Region Stockholm

10
Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för Akut myeloisk leukemi från RCC i samverkan
VKN 2022-0070

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-05-05

VKN 2022-0070

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för Akut myeloisk leukemi från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av 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 Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss - 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 Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna.

Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närstående-företrädare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

I Sverige diagnosticeras årligen knappt 350 patienter med akut myeloisk leukemi, i region Stockholm cirka 60 patienter. Hälften av dessa får kurativt syftande kombinationskemoterapi och av dessa 30 genomgår ungefär 10 allogen stamcellstransplantation. En tredjedel får palliativ behandling och övriga lågintensiv kemoterapi som ger god leukemikontroll och något förlängd överlevnad. Obehandlat leder till sjukdomen döden inom några veckor eller månader. I populationsstudier är fem-årsöverlevnaden 50 till 60 procent hos patienter under 50 år, 20 till 40 procent i åldern 50 till 70 år och mindre än tio procent hos äldre än 70 år.

Överväganden
Generellt
I mallen för konsekvensbeskrivning för det nationella vårdprogrammet anges antalet nya cancerfall, vilka huvudsakliga förändringar som gjorts i revideringen, förändringar av verksamhet och organisation, ökade kostnader, resurs- och kostnadsbesparande åtgärder samt etiska aspekter. Det vore önskvärt att mallen kompletteras med en rubrik för en sammanfattande text hur de nya rekommendationerna förväntas påverka patienternas hälsa eftersom det underlättar tolkningen av om behandlingarna kan bedömas vara kostnadseffektiva.

De förändringar som avser diagnostik och uppföljning är idag klinisk rutin i region Stockholm och innefattar färre än 10 patienter per år.

Läkemedelsbehandling
Venetoklax givet som tillägg till azacytidin har av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket bedömts som hälsoekonomiskt rimligt. Denna behandling är aktuell för uppskattningsvis 10-12 patienter per år vilka i snitt får 7 cykler á 30 000 kronor vilket ger en merkostnad på drygt 2 miljoner kronor. Utöver förlängd överlevnad och ökad andel med tillbakagång av sjukdomen, även ett mindre behov av blod- och trombocyttransfusioner och därmed slutenvård. Sorafenibunderhåll efter allogen stamcellstransplantation skulle vara aktuellt för 3-4 patienter per år med behandlingstid på 8 månader i snitt á 30000 kr. Eftersom dosreduktion är mycket vanligt blir den uppskattade kostande mindre än en miljon kronor per år. Behandlingen medför att färre patienter får resurskrävande leukemiåterfall.

Ekonomiska konsekvenser
Tilläggsbehandling med Venetoklax innebär en ökad läkemedelskostnad på uppskattningsvis 2 miljoner kronor per år. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket bedömts som hälsoekonomiskt rimligt men det är inte möjligt att utifrån konsekvensbeskrivningen bedöma storleken på behandlingskostnader i relation till de kostnadsbesparingarna som beskrivs. Sorafenib är i Sverige inte godkänt på indikation AML, men NT-rådet har i beslut 2022-01-26 i princip godkänt att preparatet får användas off label på nämnda indikation förutsatt rimlig behandlingskostnad. Det är oklart vad färre leukemiåterfall innebär för kostnadsbesparingarna. Sammanfattningsvis önskas mer utförlig beskrivning av eventuella kostnadsbesparingar till följd av de nya behandlingarna.

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 på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Chef RCC Stockholm-Gotland

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-05-05

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för akut myeloisk leukemi (AML)

Den nationella vårdprogramgruppen för akut myeloisk leukemi 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
Remisstiden är förlängd från 2 till 3 månader för detta remissutskick enligt nedan.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

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

Remissvar skickas **senast 2022-05-16**

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: 2022-01-31

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 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 (drygt 50 fall/år) genomgår allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-SCT) som konsoliderande behandling.
Strålbehandling är endast undantagsvis aktuell vid AML. Kirurgi är inte aktuellt.

2. NPM1-pos AML

Cirka 30% av alla nyupptäckta AML är ”NPM1-positiva”, dvs har en mutation i NPM1-genen. Dessa patienter har generellt en något lägre återfallsrisk. Hos drygt hälften av de NPMI1-positiva som får kurativt syftande primärbehandling avstår man från allo-hSCT och följer i stället relativt tätt året efter avslutad behandling med provtagning för analys av measurable residual disease (MRD). Cirka 40 patienter/år blir aktuella var en sådan monitorering där syftet är att tidigt upptäcka återfall som sedan kan behandlas med allo-hSCT.

3. FLT3-pos AML

Cirka 25% av alla nyupptäckta AML är ”FLT3-ITD-positiva”, dvs har en mutation i FLT3-genen av typ FLT3-ITD. Dessa patienter har generellt en hög återfallsrisk och mer aggressiv sjukdom.
20-25 patienter/år med FLT3-pos AML genomgår allo-hSCT.

4. AML med subtypen blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPCDN)

BPCDN är en mycket sällsynt form av AML. I amerikanska material ses en incidens på 0.04/100000 per år, vilket skulle innebära endast cirka 4 fall per år i Sverige. Förekomsten kan dock ha underskattats eftersom entiteten har beskrivits relativt nyligen.

Huvudsakliga förändringar

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

Vad gäller diagnostik och uppföljning har vi förtydligat rekommendationerna om provtagning för analys av MRD. Nytt jämfört med föregående version är att MRD-analys i blod med PCR-baserad metod bör göras 1 gång/månad första året efter avslutad primärbehandling hos patienter med NPM1pos AML som inte har konsolideras med allo-hSCT (i gällande VP-version rekommenderas i första hand analys via benmärgsprov var 3:e månad). Förändringen gäller cirka 40 patienter per år. Vidare finns nu riktlinjer för MRD-monitorering under första året efter allo-hSCT, vilka dock är i linje med gängse praxis.

Utöver ovanstående har en del mindre förtydliganden och språkliga förbättringar gjorts.

Behandlingsrekommendationer – konkreta förändringar

- I primärbehandlingen bör man överväga att ge venetoklax (tabl. Venklyxto), i kombination med azacytidin (inj. Vidaza), till patienter som pga ålder eller samjuklighet inte bedöms tåla intensiv remissionsinducerande kemoterapi.
  Kombinationen venetoklax+azacytidin kan även bli aktuell för ett mindre antal patienter med cytostatikarefraktär sjukdom för att få god sjukdomskontroll med möjllighet till allo-hSCT.

- Hos patienter med FLT3-ITD-positiv AML som genomgått allo-hSCT bör man ge underhålls-behandling med sorafenib (tabl. Nexavar) i 12-24 mån post transplant för att minska risken för återfall. Sorafenib är i Sverige inte godkänt på indikation AML, men NT-rådet har i beslut 2022-01-26 *i princip* godkänt att preparatet får användas *off label* på nämnda indikation förutsatt rimlig behandlingskostnad..

- Svamprofylax med posakonazol (skyddar även om mögelsvampinfektion) bör ges rutinmässigt under neutropen fas efter intensiv kemoterapi. Detta är linje med godkänd indikation för posakonazol. Ett flertal svenska centra har redan denna praxis, men några har hitintills i stället gett svampprofylax med flukonazol som rutin.

- Riktlinjer för diagnostik och behandling av den mycket ovanliga AML-typen BPCDN (se ovan) Behandlingen baseras på cytostatika men med andra preparat än vid övriga former av AML. Rekommendationerna är i linje med gällande praxis.

Förändringar av verksamhet och organisation

Ingen påverkan av verksamhet och organisation.

Centralisering och decentralisering

Ingen påverkan.

Patienter med AML som genomgått allo-hSCT följs idag under första året post transplant med relativt frekventa återbesök som delvis sker centraliserat vid transplanterande klinik. Detta kommer inte att påverkas av introduktionen av sorafenibunderhåll till en undergrupp av dessa patienter.

Ökade kostnader

1. Introduktion av venetoklax i tillägg till azacytidin som primärbehandling till patienter som pga ålder eller samjuklighet inte bedöms tåla intensiv remissionsinducerande kemoterapi (cirka 50 patienter/år)

Tillägget av venetoklax innebär en ökad läkemedelskostnad jämfört med att ge enbart azacytidin. Givet att dosreduktion av venclyxto är mycket vanligt vid behandling av AML ligger merkostnaden i storleksordning 30 000 kr per cykel (en cykel= 28 dagar). Antal cykler beror på respons och toxicitet; i registeringsstudien gavs median 7 cykler.

TLV har efter hälsoekonomisk analys, och givet överlevnadsvinst, kommit fram till att behandling med Venclyxto inom det avsedda användningsområdet är hälsoekonomiskt rimlig (https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-12-17-venclyxto-i-kombination-med-ett-hypometylerande-lakemedel-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html).

2. Per oral underhållsbehandling med sorafenib post allo-hSCT till patienter med FLT3-ITD-pos AML (20-25/år) innebär en ökad läkemedelskostnad som, beräknad utifrån uppgifter i FASS, skulle ligga i storleksordning 30 000/mån. Givet att dosreduktioner är i realiteten mycket vanliga torde kostnaden vara betydligt lägre. Median behandlingstid i en större randomiserad studie var 8 månader.

3. Införande av svampprofylax med posakonazol under perioder med grav cytostatikainducerad neutropeni är en anpassning till gällande rutiner vid flertalet hematologiska enheter.

4. De nya riktlinjerna för behandling av den mycket lilla gruppen patienter med AML typ BPCDN innebär en anpassning till gällande rutiner.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Venetoklax (givet i tillägg till azacytidin) ger, förutom förlängd överlevnad och ökad andel remissioner, även ett mindre behov av blod- och trombocyttransfusioner. Behandlingen ges i regel polikliniskt.
Sorafenibunderhåll efter allo-hSCT medför att färre patienter får resurskrävande leukemiåterfall. Behandlingen är per oral och sköts polikliniskt.

Etiska aspekter

De två viktigaste förändringarna i våra behandlingsrekommendationer (venetoklax-tillägg respektive sorafenibunderhåll enligt ovan) har i randomiserade studier visat sig ge en förbättrad överlevnad jmf placebo. Med denna kunskap vore det oetiskt att inte introducera dessa läkemedel i vårdprogrammet.

Akut myeloisk leukemi (AML)

Nationellt vårdprogram

2022-01-31 Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **9**
Sammanfattning **9**

Kapitel 2 ..... **11**
Inledning **11**
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 11
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 12
2.3 Standardiserat vårdförlopp 12
2.4 Lagstöd 12
2.5 Evidensgradering 13
2.6 Förkortningsordlista 14

Kapitel 3 ..... **17**
Mål med vårdprogrammet **17**

Kapitel 4 ..... **18**
Bakgrund och orsaker **18**
4.1 Epidemiologi 18
4.2 Naturalhistoria och etiologi 18

Kapitel 5 ..... **20**
Ärftlighet **20**
5.1 Handläggning vid misstanke på ärftlig predisposition 20

Kapitel 6 ..... **22**
Symtom och tidig utredning **22**
6.1 Symtom och kliniska fynd 22
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 22
6.3 Tidig diagnostik 23

Kapitel 7 ..... **24**
Diagnostik **24**
7.1 Översikt 24
7.2 Benmärgsprov – rekommenderade analyser 24
7.3 Blodprov – rekommenderade analyser 26
7.4 Next generation sequencing (NGS) 26
7.5 Konstitutionellt DNA 27
7.6 Övrig utredning 27
7.6.1 Lumbalpunktion 27

REMISSVERSION

7.6.2 Radiologi ... 27
7.6.3 Tandläkarbedömning ... 27
7.7 Värdera funktionsstatus och samsjuklighet ... 28
7.8 Ta ställning till om inklusion i studie är möjlig ... 28
7.9 Diagnosbesked ... 28
7.9.1 Information om diagnos ... 28
7.9.2 Barn som närstående ... 28
7.9.3 Existentiella frågor ... 29

Kapitel 8 ... 30
Klassificering och remissionskriterier ... 30
8.1 Klassificering enligt WHO 2016 ... 30
8.2 Kriterier för komplett remission (CR) ... 30

Kapitel 9 ... 32
Riskgruppering och indikationer för allo-hSCT i CR1 ... 32
9.1 Indelningens syfte ... 32
9.2 Cytogenetiska och molekylärgenetiska fynd ... 32
9.2.1 Genetisk låg risk ... 34
9.2.2 Genetisk intermediär risk ... 35
9.2.3 Genetisk hög risk ... 35
9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer ... 36
9.4 Patientrelaterade prognosfaktorer – ålder, funktionsstatus och samsjuklighet ... 37
9.5 Responsrelaterade riskfaktorer ... 39
9.5.1 Tidig responsevaluering (”dag 15-märg”) ... 40
9.5.2 Responsrelaterade högriskfaktorer i samband med remissionsbedömning ... 40

KAPITEL 10 ... 41
MRD-measurable residual disease ... 41
10.1 Analys av MRD ... 41
10.2 MRD-analys med molekylärgenetisk metod ... 43
10.2.1 MRD-analys av mutation i NPM1 ... 43
10.2.2 MRD-analys av core-binding factor leukemia (CBF); t(8;21) och inv(16) ... 44
10.3 MRD-analys med flödescytometri ... 44
10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi ... 45
10.5 MRD-monitorering post allo-hSCT ... 46

Kapitel 11 ... 48
Multidisciplinära konferenser ... 48

Kapitel 12 ... 49
Primärbehandling ... 49
12.1 Primärbehandling av AML sammanfattande rekommendationer ... 49
12.2 Rekommenderade cytostatikakurer ... 50
12.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling ... 50
12.2.2 Cytostatikakurer när dosreduktion anses nödvändigt vid behandlingsstart ... 51
12.2.3 Sviktbehandlingar ... 52
12.3 Cytostatikabehandling vid AML – bakgrund och allmänna överväganden ... 53

REMISSVERSION

12.3.1 Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikabehandling? 53
12.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen 54
12.3.3 Hur bråttom är det att starta behandling? 54
12.3.4 Dosreduktion vid remissionssyftande cytostatikabehandling 55
12.3.5 Tidig reinduktion 55
12.3.6 Sviktbehandling 55
12.3.7 Cytostatikabehandling vid nedsatt hjärt- och njurfunktion 56
12.4 Primärbehandling av äldre med AML – speciella överväganden 56

Kapitel 13 58
Akut promyelocytleukemi (APL) 58
13.1 Riskgruppsindelning 58
13.2 Hög tidig dödlighet vid APL 58
13.3 Akut omhändertagande vid misstanke om APL 59
13.4 Behandlingsval – bakgrund 60
13.5 Rekommenderade behandlingsregimer vid APL 61
13.5.1 Induktions- och konsolideringsbehandling vid APL, ATRA + ATO 62
13.6 Understödjande vård vid APL 64
13.6.1 Koagulopati 64
13.6.2 Differentieringssyndrom 65
13.6.3 Pseudotumor cerebri 65
13.6.4 Leukocytos vid ATRA + ATO 65
13.6.5 Hepatotoxicitet 66
13.6.6 Aspekter på ATO 66
13.6.7 QTc-tidsförlängning vid behandling med ATO 66
13.6.8 Infektionsprofylax 67
13.7 Remissionsbedöming och monitorering av MRD vid APL 67
13.7.1 Komplett remission 67
13.7.2 MRD-monitorering 67
13.8 Behandling av APL-recidiv 68
13.8.1 Recidiv efter ATRA + ATO som primärbehandling 68
13.8.2 Recidiv efter ATRA eller cytostatika som primärbehandling (ej ATO-exponerad) 68
13.8.3 Uppföljning med MRD och transplantation vid andra remission 69

Kapitel14 70
Blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN) 70

Kapitel 15 72
Handläggning av några speciella kliniska situationer 72
15.1 CNS-leukemi 72
15.2 Myelosarkom 72
15.3 Hyperleukocytos 73
15.4 Tumörlyssyndrom (TLS) 73
15.5 AML som debuterar under graviditet 74

Kapitel 16 75
Allo-hSCT vid AML 75
16.1 Inledning 75
16.2 Donator 75
16.3 Benmärg eller perifera blodstamceller 76

REMISSVERSION

16.4 Myeloablativ eller reducerad konditionering ... 76
16.5 HLA-typning och donatorsökning ... 76
16.6 Indikationer för allo-hSCT ... 77
16.6.1 Allo-hSCT i första remission ... 77
16.6.2 AML med lågriskgenetik (gäller ej APL) ... 77
16.6.3 AML med intermediärriskgenetik ... 78
16.6.4 AML vid högriskgenetik ... 79
16.6.5 Allo-hSCT i CR2 hos tidigare ej allogentransplanterade ... 79
16.6.6 Allo-hSCT vid refraktär AML (tidigare ej allogentransplanterade) ... 80
16.7 Underhållsbehandling med sorafenib vid *FLT3*-ITD+ AML post-allo hSCT ... 80
16.8 Återfall efter allo-hSCT ... 81

Kapitel 17 ... 83
Autolog hSCT ... 83

Kapitel 18 ... 84
Underhållsbehandling ... 84
18.1 Inledning ... 84
18.2 Underhållsbehandling med IL-2 och histamin ... 84
18.3 Underhållsbehandling med hypometylerande cytostatikum ... 85
18.4 Underhllsbehandling vid *FLT3*-positiv AML ... 85
18.4.1 Underhållsbehandling med midostaurin vid *FLT3*-positiv AML ... 85
18.4.2 Underhållsbehandling med sorafenib vid *FLT3*-ITD+ AML post allo-hSCT ... 85

Kapitel 19 ... 86
Understödjande vård ... 86
19.1 Översikt ... 86
19.2 Blodprodukter ... 86
19.3 Infektionsprofylax ... 87
19.3.1 Antibakteriell profylax ... 87
19.3.2 Antiviral profylax ... 88
19.3.3 Svampprofylax ... 88
19.4 Tillväxtfaktorer ... 88
19.5 Fertilitetsbevarande åtgärder ... 89
19.5.1 Män ... 89
19.5.2 Kvinnor ... 89

Kapitel 20 ... 91
Behandling av återfall ... 91
20.1 Diagnostik vid misstänkt återfall ... 91
20.2 Behandling av patienter med återfall ... 91
20.2.1 Nya regimer ... 92
20.2.2 Recidiv efter allogen stamcellstransplantation ... 92

Kapitel 21 ... 93
Palliativ vård och insatser ... 93
21.1 Palliativ behandling av AML ... 93
21.2 Palliativ vård av patienter med AML ... 93

REMISSVERSION

21.3 Brytpunkt och brytpunktssamtal ... 93
21.4 Palliativregistret ... 94
21.5 Närståendepenning ... 94

Kapitel 22 ... 95
Omvårdnad och rehabilitering ... 95
22.1 Översikt ... 95
22.2 Kontaktsjuksköterska ... 95
22.3 Min vårdplan ... 96
22.4 Aktiva överlämningar ... 96
22.5 Löpande cancerrehabilitering ... 96
22.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 96
22.5.2 Återgång till arbete och studier ... 97
22.5.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 97
22.6 Infektionsförebyggande åtgärder ... 97
22.7 Fysisk aktivitet ... 98
22.8 Nutrition ... 98
22.8.1 Kost vid neutropeni ... 99
22.9 Munhälsa ... 99
22.10 Sexuell hälsa ... 100
22.11 Skötsel av central infart till blodkärl ... 101
22.12 Direktinläggning på hematologisk avdelning ... 101
22.13 Information om biverkningar ... 101
22.13.1 Benmärgspåverkan ... 101
22.13.2 Fatigue ... 101
22.13.3 Håravfall – Alopeci ... 102
22.13.4 Illamående ... 102
22.13.5 Smakförändringar ... 102
22.13.6 Gastrointestinala biverkningar; förstoppning och diarré ... 102

Kapitel 23 ... 103
Egenvård ... 103
23.1 Levnadsvanor ... 103
23.1.1 Tobak ... 103
23.1.2 Alkohol ... 103
23.1.3 Fysisk aktivitet ... 103
23.1.4 Matvanor ... 104
23.2 Komplementär och alternativ medicin ... 104
23.3 Solvanor ... 104
23.4 Vaccinationer ... 104
23.5 Vad föranleder akut kontakt med hematologenhet? ... 104
23.6 Kunskap och stöd till patient och närstående ... 104

Kapitel 24 ... 105
Uppföljning ... 105
24.1 Mål med uppföljningen ... 105

REMISSVERSION

24.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering 105
24.3 Självrapportering av symtom..... 105
24.4 Förslag till uppföljningsintervall 106
24.5 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi..... 107

Kapitel 25 108
Underlag för nivåstrukturering..... 108
25.1 Remissionssyftande behandling av AML..... 108

Kapitel 26 110
Kvalitetsregister 110
26.1 Nationellt kvalitetsregister akut myeloisk leukemi..... 110
26.2 Cancerregistret 111

Kapitel 27 112
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 112
27.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi..... 112
27.2 Andra kvalitetsparametrar som följs i kvalitetsregistret..... 112
27.3 Kvalitetsindikator för nationell uppföljning av standardiserat vårdförlopp för AML .. 113

Kapitel 28 114
Referenser 114

Kapitel 29 132
Förslag på fördjupning 132
29.1 Litteratur 132
29.2 Länkar..... 132

Kapitel 30 133
Vårdprogramgruppen..... 133
30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 133
30.2 Vårdprogramgruppen..... 133
30.3 Adjungerade författare 134
30.4 Tidigare medlemmar av vårdprogramgruppen 134
30.5 Jäv och andra bindningar..... 135
30.6 Vårdprogrammets förankring 135

Bilaga I 136
Funktionsstatus enligt WHO..... 136

Bilaga II 137
Provtagningsanvisning för benmärg och blod..... 137

REMISSVERSION

Bilaga III **140**
Klassifikation av AML enligt WHO **140**

Bilaga IV **143**
Genetiska avvikelser vid AML **143**

Bilaga V **144**
AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen **144**

Bilaga VI **159**
Hereditära myeloiska maligniteter **159**

Bilaga VII **163**
Patientinformation om medverkan i kvalitetsregister **163**

Bilaga VIII **164**
Summary in English **164**

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). Den kan även vara relaterad till tidigare cytostatika- eller strålbehandling. Det finns hereditära former av AML men andelen av ärftlig AML är fortfarande okänd. 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), i nyare litteratur ibland benämnt massiv parallell sekvensering, 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 %. Hos cirka 30 % av AML-patienterna har leukemicellerna en mutation i *FLT3*-genen, och till dessa bör kinashämmaren midostaurin, ges i samband med cytostatikabehandlingarna. Hos de 7–8 % av patienterna som har ”core binding factor” (CBF) AML, 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). Allo-hSCT är förstahandsalternativet för patienter under 65–70 år som har negativa prognosfaktorer (intermediär-/högriskgenetik och/eller trögt/dåligt svar på de inledande cytostatikakurerna) och som inte har några andra svåra sjukdomar. 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, (hypometylerande cytostatikum), speciellt om det kombineras med det icke-cytostatiska per orala läkemedlet venetoklax (BCL2-hämmare), är en mer intensiv terapi än den med konventionella lågdoscytostatika, men ger samtidigt möjlighet till bättre sjukdomskontroll och i vissa fall förlängd överlevnad. Rent palliativ behandling vid AML inkluderar, förutom basal symtomlindring och psykosociala stödinsatser, även transfusioner och infektionsbehandling.

REMISSVERSION

Palliativ behandling vid proliferativ sjukdom innefattar vanligen bromsande behandling med låga doser cytostatika, t.ex. cytarabin, hydroxyurea 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 låga blodvärden, infektionskänslighet 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 i lokala eller regionala biobanker.

REMISSVERSION

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med AML som är 18 år eller äldre vid diagnos. Det gäller även för patienter med akut promyelocytleukemi (APL), för dem med isolerat myelosarkom samt patienter med blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN). AML som är associerad med Downs syndrom bör handläggas enligt barnprotokoll (www.nopho.org).

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella vårdprogramgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2022-XX-XX. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum (RCC) är RCC-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
2021-06-29	Version 6.0 fastställd av RCC i samverkan

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

I Sverige utreds och behandlas AML-patienter 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 endast i begränsad omfattning tagit upp mer experimentella behandlingar som används vid återfall eller refraktär sjukdom, se översikt [2]. 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, 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 sådant sätt att den lätt ska kunna förstås såväl av intresserade patienter som av

REMISSVERSION

beslutsfattare inom den hematologiska cancervården. Vårdprogrammet finns tillgängligt via RCC:s hemsida: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/

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 uppdatering av vårdprogrammet är de viktigaste förändringarna följande:

- Rekommendation om att överväga behandling med venetoclax (Venclyxto®) i kombination med azacytidin som primärbehandling till patienter där remissionsinducerande kombinationskemoterapi är olämplig.
- Rekommendationerna gällande MRD-diagnostik har uppdaterats och samlats i ett eget kapitel. I detta finns nu även riktlinjer för MRD-uppföljning efter allo-hSCT
- Rekommendation om att ge sorafenib (Nexavar@) som underhållsbehandling efter allo-hSCT hos patienter med FLT3pos AML
- Rekommendation om att rutinmässigt ge svampprofylax med posakonazol under cytopenifas efter intensiv induktions- och konsolideringsbehandling.
- Nyskrivet avsnitt med riktlinjer för diagnostik och behandling av patienter med AML av typen BPCDN
- Ett flertal nya kvalitetsindikatorer avsedda att utvärderas inom ramen för det nationella kvalitetsregistret för AML

Utöver ovanstående har ett flertal mindre uppdateringar, 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. 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.

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,

REMISSVERSION

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 [3].
Läs mer om systemet i SBU:s metodbok: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

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.
- 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.

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].

REMISSVERSION

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.

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).

2.6 Förkortningsordlista

ACE	Cytostatikakur baserad på amsakrin + cytarabin + etoposid
AL	Akut leukemi
ALL	Akut lymfatisk leukemi
Allo-hSCT	Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation
AML	Akut myeloisk leukemi
APL	Akut promyelocytleukemi
AR	Allelisk ratio
ATO	Arseniktrioxid
ATRA	All-trans retinoic acid
Auto-hSCT	Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBF-AML	Core binding factor AML (AML med t(8;21)(q22;q22) [*RUNX1*::*RUNX1T1*] eller inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) [*CBFB*::*MYH11*])
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein alpha
CI	Konfidensintervall
CR	Komplett remission
DA	Cytostatikakur baserad på daunorubicin och cytarabin
DLI	Donatorlymfocytinfusion
DS	Differentieringssyndrom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European LeukemiaNet

REMISSVERSION

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
IL-2	Interleukin-2
ITD	Internal tandem duplication
KMT2A	Lysine methyltransferase 2A. Tidigare benämnd MLL = myeloid/lymphoid eller mixed-lineage leukemia.
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 neoplasi (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 of Paediatric Haematology and Oncology

REMISSVERSION

NPM1	Nucleophosmin 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
RT-qPCR	Reverse transcription – quantitative polymerase chain reaction
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SWOG	Southwest Oncology Group
t-AML	Behandlingsrelaterad AML (therapy-related AML)
TBI	Total body irradiation (helkroppsbestrålning)
TKD	Tyrosinkinasdomän
TLS	Tumörlyssyndrom
TKI	Tyrosinkinasinhibitor (tyrosinkinashämmare)
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
VAF	Variantallelfrekvens
VZV	Varicella-zostervirus
Wt	Wild type = vildtyp = omuterad

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 kapitel 24 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

REMISSVERSION

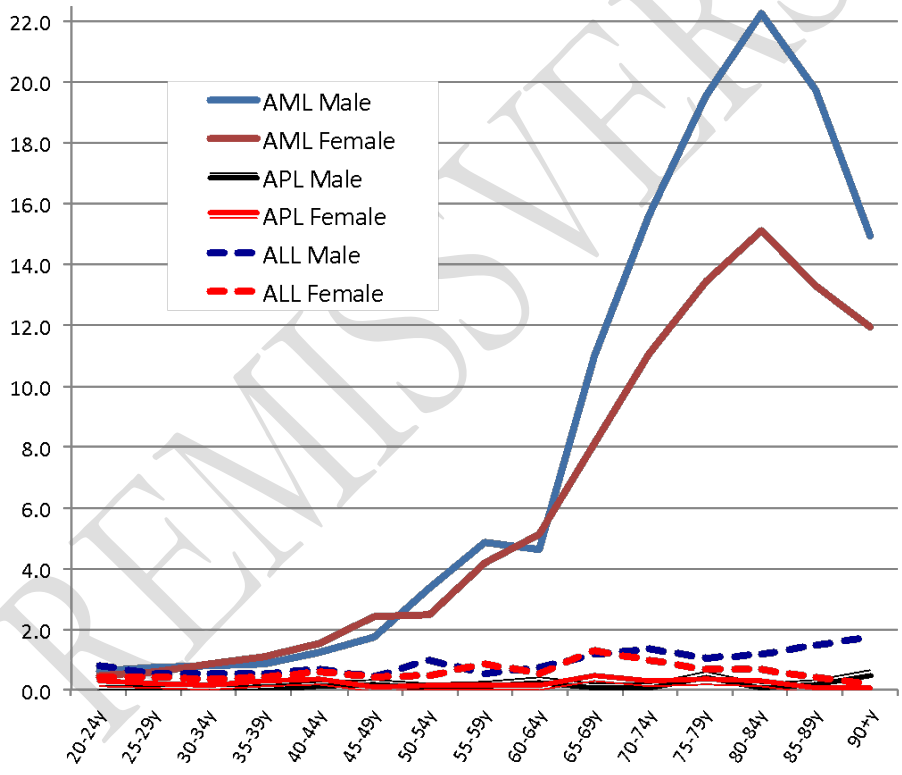
KAPITEL 4

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. Incidensen ökar med stigande ålder och medianåldern vid diagnos är 71 år [6]. För APL är medianåldern 58 år. Prevalensen av AML i Sverige har beräknats till 13,7 per 100 000 invånare [10]. 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, en obehandlad patient avlider ofta inom några veckor till månader, men ett långsammare förlopp med mindre proliferativ sjukdom ses ibland.

