter med nydiagnosticerad AML med samma regim [235]. CR + CRh sågs hos 42 % av patienterna (CR 30 %) och medianöverlevnaden var 12,6 månader.

REMISSVERSION

De viktigaste läkemedelsspecifika biverkningarna var s k IDH-differentieringssyndrom, QTc-förlängning samt leukocytos. Biverkningarna ledde inte till avbrytande av behandling utan kunde hanteras med uppehåll eller dosminskning samt mer specifikt med kortikosteroider vid IDH-differentieringssyndrom, med hydroxyurea vid leukocytos och med anpassning av övrig medicinering vid QTc-förlängning.

Enasidenib godkändes av FDA i augusti 2017 för patienter med RR AML och IDH2-mutation. Godkännandet baseras på en fas1/2-studie, där 176 patienter med RR AML behandlades med enasidenib 100 mg x 1 p o [236]. Tjugosju procent uppnådde CR + CRh (CR 20 %) och medianöverlevnaden var 9,3 månader. Mediantid för att uppnå CR var 3,7 månader. Även här sågs IDH-differentieringssyndrom medan QTc-förlängning inte rapporteras i det här materialet.

Som en indirekt jämförelse till resultaten för IDH-hämmarna har man i kliniska prövningar för RR AML funnit CR + CRh på drygt 20 % [237] och en medianöverlevnad på 4-6 månader [238]. Det pågår f n fas 3-studier där båda IDH-hämmarna jämförs med placebo, i kombination med induktionskemoterapi och som underhåll (nydiagnosticerad AML) samt med azacytidin vid nydiagnosticerad (ivosidenib) och RR AML (enasidenib).

13 Glasdegib

Glasdegib har i Sverige inte genomgått häloekonomisk bedömning varför vårdprogrammet inte kan ge nåon rekommendation om anvädning.

Glasdegib är en så kallad Hedgehoginhibitor som bl.a undersökts i en fas II, randomiserad studie av 132 patienter med AML eller HR MDS som ej var aktuella för intensivbehandling, som 2:1 randomisering till lågdos Cytarabin +/-Glasdegib (20 mg sc AraC x 2 dag 1-10, Glasdegib 100 mg dagligen d 1-28). Man visade en ökning av medianöverlevnaden från 4.9 till 8.8 månader och CR uppnåddes i 2.3 % resp 17 %. I den studien var biverkningsfrekvensen låg, med ffa högre frekvens fatigue (14 % > grad 3) i Glasdegib-armen. Denna studie ledde till ett FDA-godkännande för kombinationen. Resultat av en fas 3-studie vid äldre AML ej lämpliga för intensiv kemoterapi har nyligen presenterats. I denna jämfördes LD-cytararabin + glasdegib med LD-cytarabin enbart varvid en förbättrad överlevnad 8,3 vs 4,3 månader sågs i experimentarmen [239].
Studier för värdet av Glasdegib i tillägg till induktionsbehandling pågår [238].

Glasdegib har nyligen (juni 2020) godkänts av EMA. I väntan på ytterligare resultat från de pågående studierna, samt värdering av kostnadseffektivitet i TLV/NT-rådet, kan vi inte ge några rekommenationer rörande läkemedlets användning vid AML.

14 CC-486 (peroral hypometylerare)

På ASH 2019 presenterades data från QUAZAR AML-001, en fas III-studie där undehållsbehandling med CC-486 jämfördes med placebo [240]. Patienterna som var ≥55 år hade AML i första remission efter induktionsbehandling. 81 % hade de novo AML och 86 % och 14 % hade intermediärrisk- respektive högriskcytogenetik. 80 % av patienterna hade fått konsolideringsbehandling innan underhållsbehandling. CC-486 300 mg gavs en gång dagligen dag 1-14 i 28-dagarscykler. Om stigande blast andel (5-15 %) under behandlingen kunde det ges i 21-dagarscykler.

472 patienter med en medianålder på 68 år (55-86) randomiserades. Median OS i CC-386-armen var signifikant längre 24,7 månader jmf med 14,8 månader i placeboarmen. Även RFS var bättre i

REMISSVERSION

CC-486-armen 10,2 månader jmf med 4,8 månader i placeboarmen. Biverkningarna liknade mycket det man ser vid injektionsbehandling med azacitidin med de vanligaste grad 3-4-biverkningarna i form av neutropeni, tromobcytopeni och anemi. Det var få SAE:er och då främst i form av infektioner. Data är ännu inte fullt ut publicerade och ansökningar till myndigheter kommer ev ske under 2020.

