

Akut myeloisk leukemi (AML)

Nationellt vårdprogram

2023-12-05 Version: 7.1

Innehållsförteckning

Kapitel 1	12
Sammanfattning.....	12
 Kapitel 2	 15
Inledning.....	15
2.1 Målgrupp.....	15
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	15
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version	16
2.4 Standardiserat vårdförlopp	17
2.5 Lagstöd	18
2.6 Evidensgradering	19
2.7 Förkortningsordlista.....	20
 Kapitel 3	 23
Mål med vårdprogrammet	23
 Kapitel 4	 24
Bakgrund och orsaker.....	24
4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken	24
4.2 Epidemiologi	24
4.3 Naturalhistoria och etiologi	25
 Kapitel 5	 27
Ärftlighet.....	27
5.1 Handläggning vid misstanke på ärftlig predisposition	27
 Kapitel 6	 30
Symtom och tidig utredning	30
6.1 Symtom och kliniska fynd.....	30
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	30
6.3 Tidig diagnostik	31



Kapitel 7	32
Diagnostik	32
7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	32
7.2 Översikt.....	32
7.3 Benmärgsprov – rekommenderade analyser	33
7.4 Blodprov – rekommenderade analyser	35
7.5 Next generation sequencing (NGS).....	36
7.6 Konstitutionellt DNA	37
7.7 Övrig utredning.....	37
7.7.1 Lumbalpunktion	37
7.7.2 Radiologi.....	37
7.7.3 Tandläkarbedömning	38
7.8 Värdera funktionsstatus och samsjuklighet.....	38
7.9 Ta ställning till om inklusion i studie är möjlig.....	38
7.10 Diagnosbesked	38
7.10.1 Information om diagnos	38
7.11 Omvårdnad och rehabilitering	39
7.11.1 Barn som närstående	39
7.11.2 Existentiella frågor	39
Kapitel 8	41
Remissionskriterier	41
8.1 Kriterier för komplett remission (CR)	41
Kapitel 9	42
Riskgruppering och indikationer för allo-hSCT i CR1	42
9.1 Indelningens syfte	42
9.2 Cytogenetiska och molekulärgenetiska fynd	42
9.2.1 Genetisk låg risk enligt ELN 2022.....	44
9.2.2 Genetisk intermediär risk	45
9.2.3 Genetisk hög risk.....	45
9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer.....	46
9.4 Patientrelaterade prognosfaktorer – ålder, funktionsstatus och samsjuklighet	48
9.5 Responsrelaterade riskfaktorer	50
9.5.1 Tidig responsevaluering ("dag 15-märg").....	51
9.5.2 Responsrelaterade högriskfaktorer i samband med remissionsbedömning.....	51

Kapitel 10.....	52
MRD – measurable residual disease	52
10.1 Analys av MRD	52
10.2 MRD-analys med molekyärgenetisk metod	54
10.2.1 MRD-analys av mutation i <i>NPM1</i>	55
10.2.2 MRD-analys av core-binding factor leukemia (CBF); t(8;21) och inv(16).....	56
10.3 MRD-analys med flödescytometri.....	57
10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi	57
10.5 MRD-monitorering post allo-hSCT.....	59
Kapitel 11.....	63
Multidisciplinär konferens	63
Kapitel 12.....	64
Primär behandling	64
12.1 Primärbehandling av AML sammanfattande rekommendationer.....	64
12.2 Rekommenderade cytostatikakurer	65
12.2.1 Induktions- och konsolideringsbehandling.....	66
12.2.2 Cytostatikakurer när dosreduktion anses nödvändigt vid behandlingsstart	67
12.2.3 Sviktbehandlingar – cytostatika kurer	68
12.3 Cytostatikabehandling vid AML – bakgrund och allmänna överväganden	69
12.3.1 Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikabehandling?	69
12.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen.....	69
12.3.3 Hur bråttom är det att starta behandling?	71
12.3.4 Dosreduktion vid remissionssyftande cytostatikabehandling	71
12.3.5 Tidig reinduktion	71
12.3.6 Sviktbehandling	72
12.3.7 Cytostatikabehandling vid nedsatt hjärt- och njurfunktion.....	72
12.4 Primärbehandling av äldre med AML – speciella överväganden.....	73
Kapitel 13.....	75
Akut promyelocytileukemi (APL).....	75
13.1 Riskgruppsindelning	75
13.2 Hög tidig dödlighet vid APL	76
13.3 Akut omhändertagande vid misstanke om APL	77
13.4 Behandlingsval – bakgrund	78
13.4.1 CNS-profylax	79