REMISSVERSION

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 [11, 12]. Andra kända riskfaktorer är tidigare behandling med cytostatika, särskilt alkylerare och topoisomeras II-hämmare, exponering för höga doser joniserande strålning eller bensen samt behandling med vissa radioaktiva isotoper (t.ex. P^{32}) [13].

Utvecklingen av molekylärgenetiska tekniker har medfört att vi nu har god kunskap om återkommande mutationer i leukemicellerna, varav vissa driver sjukdomsutvecklingen (”driver mutations”) [14]Mutationerna kan indelas i ett antal undergrupper baserade på vilken typ av gen som påverkas [15-17]Exempel på sådana undergrupper är fusioner med, eller mutationer av, gener som kodar för transkriptionsfaktorer, nukleofosmingenen (*NPM1*) och gener som kodar för proteiner involverade i DNA-metylering, aktivering av signalvägar och kromatinstruktur, se figur i bilaga IV Genetiska avvikelser vid AML. Även epigenetiska förändringar spelar stor roll vid uppkomst och utveckling av AML [18].

REMISSVERSION

KAPITEL 5
Ärftlighet

AML kan förekomma i ärftliga former, både inom ramen för syndrom vilka predisponerar för utveckling av myeloisk malignitet, men även i familjer med ansamling av hematologiska maligniteter [19, 20].

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 genetisk vägledning [21-24] (++). Det är viktigt att patienten är fullt införstådd med utredningens syfte och samtycker till ärftlighetsutredning. Den kliniska handläggningen bör ske i samråd med hematologisk expertis som är förtrogen med handläggning av ärftliga former av leukemi.

Ärftliga former av myeloida maligniteter har tidigare ansetts vara sällsynta, men under senare år har allt fler former beskrivits, framför allt hos yngre patienter [19, 25]. 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 [26]. Tabellen i bilaga VI Hereditära myeloiska maligniteter listar 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 [27].

Av flera skäl är det viktigt att identifiera patienter med ärftlig form av AML. Dessa patienter bör i regel genomgå allo-hSCT som ett led i primärbehandlingen. Påvisandet av ärftlig predisposition är särskilt viktigt vid valet av donator inför allo-hSCT, eftersom man måste utesluta att donatorn bär på anlaget alternativt välja en obesläktad registergivare. Vissa syndrom (t.ex. Fanconis och telomerassjukdom) är förknippade med ökad känslighet för cytostatika och dessa patienter bör ges mildare konditionering inför 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 neoplasi (se bilaga VI Hereditära myeloiska maligniteter)

REMISSVERSION

2) en patient med AML som har positiv familjeanamnes definierat som:
   - två nära släktingar (första generationssläkting (FGS)* eller andra generationssläkting (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 (BMF) syndromes” 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 *DDX41, RUNX1*, *GATA2*, *ETV6* och *CEBPA* som tolkas vara heterozygota (40–60 % variantallelfrekvens, VAF) eller homozygota (90–99 % VAF).

4) en patient med AML med monosomi 7 eller der(1;7) som är yngre än 50 år vid diagnos.

*FGS: helsyskon, föräldrar, barn
**AGS: barnbarn, far- och morföräldrar, fastrar och farbröder, mostrar och morbröder

Utredning av AML-patienter som uppfyller de ovan nämnda kriterierna bör diskuteras med klinisk genetisk expertis och utredas genetiskt förutsatt att patienten samtycker till ärftlighetsutredning. 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, Klinisk Genetik, Uppsala).

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 predisposition vid AML – se nordiska guidelines [21].

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. Andra har ett normalt eller lågt antal vita blodkroppar, dock oftast med avvikande differentialräkning. Vid trombocytopeni ses ökad blödningsbenägenhet, 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 det vid välgrundad misstanke bl.a. anges att 6 dagar är önskvärd maximal ledtid från benmärgsprov 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 av leukocyter bör utföras när en person söker för trötthet, allmänsymtom och/eller blödningssymtom utan uppenbar orsak.
- Vid anemiutredning bör även antalet leukocyter, inklusive differentialräkning, 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 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 t(8;21)(q22;q22) [*RUNX1*::*RUNX1T1*], inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) [*CBFB*::*MYH11*] eller t(15;17)(q24;q21) [*PML*::*RARA*] 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 prognosbedömning och fortsatt behandling. 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 [28].

7.2 Benmärgsprov – rekommenderade analyser

Rekommendationer

- Om utbytet vid aspirationen verkar vara otillräckligt rekommenderas biopsi. Biopsi bör även göras vid misstanke om megakaryoblastleukemi eller AML sekundärt till MPN.
- Vid diagnos bör man göra både cytogenetisk analys (kromosomanalys) och NGS-baserad myeloisk genpanelanalys på alla patienter, förutom när palliativ behandling planeras.
- I det fall klinisk eller morfologisk bild ger anledning att misstänka APL bör benmärgsaspirat skickas för akut diagnostik (FISH och/eller RT-PCR) avseende förekomst av fusionsgenen *PML*::*RARA*.
- Hos patienter där remissionsinducerande behandling planeras bör man vid diagnos skicka benmärgsaspirat för snabbdiagnostik (inom 48 timmar), FISH eller RT-PCR, avseende CBF-AML, dvs. *RUNX1*::*RUNX1T1* och *CBFB*::*MYH11,* 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 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 sjukvårdsregionerna 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 10.2 MRD analyserad med molekylärgenetisk metod). För detaljer, inklusive panel för flödescytometri vid AML, se anvisningar från KVAST (www.svfp.se) och ELN [29].
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 komplettering 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. FISH-analys för *CBFB-MYH11*, *RUNX1-RUNX1T1* och *KMT2A*-rearrangemang (tidigare *MLL*-rearrangemang) har kliniskt värde. Förstnämnda två analyser identifierar 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 kromosomanalysen är av låg kvalitet.
Molekylärgenetik	Vid diagnos utförs NGS-analys av gener som återkommande är muterade vid AML och andra myeloiska maligniteter, s.k. genpanelanalys. Analyssvar bör fås inom 21 kalenderdagar. Vid behov av snabbt analyssvar kan NGS-analysen behöva kompletteras med riktade molekylärgenetiska 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, inklusive allelisk ratio (AR), bör vara tillgängligt inom 5 dagar i de fall man har avsikt att behandla med *FLT3*-hämmare. Kännedom om *FLT3*-mutation/wild type allelisk ratio har ett prognostiskt värde hos AML-patienter som är *FLT3*-ITD-muterade. 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.

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 kan såväl immunfenotypning som kromosomanalys och molekylärgenetiska undersökningar göras på celler från en mosad biopsi (se 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 rekommenderar vi, förutsatt blastförekomst i blod, att man på perifert blod gör analyser enligt stycket ovan (7.2)
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-hSCT kan bli aktuell rekommenderas HLA-typning av patienten vid diagnos. Typning av syskon, utvidgad familjeutredning och sökning av obesläktad givare bör i regel initieras direkt efter det att den första behandlingskuren utvärderats men bföregås av kontakt med ett hSCT-centrum.

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 [17]. Den nya generationens sekvenseringsteknik (NGS), gör det möjligt att undersöka förekomsten av mutationer i ett flertal gener med genpaneler där ett stort antal gener 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 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 (variantallelfrekvensen). VAF-värdet beskriver i hur stor andel av läsningarna vid sekvensering som man finner en variant. Medfödda varianter finns i regel i 100 % av cellerna, vilket resulterar i en VAF motsvarande 50 % när varianten finns i heterozygot variant och 100 % när varianten finns i 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. Denna gräns är vald eftersom NGS-tekniken kan ge falskt positiva värden p.g.a. sekvenseringsfel, och för att vissa varianter med låga VAF-värden kan ses

REMISSVERSION

hos friska individer eller hos personer med ”clonal hematopoiesis of indeterminate potential” (CHIP) och ”clonal cytopenia of undetermined significance” (CCUS) [30]. 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 ska utföras först efter patientens medgivande (informerat samtycke) 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 [31]. Detta är särskilt viktigt i de fall där det finns misstanke om ärftlig predisposition (se avsnitt 5.1 Handläggning vid misstanke om 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 alternativt CD3-selekterade T-celler från blod. Om varianten inte påvisas i CD3-selekterade celler så kan man utesluta att varianten är medfödd. Om varianten påvisas i CD3-selekterade T-celler bör man komplettera med analys av DNA extraherat från fibroblaster. Munslemhinnan (”buccal swab”) rekommenderas inte med tanke på att risken för kontamination av leukemiceller är hög. 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 trombocyttransfunderas före ingreppet så att TPK ligger över 50 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 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.

REMISSVERSION

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 avsnitt 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 patienten 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.
- Informera även om psykologiska bieffekter, emotionella reaktioner och stresshantering.

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska. 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.

7.9.2 Barn som närstående

Barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom ska erbjudas stöd och information från sjukvården. 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,

REMISSVERSION

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 Existentiella 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. 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 [32] för mer detaljer se bilaga III Klassifikation av AML enligt WHO. Klassifikationen bygger på cytogenetiska och molekylärgenetiska fynd, 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 FAB-klassifikationen. Exakt diagnostik och klassifikation kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbetet mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter, ff.a. hematopatologi och klinisk genetik.

WHO-klassifikationen för hematologiska maligniteter uppdaterades 2008 [33]. En något reviderad klassifikation av myeloida maligniteter publicerades i kortversion april 2016, och i den framgår även förändringarna jämfört med 2008 års WHO-klassifikation [32].

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 [34, 35]. 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 [36].
- 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 för 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 [32].

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. Vid långsam återhämtning av perifera blodvärden bör man även tänka på den ovanliga möjligheten att det kan röra sig om sekundär hemofagocyterande lymfohistiocytos [37].

REMISSVERSION

Följande CR-definition rekommenderas av såväl ELN som företrädare för de stora AML-studiegrupperna [38].

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”.

Begreppet ”CR without minimal residual disease” (CR MRD-)” definieras som CR utan påvisbar leukemispecifik molekylärgenetisk eller flödescytometrisk markör. Sensitiviteten varierar beroende på metod, varför man bör ange vilket test man använt och dess sensitivitet.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Riskgruppering och indikationer för allo-hSCT i CR1

9.1 Indelningens syfte

Inledningen 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. Genetiska fynd kan även vara vägledande vid behandling av äldre patienter, se avsnitt 12.4 Primärbehandling av äldre med AML – speciella överväganden [15].

9.2 Cytogenetiska och molekylärgenetiska fynd

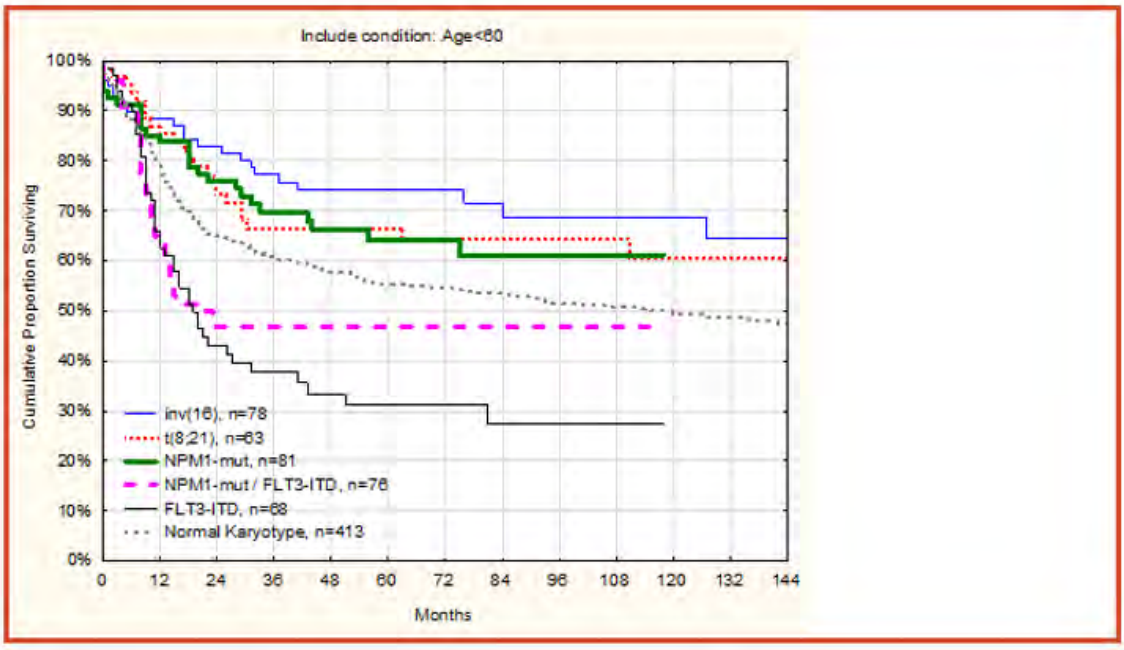
En majoritet av AML-fallen går att inordna i ett antal subtyper som kännetecknas av en viss cytogenetisk eller molekylärgenetisk avvikelse i leukemicellerna [39]. Några av de prognostiskt viktiga kromosomavvikelserna är subtila och kan missas vid en rutinmässig cytogenetisk analys.

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 [40]De stora skillnaderna i behandlingsresultat och långtidsöverlevnad mellan subtyperna har lett fram till konceptet ”riskanpassad 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 [7]. 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 och mutationer i *NPM1*- och *CEBPA*-generna går det att särskilja undergrupper med bättre prognos (*NPM1*pos/*FLT3*-ITDneg; bialleliskt muterad *CEBPA*) respektive sämre prognos (*NPM1*neg/*FLT3*-ITD^{hög}) [39]se figur 2.

REMISSVERSION

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

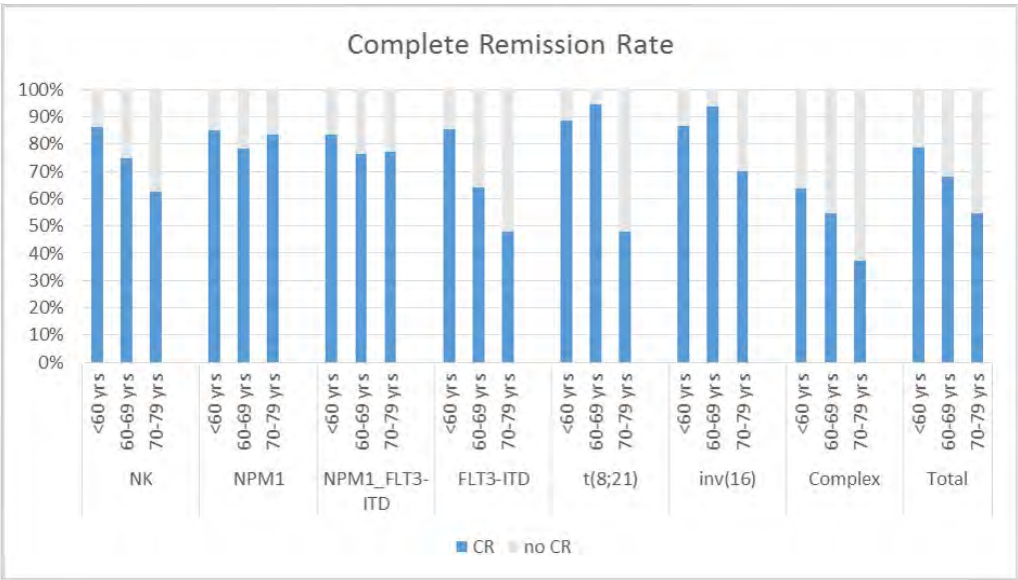


De senaste årens snabba teknikutveckling inom diagnostiken har medfört att en rad andra mutationer har upptäcktsför vilka värdet som oberoende prognostiska faktorer ännu inte klarlagts [41]. Data talar dock för att påvisande av mutationer i generna TP53, ASXL1 och RUNX1 ger prognostiskt värdefull information då de identifierar grupper med sämre prognos [15, 39]. Förekomst av tre eller fler så kallade driver-mutationer ger sämre prognos [17]. Mutationsmönstret vid insjuknandet i AML kan även vara av värde för att bedöma om sjukdomen föregåtts av subklinisk MDS eller MPN [42]. För att få rätt bedömning av genetiska utredningsfynd bör man, i samråd med klinisk genetiker, bedöma varje fall för sig utifrån den senaste litteraturen, gärna i samband med en MDK, se kapitel 11 Multidisciplinära konferenser.

Indelningen i genetiska riskgrupper utnyttjas främst vid ställningstagandet till allo-hSCT. Syftet är att urskilja de patienter som har relativt god chans till bestående remission med enbart cytostatikabehandling (”låg risk”) samt de som har hög respektive mycket hög risk för återfall efter konventionell behandling (”intermediär risk” respektive ”hög risk”). Riskgrupperingen utifrån genetiska fynd utgår från ELN:s riktlinjer [8]. Högriskgenetik, 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 (svenska 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 varianttranslokationer av *RARA*. APL med t(15;17) eller annan *RARA*-translokation klassas som lågrisktyp även vid förekomst av sekundära kromosom-avvikelser.
- inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) alternativt molekylärt påvisad *CBFB*::*MYH11*-fusion eller *CBFB*-rearrangemang. Klassas som lågrisktyp även vid förekomst av sekundära kromosomavvikelser.[1]
- t(8;21)(q22;q22) alternativt molekylärt påvisad *RUNX1*::*RUNX1T1*-fusion. Klassas som lågrisktyp även vid förekomst av sekundära kromosomavvikelser.[1]
- *NPM1*-mutation i frånvaro av *FLT3*-ITD eller *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD^{låg}
- Biallelisk *CEBPA*-mutation vid normal karyotyp.

[1]CBF-AML med *KIT*-mutation är omklassificerat till intermediär riskgrupp i rekommendationerna från National Comprehensive Cancer Network (NCCN) men är borttagen från riskstratifieringen i ELN 2017 [43]

REMISSVERSION

9.2.2 Genetisk intermediär risk

Gruppen med intermediär risk karaktäriseras av följande fynd:

- *NPM1*-mutation 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*.
- der(11q23); *KMT2A*-rearrangemang (tidigare *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, d.v.s. tre eller fler skilda 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;q11)]; *BCR*::*ABL1*.
- Muterad *RUNX1* (inte högriskmarkör om samtidig lågriskgenetik).
- Muterad *ASXL1* (inte högriskmarkör om samtidig lågriskgenetik).
- Muterad *TP53* (*TP53*-mutationer är vanligen associerade med AML som har komplex och/eller monosomal karyotyp)** [17, 44].

---

* Låg, allelisk ratio (<0,5); hög allelisk ratio (≥0,5)

** Monosomal karyotyp definieras som ”klonalt bortfall av två eller fler kromosomer alt. bortfall av en kromosom (avsaknad av X- eller Y-kromosom räknas ej) förenat med minst en strukturell avvikelse (markör- eller ring-kromosom räknas inte)”. Följande strukturella avvikelser är undantagna i definitionen av monosomal karyotyp: t(15;17)(q24;q21), t(8;21)(q22;q22) och inv(16)(p13q22)/t16;(p16;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).

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*-wt”. 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 AR av de funna ITD. Analysen finns tillgänglig vid de flesta av landets universitetssjukhuslaboratorier.

REMISSVERSION

FLT3-ITD/wt AR ska analyseras för att riskstratifiera *FLT3*-ITD-positiv AML enligt ELN 2017. Flera studier tyder på att AML med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD med låg AR har en mer gynnsam prognos och att dessa patienter därför i regel inte är kandidater för allo-hSCT i första CR [45]. Värderingen att AML med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD med låg AR verkligen utgör lågrisk-AML är dock fortfarande omdiskuterad trots att denna subgrupp finns i ELN 2017 [46]. En sammanställning av 318 patienter i RATIFY-studien stöder användningen av AR för riskstratifiering [47].

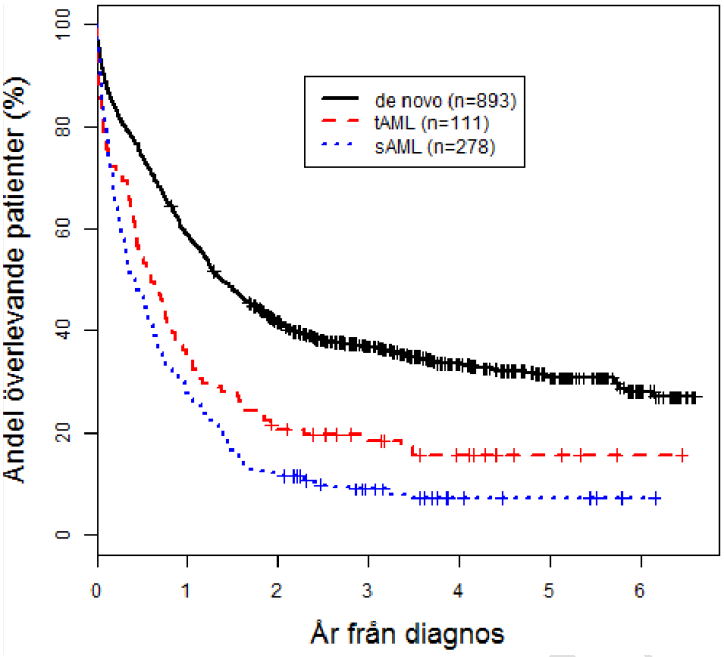
9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer

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

- AML som är sekundär till kronisk hematologisk stamcellssjukdom, vanligen MDS eller MPN, är en väl belagd negativ prognostisk faktor [11, 12] (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 [11].
- Hyperleukocytos, d.v.s. högt antal blaster i blodet (LPK >100 x 10^9/L), är p.g.a. leukostas förenat med hög tidig morbiditet och mortalitet (se även avsnitt 15.3 Hyperleukocytos). Resultat från vissa studier talar för att hyperleukocytos är en oberoende riskfaktor för återfall, men detta har ifrågasatts i andra arbeten [7].
- Extramedullär leukemi, d.v.s. sjukdom på annan lokal än benmärg och blod 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 [48].

REMISSVERSION

Figur 4. Total överlevnad för patienter <80 år med de novo-AML, behandlingsrelaterad AML (tAML) och sekundär AML (sAML). Från svenska AML-registret 2007–2011 (n=1282, p<0.001).



9.4 Patientrelaterade prognosfaktorer – ålder, funktionsstatus och samsjuklighet

Rekommendationer

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

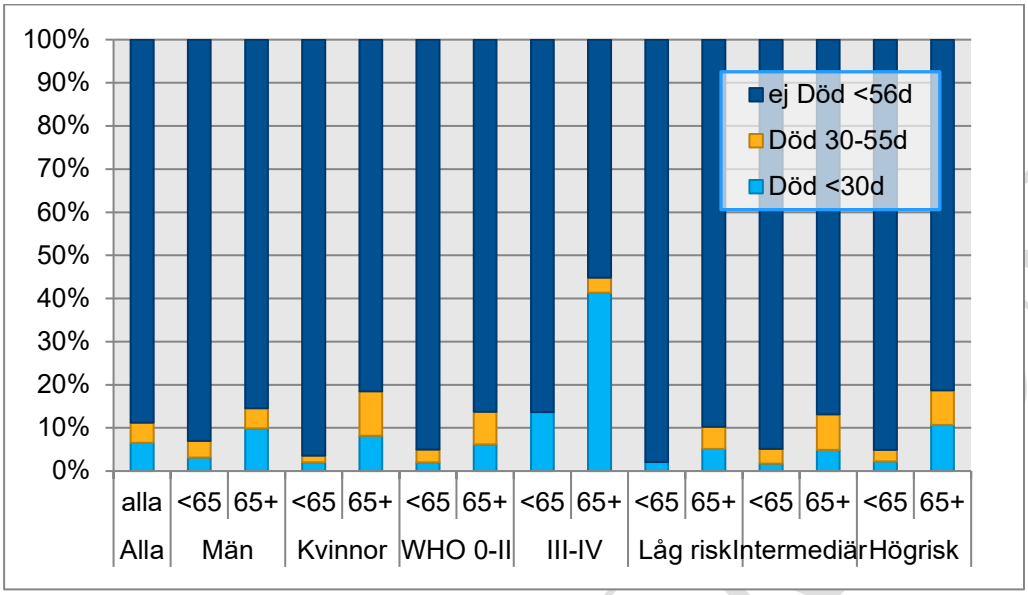
Vi rekommenderar att man värderar samsjuklighet enligt HCT-CI inför beslut om allo-hSCT. Denna parameter registreras även i AML-registret. Patientens poäng får i dessa fall ses som ett hjälpmedel i beslutsfattandet. Kliniska beslut bör alltså inte baseras på enbart ett samsjuklighetsindex, se även kapitel 16 Allo-hSCT 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 högriskgenetik [49]. AML hos äldre föregås också oftare av MDS och är generellt mer cytostatikaresistent med relativt frekvent förekomst av multidrogresistens [50]. Sjukdomen är alltså svårare att få i remission.

Till ovanstående kommer en högre behandlingsassocierad sjuklighet och dödlighet, se figur 5 [4]. Totalt ger dessa faktorer en remissionsfrekvens på drygt 50 % och i internationella material en långtidsöverlevnad på cirka 10 % hos denna patientkategori (patienter >70 år) , vilket ska jämföras med en remissionsfrekvens på 70–90 % och 50 % långtidsöverlevnad hos yngre med AML.