REMISSVERSION

BILAGA VI

Hereditära myeloiska maligniteter

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings-mönster
RUNX1	CNV, mutation	Transkriptionsfaktor (TF)	FPD/AML	Trombocytopeni, AML, MDS, ALL, bifenotypisk leukemi, blödningar liknande dem vid von Willebrands sjukdom	Autosomalt dominant (AD)
CEBPA	Mutation	TF	N/A	AML	AD
ANKRD26	Mutation	N/A	N/A	Trombocytopeni (THC2), MDS/AML	AD
GATA2	CNV, mutation	TF	Emberger, MonoMAC	MDS/AML, MonoMAC, Emberger (GATA2 deficiency syndromes)	AD
DDX41	Mutation	DNA helicase	N/A	MDS/AML	AD
ETV6	Mutation	TF	N/A	ALL, trombocytopeni (THC5)	AD
PAX5	Mutation	TF	B-cell development	ALL	AD
LNK/SHB3	Mutation	JAK-STAT	N/A	ALL, AI disease (Auto-immune disease)	Autosomalt recessiv (AR)
WAS	Mutation	Cytoskeletal signallering	Wiskott–Aldrich	ALL, lymfom	X-linked

REMISSVERSION

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings-mönster
TP53	CNV, mutation	Cellcykel	Li-Fraumeni	Li-Fraumeni-relaterade tumörer, MDS, AML, ALL	AD
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	Mutation	DNA mismatch-reparation	Constitutional mismatch repair deficiency	Lynchs syndrom-relaterade tumörer, NHL (B- och T-cell), B- och T-ALL, MDS/AML	AD
ATG2B/GSKIP	CNV	N/A	N/A	MPN	AD
RBBP6	Mutation	p53-degradering	N/A	MPN	AD
ELA2 (ELANE)	Mutation	Neutrofil elastase	Severe congenital/cyclic neutropenia	Svår medfödd neutropeni, MDS/AML	AD
GATA1	Mutation	Erytroid differentiering	Diamond–Blackfan anemi	Anemi, AML	X-linked
RPL5, RPL11, RPL15, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35a, RPL36, RPS7, RPS10, RPS15, RPS17, RPS1	CNV, mutation	Ribosomal syntes	Diamond–Blackfan anemi	Anemi, MDS/AML, BMF, DBA (= kortväxthet, missbildningar av armar, kraniofaciala och uro-genitala missbildningar och hjärtmissbildningar)	AD/X-linked (TSR2)
FANCA, FANCB, FANCC, D1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP, FANCQ, FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1)	CNV, mutation	FA-komplementerande grupper – DNA-reparation	Fanconi anemi	Fanconi-fenotyp: kortväxthet, BMF, hyper- eller hypopigmentering, urogenitala dysplasier, hjärt-, CNS- och skelettdysplasier	AR/FANCB(X-linked)/FANCR (AD)

REMISSVERSION

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings-mönster
SBDS	Mutation	Mognad av ribosomer	Shwachman-Diamond	MDS/AML/BMF, bukspottkörtelsvikt, Metaphyseal dysplasia, kortväxthet, immunbrist	AR
DNAJC21	Mutation	Ribosomal biogenes	N/A	BMF, AML	AR
PTPN11	Mutation	RAS pathway	Noonan	JMML/ALL, AML, neuroblastom, rhabdomyosarkom, hjärntumörer, kortväxthet, speciellt utseende, hjärtfel, breddnacke, koagulopati	AD
NF1	CNV, mutation	RAS pathway	Neurofibromatos	JMML, AML, café au lait-fläckar, neurofibrom, skärl och skelet dysplasier, ökad fräknighet i armhålor och ljumskar, Lischs noduli (= pigmentknutor på ytan av regnbågshinnan)	AD
SAMD9	Mutation	Hämning av celltillväxt	MIRAGE syndrom	BMF, MDS/AML, endokrinopatier	AD
SAMD9L	Mutation	Hämning av celltillväxt	Ataxi-Pancytopeni-syndrom	Ataxi, pancytopeni, BMF, MDS/AML	AD
CTC1, DKC1, NAF1, NOP10, NHP2, PARN, POT1, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53	CNV, mutation	Underhåll av telomerer	Dyskeratosis Congenita (DC)/telomerförlustsyndrom	DC, HHS, BMF, MDS/AML, AA, IPF, lungfibros	X-linked/AD/AR