13.5	Rekommenderade behandlingsregimer vid APL.....	79
13.5.1	Induktions- och konsolideringsbehandling vid APL, ATRA + ATO	81
13.6	Understödjande vård vid APL	84
13.6.1	Koagulopati.....	84
13.6.2	Differentieringssyndrom.....	84
13.6.3	Pseudotumor cerebri	85
13.6.4	Leukocytos vid ATRA + ATO	85
13.6.5	Hepatotoxicitet.....	85
13.6.6	Aspekter på ATO.....	86
13.6.7	QTc-tidsförlängning vid behandling med ATO.....	86
13.6.8	Infektionsprofylax.....	87
13.7	Remissionsbedömning och monitorering av MRD vid APL	88
13.7.1	Komplett remission	88
13.7.2	MRD-monitorering	88
13.8	Behandling av APL-recidiv	88
13.8.1	Recidiv efter ATRA + ATO som primärbehandling.....	89
13.8.2	Recidiv efter ATRA eller cytostatika som primärbehandling (ej ATO-exponerad).....	89
13.8.3	Uppföljning med MRD och transplantation vid andra remission	90
Kapitel 14.....	92	
Blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplas (BPDCN)	92	
Kapitel 15.....	94	
Handläggning av några speciella kliniska situationer	94	
15.1	CNS-leukemi.....	94
15.2	Myelosarkom.....	94
15.3	Hyperleukocytos.....	95
15.4	Tumörlyssyndrom (TLS).....	96
15.5	AML som debuterar under graviditet.....	97
Kapitel 16.....	98	
Allo-hSCT vid AML.....	98	
16.1	Inledning	98
16.2	HLA-typning och donatorsscreening.....	98
16.3	Donatorssökning	99
16.4	Kort om transplantationsproceduren.....	100
16.5	Indikationer för allo-HSCT	100
16.5.1	Allo-HSCT i första remission.....	100
16.5.2	AML med lågriskgenetik (gäller ej APL).....	101
16.5.3	AML med intermediärriskgenetik	102
16.5.4	AML vid högriskgenetik.....	103

16.5.5	Allo-HSCT i CR2 hos tidigare ej allogentransplanterade	104
16.5.6	Allo-HSCT vid refraktär AML (tidigare ej allogentransplanterade).....	105
16.6	Post-allo uppföljning och profylax	106
16.6.1	Uppföljning efter allo-HSCT vid AML	106
16.6.2	Underhållsbehandling med sorafenib vid <i>FLT3</i> -ITD+ AML post-allo HSCT	106
16.7	Återfall efter allo-HSCT	108
Kapitel 17	110
Autolog hSCT	110
Kapitel 18	111
Underhållsbehandling	111
18.1	Inledning	111
18.2	Underhållsbehandling med IL-2 och histamin	111
18.3	Underhållsbehandling med hypometylerande cytostatikum	112
18.4	Underhållsbehandling vid <i>FLT3</i> -positiv AML	112
18.4.1	Underhållsbehandling med midostaurin vid <i>FLT3</i> -positiv AML	112
Kapitel 19	113
Behandling av återfall	113
19.1	Diagnostik vid misstänkt återfall	113
19.2	Behandling av patienter med återfall	113
19.2.1	Nya regimer	115
19.2.2	Återfall efter allo-hSCT	115
Kapitel 20	116
Understödjande vård	116
20.1	Översikt.....	116
20.2	Blodprodukter.....	116
20.3	Infektionsprofylax	118
20.3.1	Antibakteriell profylax.....	118
20.3.2	Antiviral profylax	118
20.3.3	Svampprofylax.....	119
20.4	Tillväxtfaktorer.....	120
20.5	Fertilitetsbevarande åtgärder.....	120
20.5.1	Män.....	120
20.5.2	Kvinnor	121



Kapitel 21.....	122
Omvårdnad och rehabilitering	122
21.1 Översikt.....	122
21.2 Kontaktsjuksköterska	122
21.3 Min vårdplan	123
21.4 Aktiva överlämningar.....	124
21.5 Cancerrehabilitering	124
21.5.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående	124
21.5.2 Återgång till arbete och studier	125
21.5.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering	125
21.6 Infektionsförebyggande åtgärder	125
21.7 Fysisk aktivitet.....	127
21.8 Nutrition.....	127
21.8.1 Kost vid neutropeni.....	128
21.9 Munhälsa	129
21.10 Sexuell hälsa.....	129
21.11 Skötsel av central infart till blodkärl	131
21.12 Direktinläggning på hematologisk avdelning.....	131
21.13 Information om biverkningar	131
21.13.1 Benmärgspåverkan.....	132
21.13.2 Fatigue.....	132
21.13.3 Håravfall – Alopeci	132
21.13.4 Illamående	132
21.13.5 Smakförändringar	133
21.13.6 Gastrointestinala biverkningar; förstoppning och diarré.....	133
Kapitel 22.....	134
Egenvård	134
22.1 Levnadsvanor	134
22.1.1 Tobak.....	134
22.1.2 Alkohol.....	135
22.1.3 Fysisk aktivitet	135
22.1.4 Matvanor.....	135
22.2 Komplementär och alternativ medicin.....	135
22.3 Solvanor.....	136
22.4 Vaccinationer.....	136
22.5 Vad föranleder akut kontakt med hematologienhet?.....	136
22.6 Kunskap och stöd till patient och närstående	136