REMISSVERSION

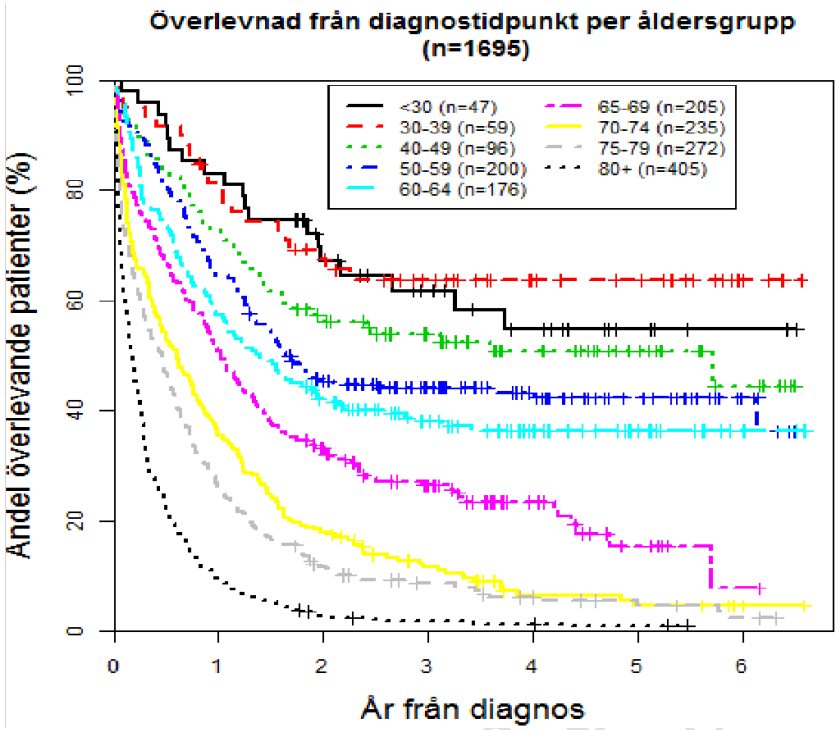
Figur 5. Andel av intensivbehandlade patienter under 75 år med AML (utom APL) som avlider inom 30 dagar respektive 30–55 dagar från diagnos efter ålder (över 65 år respektive 65–74 år), kön, funktionsstatus enligt WHO och cytogenetisk risk. Från svenska AML-registret 2007–2011.



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 (exklusive 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 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 av ”Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index” (HCT-CI), ibland även kallat Sorror score [51]: http://www.hctci.org/. 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 (utom APL) som har mer än 15 % blaster vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren och patienter som behövt fler än två kurer för att uppnå CR bör betraktas som högriskpatienter även om det föreligger genetiska fynd förenliga med god eller intermediär prognos. (+++)
- MRD (mätt med flödescytometri eller molekylärgenetiska metoder) bör användas för att identifiera patienter med hög återfallsrisk, se kapitel 10 MRD – measurable residual disease. (++)

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.

9.5.2 Responsrelaterade högriskfaktorer i samband med remissionsbedömning

Behandlingsval efter induktionsbehandlingen påverkas även av svaret på den inledande cytostatikabehandlingen. Låg- och intermediärriskpatienter (förutom de med APL) med trögt eller dåligt svar på induktionsbehandlingen bör handläggas som högrisk-AML. Nedan beskrivs i detalj responsrelaterade högriskfaktorer och deras värde som oberoende riskfaktorer för återfall.

Observera att riskklassifikationen i AML-registret endast avser genetiska fynd vid diagnos och inte inkluderar responsrelaterade kriterier. Vid en remissionsbedömning räknas följande som högriskfaktorer:

- > 15 % blaster ses vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren (ca 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 [52, 53]. Utöver dessa kan MRD användas för att identifiera patienter med hög återfallsrisk, se kapitel 10 MRD – measurable residual disease.

REMISSVERSION

KAPITEL 10

MRD-measurable residual disease

10.1 Analys av MRD

Övergripande rekommendationer för MRD-analyser (för respektive analys, se nedan)

Analys av MRD rekommenderas vid följande tillfällen hos patienter som ges behandling med kurativ intention och för vilka allo-hSCT 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-hSCT: enligt avsnitt 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi.
- Hos patienter som transplanteras: Inför allo-hSCT och därefter enligt avsnitt 10.5 MRD-monitorering post allo-hSCT.

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.

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. Flera studier har visat att MRD analyserat efter två cytostatikakurer har särskild prognostisk betydelse varför MRD-analys rekommenderas vid denna tidpunkt i behandlingen samt efter avslutad behandling [54-56]. Konvertering från MRD-negativitet till MRD-positivitet efter avslutad behandling innebär stor risk för morfologiskt recidiv [57-59].

Huvudsakliga syften med att analysera förekomst av MRD:

- att identifiera de patienter med genetisk låg risk som har högre recidivrisk och därmed kan ha nytta av allo-hSCT i första remissionen (se avsnitt 16.6.2 AML med lågriskgenetik (gäller ej APL)).
- att identifiera de patienter med genetisk intermediärrisk som har en relativt låg recidivrisk och för vilka det av andra skäl (t.ex. samsjuklighet, donatortillgång eller patientens inställning) kan vara en fördel att avstå från allo-hSCT i första remissionen (se avsnitt 16.6.3 AML med intermediärriskgenetik).
- att identifiera patienter med ökad recidivrisk efter allo-hSCT.

REMISSVERSION

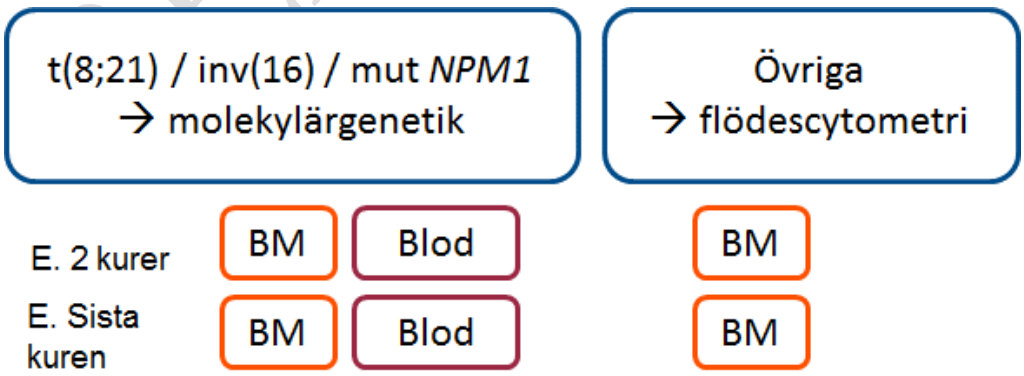
- att efter avslutad behandling tidigt identifiera molekylärt recidiv för att medge interventioner för att förhindra morfologiskt recidiv (se avsnitt 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi och avsnitt 16.7 Underhållsbehandling med sorafenib vid FLT3-ITD+ AML post-allo hSCT).

Det finns begränsad evidens för effekten av behandlingsbeslut som är baserade på resultat av MRD-analys [60]. Det finns dock data som talar för att allo-hSCT kan minska återfallsrisken hos patienter där MRD över en viss nivå (mätt som *NPM1*-mutation eller fusionstranskript *RUNX1*::*RUNX1T1)* föreligger under eller efter induktion/konsolidering [61, 62]. Patienter med MRD-positivitet före allo-hSCT löper större risk för återfall (59) men det föreligger ingen kontraindikation för allo-hSCT då långtidsremission efter allo-hSCT kan uppnås även hos dessa patienter [63, 64]. Hur stor återfallsrisken är beror av MRD-metod, nivå av MRD men också av patientens mutationsprofil [65-67]. Att senarelägga allo-hSCT i syfte att försöka uppnå MRD-negativitet kan vara ett alternativ vid cytostatikakänslig sjukdom men innebär också en försenad GVL-effekt. Det vetenskapliga underlaget för en sådan strategi är i dagsläget begränsat. Analys av MRD före transplantation kan vara beslutsstöd i frågor rörande intensiteten i konditioneringsbehandling [68] och klinisk handläggning post allo-hSCT gällande exempelvis immunsuppression och eventuell underhållsbehandling [64].

Vårdprogrammet innefattar MRD-bestämning med molekylärgenetisk analys, framförallt RT-qPCR, samt flödescytometri. Det vetenskapliga underlaget är i nuläget inte tillräckligt för att rekommendera NGS-baserad MRD-analys, alternativt digital-PCR, för rutinmässig användning användning [64] som MRD-metod men dessa metoder kan ha ett värde som komplement till annan etablerad MRD-analys. De kan också fungera som alternativ för patienter som saknar både etablerad markör för molekylärgenetisk MRD-analys och leukemispecifik immunfenotyp (LAIP) för flödescytometrisk MRD-analys. I sådana situationer rekommenderar vi att man diskuterar med sjukvårdsregional AML-/MRD-expertis.

Vårdprogrammets riktlinjer för analys av MRD stämmer överens med nyligen publicerade uppdaterade riktlinjer från ELN [64]. Vår bedömning är att den prognostiska betydelsen är väl klarlagd och vi rekommenderar därför att MRD ska ingå som en del av beslutsunderlaget vid behandling av AML. Resultat från MRD-analys bör dock sammanvägas med övriga patient-, sjukdoms- och responsrelaterade riskfaktorer.

Figur 7 Rekommenderade tidpunkter för MRD-analys för responsevaluering



REMISSVERSION

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 och figur 7.

10.2 MRD-analys med molekylärgenetisk metod

Känsligheten vid molekylärgenetisk MRD-analys är generellt en tiopotens högre än vid flödescytometri [69-71], och analys av benmärg ger högre känslighet än blod. Flera studier har dock pekat på vikten av snabb reduktion av muterade transkript i blod [55, 61] varför vi rekommenderar MRD-analys i både benmärg och blod under behandling. 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 blir därför mer stringent när det finns ett utgångsprov som är taget vid diagnos och när alla påföljande prov hos den enskilda patienten analyseras på ett och samma laboratorium. Eftersom beslutsgränser vid analys av behandlingsrespons skiljer sig åt mellan markörerna ges specifika rekommendationer för respektive markör nedan.

10.2.1 MRD-analys av mutation i NPM1

Rekommendation vid AML med mutation i *NPM1* (oavsett *FLT3*-ITD-status)
Följande fynd är associerade med hög risk för återfall:

- Vid analys på RNA-nivå: Förekomst av muterat *NPM1*–transkript (RT-qPCR) i blod efter andra kuren (++)
- Vid analys på RNA-nivå: <3 $\log_{10}$-reduktion av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i benmärg efter andra kuren eller efter avslutad konsolidering, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++)
- Vid analys på DNA-nivå: Variantallelfrekvens (VAF) av *NPM1*-mutation ≥0,05 % (om mätt med djupsekvensering eller digital-PCR) respektive ≥0,1 % muterat *NPM1*-DNA (om mätt med qPCR) i benmärg efter andra kuren eller efter avslutad konsolidering (+)

Frånvaro av muterade *NPM1*-transkript i blod efter andra kuren har visat sig ha stor prognostisk betydelse genom en bättre recidivfri överlevnad [55]. Detta gäller även för patienter som vid diagnos har *FLT3*-ITD och/eller mutation i *DNMT3A*-mutation. Även transskriptnivån i benmärg efter två kurer och efter avslutad behandling har prognostisk betydelse mätt som absoluta kopietal (transkript) [72, 73] eller som logreduktion av kopietalet jämfört med vid diagnos [74].

Kvantifiering av muterad *NPM1* kan göras på transkriptnivå (RNA) med RT-qPCR eller på genomisk nivå (DNA) med djupsekvensering (NGS-baserad MRD-analys), digital-PCR eller qPCR. I första hand rekommenderas RT-qPCR som är den känsligaste och mest underbyggda metoden. Vilken metod som är aktuell för den enskilda patienten beror på typen av mutation samt tillgänglig metod.

Eftersom förekomst av muterat *NPM1*-transkript i blod efter två kurer är starkt kopplat till prognos rekommenderas mätning i perifert blod vid denna tidpunkt. Benmärgsundersökning rekommenderas både efter två kurer och efter avslutad konsolidering på grund av högre analyskänslighet än blod och stor prognostisk betydelse. Om något av de förhållanden som anges

REMISSVERSION

i närmast föregående rekommendationsruta föreligger efter andra kuren bör patienten evalueras för transplantation. Slutgiltigt beslut om transplantation bör baseras på resultatet efter nästföljande konsolidering, se avsnitt 16.6 Indikationer för allo-hSCT.

Kvarstående låggradig MRD i benmärg efter avslutad behandling (<1-2 % muterat *NPM1*-transkript) är inte ovanligt [75] och innebär inte per automatik rekommendation om allo-hSCT om patienten i övrigt uppfyllt behandlingsmålen efter två kurer, för mer information se avsnitt 10.4 MRD - monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi.

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

Rekommendation vid CBF-AML
Efter andra kuren 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 prediktiva värdet av (olika) nivåer av fusionstranskript vid CBF-AML efter induktion samt under och efter konsolidering. [56, 76].

10.3 MRD-analys med flödescytometri

Rekommendation
Följande fynd efter andra kuren eller efter avslutad behandling är associerade med hög risk för återfall och stärker ytterligare indikationen för allo-hSCT:

- ≥0,1 % celler med leukemisk immunofenotyp (LAIP) (++)
- Vid osäkra fall kan kompletterande molekylärgenetisk MRD-analys ge ytterligare återfallsprediktiv information (+)

MRD-analys med flödescytometri har ett stort prognostiskt värde [54, 77]. Analysen kan identifiera en leukemisk cell per 10^3 (ibland 10^4) friska benmärgsceller [64, 78]. 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, och på förändring av antigenuttryck under behandlingen och vid recidiv. Detta är 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 [64]. Det är nödvändigt att MRD-analyserna utförs på det laboratorium som undersökte leukemicellerna vid diagnos [77].

Nya studier har visat att MRD analyserat med alternativa molekylära metoder som NGS kan tillföra prognostiskt värde om använt tillsammans med flödescytometri [64, 79, 80]. Detta kan särskilt ha betydelse i bedömningen av intermediärriskpatienter, för mer information se 14.6.3 AML med intermediärriskgenetik. Alternativa molekylärgenetiska metoder, t ex digital-PCR eller

REMISSVERSION

qPCR på DNA-nivå, kan också komma ifråga hos de patienter som saknar en leukemispecifik immunfenotyp (LAIP).

10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi

Rekommendationer

Monitorering vid CBF-AML och NPM1-muterad AML
Monitorering rekommenderas månadsvis i perifert blod första året och varannan månad andra året, förslagsvis i samband med rutinprovtagning enligt avsnitt 24.4 Förslag till uppföljningsintervall. Vid MRD-konvertering från negativ till positiv i blod rekommenderas förnyad MRD-provtagning i benmärg och blod. Om följande då föreligger bedöms molekylärt recidiv föreligga med påföljande stor risk för morfologiskt recidiv och därmed indikation för förebyggande behandling (+):

- Bekräftad positivitet i blod (om tidigare negativ)
- Ökning i benmärg/blod med >1 $\log_{10}$ jämfört med tidigare tillfälle

Monitorering vid övriga AML

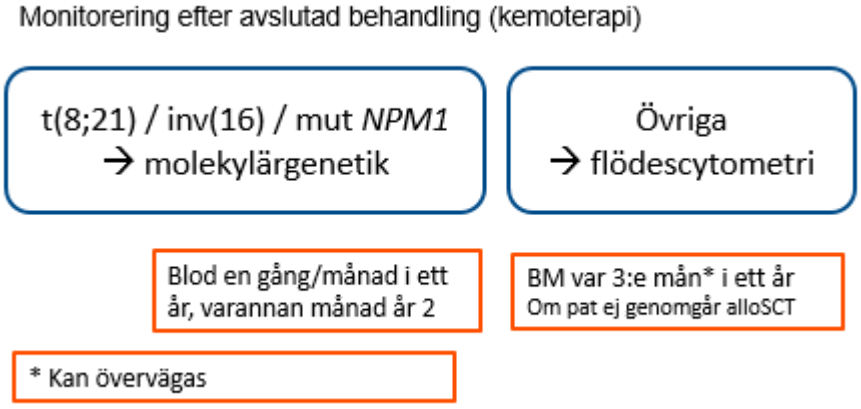
- Monitorering med molekylärgenetisk metod (om tillgänglig) alternativt flödescytometri efter avslutad behandling kan vid kliniskt behov övervägas, men på grund av bristande vetenskapligt underlag kan generella rekommendationer inte ges.

MRD-monitorering efter avslutad primärterapi syftar till att tidigt identifiera återfall. Subkliniska recidiv kan behandlas och morfologiska recidiv kan på detta sätt skjutas upp alternativt undvikas [64, 81]. Direkt gräns där man med säkerhet vet att patienten kommer att recidivera morfologiskt och kinetiken varierar mellan subtyper av AML [59], men enligt rekommendationer från ELN torde en ökning överstigande en log mellan två positiva prov i benmärg respektive bekräftad positivitet i blod kunna definieras som molekylärt recidiv [64]. MRD-monitorering rekommenderas framför allt vid AML med genetisk lågrisk, där man valt att inte transplantera i CR1 men som är aktuella för transplantation vid ev. återfall. I huvudsak gäller detta patienter med CBF-AML samt AML med mutation i *NPM1* med avsaknad av *FLT3-ITD* mutation eller *FLT-ITD^{low}*. Den MRD-metod som bör användas är samma som vid kontroll av behandlingsrespons (kapitel 10.2). För övriga patienter kan monitorering med flödescytometri alternativt andra molekylära metoder övervägas, även om det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat. Man bör vara medveten om att AML med *NPM1*-mutation i 10-15% av fallen recidiverar som *NPM1*-negativ AML [82]. Monitorering kan med fördel diskuteras med regional AML-/MRD-expertis.

Kvarvarande låggradig MRD-positivitet understigande 1-2 % fusions-/muterat transkript efter avslutad behandling vid CBF-AML och AML med *NPM1* är inte ovanligt och innebär inte per automatik ett förebådande återfall behandling [64, 75]. Patienter med kvarvarande MRD under denna nivå bör inte få mer behandling utan istället monitoreras i blod enligt ovanstående rekommendation. Patienter med kvarvarande nivåer >2 % fusions-/muterat transkript i benmärg eller förekomst av transkript i blod efter avslutad behandling har däremot hög risk för återfall och bör diskuteras med regional AML-expertis för vidare handläggning. Vid tveksamma fall kan man då förslagsvis monitorera månadsvis i benmärg och agera vid en $\log_{10}$-ökning [83].

REVISSVERSION

Om MRD-konvertering sker under uppföljning måste molekylärt recidiv bekräftas innan behandling sätts in. Hur sådan behandling ska utformas behöver anpassas för den individuella patienten varför kontakt med regional AML- och transplantationsexpertis rekommenderas.



10.5 MRD-monitorering post allo-hSCT

MRD-diagnostik är av stor betydelse efter allo-hSCT eftersom olika behandlingar är tillgängliga i denna situation. Dessa behandlingar är dock endast effektiva vid låga MRD-nivåer varför strukturerad uppföljning av MRD är viktigt.

Hos patienter med CBF-AML eller *NPM1*-muterad AML bör patienten följas med hjälp av dessa markörer enligt tabellen nedan. Hos patienter med AML som inte har CBF-AML eller *NPM1*-mutation men som har en distinkt LAIP, bör flödescytometri användas som MRD-markör.

För patienter som inte har någon av dessa molekylära/cellulära markörer kan högkänslig chimerismanalys användas som substitut till MRD-analys, särskilt hos patienter som har fått myeloablativ konditionering (MAC) och har uppnått fullständig donator-chimerism. Hos dessa patienter kan en ökning av patientens chimerism i den totala cellfraktionen eller myeloidlinjen tolkas som ett sjukdomsåterfall.

Tolkning av resultat från chimerismanalys kan dock försvåras vid behandling med reducerad konditionering där patienterna kan ha en blandad chimerism under längre tid.

Den högkänsliga chimerismanalysen kan också användas i kombination med MRD-analys för att få en oberoende validering av återfallet eller i de fall där leukemicellerna förändrats avseende sin immunofenotyp eller de mycket sällsynta fall där *NPM1*-mutation inte finns vid återfall.

Om orosresultat enligt tabellen nedan föreligger bör en ny analys från både benmärg och blod analyseras snarast möjligt för att bekräfta fyndet (helst inom 2 veckor, se kap 10.4).

AML-återfall efter alloSCT är en komplex situation och behandling beror på många faktorer (tid sedan transplantation, kvarvarande immunsuppression, aktiv GvHD, donator/grad av missmatch). Varje patient med återfall efter alloSCT ska diskuteras med en AML-ansvarig läkare på kliniken och en transplantationserfaren läkare.

Vi hänvisar också till dokumentet: Beslutsstöd för donatorlymfocytinfusion (DLI) efter alloSCT.

REMISSVERSION

	CBF-AML	***NPM1*-muterad AML**	**LAIP**	**Ingen MRD markör**
Metod	RT-qPCR	RT-qPCR alternativt DNA-baserad metod, se avsnitt 10.2.1	Flödescytometri	PCR-baserad chimerismanalys
Material	Blod	Blod	BM	Blod/BM
Frekvens	1 gång/månad till 12 mån	1 gång/månad till 12 mån	3, 6, 9, 12 mån (+6 veckor om MRD positiv innan allo SCT)	3, 6, 9, 12 mån (+6 veckor om MRD positiv innan allo SCT)
Orosvärde	Positivitet	Positivitet	0,1% celler med LAIP	0,1% recipientceller (beror på sensitiviteten av metod på respektive center och konditionering)
Åtgärder	Se dokument*	Se dokument*	Se dokument*	Se dokument*

*Beslutsstöd för donatorlymfocytinfusion (DLI) efter alloSCT

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Multidisciplinära konferenser

Slutgiltig diagnos av AML, inklusive korrekt subklassificering och riskstratifiering (se kapitel 9 Riskgruppering och indikationer för allo-hSCT i CR1) bör sammanfattas vid en multidisciplinär konferens (MDK). Riskgruppering och indikationer för allo-hSCT i CR1 innebär en sammanvägning av sjukhistoria (tidigare cytostatika- eller strålbehandling, MDS eller MPN), morfologi, immunfenotyp samt genetiska fynd där NGS-baserade genpaneler nu ingår. Vid MDK bör även diskussion föras om vilke MRD-metod som ska användas vid uppföljuning av patienten. Allt 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 sjukvårdsregionala telemedicinska ronder.

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

Vid en mer behandlingsorienterande MDK bör alltid primärt ansvarig hematolog, som är väl insatt i patientens funktionsstatus och samsjuklighet, delta. Det är önskvärt att även patientens kontaktsjuksköterska deltar.

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Primärbehandling

12.1 Primärbehandling av AML sammanfattande rekommendationer

Detta kapitel behandlar alla typer av vuxen-AML utom APL som avhandlas i kapitel 13 Akut promyelocytleukemi (APL). För en översikt av rekommenderad behandling, se flödesschemat i avsnitt 12.2. Rekommenderade cytostatikakurer. Observera att det vid flera hematologiska kliniker i Sverige pågår kliniska studier där nya terapialternativ testas.

Rekommendationer

- Flera nya läkemedel och behandlingsprotokoll vid AML finns tillgängliga och patienter bör om möjligt erbjudas inklusion i en lämplig klinisk studie.
- Patienter där APL kan misstänkas 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 för patienter ≤65 år: (++++), för patienter >65 år: (+++).
- Hypometylerande behandling med azacitidin, med eller utan venetoklax, är ett alternativ för patienter ej aktuella för induktionsbehandling. Äldre patienter med samsjuklighet och högriskcytogenetik, eller leukemi sekundär till annan hematologisk sjukdom, bör i första hand erbjudas sådan behandling.
- För äldre patienter med högriskgenetik, som inte uppnår CR/nära CR på en induktionskur med kombinationscytostatika, bör man i regel övergå till palliativ alternativt hypometylerande behandling, med eller utan venetoklax (+).
- Hypometylerande behandling med azacitidin, med eller utan venetoklax, kan övervägas 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 *FLT3*-TKD-mutation och indikation för intensiv kombinationscytostatikaterapi, bör tillägg av midostaurin ges dag 8–21 under induktion och konsolidering. För dosering av cytostatika och kinashämmare, åldersgränser och rapportering, se avsnitt 12.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandling och utförlig diskussion i bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.
- För patienter med *CBF*-AML, dvs. t(8;21)(q22;q22) [*RUNX1*::*RUNX1T1*] eller inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13q22) [*CBFB*::*MYH11*], bör man lägga till gemtuzumab ozogamicin (GO) dag 1 i första induktionskuren (++++). Detta förutsätter snabbt svar på FISH- alt RT-PCR-analys för ovanstående mutationer. GO bör ges först när LPK $<30x10^9$/L, (kan ibland kräva förbehandling med hydroxyurea alternativt att GO ges några dagar efter start av DA-kuren).
- Rutinmässig dosreduktion vid induktionsbehandling av äldre bör undvikas (+).

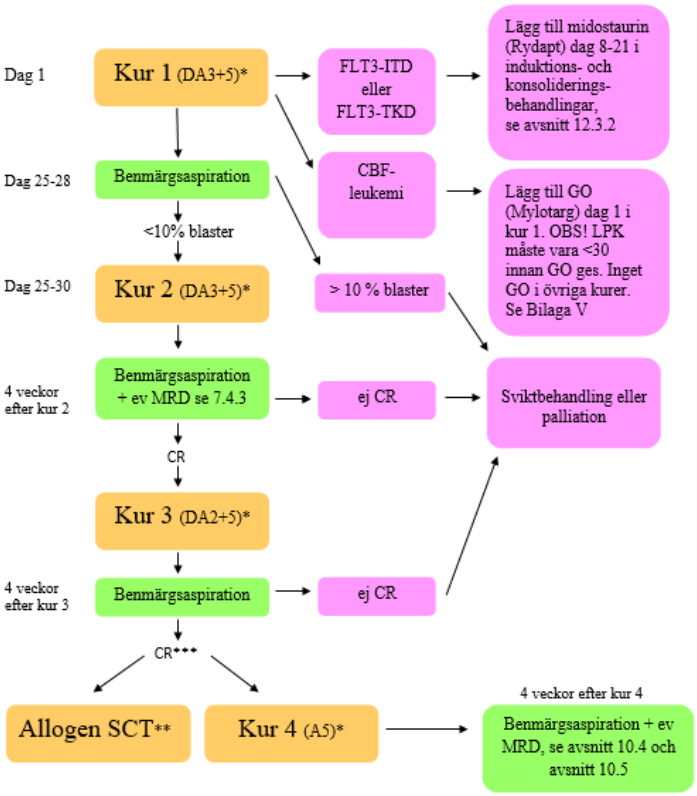
REMISSVERSION

- 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-hSCT planeras.

12.2 Rekommenderade cytostatikakurer

Primärbehandling med cytostatika sammanfattas i figur 8. OBS! Överväg inklusion i klinisk studie, se https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/

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



*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.

12.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling

Alla kurer som ges innan CR har uppnåtts benämns ”induktionsbehandling” och alla kurer som ges efter CR 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 (till vuxna ges som regel fast dos 5 mg) dag 1 i kur nr 1.
Om *FLT3*-pos AML (patient ≤70 år): Tillägg midostaurin (T Rydapt) 50 mg x 2 dag 8-21 i kurerna 1 och 2.

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

12.2.2 Cytostatikakurer när dosreduktion anses nödvändigt vid behandlingsstart

Se även avsnitt 12.3.1 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

*Alternativt motsvarande dos cytarabin givet som kontinuerlig iv infusion i infusionspump.

12.2.3 Sviktbehandlingar

Hos patienter med *FLT3*-positiv AML kan monoterapi med gilteritinib (Xospata) övervägas. Se avsnitt 12.3.6 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

Ovanstående två regimer har sedan många år använts vid bl.a. svenska centra som andra linjens cytostatikabehandling. Senaste åren finns viss, om än begränsad, erfarenhet av FAV-Ida som är en variant av FA-Ida men med tillägg av 7-14 dagars venetoklax – sedan! Detta för att utnyttja den synergistiska effekten mellan BCL2-hämmare och cytostatika.