REMISSVERSION

BILAGA VII

Patientinformation om medverkan i kvalitetsregister

Patientinformation angående registrering av personuppgifter i nationellt kvalitetsregister Blodcancerregistret hittas här: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/information-fran-vardgivare-registrering-i-kvalitetsreg-blodcancer.docx

REMISSVERSION

BILAGA VIII

Summary in English

1 Summary of the Swedish national AML care program for adult patients

AML is a disease with diverse genetic features of the leukemic cells and with variable outcome. In Sweden, 350 new patients are diagnosed per year, slightly more males than females, in ages from infants to very old. The incidence increases with age and the median age at diagnosis is 71 years. Most patients have *de novo* AML, but one fourth have a previous hematologic disease, with AML evolving from myelodysplasia or myeloproliferative neoplasia or AML induced by cytotoxic treatment for other malignant diseases (therapy-related AML).

2 The care program

The Swedish AML group (participants - see www.svenskaamlgruppen.se) has published national care programs since 2005, including basic background and recommendations for diagnosis, treatment and other management. This document is an updated version produced in collaboration with the Swedish Regional Cancer Centres (www.cancercentrum.se). The content of the care program is based on published AML data and on the clinical experience of Swedish haematologists with special interest in AML, but also on the Swedish AML registry, which has collected data on all Swedish AML-patients diagnosed since 1997. Evidence is classified according to the GRADE Working Group (BMJ 2004; 328:1490) when appropriate.

3 Initial management

Most patients up to the age approximately 80 years should be considered for intensive combination chemotherapy aiming to induce complete remission. Elderly patients with secondary AML, high-risk genetics or significant co-morbidites should rather receive treatment with hypomethylating agents such as asacytidine. Those with severe comorbidity may prefer primary palliative treatment, with or without cytoreductive medications. In all patients that might become considered for intensive treatment, the AML diagnosis should be based on morphologic and immunophenotypic features of a bone marrow aspirate as well as genetic characteristics of the leukemic blasts. The latter should be based on chromosome banding analysis as well as next-generation sequencing of relevant genes using panels or whole-exome sequencing, supplemented with fluorescence in situ hybridization when needed. Storage of bone marrow or blood leukemic cells in a biobank is strongly recommended.

The initial clinical evaluation includes comorbidity, performance status, organ functions, and heredity. A central venous line should be placed if intensive treatment is scheduled. Most patients will start AML-specific treatment before the genetic risk classification is complete; the median delay from diagnosis to start of intensive treatment in Sweden is 3 days. However, the aim of treatment may be dependent on the genetic risk and comorbidity, and some patients may need supportive care for infection before being eligible for treatment decision.

REMISSVERSION

4 Intensive treatment

A clinical trial is always the first choice if feasible and there is a relevant one open for inclusion. The recommended initial intensive treatment for AML outside a clinical study is DA, i.e., daunorubicin, IV infusion 60 mg/sqm/8h daily for 3 days, in combination with cytarabin, IV infusion 1 g/sqm/2h b.i.d daily for 5 days. The long infusion of daunorubicin is used to minimize the risk for cardiac toxicity. In patients with FLT3-positive AML, addition of midostaurin should be considered. Supportive care includes transfusions with erythrocytes and platlets as needed, antiemetics, fluids, and allopurinol. Infection prophylaxis includes fluconazole (or posaconazole if increased risk for aspergillus), acyclovir and ciprofloxacin. Second-line treatment, such as ACE, FLAG-Ida or HAM, might be considered if needed.

Patients with APL are treated according to a separate protocol (included in this care program) based on ATRA and arsenic trioxide (ATO).

Bone marrow aspirate is performed after hematopoietic recovery, or day 28 at the latest. For most patients a second identical course should be given as consolidation. The protocol recommends a maximum of 4 courses, with the 3rd slightly attenuated, and the 4th optional and with cytarabin only. Elderly patients with intermediate- or high-risk genetics receive a maximum of 2 consolidations.