REMISSVERSION

FAV-Ida* induktion 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	1-5
Cytarabin	1,5 g/m^2 x 1	i.v. infusion 2 tim	1-5
Venetoklax	400** mg x1	p.o.	1-7 (alt 1-14)*
Idarubicin	6-10*** mg/m^2 x 1	i.v. infusion 8 tim	3, 4, 5
G-CSF eller Pegfilgrastim bör övervägas		s.c.	Från dag 7

*För detaljer och ev. dosreduktion av enskilda cytostatika och venetoklax var god se avsnitt 20.2.1 Nya regimer.
** Undvik användning av posakonazol under kuren.
***Dosen anpassas efter kumulativ dos av antracykliner, komorbiditet, om det är induktion eller konsolidering etc, se avsnitt 20.2.1 Nya regimer.

12.3 Cytostatikabehandling vid AML – bakgrund och allmänna överväganden

12.3.1 Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikabehandling?

AML-registerdata talar för att en majoritet av patienterna under 70 år är lämpliga för intensivbehandling. Med stigande ålder och ökande samsjuklighet blir dock andelen mindre, och endast ett fåtal patienter över 80 år bedöms vara lämpliga för intensivbehandling [4]. Svenska registerdata visar att hos patienter >70 år med AML är överlevnaden likartad när man jämför induktionsbehandling och hypometylerande behandling [84].

Behandlingsutfallet med intensiv kombinationscytostatikaterapi 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 med eller utan venetoklax ge jämförbar överlevnad på kort och medellång sikt men med mindre toxicitet, och utgör således ett alternativ.

REMISSVERSION

12.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen

Rekommendationer

- Hypometylerande behandling med azacitidin med eller utan venetoklax är ett alternativ för patienter som ej är aktuella för induktionsbehandling, främst p.g.a. hög ålder i kombination med högriskcytogenetik och samsjuklighet. Även för äldre med sekundär AML bör azacitidin med eller utan venetoklax övervägas.
- 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, kinasinhibitorer). 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.

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 eller kladribin till standardbehandling med cytarabin och antracyklinpreparat har i vissa studier gett bättre långtidsresultat [85, 86]. Vissa behandlingsprotokoll inkluderar alternerande behandlingskombinationer, men data som styrker detta förfarande saknas [87]. I de svenska riktlinjerna har vi därför sedan 2005 valt att inte inkludera många läkemedel, utan istället 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 -TKD där tillägg av midostaurin mellan cytostatikabehandlingscyklerna bör övervägas.

Vid CBF-AML har GO visat sig ha ett tilläggsvärde. Vid *de novo* CBF-AML rekommenderas därför GO 3 mg/m^2 (till vuxna ges som regel 5 mg (fast dos)) behandlingsdag 1, eller så snart som möjligt under induktionskuren alternativt i undantagsfall dag 1 av kur 2 (GO endast givet under konsolidering saknar dokumenterad nytta)

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

12.3.3 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 viktigaste genetiska analyserna föreligger, se även avsnitt 12.4 Primärbehandling av äldre-AML – speciella överväganden. Resultat av genetisk snabbdiagnostik med behandlingsimplikationer kan i regel fås inom 2-5 arbetsdagar. Nyligen publicerade data talar för att det i de flesta fall är rimligt att invänta dessa resultat före terapistart [88]. Möjligheten att under väntetiden behandla med hydroxyurea kan i sådana fall utnyttjas.

REMISSVERSION

12.3.4 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 rekommenderas i vårdprogrammet tolereras i regel relativt väl även av äldre [89] 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 [90] varvid dosjustering rekommenderas. Det gäller även vid toxicitet av tidigare kurer (se avsnitt 12.3.7 Cytostatikabehandling vid nedsatt hjärt- och njurfunktion).

12.3.5 Tidig reinduktion

Vad gäller ”tidig reinduktion”, dvs att redan dag 15–21, utan att invänta benmärgens återhämtning, återstarta cytostatikabehandlingen hos patienter som inte fått svår icke-hematologisk toxicitet av föregående behandling) [91] saknas evidens för att prognosen verkligen förbättras. Strategin kan även innebära en risk för ökad toxicitet och kan därför i normalfallet inte rekommenderas . Benmärgsprov behöver alltså inte regelmässigt tas dag 15 utan endast 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 avsnitt 12.2.3 Sviktbehandlingar.

12.3.6 Sviktbehandling

Rekommendationer

- Hos patienter med *FLT3*-positiv AML som är refraktära mot standard-behandling med kemoterapi +/- midostaurin bör monoterapi med *FLT3*-hämmaren gilteritinib (Xospata) övervägas. Detta gäller främst de patienter där konsolidering med allo-hSCT planeras. Gilteritinib ges per oralt en gång dagligen i standarddos 120 mg x 1. Behandlingen ges så länge god effekt med acceptabel toxicitet och fram till ev allo-hSCT. Vanligaste biverkningar är cytopeni, men även differentieringssyndrom (initialt) och förlängd QTc-tid förekommer. Mer utförligt om biverkningar, risk för läkemedelsinteraktioner, ex med CYP3A-hämmare, samt möjligheten att dosöka vid uteblivet 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 sjukvårdsregional 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 [92], FA-Ida [93] och FAV-Ida, se avsnitt 12.2.3 Sviktbehandlingar. För patienter med högriskgenetik, främst

REMISSVERSION

komplex och/eller monosomal karyotyp, del(5q), monosomi 7 eller *TP53*-mutation, kan byte till en hypometylerande behandling övervägas.

12.3.7 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, främst. 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 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, cytarabin).

12.4 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).
- Komorbiditet som innebär ökad risk för behandlingsrelaterad mortalitet. Detta gäller speciellt vid klart nedsatt hjärt-, lung-, njur- eller leverfunktion.
- Sekundär AML hos äldre patient utan möjlighet till konsolidering med allo-hSCT har mycket små chanser till bot ens med intensiv kombinationskemoterapi.
- Funktionsstatus 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 75-80 år med *de novo*-AML och icke-högriskgenetik som har gott funktionsstatus och ingen svår samsjuklighet bör erbjudas induktionsbehandling. Hos äldre med lågproliferativ AML finns dock ofta skäl att avvakta cytogenetiksvar före behandlings-

REMISSVERSION

beslutet. Hypometylerande behandling med azacitidin med eller utan venetoklax är ett alternativ för äldre patienter med högriskgenetik, väsentlig samsjuklighet eller sekundär AML, se även bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

Hos äldre som efter induktionsbehandling uppnått CR bör antalet konsolideringar anpassas med hänsyn till samsjuklighet, funktionsstatus och toxicitet efter tidigare kurer. Maximalt två 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 13

Akut promyelocytleukemi (APL)

Rekommendation

Samtliga patienter med konstaterad t(15;17)(q24;q21)/*PML*::*RARA* bör erbjudas remissionssyftande behandling. Hög ålder är ingen kontraindikation då behandlingsalternativ med rimlig toxicitet finns tillgängliga. (+++)

13.1 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 x 10^9/L; TPK >40 x 10^9/L
- Intermediär risk: LPK ≤10 x 10^9/L; TPK <40 x 10^9/L
- Hög risk: LPK >10 x 10^9/L 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 15.5.

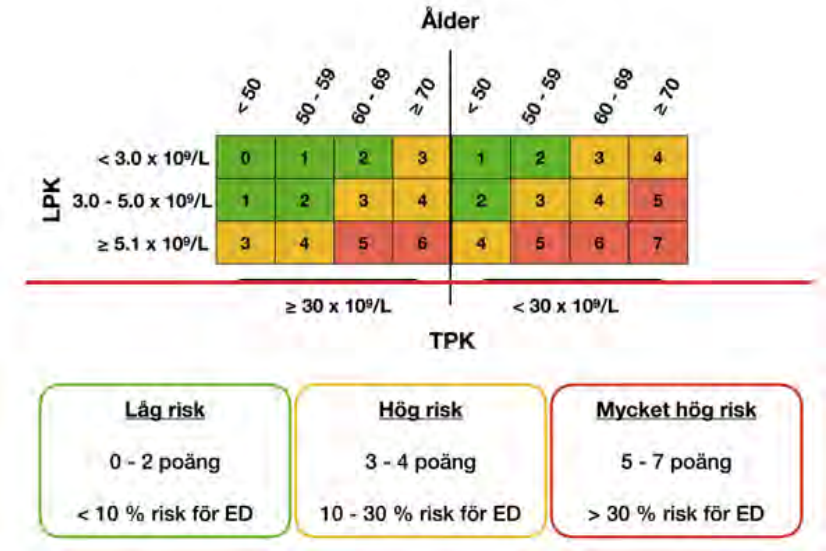
13.2 Hög tidig dödlighet vid APL

På grund av den initialt höga mortaliteten i framför allt blödningar ska patienten handläggas som ett akut medicinskt tillstånd 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) 11 % för patienter under 60 år (7 % under 40 år) respektive 30 % för patienter över 60 år. PETHEMA-gruppen visade, 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 [94]. Detta illustrerar vikten av tidigt insatta åtgärder för att normalisera koagulopatin, framför allt genom trombocyttransfusioner och fibrinogenkoncentrat alternativt

REMISSVERSION

plasma, samtidigt som en APL-specifik behandling startas (++). Patienter med leukocytos löper högst risk för komplikationer, främst p.g.a. koagulopati.

För att värdera risken för tidig död vid APL, har vi tagit fram ett risk score baserat på svenska registerdata 1997-2020 vilket sedan är validerat i en portugisisk APL-kohort från 2005-2019 [95]. Detta score bygger på LPK- och TPK-värden samt patientens ålder och delar in patienterna i en låg-risk, en hög risk och en mycket hög riskgrupp vilket representerar en risk för tidig död på <10 %, 10-30 % respektive >30 %. För att beräkna detta score kan nedanstående figur användas, alternativt en kalkylator på följande länk apl-early-death.shinyapps.io/risk-score. OBSERVERA att alla APL patienter skall behandlas som ”medical emergency” enligt avsnitt 13.3 nedan (Akut omhändertagande vid misstanke om APL) oavsett riskgrupp i detta score. Man kan dock använda detta score som en vägledning för att identifiera patienter med extra hög risk för tidig död där en mer intensiv övervakning och extra aggressiva förebyggande åtgärder kan vara indicerade.



13.3 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 25.1 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 x 10^9/L ska, förutom ATRA (Vesanoid), omedelbart starta hydroxyurea (HU), se avsnitt 13.5.1 och avsnitt 13.6.4.
- Tidiga insatser för att normalisera koagulopati kan vara livräddande. Behandling med fibrinogenkoncentrat (tex Riastap 2 g iv) skall ges med målvärde för fibrinogen >1,5 g/L (+++). Behandling med färskfrusen plasma föreslås med målvärde PK-INR <1,5. Koagulationsbehandling ska pågå tills alla tecken på koagulopati försvunnit.
- Vid koagulopati kontrolleras blodstatus och koagulationsstatus (PK, APTT, fibrinogen TPK och LPK 4 gånger varje dygn.

REMISSVERSION

- TPK får under induktionsbehandlingsfasen aldrig ligga <30 x 10^9/L vilket säkrast uppnås via ett målvärde på >50 x 10^9/L 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 i.v. 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 13.6.

13.4 Behandlingsval – bakgrund

Rekommendation

Vi rekommenderar arseniktrioxid (ATO) i kombination med ATRA som första linjens behandling vid APL av låg- och intermediärrisktyp (LPK ≤10 x 10^9/L). Vid högrisk-APL (LPK >10 x 10^9/L) 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 [96]. 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 [96]. Även event-free survival och totalöverlevnad har visat sig vara bättre med ATRA + ATO [97].

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 [98]. 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 äldre svenska vårdprogram.

Till skillnad från den paneuropeiska studien, som endast inkluderade låg- och intermediärrisk-APL, omfattade MRC-studien även högriskpatienter (LPK >10 x 10^9/L). Högriskpatienter 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 II-studie [99].

REMISSVERSION

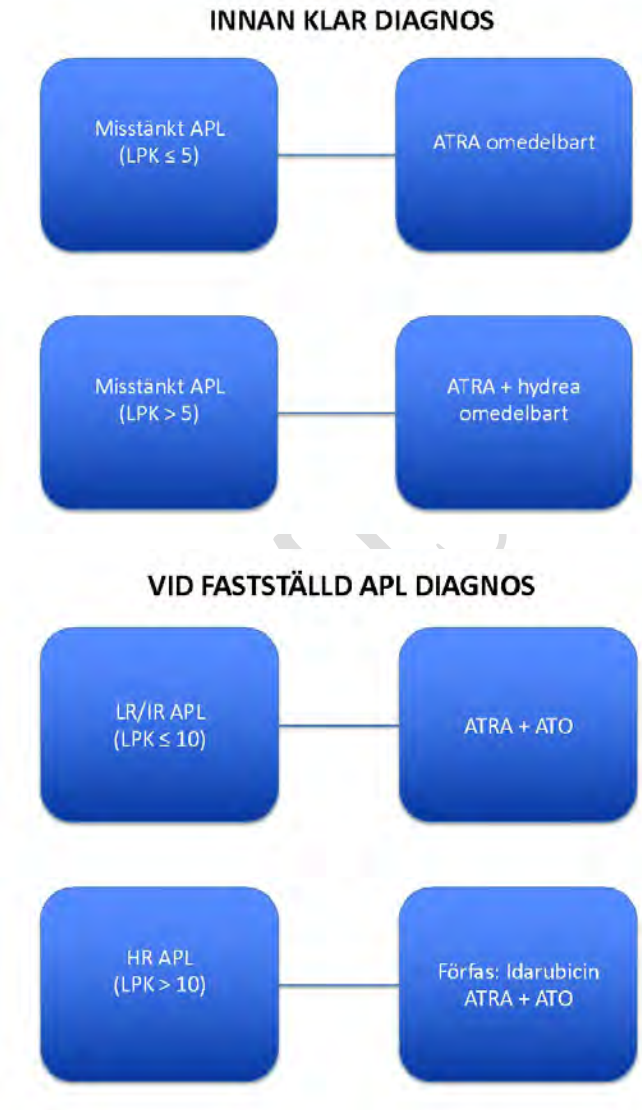
Den toxicitet man sett med ATO vid primärbehandling har dominerats av QTc-tidsförlängning och leverpåverkan. Kombinationen ATO + ATRA innebär också ökad risk för leukocytos och differentieringssyndrom. Vissa frågetecken kvarstår kring ATO-behandling av äldre och sköra patienter där det ännu finns relativt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

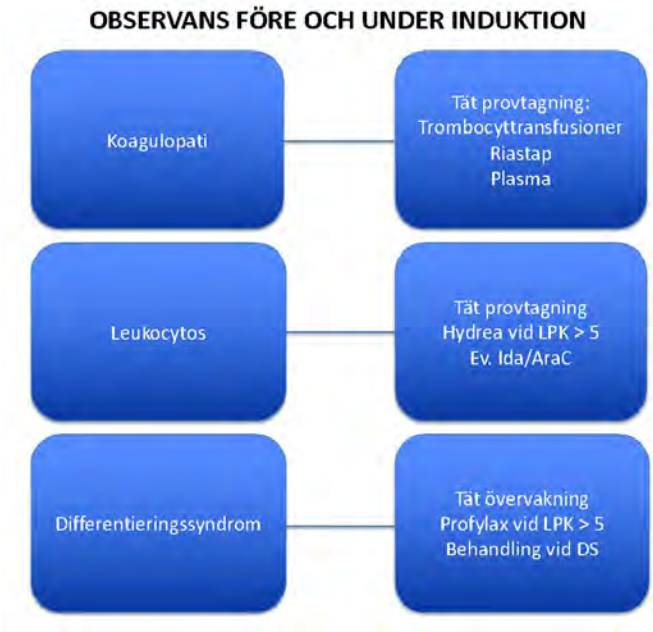
CNS-profylax rekommenderas till de patienter som haft en CNS-blödning i samband med diagnos eller induktionsbehandling då risken för CNS-recidiv är ökat för dessa patienter [100]. Intratekala trippel injektioner (ITT) ges efter uppnådd CR.

13.5 Rekommenderade behandlingsregimer vid APL

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

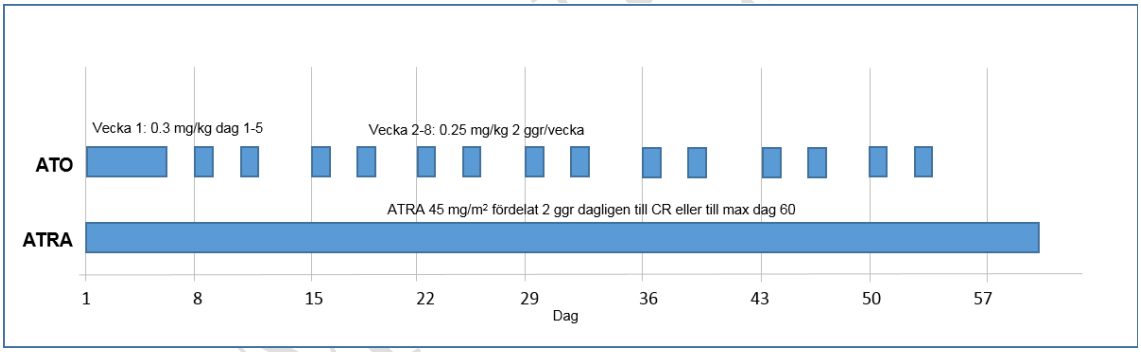
Figur 9. Sammanfattande rekommendation för initial behandling vid misstänkt APL





13.5.1 Induktions- och konsolideringsbehandling vid APL, ATRA + ATO

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



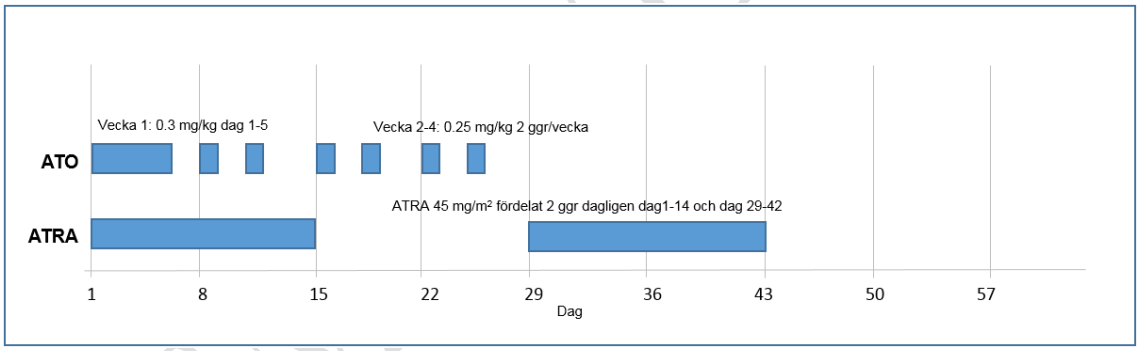
Induktion (8 veckor + ev. förbehandling)	
Dag 1 – uppnådd CR (max dag 60):	ATRA 45 mg/m^2 peroralt delat på 2 doser dagligen (avrunda dos uppåt till jämnt 10 mg)
Dag 1–5:	ATO 0,30 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim)
Dag 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50 och 53:	ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim); d.v.s. 2 ggr/vecka under 7 veckor
Vid låg- och intermediärrisk och LPK 5-10 x 10^9/L vid behandlingsstart eller stigande till >5 x 10^9/L under induktionsbehandlingen	Hydrea enligt 13.6.4 (”Leukocytos vid ATO + ATRA”)

REMISSVERSION

Vid högrisk-APL (LPK >10 x 10^9/L): **4 dagars förbehandling före 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 13.6.4 (”Leukocytos vid ATO+ATRA”)
Förbehandlingens dag 1 + 3	Idarubicin 12 mg/m^2 i.v. 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 att 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 induktionsbehandlingen, se även avsnitt 13.6.2 Differentieringssyndrom.

Figur 11. Konsolidering 1–3 vid APL



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.)

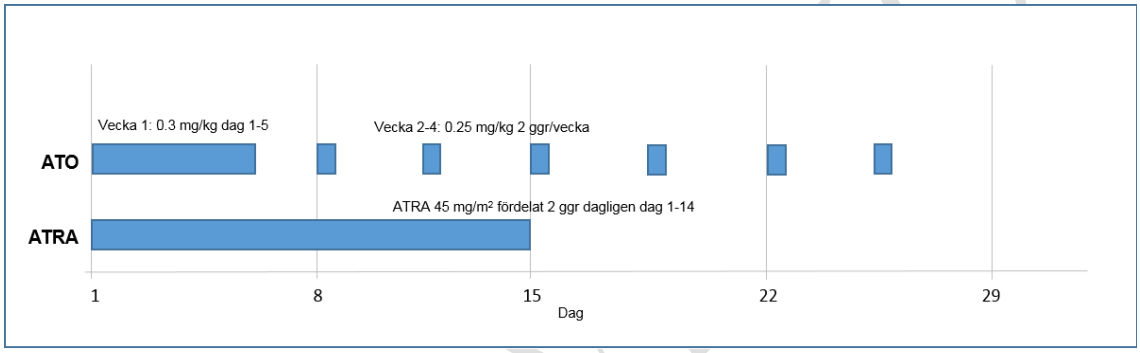
REMISSVERSION

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.

För utvalda patienter, vilka har haft CNS blödning i samband med diagnos eller induktionbehandling rekommenderas CNS-profylax i form av intratekala injektioner ITT = 12 mg metotrexate, 30 mg cytarabin och 10 mg prednisolonsuccinat intratekalt). Dessa ska ges EFTER uppnådd CR i form av 5 intratekala trippelinjektioner (ITT) förslagsvis dag 1 och dag 22 i konsolidering nr 1 och nr 2 och dag 1 i konsolidering nr 3.

Dag 1 i konsolidering 1, 2 och 3 ITT*
Dag 22 i konsolisering 1 och 2 ITT*

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-qPCR för *PML::RARA*.

13.6 Understödjande vård vid APL

13.6.1 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 koagulationsstatus (PK, APTT, fibrinogen och TPK) kontrolleras 4 gånger varje dygn.

REMISS-VERSION

Information om åtgärder för att förebygga och behandla koagulopati, speciellt blödningar, finns i avsnitt 13.3 Akut omhändertagande vid misstanke om APL. Fibrinogenkoncentration i blod hos vuxen patient beräknas stiga med 0,3-0,5 g/L per gram givet fibrinogenkoncentrat (Riastap, Fibryga). Det är ofta rimligt att ge 2 g fibrinogenkoncentrat åt gången och följa prover tätt då fibrinogen konsumeras fort vid APL.

13.6.2 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 [101]. Det är viktigt att tidigt uppmärksamma DS. Typiska symtom och fynd är dyspné, lunginfiltrat, feber, snabb viktuppgång, pleura- eller perikardvätska, hypotension och/eller njursvikt. Patienter med 4 eller fler symtom/fynd enligt ovan bedöms ha svår DS, 2–3 symtom/fynd bedöms som måttlig DS. Ett enda symtom/fynd 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 [101]. 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 symtomen/fynden gått i regress och alltid i minst 3 dagar. Nedtrappning sker försiktigt. Om patienten har svår DS bör ATO och ATRA tillfälligt sättas ut. 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.

13.6.3 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 [102, 103]. Ett observandum är att ATRA kan interagera med CYP3A-hämmare med ökad effekt av ATRA, vilket kan innebära ökad risk för pseudotumor cerebri.

13.6.4 Leukocytos vid ATRA + ATO

Stigande LPK under induktion kan förväntas hos cirka 50 % av de patienter som behandlas med ATRA + ATO utan tillägg av cytostatika. LPK bör inledningsvis följas i samband med kontroller för koagulopati (dvs 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 öka hydroxyurea-dosen (t.ex. 1000 mg x 6). Om LPK stiger till >30 x 10^9/L trots hydroxyureabehandling kan enstaka dos(er) av cytarabin (1000 mg/m^2 i.v. på 2 timmar) eller idarubicin (12 mg/m^2) övervägas. Vid problem konsultera regional AML-ansvarig eller medlemmar i svenska AML-gruppens arbetsgrupp för APL (Vladimir Lazarevic, Lovisa Wennström, Sören Lehmann).

REMISSVERSION

13.6.5 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.

När bilirubin, transaminaser och/eller ALP sjunkit 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.

13.6.6 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, QTc-förlängning eller levertoxicitet enligt ovan. ATO seponeras definitivt i händelse av allvarliga arytmier eller allvarlig neurologisk toxicitet.

13.6.7 QTc-tidsförlängning vid behandling med ATO

Rekommendationer

- 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 QTc bör diskuteras med kardiolog inför start av ATO. Kongenitalt långt QTc-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 könen 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 QTc-tiden är vanligt vid behandling med ATO. I MRC-studien där ATO + ATRA gavs till patienter med låg- och intermediärrisk-APL drabbades 16 % av förlängd QTc, men det förekom ingen ökad arytmifrekvens [86]. I en annan studie med ATO där fler äldre patienter inkluderades, varav 30 % hade kardiell samsjuklighet, drabbades 62 % av förlängd QTc, och 28 % fick så lång QTc (>500 msek) att ATO tillfälligt fick seponeras [104]. 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 patientgruppen. 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

REMISSVERSION

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 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 QTc-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.

13.6.8 Infektionsprofylax

Djup långvarig neutropeni är ett mindre problem vid APL-behandling jämfört med vid övrig AML-behandling och därför föreligger inte samma behov av infektionsprofylax. Patienter med cortison p.g.a. DS eller DS-profylax kan behöva profylax mot svampinfektion. Flukonazol är ett mindre lämpligt preparat då det inhiberar CYP3A4 och CYP2C9 och därmed påverkar metaboliseringen av ATRA med ökad risk för pseudotumor cerebri [105, 106]. Flukonazol ger även QTc-tidsförlängning vilket kan försvåra ATO-behandling. Isavukonazol ter sig som ett lämpligare val av svampprofylax i denna situation.

13.7 Remissionsbedöming och monitorering av MRD vid APL

13.7.1 Komplett remission

Remission vid APL bedöms som vid övrig AML utifrån morfologiska kriterier. CR uppnås vanligen mellan dag 30 och 60 efter insatt ATRA-behandling. En första benmärgsundersökning görs efter 4 veckors behandling (dag 28). Om CR då inte uppnåtts, rekommenderar vi veckovisa benmärgsundersökningar tills CR är uppnådd. Om CR inte har uppnåtts efter dag 60 rekommenderas kontakt med nationellt eller regionalt APL/AML-ansvarig

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

13.7.2 MRD-monitorering

Först efter avslutad konsolideringsbehandling ska RT-PCR-evaluering utföras och dokumenteras (+++). 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 med tanke på den låga risken för recidiv.

Högriskpatienter (initialt LPK >10 x 10^9/L) som efter konsolidering är RT-PCR-negativa ska efter avslutad behandling monitoreras med RT-qPCR på benmärg var 3:e månad i 1 år och därefter var 6:e månad i ytterligare 2 år (++).

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

REMISSVERSION

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

13.8 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 + cytostatika-armarna 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 recidivbehandlingen bytas enligt principen att ett ATO-baserat protokoll som första linjens behandling ska följas av ett ATRA + cytostatikaprotokoll vid recidiv och vice versa. De två recidiven i den paneuropeiska studiens ATO-arm har båda framgångsrikt fått behandling enligt AIDA-protokollet.

13.8.1 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.

Hos patienter med APL-relaps ska man i en andra remission eftersträva antingen auto- eller allo-hSCT beroende på patientens MRD-status vid uppnådd andra remission, se avsnitt 13.8.3.

13.8.2 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, max 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

13.8.3 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-hSCT (+). En ytterligare konsolidering ges enligt nedan följt av allo-hSCT:

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-hSCT (++). 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-hSCT.

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

För patienter med hög ålder eller annan kontraindikation för hSCT 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 % [107].

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN)

REMISSVERSION

Sammanfattning BPDCN

- BPDCN kännetecknas vanligen av hudförändring(ar) med eller utan ett blastiskt benmärgsengagemang
- Kliniken är indolent men prognosen dålig med korta remissioner och frekventa återfall
- Prospektiva randomiserade studier saknas men retrospektiva genomgångar antyder en bättre effekt av lymfatiska än myeloiska cytostatikaregimer, t.ex. hyper-CVAD med alternerande MTX/HIDAC
- Allo-hSCT i CR 1 rekommenderas i de fall målet med behandlingen är bot.

Blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN) är en hematologisk malignitet som tidigare beskrivits under termen agranulär CD4+ NK-cells leukemi [108]. Efter att ytterligare kunskap om sjukdomen tillkommit myntades namnet BPDCN av WHO 2008, och sjukdomen klassificerades då under ”acute myeloid leukemia and related neoplasm” för att i den senaste uppdateringen 2016 utgöra en egen kategori [32, 33].

BPDCN har sitt ursprung bland prekursorer till plasmacytoida dendritceller. Mutationer inom s.k. epigenetiska modifierare och spliceosome-gener är vanligt förekommande liksom komplex karyotyp med 5q-avvikelser [109]. I 10-20 % av fallen finns samtidiga andra hematologiska maligniteter, oftast MDS, AML, KML eller KMML [110, 111]. Medianåldern för insjuknande i BPDCN är 60-70 år men sjukdomen förekommer i alla åldrar, även hos barn. Sjukdomen är 2-3 gånger vanligare hos män [112].

Den vanligaste kliniska presentationen är ett hudutslag [111]. Hudförändringarna kan vara antingen solitära eller multipla och variera i storlek, karaktär och färg [111]. En mer leukemilik presentation med perifera blaster förekommer också och hos dessa patienter har ungefär 80% ett hudutslag och hälften splenomegali, hepatomegali och lymfkörtelförstoring [113]. CNS-engagemang är relativt vanligt och vid diagnos bör utredning av CNS med MRT samt LP inkluderande flödescytometri övervägas även hos symptomfria då ockulta engagemang förekommer [114]. Engagemang av övriga lokaler är mer sällsynt [113].

Även om kliniken initialt kan förefalla indolent är BPDCN en mycket allvarlig form av blodcancer (medianöverlevnad 12-16 månader) [113]. Om sjukdomen är lokaliserad till huden kan lokal strålbehandling initialt ge effekt, men det kan endast rekommenderas till patienter som ej är lämpade för induktionskemoterapi, detta p.g.a. den höga risken för systemiska recidiv [112]. Baserat på retrospektiva studier förefaller ALL-liknande behandlingsprotokoll såsom hyper-CVAD vara mer effektiva än AML-protokoll [112]. De flesta patienter responderar men durationen är kortvarig om patienten inte transplanteras [112]. Behandlingar med

CNS-penetrerande cellgifter och/eller intratekala behandlingar är viktiga för att förebygga CNS-recidiv [114].

Tagraxofusp är ett CD123 (IL-3 receptor subunit alpha)-inriktat cytotoxin där IL-3 fusionerats med ett trunkerat difteritoxin [115]. Läkemedlet är godkänt både av FDA och av EMA på indikationen BPDCN men kostnaden är mycket hög. Mot bakgrund av kostnad, goda alternativa behandlingar upfront och endast kortvariga responser vid återfall, kan inte läkemedlet rekommenderas i nuläget. På senare tid har intresse riktats mot behandling med 5-azacitidin i kombination med venetoklax och fas 1-studier pågår, också i kombination med tagraxofusp [116]. Detta alternativ (azacitiin+venetoklax) förefaller särskilt attraktivt hos äldre patienter med komorbiditet. Mer begränsad effekt i CNS kan dock utgöra en potentiell nackdel varför man i sådana fall kan överväga intratecal CMS-profylax. [117].

Om komplett remission nås bör om möjligt skyndsam allo-hSCT göras då retrospektiva sammanställningar har visat att sådan regim ger en relativt god chans till långtidsöverlevnad, i synnerhet om den utförs i CR1 [118]. Även auto-SCT kan vara ett alternativ om lämplig donator saknas [119].

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Handläggning av några speciella kliniska situationer

15.1 CNS-leukemi

CNS-leukemi förekommer i endast i cirka 1 % av alla fall med nyupptäckt AML [120]. 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 (≥3g/m^2) kombinerat med intratekalt metotrexat och/eller cytarabin [121, 122]. 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 sjukvårdsregional eller lokal AML-expertis [123].

15.2 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 [48]. Misstanken om myelosarkom väcks som regel på basen av symptom från ett drabbat organ, alternativt att man accidentellt upptäcker en lesion i samband med radiologi av annat skäl. FDG-PET/CT förefaller vara den bästa avbildningsmodaliteten för att bedöma förekomst av myelosarkom, möjligen med undantag för myelosarkom i hjärnan, där magnetresonanstomografi sannolikt är ett lämpligare förstahandsval [124-126].

Utredningen av ett påvisat myelosarkom bör, utöver sedvanlig AML-utredning, innefatta histologisk och immunfenotypisk undersökning av biopserad myelosarkom-vävnad. Utredningen bör även kompletteras med molekylärgenetiska analyser där så är möjligt; NGS och *FLT3*-analys av DNA extraherat från myelomsarkomvävnad rekommenderas. Cytogenetisk analys kan också utföras, förutsatt att provets kvalitet är i enlighet med laboratoriets interna protokoll. Men tanke på de tekniska svårigheter gällande genetiska analyser på biopsiserad vävnad bör man kontakta respektive laboratorium för samordning av provtagning och genetisk analys. Notera att ett normalt resultat inte utesluter närvaro av genetiska avvikelser hos patienten eftersom biopserat material inte alltid är representativt.

Flertalet patienter med isolerat myelosarkom utvecklar så småningom påvisbart märgengagemang. Behandlingen bör därför inledas med en generell AML-cytostatikabehandling

REMISSVERSION

och senare i regel kompletteras med lokal strålbehandling [48]. Lämplig tidpunkt för eventuell strålbehandling i förhållande till cytostatikabehandling bör bestämmas i samråd med strålkunnig onkolog.

Prognosen vid myelosarkom har tidigare ansetts vara dålig, men med cytostatikabehandling kan minst lika goda resultat uppnås som för intramedulllär AML [127]. Preliminära data talar för att allo-hSCT är indicerad, åtminstone hos patienter som utvecklat generaliserad sjukdom och inte har lågriskgenetik [128].

15.3 Hyperleukocytos

Rekommendationer

- Leukaferes kan övervägas vid leukostassymtom, men inte enbart för att LPK är mycket högt + [129]. Observera dock att vid APL innebär leukaferes risk för aktivering av koagulationssystemet [130].
- Induktionsbehandling bör startas snarast möjligt [131]. 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 [132]. Inte minst har dessa patienter hög risk för intrakraniella blödningar och lungsymtom med ARDS-liknande bild [133]. I en studie av 375 patienter fann man att risken för död under induktionsbehandlingen är ökad redan vid en LPK-nivå >30 x 10^9/L. De patienter som uppnådde remission hade normal återfallsrisk och överlevnad [129].

Dessa patienter bör övervakas särskilt noga. En högre gräns för profylaktisk trombocyt-transfusion bör tillämpas, liksom en lägre sådan för erytrocyttransfusioner (pga. hyperviskositet). Vid disseminerad intravasal kogulation ges plasma och vid behov fibrinogenkoncentrat. Angående tumörlyssyndrom, se nästa avsnitt 15.4 Tumörlyssyndrom (TLS).

15.4 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. (+++)

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. [134]

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering före och under induktionsbehandlingen jämte allopurinol som ska påbörjas dagen före cytostatikabehandlingens start [135]. Patienter med

REMISSVERSION

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 [136]. 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 [137, 138]. Rekommendationen från två olika expertgrupper är att ge rasburikas en dag och endast upprepa om det är kliniskt nödvändigt [135, 139].

15.5 AML som debuterar under graviditet

Rekommendation

- 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 [140, 141]. 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 [141, 142]. 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 16

Allo-hSCT vid AML

16.1 Inledning

Inför en allo-hSCT ges patienten en kombination av cytostatika och immunsuppression (konditionering) som kan vara myeloablativ (MAC) eller reducerad (RIC). Det potentiellt kurativa resultatet av en allo-hSCT 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-hSCT 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 och som leder till kroniska, ibland invalidiserande symtom från många organ med åtföljande nedsatt livskvalitet.

Det vetenskapliga underlaget är starkt för att allo-hSCT förbättrar överlevnaden vid högrisk-AML men svagare vid intermediär risk. Det är inte heller visat i någon randomiserad studie att allo-hSCT med reducerad konditionering är bättre än konventionell cytostatikabehandling. 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 benmärgstransplantationsregistret.

16.2 Donator

Konklusion

Trots att moderna prospektiva studier fortfarande saknas innebär resultaten från de refererade studierna att allo-hSCT 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 mer osäkert huruvida prognosen förbättras för äldre patienter som genomgår allo-hSCT med reducerad konditionering.

Tidiga studier visade att allo-hSCT med MAC minskar risken för återfall av AML om donatorn är ett syskon [143-145]. Rapporten från en fjärde studie innehöll även en metaanalys i vilken man kunde visa att återfallsrisken minskade signifikant från 59 % (enbart cytostatika) till 36 % (allo-hSCT) [146]. Långtidsöverlevnaden befanns vara 12 % bättre i allo-hSCT-gruppen. Man noterade dessutom dels högre NRM efter allo-hSCT (21 %) jämfört med cytostatikabehandling (4 %), dels att prognosen för patienter över 40 år inte förbättrades av allo-hSCT med MAC. Två ytterligare fynd var att den relativa ökningen av leukemifri överlevnad var störst i gruppen med högrisk-AML, och att patienter med lågrisk-AML inte drog nytta av allo-hSCT. Senare studier har bekräftat dessa fynd och allo-hSCT 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 ett HLA-identiskt syskon. En haplo-identisk donator gav något sämre resultat i den studien [147].

REMISSVERSION

16.3 Benmärg eller perifera blodstamceller

Sedan introduktionen av blodstamceller (PBSC) som stamcellskälla vid allo-hSCT har andelen transplantationer med stamceller skördade från benmärg minskat. Flera randomiserade studier har jämfört och utvärderat effekterna av denna utveckling [148]. 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-hSCT med blodstamceller [149].

16.4 Myeloablativ eller reducerad konditionering

Reducerad konditionering (RIC) före allo-hSCT introducerades i slutet av 90-talet som ett sätt att hos äldre patienter utnyttja GvL-effekten utan svår akut toxicitet [150]. De lovande tidiga resultaten har inneburit att RIC nu används vid var tredje allo-hSCT 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 [151]. Resultat från retrospektiva studier tyder på att RIC har en plats vid behandlingen av äldre AML-patienter, speciellt om samsjuklighet föreligger [152, 153]. RIC-konceptets utbredda användning problematiseras av resultaten från den första (och enda) randomiserade studien av RIC kontra MAC påvisade en signifikant förbättring av leukemifri överlevnad efter MAC även för dem över 55 år [154]. Patienter med högrisk-AML hade särskild fördel av MAC. Resultaten från den internationella Sverigebaserade studien där RIC prospektivt jämfördes med cytostatikabehandling hos äldre patienter med AML CR1 förväntas bli publicerad under 2022.

16.5 HLA-typning och donatorsökning

Rekommendation

I de fall där allo-hSCT 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.

Patienter med nyupptäckt AML där konsolidering med allo-hSCT är en tänkbar möjlighet bör HLA-typas redan vid diagnos. Det är viktigt att allo-hSCT diskuteras tidigt i sjukdomsförloppet, lämpligen så snart patientens bakgrund och sjukdomsrelaterade riskfaktorer är kända. Datum för HLA-typning av släkting respektive start av MUD-sökning ska dokumenteras.

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

REMISSVERSION

16.6 Indikationer för allo-hSCT

16.6.1 Allo-hSCT i första remission

Faktorer av särskild vikt för beslut om allo-hSCT

- Ålder. Högre ålder ökar risken för NRM efter allo-hSCT. Faktorn ålder *per se* är dock inte lika viktig som samsjuklighet och funktionsnivå.
- Förekomst av andra sjukdomar eller nedsatt organfunktion. Ett samsjuklighetsscore, t.ex. HCT-CI (”Sorror score”), kan ge uppfattning om den risk som patienten löper efter en allo-hSCT och bör användas i beslutsprocessen [51]. Behandlingsrelaterad död ökar vid hög komorbiditet, särskilt i kombination med sänkt funktionsstatus. Möjligen spelar HCT-CI mindre roll vid RIC [155]. HCT-CI är enkelt att beräkna (http://www.hctci.org/), journalföra och registrera i AML-registret.
- EBMT-score (”Gratwohl score”) score är ettmannat hjälpmedel för att få en ungefärlig uppfattning om förväntad behandlingsrelaterad död efter allo-hSCT (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. [156].

Vid beslut om allo-hSCT i CR1 finns två grundläggande frågor: Hur stark är indikationen för allo-hSCT? 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-hSCT, inklusive patientens eget önskemål och villighet till risktagande.

Leukemirelaterade (avsnitt 9.1, 9.2 och 9.3) och responsrelaterade riskfaktorer (avsnitt 9.4) definierar de principiella indikationerna för allo-hSCT i CR1. Vi utgår från ett grundläggande antagande: ju större risk för återfall efter cytostatikabehandling, desto starkare indikation för allo-hSCT. Nedan följer en mer detaljerad beskrivning av den samlade bedömningen av genetisk riskklassificering och resultat av MRD-analys.

16.6.2 AML med lågriskgenetik (gäller ej APL)

Rekommendationer

Muterad *NPM1*

MRD bör vägas in i bedömningen avseende transplantation hos patienter med mutation i NPM1. Patienter med NPM1-mutation och FLT3-ITDlow hanteras på samma sätt som är NPM1-positiva utan samtidig FLT3-ITD-mutation.

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 (++)

REMISSVERSION

- ≥0,1 % muterat *NPM1* DNA i benmärg (analyserat med qPCR) eller ≥0,05 % muterat *NPM1* VAF (analyserat med digital-PCR) (om analysen är gjord på DNA-nivå) (+)

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-hSCT genom att undersöka syskon och/eller göra en donatorsökning. Snar allo-hSCT kan då genomföras om indicerat redan efter kur 3 eller vid molekylärt återfall (se avsnitt 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi).

Hos patienter som har AML med lågriskgenetik finns goda chanser att uppnå långvarig remission med enbart cytostatikabehandling och de ska i normalfallet inte transplanteras. Förekomst av MRD (beroende av nivå enligt ovan) efter kur 2 hos dessa patienter ökar återfallsrisken till ungefär samma nivå som för patienter i intermediärriskgruppen, och hos dessa bör därför allo-hSCT i CR1 övervägas. MRD-analys bör i sådana fall göras på nytt redan efter kur 3. Om det då föreligger kvarstående höggradig MRD är detta en varningsflagga. Varje patient måste bedömas individuellt och diskuteras med transplantationsansvarig läkare och regional AML-expertis för beslut om strategi avseende snar allo-hSCT eller fortsatt monitorering (se avsnitt 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi).

16.6.3 AML med intermediärriskgenetik

Rekommendationer

- Intermediärriskpatienter med AML utan *NPM1*-mutation bör i normalfallet genomgå allo-hSCT oavsett MRD-svar. Detsamma gäller patienter med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD^{high}-positiv AML (+)
- Om man överväger att avstå från allo-hSCT i CR1 kan två oberoende MRD-analysmetoder vara av värde för att identifiera patienter med lägre risk för återfall (+)

Patienter med intermediärriskgenetik utan *NPM1*-mutation följs i normalfallet med flödescytometrisk MRD-analys. Dessa patienter har en betydande återfallsrisk även utan påvisbar MRD [54] och vår rekommendation är att dessa patienter i normalfallet bör genomgå allo-hSCT. Ett flertal studier har dock visat att det i denna med flödescytometri undersökta MRD-negativa grupp finns patienter med lägre recidivrisk [79, 80]. Dessa patienter kan identifieras genom samtidig MRD-negativitet analyserad med NGS-baserad MRD-metod (beskrivet i kapitel 10 MRD – measurable residual disease). Särskilt i fall där TRM bedöms betydande kan detta vara till hjälp för att bedöma nytta mot risk av ev. allo-hSCT i CR1. I dessa fall rekommenderas kontakt med transplantationsansvarig läkare och regional AML-/MRD- expertis för att undersöka möjligheterna till att bekräfta MRD-negativitet med molekylärgenetisk metod. Ett slutgiltigt beslut om att avstå transplantation bör dock fattas först sedan MRD-negativitet har bekräftats

REMISSVERSION

även efter avslutad cytostatikabehandling. Om MRD då i stället är positiv på en signifikant nivå finns en klar indikation för transplantation.

Hos patienter med AML med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD-mutation är transplantationsindikationen baserad dels på *FLT3*-ITD-AR vid diagnos, dels på MRD-svar. Grundregeln är att patienter med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD^{high}, vilka tillhör intermediärriskgruppen, bör transplanteras oavsett MRD-svar. För patienter med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD^{low}, vilka tillhör lågriskgruppen, är indikation för allo-hSCT i CR1 kontroversiell i litteraturen. Vi förväntar oss inte att resultat från prospektiva randomiserade studier kommer att ge oss svar på frågan om allo-hSCT, auto-hSCT eller enbart monitorering av MRD är att föredra. Man bör i första hand avstå allo-hSCT hos patienter med *NPM1*-mutation och *FLT3*-ITD^{low} som har uppfyllt behandlingsmålen ovan efter två kurer. Hänsyn bör tas till nivå av *FLT3*-ITD-AR, patientens egen inställning och övriga faktorer av vikt för transplantationsbeslut. Tveksamma fall bör diskuteras med transplantationsansvarig läkare i samråd med lokal/regional AML-expertis och i vissa fall kan alternativ MRD-metod vara av värde för kompletterande information [79].

Om en patient av någon anledning inte transplanteras i CR1 (men kan bli aktuell för allo-hSCT vid uppseglande eller overt recidiv) rekommenderas uppföljning med upprepade MRD-analyser, se avsnitt 10.4 Monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi.

16.6.4 AML vid högriskgenetik

Rekommendationer

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

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

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

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

16.6.5 Allo-hSCT 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-hSCT innebära en chans till långtidsöverlevnad.

Vid AML med lågriskgenetik är resultaten av allo-hSCT i CR2 relativt goda [157], och även vid intermediär- eller högrisk-AML blir minst 20 % patienterna långtidsöverlevande. Indikationen för allo-hSCT för patienter i CR2 är alltså stark, men hög ålder eller andra sjukdomar kan utgöra kontraindikationer. Se även kapitel 20_Behandling av återfall.

REMISSVERSION

16.6.6 Allo-hSCT vid refraktär AML (tidigare ej allogentransplanterade)

Rekommendation
Hos tidigare icke-allogentransplanterade patienter med refraktär sjukdom bör man i samråd med sitt allo-hSCT-centrum överväga snar allo-hSCT 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 [158].

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

På senare år har en rad retrospektiva studier publicerats med vars hjälp man kan urskilja grupper av patienter med refraktär sjukdom där allo-hSCT har kurativ potential, även med reducerad konditionering [159, 160]. 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) [161]. 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 [158]. Därutöver är tidsfaktorn viktig. HLA-typning och donatorsökning bör därför påbörjas senast efter den första induktionskuren. Haplo-transplantation erbjuder här en möjlighet att snabbt kunna identifiera en donator för allo-hSCT.

16.7 Underhållsbehandling med sorafenib vid *FLT3*-ITD+ AML post-allo hSCT

Rekommendation

Underhållsbehandling med sorafenib, med start dag 30-100, bör ges till patienter med FLT3-ITD positiv AML som genomgått allo-hSCT.

Enligt två randomiserade studier [162, 163]ses en signifikant förbättrad relapsfri överlevnad och total överlevnad, med en tydligt positiv trend även i subgrupper stratifierade på MRD-status respektive *FLT3*-ITD AR allel ratio. Sorafenib-behandling minskade framför allt risken för tidigt återfall markant. Underhåll med sorafenib har nyligen rekommenderats av EMBT enligt följande [164].

REMISSVERSION

Behandlingsrekommendation

- Start snarast möjligt dag 30-100
  - Startkriterier: aGVHD 0-1, ECOG 0-1, ingen okontrollerad infektion/svårt akut tillstånd, leverenzymer < 2x övre normalvärdesgränsen, glomerulär filtration >30 ml/min, full oral nutrition, Hb >100 g/L

- Rekommenderad måldos är sorafenib 400 mg x2 men många patienter kommer inte att tolerera denna dos pga biverkningar
  - Titrera upp dosen, utifrån tolerans enl följande schema:
    - v1-2: 200 + 200 mg, v3-4: 200 + 400 mg, v5-: 400 + 400 mg
    - Vid biverkningar ges lägsta vältolerabla dos
  - OBS: Bör tas med mat **med lågt fettinnehåll alternativt på fastande mage**
  - Få signifikanta interaktioner, CYP3A-inducerare minskar AUC, CYP3A-hämmare ger dock ingen tydlig ökad koncentration

- Behandlingslängd 12-(24) månader
  - I de randomiserade studierna var planerad behandlingsduration 6 till 24 månader, men medianexponeringen var 4,5 respektive 8 månader. Största vinsten är en betydligt minskad risk för tidig relaps varvid behandling längre än 6 månader post allo får vägas mot tolerans och riskfaktorer för återfall.

- Vanliga biverkningar
  - I de två randomiserade studierna var hudbiverkningar vanligare i sorafenib-armen. GI-biverkningar skiljde sig inte signifikant från placebo.
  - Beskrivna biverkningar att vara observant på
    - GI
    - Hud (hand-fot-hudreaktion, hudutslag)(vanlig biverkan)
    - Cytopenier (sorafenib hämmar även KIT)
    - Elektrolytstörningar (brist på fosfat, Ca, Mg, K, Na, glukos)
    - PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)

- GVHD
  - Två randomiserade studier har indikerat en något ökad risk för akut och kronisk GVHD. Biverkningar av sorafenib överlappar delvis med tecken på GVHD, varför individuell bedömning krävs.
  - Förslag till handläggning
    - Grad 0,5-1 aGVHD: Behandla GVHD på sedvanligt sätt, överväg dossänkning alt tillfällig utsättning av sorafenib vid uteblivet svar
    - Grad >1 aGVHD: Sätt ut sorafenib, behandla GVH, återinsättning av sorafenib i lägre/upptitrerad dos när patient är bättre

- Vid cGVHD görs individuell bedömning

16.8 Återfall efter allo-hSCT

Återfall efter föregående allo-hSCT innebär dålig prognos och bör handläggas individuellt. Recidiv på MRD-nivå har dock en bättre prognos. Faktorer som motiverar särskild

REMISSVERSION

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-hSCT skisseras nedan.

- 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 [165]. 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 [166].
- Patienter med återfall i form av myelosarkom bör behandlas både lokalt (strålning) och med generell cytostatikabehandling för att förhindra ett sannolikt systemiskt återfall. Infusion av DLI kan ges som konsolidering.
- En andra allo-hSCT med reducerad eller full konditionering innebär hög risk för behandlingsrelaterad död, men kan bli aktuell hos patienter med gott funktionsstatus och utan svår samsjuklighet som uppnått CR efter cytostatikabehandling.

REMISSVERSION

KAPITEL 17

Autolog hSCT

Rekommendationer

- Konsolidering av patienter med låg- eller intermediärrisk-AML i CR1 med auto-hSCT 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-hSCT kan inte rekommenderas.

Strategin att i CR1 konsolidera med högdoscytostatikabehandling + infusion av G-CSF-mobiliserade perifera stamceller (d.v.s. auto-hSCT) används av flera europeiska studiegrupper vid lågrisk-AML och vissa fall vid intermediärrisk-AML [167]. Det finns ett ökat intresse för auto-hSCT, se t.ex. [153, 168]. I Cornelissens artikel analyseras långtidsresultaten för intermediärriskpatienter i HOVON-SAKK-studien där inklusionen avslutades 2006. Patienter som inte var aktuella för allo-hSCT randomiserades mellan auto-hSCT och fortsatt cytostatikabehandling. Efter 5 års uppföljning var auto-hSCT förenad med lägre återfallsrisk och en tendens till bättre relapsfri överlevnad ($p = 0{,}065$). Cirka 30 % av auto-hSCT-patienterna, i åldern 40–60 år, som drabbades av återfall genomgick allo-hSCT efter recidivet. En Kaplan-Meier-analys av överlevnaden visar ingen skillnad mellan gruppen som genomgick allo-hSCT tidigt och auto-hSCT-gruppen (varav alltså en tredjedel genomgick allo-hSCT i CR2). Resultaten kan tolkas som att auto-hSCT skulle kunna vara ett rimligt alternativ hos vissa patienter med intermediärriskgenetik.

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Underhållsbehandling

18.1 Inledning

Värdet av underhållsbehandling vid AML efter avslutad konsolidering har tidigare inte visats klart [169]. På senare år har dock konceptet fått mer uppmärksamhet, främst tack vare utvecklingen av nya immunoterapier, målinriktade läkemedelsbehandlingar och förbättrade metoder för att följa MRD.

18.2 Underhållsbehandling med IL-2 och histamin

Rekommendation

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

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 [170]. Vid långtidsuppföljning kvarstod en signifikant skillnad i leukemifri överlevnad [171]. En senare subgruppsanalys visade att andelen som svarade på behandlingen var markant högre bland AML-patienter med FAB-typ M4/M5 [172].
Några konfirmerande, kontrollerade studier med Ceplene+IL2 har inte utförts.

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-2aktiverar NK- och T-cellspopulationer av betydelse för immunsystemets antileukemiska effekt, och att sådan aktivering är associerad med lägre återfallsrisk och förbättrad överlevnad [173, 174]. 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.

REMISSVERSION

18.3 Underhållsbehandling med hypometylerande cytostatikum

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.

Mer information om azacitidin finns i bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen, azacitidin. I en Fas III-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 till azacitidinarmens fördel, men inte i total överlevnad [175].

18.4 Underhllsbehandling vid *FLT3*-positiv AML

18.4.1 Underhållsbehandling med midostaurin vid *FLT3*-positiv AML

Rekommendation

Rutinmässig underhållsbehandling med midostaurin eller gilteritinib utanför kliniska studieprotokoll rekommenderas inte. För motivering, se avsnittet om kinasinhibitorer i bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

18.4.2 Underhållsbehandling med sorafenib vid *FLT3*-ITD+ AML post allo-hSCT

Se avsnitt 16.7.

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Understödjande vård

19.1 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 [176]. Cirka 10 % av patienterna (4–20 % beroende på bl.a. 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-hSCT i CR1 [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.

19.2 Blodprodukter

Rekommendationer

- Trombocyttransfusion bör ges profylaktiskt vid TPK <10 x 10^9/L (OBS! högre vid risksituationer (APL, hyperleukocytos (se avsnitt 15.3) 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 hSCT. (++)

Användning av filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter innebär lägre risk för feberreaktioner, HLA-immunisering och CMV-överföring och är rutin vid svenska sjukhus [177].

Användning av bestrålade blodprodukter (för att inaktivera kvarvarande lymfocyter) rekommenderas tiden närmast före och minst ett år efter allo-hSCT [178]. 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 [179]. Nyligen har den s.k. TOPPS-studien påvisat en fördel med profylaktisk trombocyttransfusion vid AML enligt ovan jämfört med enbart terapeutiska transfusioner [180]. Triggernivån för profylaktisk trombocyttransfusion bör vara högre vid feber, blödningstecken, koagulationsstörning och extrem hyperleukocytos samt vid APL [181]. Vid misstanke om immunisering bör en ny mätning av TPK göras 1 timme efter transfusion. Vid utebliven TPK-stegring bör man initiera en utredning av eventuell immunisering, vilken kan medföra ett behov av att ge patienten HLA-matchade trombocyter.

REMISSVERSION

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 [182].

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 [183]. Granulocyterna ska alltid bestrålas. Det vetenskapliga underlaget för granulocyttransfusioner är dock svagt och värdet därför omdiskuterat [184].