5 Allogeneic stem cell transplantation

Allo-SCT is estimated to reduce risk of leukaemia relapse to half, but with significant risk for treatment-related complications. The decision to attempt allo-SCT is thus dependent on individual risk for relapse with and without allo-SCT, and on individual estimates of transplant-related mortality and morbidity. Thus, continuing evaluation of the status of the patient and of the AML disease, as well as donor availability and patient/donor match, is required before final decision. For patients without limiting severe comorbidity (Sorror score <3), including advanced age, a donor search should be initiated early, and preferentially when the tolerance of and outcome after the primary induction can be evaluated, and the genetic risk classification are determined. Patients with low risk genetics are usually not eligible for allo-SCT in first complete remission, but may be so if residual measurable disease is present, either using flow cytometry or specific genetic techniques. If there are healthy siblings they should be typed first, in order to proceed timely with donor registry search if needed. Haploidentical donors may be utilized in selected cases, or as a part of the scheduled Nordic trial comparing the outcome with registry donors vs haploidentical family donors.

Patients with proper indication and wish for allo-SCT, and with acceptable donor available, should be planned for allo-SCT soon after chemo-consolidation, although full AML treatment may be given before SCT is performed due to logistic reasons. Conditioning regimen (standard myeloablative or reduced intensity protocol), stem cell source (blood or bone marrow), and type of immunosuppression are chosen among established protocols according to the individual situation, including EBMT-score.

REVISSVERSION

6 Measurable residual disease (MRD) determination

MRD-assessment by 8-color flow cytometry on bone marrow is recommended at remission evaluation following the second cycle of chemotherapy, as well as after end of treatment, for patients with low risk-/intermediate genetics and a possibility to undergo allo-SCT. Thus, low and intermediate risk patients with MRD-negativity could be saved from allo-SCT, and MRD-positive patients encouraged proceeding with allo-SCT. In addition, MRD-assessment prior to SCT should be used to guide withdrawal of immunosuppression and the use of donor lymphocyte infusions following allo-SCT. Some gene mutations, mainly in core-binding factor leukemias and *NPM1*-mutated AML, can be assessed with high-sensitivity analyses, which will supplement the basis for decision-making.

7 Other treatments

Maintenance treatment with histamine and low-dose interleukin 2 for selected patients in first complete remission is referred to in the protocol. Second-line treatments, strategies for intensive relapse treatment, and the use of additional chemotherapeutics are also discussed. Primary and subsequent palliation with or without cytoreduction is summarized.

More focus is now put on newer therapies, including kinase inhibitors, such as midostaurin for FLT3-mutated AML, gemtuzumab ozogamicin in CBF-AML and the widening indications for hypomethylating agents.

8 Special problems

Many AML-related aspects and problems are addressed, such as fertility preservation, tumour lysis prevention, treatment of CNS leukaemia and myelosarcoma, and dosing in patients with renal failure. Psychosocial issues, social security, rehabilitation, and nursing aspects on nutrition and care of central lines are covered.

9 Health care requirements

The requirements for health care providers dealing with intensive AML treatment are listed, such as continuous availability of experienced staff, possibilities for giving chemotherapy and transfusions during weekends, immediate management of complications such as neutropenic fever, established collaboration with other specialist units, e.g., infectious diseases, lung diseases, dentist, intensive care, diagnostics.

10 Quality indicators

A few quality indicators, with preliminary targets aimed for regular evaluation per hospital and region, have been defined in collaboration with the Swedish Society of Haematology. These include the proportion of patients reported to the AML registry within 3 months and 12 months from diagnosis (targets 70 % and 95 %, respectively), the proportion of patients up to 80 years with genetic evaluation (target 80 %), and thirty-day overall survival (target 80 %). In addition, time intervals including days from complete remission to allo-SCT, overall survival at 1 and 3 years, cells sampled in biobank and patients included in clinical studies will be reported.

REMISSVERSION

11 AML Registry

All newly diagnosed AML patients, except those opting out (i.e. actively denying,) are reported in the web-based system named INCA (www.cancercentrum.se/INCA), which also handles reporting to the compulsory national cancer registry (www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/cancerregistret/inenglish).

At diagnosis, patient history, comorbidity and performance status, and base line blood and marrow findings including genetics, and treatment intention is reported. For patients eligible for intensive treatment the details and treatment outcome are reported. Transplantations have a separate report form. Follow-up includes remission duration and therapeutic aim and outcome at relapse. Survival is regularly checked from the national tax registration. Missing reports are actively requested from the clinician. Several reports of data have been published in Swedish (see www.sfhem.se) and English, see Blood 2019; 134:1 [241].

REMISSVERSION

REMISSVERSION



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se