En svensk expertgrupp bestående av såväl tranfusionsmedicinare som hematologer har utarbetat ett nationellt konsensusdokument gällande användning av granulocyttransfusioner [185]. Gruppens slutsats är att det saknas studier för att med säkerhet avgöra om granulocyttransfusioner påverkar patientöverlevnaden. Man tillägger 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.

19.3 Infektionsprofylax

Rekommendationer

- Profylax med ciprofloxacin bör ges under neutropenifasen (ANC <0,5 x 10^9/L) efter induktions- och konsolideringsbehandling. (++++)
- Aciklovir 400 mg x 2–3 bör ges under neutropenifasen efter induktions- och konsolideringsbehandling som profylax mot herpes simplex-virus (HSV). (++)
- Posakonazol 300 mg x 1 bör ges under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni. (+++ vid induktionsbehandling, + vid senare penifaser)
- Om posakonazol inte kan ges enligt ovan rekommenderas flukonazol 50-100 mg x 1 (++)

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.

19.3.1 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 [186]. Indikationen stärks om patienten skrivs ut till hemmet efter induktions- eller konsolideringsbehandling [187]. Riskerna för att utveckla kinolonresistens och clostridium difficileenterit 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

19.3.2 Antiviral profylax

Aciklovir förhindrar reaktivering av HSV och minskar risken för bakteriella infektioner, troligen genom att motverka HSV-relaterade slemhinnelesioner [188]. HSV-profylax med aciklovir eller motsvarande bör därför ges i samband med induktions- och konsolideringsbehandlingen.

19.3.3 Svampprofylax

Svampprofylax med posakonazol minskar risken för invasiv svampinfektion, inkluderande aspergillos, och minskar mortaliteten i samband med induktionsbehandling av AML [189, 190]. Det är sannolikt att posakonazolprofylax minskar behovet av empirisk svampbehandling under den neutropena fasen [191].

Posakonazolprofylax rekommenderas under penifas till alla patienter som får behandling med intensiv kemoterapi. Behandlingen ska pausas i god tid innan nästa cytostatikabehandling påbörjas och ska startas tidigast 24 timmar efter avslut av antracyklinbehandling.

Flukonazol har ingen effekt mot aspergillos. I de fall posakonazol inte kan 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. [192]. Flukonazol i dosen 400 mg/dag har i några äldre studier på patienter som genomgår hSCT eller induktionsbehandling för akut leukemi visats förebygga även invasiv candidainfektion [193, 194].

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 och azoler bör sättas in tidigast 24 timmar efter avslutad behandling. Noterbart är att posakonazol har lång wash-out-tid. Vid behandling med posakonazol parallellt med midostaurin ökar koncentrationen av midostaurin vilket kan öka risken för biverkningar Det är dock inte en kontraindikation mot att använda preparaten samtidigt. De allvarligaste biverkningarna har varit lungrelaterade men även QTc-tiden kan påverkas [195].

Angående interaktioner mellan azolpreparat och venetoklax – se avsnitt venetoclax i bilaga V AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen.

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

19.4 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 [176]. 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 [196].

REMISSVERSION

G-CSF som primärprofylax efter cytostatikabehandling av AML kan mot bakgrund av ovanstående inte rekommenderas för rutinmässigt bruk [197].

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.

19.5 Fertilitetsbevarande åtgärder

19.5.1 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-hSCT med konventionell konditionering leder dock oftast till bestående sterilitet [198].

Vid frysning är utbytet av viabla spermier lägre vid leukemi än vid andra cancerformer, men oftast tillräckligt för fertilitetsbehandling med assisterad befruktning [199].

19.5.2 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-hSCT. 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 [200].

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-hSCT [201]. Återtransplantation av ovarialbiopsi hos patienter som behandlats för AML kan dock inte göras eftersom leukemiska celler kan finnas kvar i biopsin och orsaka återfall [202]. 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

REMISSVERSION

remission men före eventuell allo-hSCT. Resultatet påverkas dock negativt av att patienten nyligen fått cytostatikabehandling.

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 [203].

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 20

Behandling av återfall

20.1 Diagnostik vid misstänkt återfall

Ett misstänkt återfall diagnostiseras enligt följande:

- Hematologiskt återfall definieras enligt ELN som ≥5% blaster i benmärg, återkomst av blaster I blodet eller utveckling av extramedullär sjukdom [204]. Att blasterna är leukemiska konfirmeras genom flödescytometri och/eller molekylärgenetisk metod. För diagnsotik av återfall på molekylär nivå, se avsnitt 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi.
- 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 nya kloner med helt skilda genetiska fynd/biologiska egenskaper, som i vissa fall representerar en ny behandlingsrelaterad AML, eller subkloner med delvis nya genetiska avvikelser/egenskaper. Kunskap om detta kan ha betydelse för handläggningen.
- Biobankning av leukemiceller vid återfall har ett stort värde för leukemiforskningen, särskilt om tidigare diagnosprover har biobankats.

20.2 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. Ett alternativ är behandling med hypometylerande läkemedel.
- För övriga rekommenderas att göra en ny molekylär karakterisering då potentiellt behandlingsbara mutationer kan ha uppstått eller försvunnit. Exv. kan en tidigare *FLT3*-mutationen ibland saknas i relapsklonen
- Inkludera patienten i behandlingsstudie när så är möjligt.
- Om studie eller behandlingsbara mutationer saknas kan induktionsbehandling med cytostatika ges, antingen med sikte på en snar allo-hSCT, eller med förhoppning om en ny remission med meningsfull duration.
- Azacitidine--venetoclax kan användas i flera grupper, inte bara äldre, sköra patienter. Vissa molekylära signaturer predikterar också bättre respons på denna behandling (se separat avsnitt), rådgör gärna med regional expertis.
- Hos patienter med *FLT3*-positiv AML kan monoterapi med gilteritinib (Xospata) övervägas, antingen som första behandling vid återfallet eller efter svikt på reinduktion med

REMISSVERSION

kemoterapi. Gilteritinib bör i första hand ges till patienter där man avser att konsolidera med allo-hSCT och oavsett om patienten tidigare erhållit midostaurin.

Den snabba utvecklingen av nya läkemedel vid AML har gjort relapsbehandlingen mer komplex. Prognosen är fortfarande dålig rent generellt [205] och studier som jämför olika tillvägagångssätt saknas i princip helt Patienter för vilka en tidigare remission varat i ett år eller mer, har goda möjligheter att uppnå en ny remission, även i högre åldrar [206].

Förutom patientens ålder är följande faktorer (ej rangordnade) särskilt viktiga för handläggningen [207]:

- Den föregående remissionens längd
- Möjligheten att konsolidera en andra remission med allo-hSCT
- Patientens aktuella status (funktionsstatus och samsjuklighe
- Sjukdomsbilden vid återfallet (låg- eller högproliferativ)
- Genetisk profil vid återfallet
- Möjligheten att inkludera patienten i en klinisk studie

Det är även viktigt att summera tidigare antracyklinexponering för att värdera om ytterligare antracykliner kan ges och i så fall vilken mängd.

Förnyad remission kan uppnås efter att konventionell behandling, såsom den tidigare givna, upprepas. Ett annat alternativ kan vara att modifiera behandlingen utifrån önskemål om att introducera nya läkemedel eller för att minska risken för kumulativ hjärttoxicitet. Exempel på tänkbara regimer är FAIda, ACE, FAV-Ida, där den senare visat god effekt i en fas I-II-studie [208, 209].

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

20.2.1 Nya regimer

FAV-Ida (fludraabin+cytarabin+idarubicin+venetoklax) har använts även vid relaps hos patienter där terapiamibitionen är fortsatt kurativ. Några olika verisoner av FAV-Ida finns beskrivna i litteraturen [208, 209].

Den version vårdprogrammet rekommenderar beskrivs i avsnitt 12.2.3 Sviktbehandlingar.

20.2.2 Recidiv efter allogen stamcellstransplantation

Se avsnitt 16.8.

REMISSVERSION

KAPITEL 21

Palliativ vård och insatser

21.1 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.

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 [210]. 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.

21.2 Palliativ vård av patienter med AML

Patienter med AML, för vilka syftet med vården är palliativt och inte inkluderar mer intensiv cytostatikabehandling, kan vårdas vid en sjukhusavdelning eller mottagning, i hemsjukvård eller på ett särskilt boende. 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.

21.3 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 [211].

REMISSVERSION

Brytpunktssamtalet ska dokumenteras i journalen av den behandlande läkaren.

21.4 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.

21.5 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 22

Omvårdnad och rehabilitering

22.1 Översikt

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).

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 [212].

Sjukvårdsteamets 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 professioner såsom kurator, arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut, psykolog och sexolog.

Behandling av AML innebär biverkningar såsom illamående, aptitlöshet, fatigue och infektioner som medför risk för en negativ inverkan på patienternas livskvalitet [213, 214].

22.2 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 Regioner 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/

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

REMISSVERSION

22.3 Min vårdplan

Rekommendation

Alla cancerpatienter ska få en skriftlig individuell vårdplan, Min vårdplan, för att kunna vara delaktiga i sin egen vård och behandling. I den individuella vårdplanen ska även rehabiliteringsåtgärder ingå.

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

22.4 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.

22.5 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.

22.5.1 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. Ett hjälpmedel för att kartlägga patientens behov har utarbetats i Uppsala/Örebro. Formuläret "Hälsoskattning för cancerrehabilitering" är validerat och används kliniskt (https://cancercentrum.se). Hantering av ångest (tidigare Distresstermometern) är ett annat hjälpmedel för att bedöma cancerpatienters rehabiliteringsbehov, och en svensk version kan hämtas kostnadsfritt på National Comprehensive Cancer Centers hemsida (https://www.nccn.org/).

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 patienten 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

UTGÅVA

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 §.

22.5.2 Återgång till arbete och studier

Den aktiva behandlingen av AML är mycket krävande, och det är vanligt att vara heltidssjukskriven alternativt göra studieuppehåll. Komplikationer i behandlingen kan göra att sjukskrivningen/studieuppehållet måste förlängas ytterligare. Samtidigt är det viktigt att man börjar rehabilitering tidigt efter induktionsfasen, och planerar för återgång till arbete/studier när den mest krävande delen av behandlingen är klar.

22.5.3 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 arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut och kurator. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Här omtalas endast de rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med AML. I övrigt hänvisar vi till nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

22.6 Infektionsförebyggande åtgärder

Rekommendationer

- 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.
- Personal som sköter AML-patienter bör vaccinera sig mot säsonginfluensa och Covid-19 för att undvika smittspridning.

Patienter med AML som behandlas med höga doser cytostatika löper en stor risk att drabbas av allvarliga infektioner, främst bakteriella, under fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Virus- och svampinfektioner ses i synnerhet hos patienter med mycket långsam återhämtning av benmärgen, steroidbehandlade patienter och hos dem som genomgått allo-hSCT. För att skydda patienten mot infektioner under och mellan cytostatikabehandlingarna krävs strikta vårdhygieniska rutiner. Patienten ska skyddas mot såväl sin egen som omgivningens bakterieflora.

Endogena infektioner förebyggs bäst genom att bevara huden och slemhinnor hela och därigenom hindra mikroorganismer från att tränga igenom vävnaden och orsaka infektioner. Stor vikt bör läggas vid mun- och stjärtvård eftersom det i dessa områden normalt förekommer mycket bakterier.

Risken att utveckla sepsis i samband med neutropeni är överhängande och sjuksköterskan bör ha kunskap om och uppmärksamma de tecken som kännetecknar en sepsis [215]. Tecken man bör vara uppmärksam på i samband med neutropeni är:

- Allmänpåverkad patient med feber
- Hjärtfrekvens > 90/min
- Andningsfrekvens > 22/min, ofta över 30 vid livshotande sepsis

REMISSVERSION

- Blodtrycket <100 mmHg som sjunker efter hand
- Sänkt saturation, ofta under 90 % vid livshotande sepsis
- Vanligt med gastrointestinala besvär (ca 70 %), buksmärta, kräkning eller diarré.

Viktigt att tänka på är att även patienter utan feber kan ha sepsis. Tidig upptäckt och start av antibiotikabehandling inom en timme, är avgörande för prognosen [216].

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner, i synnerhet en mycket god handhygien [217].

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.

22.7 Fysisk aktivitet

Rekommendation

Patienter bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och att fortsätta med dagliga aktiviteter. Individuell hänsyn bör alltid tas till behandlingsintensitet och TPK-värde.

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandling är viktig för att förbättra livskvaliteten, och det får positiva effekter i form av minskad fatigue, depression och minskat illamående [218-220]. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer såsom förlust av muskelmassa.

En av fysioterapeutens och sjuksköterskans 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 [221]. Vid behov kan man också ta kontakt med en arbetsterapeut. Ett viktigt område för arbetsterapeuten handlar om personens aktivitetsförmåga och vardagens meningsfulla aktiviteter. Arbetsterapeuten arbetar med att stödja personen att kunna vara fysiskt aktiv i de dagliga aktiviteterna på ett skonsamt sätt. (Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering)

22.8 Nutrition

Rekommendation

Dietist bör kopplas in tidigt i sjukdomsförloppet för att identifiera riskpatienter för undernäring. Nutritionsstatus ska följas på alla patienter med AML, från diagnos och under hela sjukdomsförloppet för att motverka alltför stor viktnedgång och malnutrition.

Patienter med AML är en riskgrupp när det gäller malnutrition [222]. Läkaren ska ordinera lämplig nutritionsbehandling i samråd med sjuksköterska, dietist och undersköterska.

REMISSVERSION

Dietist 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 22.8.1 Kost vid neutropeni.

En strukturerad nutritionsbedömning bör baseras på en sammanvägning av följande faktorer (https://www.vardhandboken.se/):

- Ofrivillig viktförlust (oavsett tidsförlopp och omfattning)
- Ätsvårigheter
- Undervikt, dvs. BMI <20 om <70 år, eller <22 om >70 år

Vid förekomst av en eller framför allt flera av faktorerna måste orsaken till malnutritionen utredas och behandlas. Det finns flera instrument för nutritionsbedömning, t.ex. Subjective Global Assessment (SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA) och Nutritional Risk Screening.

Ett gott nutritionsstatus är gynnsamt för medicinsk behandling samt minskar problem med fatigue. Det är viktigt att lindra symtom som orsakar eller försvårar näringsintag, t.ex. genom god munvård, profylax mot illamående och god smärtlindring.

22.8.1 Kost vid neutropeni

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

22.9 Munhälsa

Rekommendation

När diagnosen AML har ställts ska en remiss skickas till sjukhustandvården. Där bör patienten undersökas av en sjukhustandläkare och sedan följas upp av tandhygienist och tandläkare. Munhålan bör inspekteras regelbundet av sjuksköterska under aktiv behandling och vid behov.

Patienter med AML drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med neutropeni. Lesioner i munslemhinnan och mukosit kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för nutritionsproblem, bakteremi och sepsis. Orsaken är dels sjukdomen i sig, dels cytostatikabehandlingen. Infektionerna i munnen orsakas ofta av mikroorganismer som normalt finns i munhålan [224, 225].

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 [224, 225]. (+++)

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

REMISSVERSION

och/eller kolsyrat vatten [224]. Specialistklinik i orofacial medicin/sjukhustandläkare kan konsulteras vid svår mukosit.

I efterförloppet kan patienten vara berättigad till särskilt tandvårdsbidrag, se: https://www.forsakringskassan.se/privatpers/tandvard/tandvardsstod

22.10 Sexuell hälsa

Rekommendation

Det är viktigt att tidigt i sjukdomsförloppet samtala med patienten och eventuella partner om sexuell hälsa och därigenom minska risken för kommande bekymmer. Viktigt att aktivt fråga patienten under pågående behandling om eventuella problem i underlivet.

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 hen, med patientens medgivande, erbjudas att delta i samtalet.

Sexuell hälsa är så mycket mer än ett aktivt sexliv. Närhet är ett av våra grundläggande behov och i samband med cancer är det vanligt att behovet till närhet ökar.

Cytostatikabehandling 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 kan innebära besvär i form av värmevallningar och svettningar. Kvinnor >40 år bör därför uppmanas att uppsöka egen gynekolog efter avslutad behandling för bedömning och diskussion av problem med sköra slemhinnor och eventuella postmenopausala besvär.

Yngre kvinnor får ofta övergående amenorré under pågående cytostatikabehandling. Trots att fertiliteten är nedsatt medan behandlingen pågår kan man inte garantera att patienten är infertil, och sexuellt aktiva kvinnor i fertil ålder måste använda adekvat preventivmedel under behandlingen. Valet av preventivmedel kan med fördel diskuteras med gynekolog.

Cytostatikabehandling ökar risken för erektil dysfunktion hos män. Potenshöjande läkemedel kan dock ofta ha god effekt [226]. 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. Om partnern är en kvinna i fertil ålder måste hon dessutom använda adekvat skydd med lågt Pearl Index.

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 [227]. 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. Patienten bör avvakta med att försöka bli gravid till efter avslutad cytostatikabehandling.

REMISSVERSION

22.11 Skötsel av central infart till blodkärl

Rekommendation

Cytostatikabehandling vid AML kräver en central infart (central venkateter, PICC-line eller subkutan venport).

Remissionssyftande behandling av AML kräver en central infart, vanligen någon typ av central venkateter (CVK), i vissa fall subcutan venport (SVP). PICC-line kan vara ett tillfälligt alternativ vid svårigheter att anlägga en annan central infart [228]. Vid val av central infart måste även tar hänsyn till graden av förväntad blödningsbenägenhet.

En central infart kan vara ingångsport för infektioner [229]. En vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd [229-231] (+++). För utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av central venkateter, PICC-line eller SVP, se lokala riktlinjer eller Vårdhandboken https://www.vardhandboken.se/katetrar-sonder-och-dran/central-venkateter/oversikt/

22.12 Direktinläggning på hematologisk avdelning

Polikliniska patienter som är under aktiv AML-behandling bör vid fall av akut försämring med behov av sjukhusvård snarast omhändertas vid hematologisk enhet eller vid akutmottagning för läkarbedöm ning och eventuella akuta åtgärder. Vid behov av slutenvård bör denna ske på en hematologiskt inriktad vårdavdelning.

22.13 Information om biverkningar

Rekommendationer

- Information om biverkningar bör ges muntligen och skriftligen före behandlingsstart.
- Biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling. Även närstående bör få denna information.

Bland biverkningar bör följande allmänna omnämnas: benmärgspåverkan, fatigue, håravfall, illamående, smakförändringar, förstoppning och diarré.

Nedan följer information om de vanligaste biverkningarna. Läs mer i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

22.13.1 Benmärgspåverkan

Cytostatika påverkar bildandet av blodkroppar i benmärgen. Detta kan leda till lågt blodvärde, låga vita blodkroppar och även låga trombocyter. Det tas blodprover regelbundet för att upptäcka avvikande provsvar.

22.13.2 Fatigue

Fatigue är besvärande för patienter med AML och bidrar till nedsatt livskvalitet [232]. Patienter med AML behöver få information om att de kan uppleva fatigue och de bör, oavsett om

REVISIONSVERSION

behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och fortsätta med dagliga aktiviteter. Kontakt med fysioterapeut och/eller arbetsterapeut vid behov.

22.13.3 Håravfall – Alopeci

Detta drabbar de flesta patienter som cytostatikabehandlas. Alopeci beror på att cytostatikan är utformad för att döda snabbväxande celler. Detta innebär att de även påverkar de friska snabbväxande cellerna såsom cellerna i hårsäckarna. Håravfallet är övergående, och kommer oftast ca 3 veckor efter start av cytostatikabehandling. När det nya håret växer ut, kan det ofta vara av annan karaktär, t ex mörkare, mjukare eller mer lockigt, jämfört med innan cytostatikabehandling. Patienten ska erbjudas utprovning av peruk före behandlingsstart.

22.13.4 Illamående

Illamående vid cytostatikabehandling är vanligt och bör bedömas kontinuerligt och förebyggas med antiemetika. Antiemetikabehandlingen bör individualiseras beroende på typ av cytostatika och patientens tidigare respons. Vid nutritionsproblem kontakta dietist.

Det nationella Nätverket för cancerrelaterat illamående har tagit fram svenska riktlinjer för bedömning, och utvärdering enligt European Society for Medical Oncology (ESMO) [233].

22.13.5 Smakförändringar

Smakförändringar är mycket vanligt bland cancerpatienter. Den är relaterad till cytostatikabehandling och håller oftast i sig från ett par dagar till flera veckor efter avslutad behandling. Förändringarna beror på flera faktorer, bland annat i vilken grad cytostatikabehandlingen påverkat eller skadat smaklökarna och spottkörtlarna i munnen [234, 235].

22.13.6 Gastrointestinala biverkningar; förstoppning och diarré

Obstipation är en vanlig biverkan av understödjande läkemedel, såsom antiemetika (5-HT3-antagonister) och opiater men också av antitumoral behandling, t.ex. azacitidin. Farmakologisk behandling bör sättas in för att förebygga besvären.

Diarrékan förekomma som en biverkan av flera läkemedel vid behandling mot AML Propulsionsdämpande läkemedel kan hjälpa.

REMISSVERSION

KAPITEL 23

Egenvård

Rekommendation

Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt och givetvis individualiseras. Nedanstående patientråd gäller främst under och närmast efter perioder med kraftigare antitumoral behandling och stamcellstransplantation.

23.1 Levnadsvanor

Kontaktsjuksköterska och läkare bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur man erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor (Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor).

23.1.1 Tobak

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterska och läkare informera om rökningens negativa effekter vid behandling, och uppmuntra till rökstopp. Vid behov kan patienten hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. (Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering). Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00.

23.1.2 Alkohol

Intag av alkohol under perioden med aktiv leukemibehandling kan, åtminstone indirekt, ge ökad risk för biverkningar, i form av ökad blödnings- och infektionsrisk. Flera cancerläkemedel metaboliseras i levern och interaktioner med alkohol kan medföra antingen sämre effekt av läkemedlet eller ökad biverkningsrisk. Kontaktsjuksköterska och läkare bör därför rekommendera patienten att avstå från alkohol under fasen med pågående, mer intensiv behandling. (Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering). Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48.

23.1.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med behandling på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet och oro samt bättre sömn och livskvalitet (Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering). Det är dock viktigt att ta hänsyn till

REMISSVERSION

behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden, framför allt TPK. Se även kapitel 22 Omvårdnad och rehabilitering.

23.1.4 Matvanor

Hälsosamma matvanor gör att patienten bättre klarar av de biverkningar som orsakas av behandlingen. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem (Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering). Se även kapitel 22 Omvårdnad och rehabilitering.

23.2 Komplementär och alternativ medicin

Läkaren och kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerbehandlingen (ref). I de fall patienten väljer en annan behandling än den som vårdteamet rekommenderar, ska detta respekteras. Patienten bör erbjudas information om eventuella interaktioner. (Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering) [236]

23.3 Solvanor

Informera patienten om att vara försiktig med att vistas i starkt solljus i samband med och tiden närmaste efter cytostatikabehandling efterom det då föreligger en ökad känslighet i huden för solljus. Patienten bör rekommenderas att använda solskydd med hög solskyddsfaktor och vistas i skuggan.

23.4 Vaccinationer

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar alla som har gravt nedsatt immunförsvar att vaccinera sig mot säsongsinfluensan och Covid19. Vaccination mot COVID rekommenderas till patienter med AML och bör i regel ske efter avslutad behandling, men mer exakt tidpunkt i förhållande till behandlingen bör diskuteras med behandlande läkare. Även närstående, inklusive äldre barn, bör vaccinera sig. Ev. behov av andra vaccinationer bör diskuteras med behandlande läkare. Patienter som har genomgått en allogen eller autolog stamcellstransplantation ska få ett särskilt vaccinationsschema.

23.5 Vad föranleder akut kontakt med hematologenhet?

Informera patienten om att omedelbart höra av sig till närmaste sjukhus vid feber över 38,0 °C, frossa, hosta, andfåddhet, smärta av allvarligare karaktär, blödning, hudutslag/blåsor i huden, obstipation, diarré och kräkningar eller andra nytillkomna sjukdomssymtom.

23.6 Kunskap och stöd till patient och närstående

Informera patient och närstående om patientföreningen, Blodcancerförbundet. (länk) och Cancerfonden (länk) 1177 (länk). Här finns aktuell och saklig information om bl.a. diagnos, sex och cancer, cytostatikabehandling, att vara närstående, efter cancerbeskedet m.m. Genom patientföreningen kan man även få en stödperson. Blodcancerförbundets stödpersonsverksamhet riktar sig till patienter och närstående.

REMISSVERSION

KAPITEL 24

Uppföljning

24.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall eller sena behandlingskomplikationer 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 ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

24.2 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 och uppmärksammas:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning
- Frågor om ev. infektionskänslighet och behov av vaccinationer
- Behov av kuratorskontakt pga. psykosociala problem

24.3 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

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

REMISSVERSION

24.4 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-hSCT i primärbehandlingen, men som kan komma i fråga 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 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi.
- AML-patienter som genomgått allo-hSCT 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, TPK, LPK inkl differentialräkning.
År 2	Varannan månad: Hb, TPK, LPK inkl differentialräkning
År 3	Var tredje månad: Hb, TPK, LPK inkl differentialräkning

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 remitteras patienten dit. Den behandlande hematologiska enheten har dock fortsatt ansvar för rapporteringen till AML-registret.

REMISSVERSION

24.5 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi

För rekommendationer gällande MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling – se avsnitt 10.4.

REMISSVERSION

KAPITEL 25

Underlag för nivåstrukturering

25.1 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 eller sjukvårdsregionalt. 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 intensivbehandling.
- 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 intensivbehandling
- 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).

REMISSVERSION

- Rutiner för regelbundna diagnostiska konferenser med hematopatolog och klinisk genetiker.
- 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.
- Möjlighet att inkludera patienter i kliniska studier.
- Rutiner för att spara leukemiceller i lokal/regional biobank.

REMISSVERSION

KAPITEL 26

Kvalitetsregister

26.1 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 förbättrad 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 molekylärgenetiska förändringar och behandling med nya läkemedel kan nu registreras, och en utökad modul för APL har tillkommit.

Hos de patienter som får AML-specifik behandling sker en uppföljande rapportering efter avslutad primärbehandling, inklusive långtidsuppföljning och överlevnad. Vi rekommenderar att rapporteringen sker i anslutning till handläggning av patienten, dvs. när uppgifter om status och diagnostik, samt beslutsunderlag för valet av behandlingsstrategi, är aktuella. Vi rekommenderar att väsentliga händelser såsom återfall, behandling av återfall, senare remission, allo-/auto-hSCT och dödsfall direkt rapporteras till registret utan att invänta påstötning från en RCC-monitor. Detta medför mindre arbetsinsats för rapportören, 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 som ett led i ett forskningsprojekt vilket nu publicerats [237].

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 [6]bygger på 7690 patienter med AML, varav ett litet antal med akut odifferentierad leukemi (AUL), diagnostiserade 1997–2017 [6]. Merparten av patienterna som diagnostiserades 2006 och senare har behandlats enligt de nationella riktlinjerna. 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

REMISSVERSION

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://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-myeloisk-leukemi-aml-inklusive-akut-oklassificerad-leukemi-aul/kvalitetsregister/

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

26.2 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 regioner, 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 27

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

27.1 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 %

27.2 Andra kvalitetsparametrar som följs i kvalitetsregistret

Kvalitetsindikator	Målnivå
Tid från diagnos till behandlingsstart (patienter < 70 år, ej patienter för primär palliation)	90 % inom 5 dagar
Överlevnad 1 år efter diagnos (alla patienter)	≥ 40 %
Överlevnad 3 år efter diagnos (alla patienter)	≥ 25 %
Tid från CR 1 till hSCT (patienter som genomgår hSCT i CR1)	< 90 dagar hos 80 %
Andel patienter med kurativ behandlingsintention inkluderade i behandlingsstudie för primärterapi	≥ 10 %
Andel patienter med kurativ behandlingsintention där molekylärgenetisk analys utförts vid diagnos	≥ 80 %

REMISSVERSION

27.3 Kvalitetsindikator för nationell uppföljning av standardiserat vårdförlopp för AML

Ledtid	Målnivå
Från beslut välgrundad misstanke till start av leukemispecifik behandling	9 kalenderdagar

Se även Standardiserat vårdförlopp för AML:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/

REMISSVERSION

KAPITEL 28

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. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. Nature reviews Clinical oncology. 2021;18(9):577-90.
3. 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.
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. Regionalt cancercentrum. Cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/dokument/2-aml-arsrapport-1997-2017 [Cited 2020-10-20]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-myeloisk-leukemi-aml-inkl-akut-oklassificerad-leukemi-aul/kvalitetsregister/.
7. 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.
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. 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.
11. 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.
12. 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.

REMISSVERSION

13. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Andersen MT, Christiansen DH. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Leukemia. 2008;22(2):240-8.
14. Network CGA. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2013;368(22):2059-74.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Eriksson A, Lennartsson A, Lehmann S. Epigenetic aberrations in acute myeloid leukemia: Early key events during leukemogenesis. Exp Hematol. 2015;43(8):609-24.
19. 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.
20. Godley LA. Inherited predisposition to acute myeloid leukemia. Semin Hematol. 2014;51(4):306-21.
21. 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.
22. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(1):16-27.
23. Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N, Walne A, Tawana K, Cardoso S, et al. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. Nat Commun. 2020;11(1):1044.
24. Sébert M, Passet M, Raimbault A, Rahmé R, Raffoux E, Sicre de Fontbrune F, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. Blood. 2019;134(17):1441-4.
25. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. Blood. 2016;128(14):1800-13.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

REMISSVERSION

29. 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.
30. DeZern AE, Malcovati L, Ebert BL. CHIP, CCUS, and Other Acronyms: Definition, Implications, and Impact on Practice. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:400-10.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine. 2015;373(12):1136-52.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

REMISSVERSION

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(14):3785-93.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Freeman SD, Hills RK, Virgo P, Khan N, Couzens S, Dillon R, et al. Measurable Residual Disease at Induction Redefines Partial Response in Acute Myeloid Leukemia and Stratifies Outcomes in Patients at Standard Risk Without NPM1 Mutations. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(15):1486-97.
55. 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.

REMISSVERSION

56. Rücker FG, Agrawal M, Corbacioglu A, Weber D, Kapp-Schwoerer S, Gaidzik VI, et al. Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22.1): results from the AML Study Group. Blood. 2019;134(19):1608-18.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Venditti A, Piciocchi A, Candoni A, Melillo L, Calafiore V, Cairoli R, et al. GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood. 2019;134(12):935-45.
61. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(2):185-93.
62. 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.
63. 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.
64. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021;138(26):2753-67.
65. Araki D, Wood BL, Othus M, Radich JP, Halpern AB, Zhou Y, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease-Based Definition of Complete Remission? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(4):329-36.
66. Dillon R, Hills R, Freeman S, Potter N, Jovanovic J, Ivey A, et al. Molecular MRD status and outcome after transplantation in NPM1-mutated AML. Blood. 2020;135(9):680-8.
67. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, Klement P, Schiller J, Kandziora C, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. Blood. 2018;132(16):1703-13.
68. Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, Logan BR, Fei M, Ghannam J, et al. Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With Genomic Evidence of Residual Disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(12):1273-83.
69. 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.

REMISSIONSTUDY

70. 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.
71. Ofran Y, Rowe JM. Introducing minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2015;22(2):139-45.
72. 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.
73. 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.
74. Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Krönke J, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. Blood. 2020;136(26):3041-50.
75. Tiong IS, Dillon R, Ivey A, Kuzich JA, Thiagarajah N, Sharplin KM, et al. Clinical impact of NPM1-mutant molecular persistence after chemotherapy for acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2021;5(23):5107-11.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine. 2018;378(13):1189-99.
80. Patkar N, Kakirde C, Shaikh AF, Salve R, Bhanshe P, Chatterjee G, et al. Clinical impact of panel-based error-corrected next generation sequencing versus flow cytometry to detect measurable residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML). Leukemia. 2021;35(5):1392-404.
81. Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, Herbst R, Wolf D, Baldus CD, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. The lancet oncology. 2018;19(12):1668-79.
82. Höllein A, Meggendorfer M, Dicker F, Jeromin S, Nadarajah N, Kern W, et al. NPM1 mutated AML can relapse with wild-type NPM1: persistent clonal hematopoiesis can drive relapse. Blood Adv. 2018;2(22):3118-25.

REMISSVERSION

83. Dillon R, Potter N, Freeman S, Russell N. How we use molecular minimal residual disease (MRD) testing in acute myeloid leukaemia (AML). British journal of haematology. 2021;193(2):231-44.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Österroos A, Maia T, Eriksson A, Jädersten M, Lazarevic V, Wennström L, et al. A real-world based score to predict early death in acute promyelocytic leukemia. Haematologica. 2022.

REMISSVERSION

96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, Prates V, Tormo M, Rubio V, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. Haematologica. 2009;94(9):1242-9.
101. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2014;123(18):2777-82.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Vanier KL, Mattiussi AJ, Johnston DL. Interaction of all-trans-retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2003;25(5):403-4.
106. Wisher D. Stockley's Drug Interactions. 9th ed and Stockley's Drug Interactions 2010 Pocket Companion. J Med Libr Assoc. 2011;99(2):174-5.
107. 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.
108. Adachi M, Maeda K, Takekawa M, Hinoda Y, Imai K, Sugiyama S, et al. High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. Am J Hematol. 1994;47(4):278-82.
109. Stengel A WW, Baer C, Meggendorfer M, Kern W, Haferlach T, et al,. Comprehensive Analysis of 22 Cases with Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Reveals Mutations in DNA Repair Genes and Two Distinct Subgroups Defined By Differential Gene Expression with Prognostic Impact.: blood; 2019 [Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1234/426769/Comprehensive-Analysis-of-22-Cases-with-Blastic.

REVISIONSVERSION

110. Batta K, Bossenbroek HM, Pemmaraju N, Wilks DP, Chasty R, Dennis M, et al. Divergent clonal evolution of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and chronic myelomonocytic leukemia from a shared TET2-mutated origin. Leukemia. 2021;35(11):3299-303.
111. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. Br J Dermatol. 2013;169(3):579-86.
112. Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. British journal of haematology. 2016;174(2):188-202.
113. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013;98(2):239-46.
114. Greenwell IB, Davis J, Li H, Soong D, Taylor J, Lane AA, et al. Outcomes of CNS involvement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):e19043-e.
115. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. The New England journal of medicine. 2019;380(17):1628-37.
116. Montero J, Stephansky J, Cai T, Griffin GK, Cabal-Hierro L, Togami K, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. Cancer Discov. 2017;7(2):156-64.
117. Albiol N, Novelli S, Mozos A, Pratcorona M, Martino R, Sierra J. Venetoclax in relapsed/refractory blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with central nervous system involvement: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2021;15(1):326.
118. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2013;121(3):440-6.
119. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Kako S, Fujimoto K, Taguchi J, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Blood. 2015;125(23):3559-62.
120. Ganzel C, Lee JW, Fernandez HF, Paietta EM, Luger SM, Lazarus HM, et al. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: data from 11 ECOG-ACRIN trials. Blood Adv. 2021;5(22):4560-8.
121. 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.
122. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. Blood. 1994;84(2):355-66.
123. 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.
124. Chaudhry AA, Gul M, Chaudhry AA, Dunkin J. Qualitative Assessment of Diffusion Weighted Imaging and Susceptibility Weighted Imaging of Myeloid Sarcoma Involving the Brain. J Comput Assist Tomogr. 2016;40(1):61-6.

REVISIONSVERSION

125. Meyer HJ, Beimler M, Borte G, Pönisch W, Surov A. Radiological and clinical patterns of myeloid sarcoma. Radiol Oncol. 2019;53(2):213-8.
126. Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, Roberts KB, Xu ML, Seropian SE, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. Blood reviews. 2021;47:100773.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. British journal of haematology. 2004;127(1):3-11.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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

REVISIONSVERSION

with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. British journal of haematology. 2010;149(4):578-86.
140. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet. 2012;379(9815):580-7.
141. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. Blood. 2014;123(7):974-84.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.

REMISSVERSION

153. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 2016;127(1):62-70.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(26):2993-3002.
163. Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2020;21(9):1201-12.
164. Bazarbachi A, Bug G, Baron F, Brissot E, Ciceri F, Dalle IA, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2020;105(6):1507-16.

REMISSVERSION

165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. Ganzel C, Rowe JM. Revisiting autologous transplantation in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2018;25(2):95-102.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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

REMISSVERSION

haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. Lancet. 2012;380(9850):1309-16.
180. 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.
181. 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.
182. Harris AL. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukaemia. British medical journal. 1978;1(6121):1169-71.
183. 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.
184. 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.
185. Berlin G, Cherif, H., Knutsson, F., Mattsson, J. Granulocyttransfusion bör övervägas vid neutropeni och allvarlig infektion. Läkartidningen. 2018;115:115 (EXUU).
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. MPA, Swedish. Behandling och profylax av invasiva svampinfektioner. Läkemedelsverkets Workshop. 2011.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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

195. Stemler J, Koehler P, Maurer C, Müller C, Cornely OA. Antifungal prophylaxis and novel drugs in acute myeloid leukemia: the midostaurin and posaconazole dilemma. Annals of hematology. 2020;99(7):1429-40.
196. 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.
197. MPA S. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF) and Erythropoietin in Haematology and Oncology (Workshop). workshop2001.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. Cancer. 2011;117(10 Suppl):2301-10.
202. 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.
203. 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.
204. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
205. Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. British journal of haematology. 2018;181(1):27-37.
206. 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.
207. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(9):1969-78.
208. DiNardo CD, Lachowiez CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(25):2768-78.
209. Shahswar R, Beutel G, Klement P, Rehberg A, Gabdoulline R, Koenecke C, et al. FLA-IDA salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLAVIDA) in patients with relapsed/refractory acute leukaemia. British journal of haematology. 2020;188(3):e11-e5.

REMISSVERSION

210. 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.
211. Regionalt cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram för palliativ vård [updated 2017Cited 2020-10-19]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/vardprogram/.
212. Regionalt cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering [updated 2017Cited 2020-10-19]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/.
213. 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.
214. 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.
215. Makic MBF, Bridges E. CE: Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. Am J Nurs. 2018;118(2):34-9.
216. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. Adv Hematol. 2014;2014:986938.
217. Ahrnstedt A, Sörensen K. Vårdhandboken: Inera AB; 2012.
218. 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.
219. 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.
220. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;1(1):Cd009075.
221. Hellberg E, Nissander, N. Fysioterapeutiskt vårdprogram för patienter som genomgår cytostatikabehandling på grund av hematologisk malignitet 2017 [Available from: https://www.fysioterapeuterna.se.
222. 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.
223. 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.
224. 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.

REMISSVERSION

225. 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.
226. Sanchez Varela V, Zhou ES, Bober SL. Management of sexual problems in cancer patients and survivors. Curr Probl Cancer. 2013;37(6):319-52.
227. 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.
228. Chen MH, Hwang WL, Chang KH, Chiang LCJ, Teng CLJ. Application of peripherally inserted central catheter in acute myeloid leukaemia patients undergoing induction chemotherapy. Eur J Cancer Care (Engl). 2017;26(6).
229. 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.
230. 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.
231. Centers of Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections: (CDC) Centers of Disease Control and Prevention:s hemsida: ; 2017 [Cited 2020-10-20]. Available from: https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/updates.html.
232. 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.
233. 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.
234. Epstein JB, de Andrade ESSM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. Support Care Cancer. 2019;27(12):4587-95.
235. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. Support Care Cancer. 2016;24(4):1917-31.
236. Curt Peterson. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel 2005 [Available from: https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/kommentar/2005/11/naturlakemedel-ndash-egenvard-pa-egen-risk/.
237. 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.

REMISSVERSION

REMISSVERSION

KAPITEL 29

Förslag på fördjupning

29.1 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 (https://www.liber.se/)

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2, Swerdlow, S.H., et al., IARC Publications (kan beställas på https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017

29.2 Länkar

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-gruppen: http://www.hovon.nl

Läkemedel vid graviditet: www.infpreg.se

National Comprehensive Cancer Center: www.nccn.org

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

QTc-tid – länk med hjälp att beräkna denna: http://www.psykofarmakologi.dk/

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: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

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

Svenska AML-gruppen: http://www.svenskaamlgruppen.se

Svenska palliativregistret: http://www.palliativ.se

Svensk Förening för Hematologi: http://www.sfhem.se

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

REMISSVERSION

KAPITEL 30

Vårdprogramgruppen

30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

De regionala läkarrepresentanterna i vårdprogramgruppen, vilka samtliga även är medlemmar i ssvenska 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 sex erfarna diagnostiker aktivt medverkat i arbetet med avsnitten om hematopatologisk och genetisk diagnostik inklusive MRD.

30.2 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
Verksamhetsområde hematologi, onkologi och strålfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

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-Kölqvist, 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

Gustav Orrsjö, specialistläkare
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Benedicte Piauger, specialistläkare
Universitetssjukhuset i Linköping

Anna Thunström Salzer, specialistläkare,
Hematologisektionen, Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

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

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

Petter Willner Hjelm, specialistläkare*
Universitetssjukhuset i Linköping

* = huvudansvarig för respektive sjukvårdsregion i arbetet med vårdprogrammet

30.3 Adjungerade författare

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

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

Mats Ehinger, lektor, överläkare, Klinisk genetik och patologi, Laboratoriemedicin, Lund

Thoas Fioretos, professor, överläkare, Klinisk genetik och patologi, Laboratoriemedicin, Lund

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

Bertil Johansson, professor, överläkare, Klinisk genetik och patologi, Lund

Albin Österroos, Hematologisektionen, VO Blod- och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Mats Ehinger och Linda Fogelstrand har deltagit i arbetet med avsnitten om hematopatologi och flödescytometrisk diagnostik inklusive MRD. Panagiotis Baliakas , Lucia Cavelier, Thoas Fioretos Linda Fogelstrand och Bertil Johansson har medverkat i avsnitten om genetisk diagnostik inklusive utredning av ärftlig AML. Bertil Johansson har även korrekturläst en preliminär version av detta vårdprogram. Albin Österoos har medverkat i den interna slutrevideringen av vårdprogrammet.

30.4 Tidigare medlemmar av vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat i närmast föregående versioner av vårdprogrammet: överläkare Petar Antunovic (Universitetssjukhuset, Linköping), docent Mats Brune (Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg), docent Åsa Derolf (Karolinska Universitetssjukhuset,

REMISSVERSION

Stockholm), med dr Fryderyk Lorenz (Umeå universitetssjukhus) och specialistläkare Emma Ölander (Sundsvalls Sjukhus).

30.5 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.

30.6 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 synpunkter 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>

Efter sammanställningen av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av dessa, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i 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)
Reviderat mars 2019.

Utförliga internationella riktlinjer finns publicerade: Lee et al: ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int. J. Lab. Hem.* 2008, **30**, 349-364 [1].

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 patientsäkerhetskäl 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.)
   För adekvat diagnostik rekommenderas grovnålsbiopsi (cristabiopsi), särskilt
   - vid misstanke på aplastisk anemi (bilaterala biopsier)
   - vid misstanke på myelodysplastiskt syndrom

REMISSVERSION

- 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.)

4) 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.

   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 pga 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. [2]
- Prov för mikrobiologiska undersökningar bör samlas i sterila rör eller inokuleras i speciellt odligsmedium enligt det lokala mikrobilogiska laboratoriets rekommendationer. [3]

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

REMISSVERSION

Referenser

1. 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.

2. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021;138(26):2753-67.
3. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone marrow transplantation. 2012;47(6):749-56.

REMISSVERSION

BILAGA III

Klassifikation av AML enligt WHO

Mer detaljerat, se Arber et al., Blood, 2016; 127(20): 2391-2405 [1].

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)(p21.3;q23.3); *KMT2A*::*MLLT3*
AML med t(6;9)(p22.3.;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*::*MRTFA*
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 i >50 % av benmärgens celler i åtminstone 2 linjer och/eller
− ”MDS-liknande” cytogenetik[3]

Behandlingsrelaterad AML

Myelosarkom (”myeloid sarcoma”)

Myeloid proliferation relaterad till Downs syndrom[4]
Transient abnormal myelopoeisis

REMISSVERSION

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

Fotnot	
1	Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster är <20 %.
2	AML med *NPM1*-mutation resp dubbelallelisk *CEBPA*- mutation är egna kategorier oavsett förekomst av dysplastiska förändringar.

REMISSVERSION

3	Cytogenetiska avvikelser vars förekomst berättigar till subdiagnos ”MDS-relaterad AML” förutsatt ≥20 % blaster i blod eller märg. Undantag: fall där AML-sjukdomen relateras till tidigare mutagen behandling hänförs till subgruppen ”behandlingsrelaterad AML”. Komplex karyotyp (3 eller fler orelaterade 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.)
4	Angående AML hos patienter med Downs syndrom hänvisas till pediatriskt vårdprogram (www.nopho.org)

Referenser

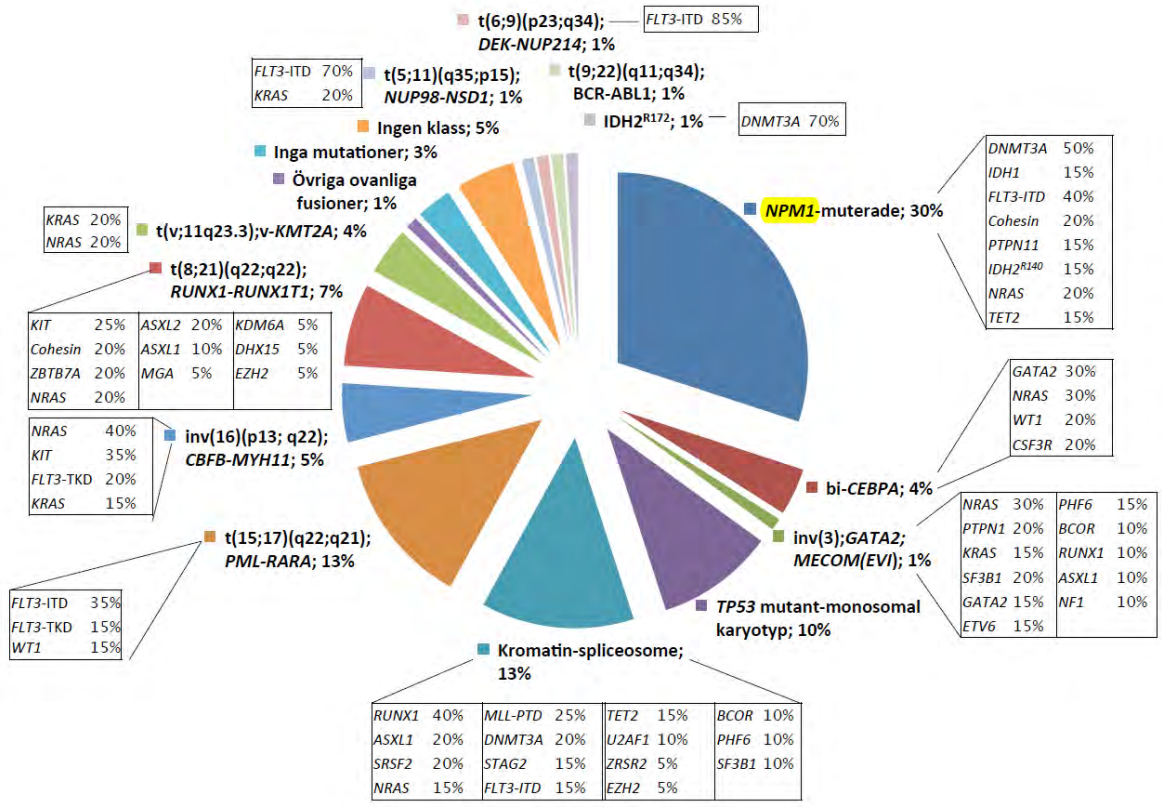
1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.

REMISSVERSION

BILAGA IV

Genetiska avvikelser vid AML

Figur Genetiska avvikelser vid AML [1]



Referenser

1. 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.

BILAGA V

AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen

För rekommenderade doser, se även avsnitt 12.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling och 12.2.3 Sviktbehandlingar.

Observera att i nedanstående översikt ingår även läkemedel som ännu (jan 2022) inte är godkända av EMA för behandling av AML: quizartenib, ensidenib, ivosidenib. Därtill finns flera läkemedel som är godkända av EMA men ännu (jan 2022) inte har värderats avTLV/NT-rådet med avseende på kostnadseffektivitet: decitabin, vyxeos, glasdegib, CC-486 (Onureg) och tagraxofusp. Ett specialfall är sorafenib (Nexavar®) som i Sverige inte är registrerat på indikationen avAML. NT-rådet har dock (beslut 2022-01-26) efter diskussion med AML-vårdprogramgruppen, och givet god klinisk evidens, i princip accepterat att sorafenib används off-label till FLT3-ITD-positiva patienter post transplant i syfte att förebygga recidiv.

Antracykliner

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 [1-3].

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 [4].

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 [5, 6]. 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.

REMISSVERSION

Cytarabin

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 [7]. Vi har i Sverige lång erfarenhet av intermediärdoscytarabin (1 g/m^2) i induktionen, med snabbt insättande remission utan ökad toxicitet [8], och våra långtidsresultat har inte gett stöd för att byta ut denna dosregim.

Cerebellär toxicitet och dosering till äldre samt dosering vid nedsatt njurfunktion

Hög 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 [9]. För patienter med 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 [10]. 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.

Amsakrin

Amsakrins verkningsmekanism liknar den för antracyklinerna, men läkemedlet har inte någon kumulativ kardiotoxisk 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 [11].

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 ökad extrahematologisk toxicitet [12], främst mukosit [13]. Etoposid rekommenderas därför endast vid sviktbehandling.

Purinanaloger

Fludarabin har använts tillsammans med såväl cytarabin som andra läkemedel i sviktbehandling av AML [14]utan någon övertygande förbättring. Kladribin, men inte fludarabin, som tillägg i

REMISSVERSION

induktionen gav högre remissionsfrekvens och förbättrade 3-årsöverlevnad i en stor fas III-studie. Skillnaden var tydligast för patienter över 50 år och hos de med högriskcytogenetik [15].

Klofarabin är registrerat för tredje linjens behandling av ALL hos barn, men har också effekt vid refraktär och recidiverande AML [16]. Något mervärde i primärbehandling har inte påvisats.

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 högriskgenetik eller hög samsjuklighet, för vilka konventionell behandling har begränsad effekt och tolereras sämre. Det gäller även äldre patienter med sekundär AML. Azacitidin med tillägg av venetoklax har givit bättre svarsfrekvens och förlängd överlevnad, och diskuteras i detalj i avsnitt Venetoklax.

Azacitidin som singelbehandling, alteranativt kan även övervägas till patienter som efter inledande intensiv kemoterapi inte bedöms tåla varken ytterligare intensiv behandling eller ens med azacitidin i kombination med venetoklax.

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) [17]. 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 x 10^9/L och ≥65 år) som randomiserades mellan azacitidin och en förvald konventionell behandling (induktionsbehandling, lågdoscytarabin eller understödjande behandling) [18]. 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 två induktionskurer randomiserades till ingen behandling eller lågdos 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 [19].

Maximal respons av azacitidin uppnås oftast efter tre kurer men ibland kan sex 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).

REMISSVERSION

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 jämförelser talar för att preparaten är effektmässigt väsentligen likvärdiga vid AML [20]. 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-rådet kan vi dock inte, inom ramen för detta vårdprogram, ge några rekommendationer rörande läkemedlets 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 [21]. 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 man givit intensifierad decitabinbehandling med tio dagars dosering, inklusive i olika kombinationer med andra läkemedel.

Gemtuzumab ozogamicin (GO)

Rekommendation

Patienter med *de novo*-AML av typ CBF-AML som ska genomgå remissionsinducerande cytostatikaterapi bör behandlas med Mylotarg 3 mg/m^2 dag 1 (till vuxen ges som regel fast dos 5 mg) 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 på LPK (ska vara <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 då ge läkemedlet dag 1.

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 godkände mars 2019 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 [22].

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 [23].

I flera fas III-studier har tillägget av GO visats ge förbättrad överlevnad [24]. I den för EMA-ansökan pivotala franska ALFA 0701-studien [25] 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 dock endast få

REMISSVERSION

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 0701 kvarstod effekten gällande EFS medan skillnaden i OS inte längre var signifikant [26]. 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 [27] 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/m² dag 1 och hälften till ytterligare 3 mg/m² 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 <30 x 10^9/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 lågriskcytogenetik 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 förekom. Ingen tilläggseffekt sågs av GO i kur 3.

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 [28].

En ytterligare studie, GOLEAMS AML 2006, [29] inkluderade enbart patienter med intermediärriskcytogenetik, n = 254, 18–60 år. Patienterna randomiserades 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-, MRC15- och NCRI16-studierna verkar, enligt metanalys av Hills et al, inte ge någon uppenbar fördel för det ena eller andra doseringsschemat [14]. 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) [30].

Vår sammanvägda bedömning av dessa studier är att GO ger en tilläggseffekt hos patienter med lågriskcytogenetik exklusive APL, d.v.s.CBF-AML*. Patienter med högriskcytogenetik har däremot ingen nytta av GO-tillägg. För patienter med intermediärriskcytogenetik anser vi i nuläget att bevisläget är alltför oklart för att ge grund för en generell rekommendation. Detta inte minst då vårdprogrammet rekommenderar induktionsbehandling med DA 3+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-tillägg.

* CBF-AML: AML med t(8;21)(q22;q22) [*RUNX1*::*RUNX1T1*] eller inv(16)(p13q22)/t(16;16) (p13q22) [*CBFB*::*MYH11*].

Kinasinhibitorer

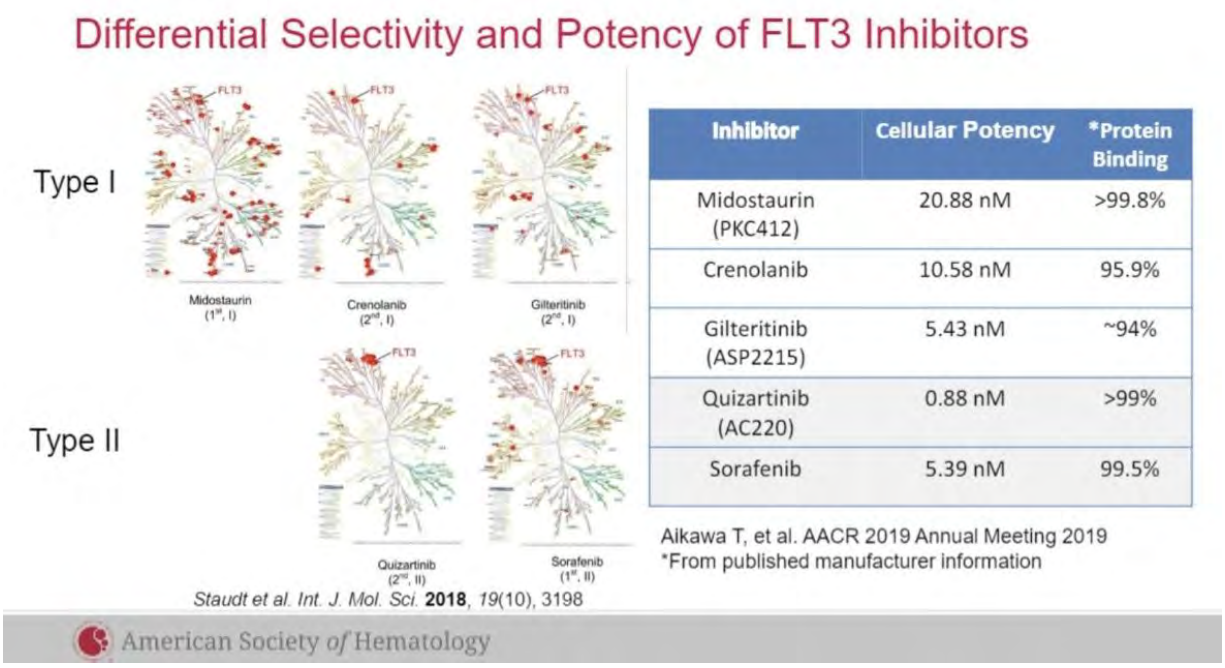
För AML är främst tyrosinkinasinhibitorer (TKI) med aktivitet mot aktiverande *FLT3*-mutationer av intresse, några har blivit registrerade läkemedel och fler ingår i pågående fas III-studier. Dessa TKI kan indelas efter specificitet och aktivitet. Typ I (midostaurin, gilteritinib, crenolanib) binder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

REMISSVERSION

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/I836-mutation) men inte vid refraktär sjukdom. Midostaurin är även godkänt av NT-rådet vid primärbehandling av *FLT3*-muterad AML. Se även avsnitt 12.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen.

Sorafenib (Nexavar), som är registrerat för andra cancersjukdomar, har i studier av AML visat effekt både som monoterapi för att förebygga återfall av *FLT3*pos AMLefter allo-hSCT, i kombinationer med cytostatika vid refraktär sjukdom [31]. Angående sorafenib efter allo-hSCT – se avsnitt 16.4 Myeloablativ eller reducerad konditionering. Sorafenib är dock inte godkänt på indikationen AML.

Två mer potenta och specifika *FLT3*-hämmare har genomgått fas III-studier, nämligen gilteritinib (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) azacitidin [32, 33]. 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 avslog i oktober 2019 ansökan om godkännande för quizartinib.



Inhibitor	Cellular Potency	*Protein Binding
Midostaurin (PKC412)	20.88 nM	>99.8%
Crenolanib	10.58 nM	95.9%
Gilteritinib (ASP2215)	5.43 nM	~94%
Quizartinib (AC220)	0.88 nM	>99%
Sorafenib	5.39 nM	99.5%

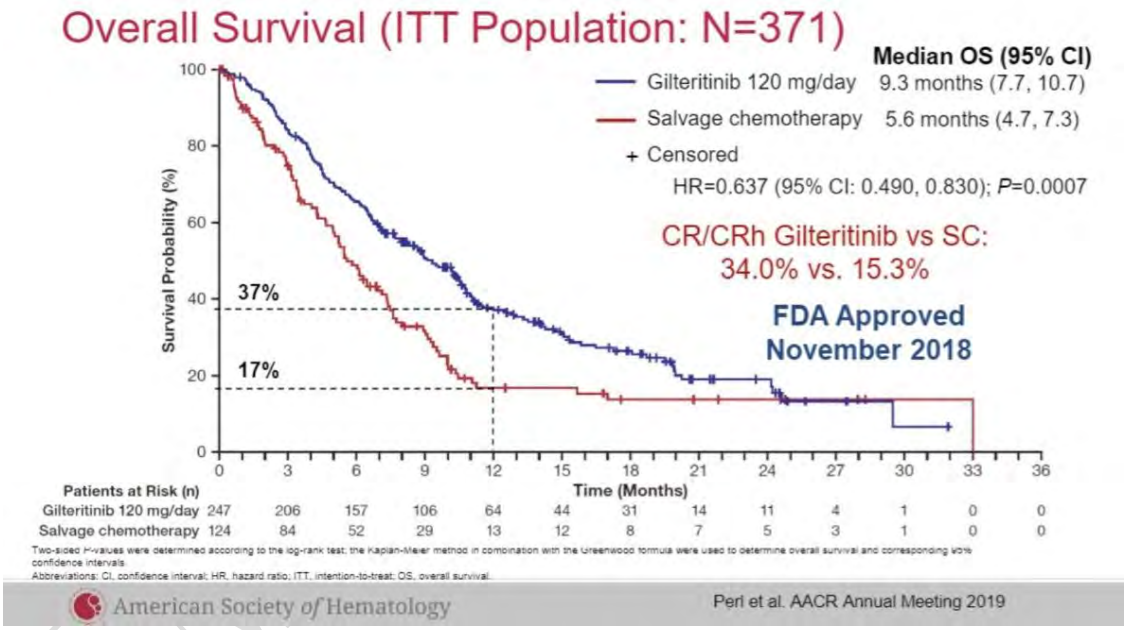
Gilteritinib

Gilteritinib (Xospata) godkändes av FDA i november 2018 och av EMA i oktober 2019 som monoterapi vid refraktär och recidiverande AML med *FLT3*-mutation. TLV/NT-rådet godkände i februari 2021 gilteritinib som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär AML med *FLT3*-mutation. Preparatet ingår således, på denna begränsade indikation, i läkemedelsförmånen.

I ADMIRAL-studien [33] erhölls komplett remission med eller utan normaliserat blodstatus i 34 % med gilteritinib peroral monoterapi (n = 247) mot 15 % med standardterapi (intensiv kombinationskemoterapi, azacitidin 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.

Gilteritinib ges per-oralt en gång dagligen i standardos 120 mg x 1 (tre 40 mg-tabletter). Behandlingen ges så länge god effekt med acceptabel toxicitet och fram till ev. allo-hSCT. Vanligaste biverkningar är cytopeni, men även differentieringssyndorm (initialt) och förlängd QTc-tid förekommer. För mer utförligt om biverkningar, risk för läkemedelsinteraktioner, exv med CYP3A-hämmare, och möjligheten att dosöka vid uteblivet svar, v.g.s. FASS.

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

1. 

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 f.n. inte att värdera läkemedlet.

Vyxeos medför en förenklad administrering (kortare infusionstid) jämfört med den etablerade svenska DA-regimen. Den registreringsgrundande studiens svaga kontrollarm, den låga andelen patienter som fullföljde behandlingen 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).

REMISSION

Den registeringsgrundande randomiserade fas III-studien [34] 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 dag 1–2 och A dag 1–5 i cykel 2 och 3. I studiearmen uppnådde 73/153 (48 %) komplett remission med eller utan 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. Vyxeosbehandlade patienter uppvisade en veckas längre duration av cytopeni (36 dagar) under induktionsfasen jämfört med dem i kontrollarmen; i övrigt var biverkningsspektrum likartat. Totalöverlevnaden var signifikant längre 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 t-AML och MDS/AML som inte tidigare behandlats med hypometylerande behandling. Studien rapporterar en uppföljningstid av som mest 33 månader.

Svenska registerdata har bekräftat betydelsen av allo-hSCT för att uppnå långtidsöverlevnad vid sekundär AML. I Lancets studie [34] genomfördes allo-hSCT 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-hSCT. Patienter som behandlats med Vyxeos och sedan genomgått allo-hSCT 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, t-AML 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 Vyxeospatienter (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.

Venetoclax

Rekommendation

- Azacytidin-venetoklax bör övervägas vid primärbehandling av patienter som inte är lämpliga för induktionsbehandling med intensiv kemoterapi (+++)
- Azacytidin-venetoklax kan utanför indikation övervägas
  1) vid refraktär sjukdom med högrisk genetik,
  2) vid hög toxicitet på första induktion, samt
  3) som alternativ vid relapserad AML, i synnerhet med positiva prediktiva faktorer enligt ovan

Med tanke på stor risk för hematologisk toxicitet bör dosering och behandlingsupplägg utformas i samråd med regional expertis, i synnerhet vid relapserad/refraktär sjukdom.

Venetoklax är en så kallad BH3-mimetic som hämmar det antiapoptotiska proteinet BCL2. Cancerceller som är beroende av BCL2 för sin överlevnad kan gå i snabb apoptos, vilket är

REMISSVERSION

förklaringen att vissa patienter drabbas av akut tumörlys väl i klass med vad som ibland ses vid intensiv kemoterapi. När en tumörcell utsätts för stress till följd av cytostatika så verkar venetoklax synergistiskt och förstärker avdödandet av de maligna cellerna.

Som singelbehandling vid AML är effekten av venetoklax modest men i kombination med hypometylerare ses en synergistisk effekt; studier pågår med en rad kombinationer med olika typer av cytostatika. Två randomiserade Fas 3-studier har utförts på patienter med nyupptäckt AML som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi: VIALE-A med azacitidin +/- venetoklax (ref 228) där en signifikant överlevnadsfördel sågs i venetoklaxarmen (14,7 vs 9,6 månader, med CR/CRi 66 vs 28 %) och VIALE-C med lågdos cytarabin +/- venetoklax där ingen signifikant överlevnadsfördel sågs [35]. I båda studierna sågs signifikanta cytopenier och hög risk för neutropena infektioner; fördröjning av kur 2 var vanligt för att tillåta regeneration. Benmärgstoxiciteten är väsentligt högre än för azacitidin eller decitabin ensamt, och är mest påtaglig innan uppnådd remission. Som regel uppnås respons redan efter en kur, vilket utgör ytterligare en skillnad mot hypometylerare där remission oftast ses först efter 2-3 kurer.

Vid relapserad/refraktär sjukdom finns data från fas 1-2 studier som visar god respons med tillägg av venetoklax till pågående hypometylerande behandling alternativt som tillägg till eskalerad behandling så som decitabin 10 dagar eller induktionsbehandling [36, 37]. Svarsfrekvensen är lägre än vid primärbehandling.

Genetiska markörer som genomgående indikerar bättre respons med tillägg av venetoklax, jämfört med azacytidin givet som singelbehandling, är mutation av NPM1 eller *IDH1/2* samt högrisk cytogenetik [38] Data talar för att förekomst av kinasmutationer så som *FLT3*-ITD, NRAS/KRAS, PTPN11 är associerade med kortare svar, och mutationer tillkommer ibland i samband med sjukdomsprogress under pågående behandling.

Amerikanska NCCN guidelines (mars 2021) rekommenderar venetoklax + azacitidin/decitabin/lågdos cytarabin som primärbehandling för icke-induktionskandidater samt för tänkbara induktionskandidater med högriskcytogenetik och som alternativ vid relapserad/refraktär AML. EMA godkände i maj 2021 venetoklax i kombination med azacitidin eller decitabin till patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi. TLV/NT-rådet beslutade i december 2021 att inkludera venetoklax, givet i kombination med ett hypometylerande läkemedel, i läkemedelsförmånen vid behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad AML som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi.

Rekommenderad dosering enligt EMA är azacitidin 75 mg/m^2 sc D1-7 dagar (erfarenhet från Sverige finns också av 100 mg/m^2 D1-5) alt decitabin 20 mg/m^2 iv D1-5 dagar, i kombination med venetoklax 400 mg kontinuerligt D1-28, med möjlighet till avkortad behandling i efterföljande kurer vid hematologisk toxicitet och uppnådd remission. Dag 1-3 ges eskalerande dos venetoklax 100-200-400 mg som sedan fortgår. Noggrann observans på tumörlyssyndrom, som i vissa fall kan vara fulminant, varför första kuren bör startas upp inneliggande under noggrann observation.

Infektionsprofylax i synnerhet mot svamp bör övervägas vid djup, långvarig neutropeni, men beakta att CYP3A-hämmare såsom azoler kraftigt interagerar med venetoklax; vid samtidig posakonazol-behandling bör venetoklaxdosen reduceras till 100 mg eller lägre. Som regel är neutropenin mest uttalad tills remission uppnåtts och vid efterföljande kurer ses ofta endast kortare penier.

Toleransen för azacitidin och venetoklax varierar stort och dos, behandlingslängd och kurintervall kan justeras både för azacitidin och venetoclax. Hos sköra patienter bör dosreduktion

REMISSVERSION

övervägas redan vid kur 1. Hos patienter med lång och djup neutropeni alternativt allvarliga infektiösa komplikationer bör dosreduktion övervägas under kommande kurer. Få patienter klarar att hålla kurintervall fyra veckor, flertalet kräver fem eller ibland även sex veckor för god regeneration. Samråd gärna med regional expertis, i synnerhet vid behandling utanför indikation vid relapserad/refraktär sjukdom.

IDH-hämmare

Ingen av nedanstående två IDH-hämmarna är godkända av EMA och är därmed inte aktuella för bedömning i processen för ordnat införande av nya läkemedel. Vid AML förekommer mutationer i generna *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 [39, 40].

Ivosidenib godkändes av FDA i juli 2018 för patienter med refraktär eller AML recidiverande (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 I-studie där 125 patienter med RR AML behandlades med ivosidenib 500 mg x 1 p o [41]. 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 [42]. CR + CRh sågs hos 42 % av patienterna (CR 30 %) och medianöverlevnaden var 12,6 månader. De viktigaste läkemedelsspecifika biverkningarna var s.k. IDH-differentieringssyndrom, QTc-förlängning samt leukocytos. Fas III-studien AGILE, där azacitidin + ivosidenib jämfördes med azacitidin vid nydiagnosticerad AML avbröts i förtid (augusti 2021) p g a signifikant förbättrad EFS och OS i experimentarmen (data ännu ej publicerade).

Enasidenib godkändes av FDA i augusti 2017 för patienter med RR-AML och *IDH2*-mutation. Godkännandet baseras på en fas I/II-studie, där 176 patienter med RR AML behandlades med enasidenib 100 mg x 1 p o [43]. 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 observerades.

Fas III-studien IDHENTIFY, som inkluderade patienter med RR AML som erhållit 2-3 tidigare behandlingslinjer och där enasidenib i monoterapi jämfördes med ”conventional care regimens” (azacitidin, låg- och intermediärdos cytarabin eller enbart supportive care), kunde dock inte visa förbättrad OS i experimentarmen (data ännu ej publicerade).

Studier med ivosidenib respektive enasidenib, bl a i kombination med induktionsbehandling, azacitidin respektive venetoklax, samt som underhåll inklusive efter allo-hSCT, pågår.

Glasdegib

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

Glasdegib är en så kallad hedgehoginhibitor som bl.a undersökts i en randomiserad fas II-studie av 132 patienter med AML eller högrisk MDS som ej var aktuella för intensivbehandling: 2:1

REVISIONSVERSION

randomisering till lågdos cytarabin +/- glasdegib (20 mg sc AraC x 2 dag 1-10, Glasdegib 100 mg dagligen dag 1-28). Det påvisades en ökning av medianöverlevnaden från 4,9 till 8,8 månader och CR uppnåddes i 2,3 % resp 17 %. Biverkningsfrekvensen var låg, med f.f.a. högre frekvens fatigue (14 % >grad 3) i glasdegibarmen. Denna studie ledde till ett FDA-godkännande för kombinationen. Resultat av en fas III-studie av äldre AML-patienter ej lämpliga för intensiv kemoterapi har nyligen presenterats. I denna jämfördes lågdos cytararabin + glasdegib med lågdos cytarabin enbart, varvid en förbättrad överlevnad 8,3 vs 4,3 månader sågs i experimentarmen [44].

Studier för värdet av glasdegib i tillägg till induktionsbehandling pågår [45].

CC-486 (peroral hypometylerare)

Resultaten från QUAZAR AML-001 är nu publicerade. Det är en fas III-studie där underhållsbehandling med CC-486 jämfördes med placebo [46].

Patienterna var ≥55 år med AML i första remission efter induktionsbehandling. 91% 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 blastandel (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 CC-486-armen 10,2 månader jmf med 4,8 månader i placeboarmen. Biverkningarna liknade mycket det man ser vid injektionsbehandling med azacitidin dvs de vanligaste var grad 3-4 neutropeni, trombocytopeni och anemi. Det var få SAE:er och då främst i form av infektioner. CC-486 är godkänt av EMA och säljs under namnet Onureg. Den tilltänkta indikationen är AML där man med induktion, med eller utan konsolidering, uppnått CR eller CRi och där patienten inte är aktuell för allo-hSCT. Läkemedlet har ännu inte värderats med avseende på kostnadseffektivitet av TLV/NT-rådet.

Tagraxofusp

Tagraxofusp är ett CD123 (ILil-3 receptor subunit alpha)-inriktat cytotoxin där ILil-3 fusionerats med ett trunkerat difteritoxin (11). I en icke-randomiserad fas 1/2-prövning fick en grupp på 15 tidigare behandlade och 32 tidigare obehandlade patienter med BPDCN tagraxofusp som monoterapi (11). I den tidigare obehandlade gruppen fick 90 % fick ett behandlingssvar och 45% gick vidare till konsoliderande auto-/allotransplantation (11). I den tidigare behandlade gruppen var svarsfrekvensen 67 % men duration på responserna korta (11). Läkemedlet är godkänt både av FDA och av EMA på indikationen BPDCN. Kostnaden för läkemedlet är dock mycket hög, cirka 1 miljon kr per kur som ges var fjärde vecka. Mot bakgrund av kostnad, goda alternativa behandlingar upfront och endast kortvariga responser vid återfall, kan läkemedlet inte rekommenderas i nuläget.

Referenser

1. 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.

REMISSVERSION

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. Cancer treatment reviews. 1995;21(1):33-64.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myleoid leukemias. Leuk Lymphoma. 2003;44(3):391-409.
15. 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.
16. 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.

REMISSVERSION

17. 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 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.
18. 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.
19. 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.
20. European Hematology Association. 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 [Cited 2020-10-19]. Available from: https://astx.com/wp-content/uploads/2020/06/2020_SGI-110_Oral_EHA-virtual_abst-S142_Zeidan-final.pdf.
21. 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.
22. Godwin CD, Gale RP, Walter RB. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2017;31(9):1855-68.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Haematologica. 2019;104(1):113-9.
27. 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.
28. 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.

REVISIONSVERSION

29. 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.
30. HemaSphere 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 [
31. Levis MJ, Chen YB, Hamadani M, Horowitz MM, Jones RJ. FLT3 Inhibitor Maintenance After Allogeneic Transplantation: Is a Placebo-Controlled, Randomized Trial Ethical? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(19):1604-7.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. DiNardo CD, Lachowiez CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(25):2768-78.
37. 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.
38. 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.
39. Dhillon S. Ivosidenib: First Global Approval. Drugs. 2018;78(14):1509-16.
40. 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.
41. 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.

REMISSVERSION

42. 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.
43. 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.
44. 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-.
45. 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.
46. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. The New England journal of medicine. 2020;383(26):2526-37.

REMISSVERSION

BILAGA VI

Hereditära myeloiska maligniteter

Nedanstående tabell anpassad från Nordiska guidelines [1].

https://www.nmds.org/index.php/guidelines/118-summary-pages-of-nordic-guidelines-germline-predisposition-to-myeloid-neoplasms-recommendations-for-genetic-diagnosis-clinical-management-and-follow-up-version-1-0-may-20th-2019

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings-mönster
RUNX1	CNV, mutation	TF	FPD/AML	ALL, AML, bifenotypisk leukemi, blödningar (som vid von Willebrands sjukdom), MDS, trombocytopeni	AD
CEBPA	Mutation	TF	N/A	AML	AD
ANKRD26	Mutation	Okänd	N/A	AML, MDS, trombocytopeni-2,	AD
GATA2	CNV, mutation	TF	Emberger, MonoMAC	AML, Emberger (GATA2 deficiency syndromes), MDS, MonoMAC,	AD
DDX41	Mutation	DNA helicase	N/A	AML. MDS	AD
ETV6	Mutation	TF	N/A	ALL, trombocytopeni-5	AD
PAX5	Mutation	TF	B-cell development	ALL	AD
SH2B3	Mutation	JAK-STAT	N/A	AI, ALL	AR
WAS	Mutation	Cytoskeletal signallering	Wiskott–Aldrich	ALL, lymfom	X-bunden

REMISSVERSION

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings-mönster
TP53	CNV, mutation	Cellcykel	Li-Fraumeni	ALL, AML, Li-Fraumeni-relaterade tumörer, MDS	AD
EPCAM, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*	Mutation	DNA mismatch-reparation	Constitutional mismatch repair deficiency	ALL (B- och T-cell), AML, Lynchs syndrom-relaterade tumörer, MDS, NHL (B- och T-cell)	AD
ATG2B, *GSKIP*	CNV	Okänd	N/A	MPN	AD
RBBP6	Mutation	Degradering av TP53	N/A	MPN	AD
ELANE	Mutation	Neutrofil elastase	Severe congenital/cyclic neutropenia	AML, MDS, svår medfödd neutropeni	AD
GATA1	Mutation	Erytroid differentiering	DBA	AML, anemi,	X-bunden
RPL5, *RPL11*, *RPL15*, *RPL23*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL31*, *RPL35A*, *RPL36*, *RPS1, RPS7*, *RPS10*, *RPS15*, *RPS17*	CNV, mutation	Ribosomal syntes	DBA	Anemi, MDS, AML, BMF, DBA (= kortväxthet, arm-, hjärt-, kraniofacial-, och uro-genitalmiss-bildningar	AD, X-bunden
BRCA1, *BRCA2*, *BRIP1*, *ERCC4*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC,* *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*,	CNV, mutation	FA-komplement-erande grupper, DNA-reparation	FA	FA-fenotyp: BMF, hyper- eller hypopigmentering, kortväxthet, urogenital-, hjärt-, CNS- och skelettdysplasier	AD, AR, X-bunden

REMISSVERSION

FANCL, *FANCM*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51C*, *SLX4*					

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings-mönster
SBDS	Mutation	Mognad av ribosomer	Shwachman -Diamond	AML, BMF, bukspottkörtel-svikt, immunbrist, kortväxthet, MDS, metaphyseal dysplasia	AR
DNAJC21	Mutation	Ribosomal biogenes	N/A	AML, BMF	AR
PTPN11	Mutation	RAS pathway, fosfatas	Noonan	ALL, AML, bred nacke, hjärntumörer, hjärtfel, JMML, koagulopati .kortväxthet, neuroblastom, rhabdomyosarkom, speciellt utseende	AD
NF1	CNV, mutation	RAS pathway	Neurofibromatos	AML, café au lait-fläckar, JMML, kärl- och skelettdysplasier, Lisch noduli (pigmentknutor på ytan av regnbågshinnan), neurofibrom, ökad fräknighet i armhålor och ljumskar	AD
SAMD9	Mutation	Hämning av celltillväxt	MIRAGE	AML, BMF, endokrinopatier, MDS	AD
SAMD9L	Mutation	Hämning av celltillväxt	Ataxi-pancytopeni	AML, ataxi-pancytopeni, BMF, MDS	AD

REMISSVERSION

CTC1, *DKC1*, *NAF1*, *NOP10*, NHP2, *PARN*, *POT1*, *RTEL1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *WRAP53*	CNV, mutation	Underhåll av telomerer	DC, telomer-förlust	AA, AML, BMF, DC, HHS, IPF, MDS	AD, AR, X-bunden

AA, aplastisk anemi; AD, autosomalt dominant; AI, autoimmun sjukdom; ALL, akut lymfatisk leukemi; AML, akut myeloisk leukemi; AR, autosomalt recessivt; BMF, bone marrow failure; CNV, copy number variant; DBA, Diamond–Blackfan anemi; DC, dyskeratosis congenita; FA, Fanconi anemi; FPD/AML, familial platelet disorder with predisposition to AML; HHS, Hoyeraal-Hreidarssons syndrome; JMML, juvenil myelomonocytleukemi; IPF, interstitiell lungfibros; MDS; myelodysplastiskt syndrom; MIRAGE, myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, and enteropathy; MonoMAC; monocytopenia and mycobacterial infection; MPN, myeloproliferativ neoplasi; N/A, not applicable; NHL, non-Hodgkin lymfom; TF, transkriptionsfaktor

Referenser

1. 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.

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

Summary of the Swedish national care program for adult patients with acute myeloid leukemia

Acute myeloid leukemia (AML) is a disease with diverse genetic features of the leukemic cells and with variable outcome. In Sweden, 350 new adult patients are diagnosed per year – there are slightly more males than females and the ages range from 18 years of age to nonagenarians. 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 myelodysplastic syndromes (MDS) or myeloproliferative neoplasia (MPN) or AML induced by cytotoxic treatment for other malignant diseases (therapy-related AML; t-AML).

The care program

The Swedish AML group (for participants, see www.svenskaamlgruppen.se) has published national care programs since 2005, including basic background and recommendations for diagnosis, treatment, supportive care etcetera. The present 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, on the clinical experience of Swedish hematologists with special interest in AML, and on the Swedish AML registry, which has been collecting data on all Swedish AML-patients since 1997. Evidence is classified according to the GRADE Working Group [1] when appropriate.

Initial management

Most patients up to the age of approximately 75 years should be considered for intensive combination chemotherapy with the aim 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 azacytidine, with or without venetoclax. Those with severe comorbidities 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 bone marrow aspirates as well as on genetic characteristics of the leukemic blasts. The latter should be based on chromosome banding analysis as well as on molecular genetic analyses, such as "next-generation sequencing" of relevant genes supplemented with fluorescence in situ hybridization and/or reverse transcription polymerase chain reactions analyses when needed. Storage of bone marrow or blood leukemic cells in biobanks is strongly recommended.

The initial clinical evaluation includes ascertainment/documentation of 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

REMISSVERSION

risk and comorbidity, and some patients may need supportive care for infection before being eligible for treatment decision.

Intensive treatment

A clinical trial is always the first choice if feasible and if there is a relevant one open for inclusion. The recommended initial intensive treatment for AML outside a clinical study is DA, i.e., daunorubicin, i.v. infusion 60 mg/m^2/8h daily for 3 days in combination with cytarabine, i.v. infusion 1 g/m^2/2h 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*- mutated AML, addition of midostaurin should be considered. Supportive care includes transfusions with erythrocytes and platelets 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 acute promyelocytic leukemia (APL) are treated according to a separate protocol (included in the care program) based on all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO).

Bone marrow aspiration 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.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Allo-hSCT is estimated to reduce the risk of leukemia relapse to half, but with significant risk for treatment-related complications. The decision to attempt allo-hSCT is thus dependent on individual risk for relapse with and without allo-hSCT, 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 has been determined. Patients with low-risk genetics are usually not eligible for allo-hSCT in first complete remission but may be so if measurable residual disease (MRD) is present, either using flow cytometry or targeted genetic analyses. 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-hSCT, and with acceptable donor available, should be planned for allo-hSCT soon after consolidation, although full AML treatment may be given before allo-hSCT 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.

REMISSVERSION

Measurable residual disease (MRD) determination

MRD assessment by 8/10-color flow cytometry of bone marrow aspirates is recommended at remission evaluation following the second cycle of chemotherapy as well as at end of treatment for patients with low risk/intermediate risk genetics and a possibility to undergo allo-hSCT. Low and intermediate risk patients with MRD-negativity will usually not undergo allo-hSCT, whereas MRD-positive patients will generally proceed to allo-hSCT. In addition, MRD assessment prior to allo-hSCT should be used to guide withdrawal of immunosuppression and the use of donor lymphocyte infusions following allo-hSCT. Some genetic abnormalities, mainly core-binding factor (CBF) AML gene fusions and *NPM1* mutations, can be assessed with high-sensitivity analyses, which will supplement the basis for decision-making.

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.

Special problems

Many AML-related aspects and problems are addressed, such as fertility preservation, tumor lysis prevention, treatment of CNS leukemia 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.

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 and diagnostic laboratories.

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-hSCT, overall survival at 1 and 3 years, cells sampled in biobanks and patients included in clinical studies will be reported.

REMISSVERSION

AML Registry

All newly diagnosed AML patients, except those opting out (i.e., actively deciding not to be included) are reported in the web-based system INCA (http://www.cancercentrum.se/INCA porting 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 are reported. For patients eligible for intensive treatment the details and treatment outcome are also registered. Transplantations are reported in a separate form. Follow-up data include remission duration, therapeutic aims, and outcome after relapse. Survival is regularly checked from the national tax registration. Missing reports are actively requested from the clinicians. Several reports of data have been published in Swedish (see www.sfhem.se) and English [2].

Referenser

1. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328(7454):1490.
2. 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

REMISSVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

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