Kapitel 23.....	137
Palliativ vård och insatser.....	137
23.1 Palliativ behandling av AML.....	137
23.2 Palliativ vård av patienter med AML	138
23.3 Brytpunkt och brytpunktssamtal	138
23.4 Palliativregistret.....	138
23.5 Närståendepenning	138
Kapitel 24.....	139
Uppföljning.....	139
24.1 Mål med uppföljningen	139
24.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor ...	139
24.3 Självrapportering av symtom	140
24.4 Förslag till uppföljningsintervall.....	140
24.5 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi	141
24.6 Ansvar.....	142
24.7 Avslut av uppföljning	142
24.8 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning	142
Kapitel 25.....	143
Nivåstrukturering.....	143
25.1 Remissionssyftande behandling av AML	143
Kapitel 26.....	145
Uppföljning av cancervården.....	145
26.1 Nationellt kvalitetsregister akut myeloisk leukemi	145
26.2 Uppföljning av patientrapporterade mått.....	146
26.3 Cancerregistret.....	147
Kapitel 27.....	148
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	148
27.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi.....	148
27.2 Andra kvalitetsparametrar som följs i kvalitetsregistret	148



27.3	Kvalitetsindikator för nationell uppföljning av standardiserat vårdförlopp för AML	149
Kapitel 28	150
Referenser	150
Kapitel 29	171
Förslag på fördjupning	171
29.1	Litteratur	171
29.2	Länkar	171
Kapitel 30	173
Vårdprogramgruppen	173
30.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	173
30.2	Vårdprogramgruppens medlemmar	173
30.3	Adjungerade författare	175
30.4	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	176
30.5	Jäv och andra bindningar	176
30.6	Vårdprogrammets förankring	176
Bilaga 1	178
Funktionsstatus enligt WHO	178
Bilaga 2	179
Provtagningsanvisning för benmärg och blod	179
Referenser	181
Bilaga 3	182
Klassifikation av AML enligt WHO 2022	182
Referenser	185
Bilaga 4	186
Klassifikation av AML enligt ICC 2022	186
Referenser	189

Bilaga 5.....	190
Genetiska avvikelser vid AML.....	190
Referenser	190
 Bilaga 6.....	 191
AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen	191
Antracykliner	191
Val av antracyklinpreparat och dosering	191
Kumulativ kardiotoxicitet	191
Åtgärder vid extravasering av antracyklinpreparat.....	192
Cytarabin	192
Dosering och administrationsform	192
Cerebellär toxicitet och dosering till äldre samt dosering vid nedsatt njurfunktion	192
Amsakrin	193
Etoposid	193
Purinanaloger	193
Azacitidin	193
Decitabin	195
Gemtuzumab ozogamicin (GO)	195
Kinasinhibitorer	197
Gilteritinib.....	199
Vyxeos.....	200
Venetoklax	201
IDH-hämmare	204
Glasdegib	205
CC-486 (peroral hypometylerare)	206
Tagraxofusp	206
Referenser	207
 Bilaga 7.....	 212
Hereditära myeloiska maligniteter.....	212
Referenser	216
 Bilaga 8.....	 217
Patientinformation om medverkan i kvalitetsregister	217



Bilaga 9.....	218
Summary in English	218
Referenser	222

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 (MPS), 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 cirka 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 venetoklas (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. 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.



KAPITEL 2

Inledning

2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlen Sammanfattning samt Bakgrund och orsaker är skrivna med denna bredare målgrupp i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

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 beslutsfattare inom den hematologiska cancervården. Vårdprogrammet finns tillgängligt via RCC:s hemsida:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/>

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med AML som är 18 år eller äldre vid diagnos. Det gäller även för patienter med akut promyelocyt leukemi (APL), för dem med isolerat myelosarkom samt patienter med blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN). AML som är associerad med Downs syndrom är väldigt sällsynt hos vuxna patienter och bör handläggas enligt barnprotokoll där man uppmanas att kontakta svensk representant i NOPHO AML styrgruppen för tillgång till själva protokollet.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och version 7.1 är fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-12-05. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Tabell 1. Tidigare versioner av vårdprogrammet

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
2022-06-21	Version 7.0 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 kan övervägas vid återfall eller refraktär sjukdom, se översikt [2]. Vad gäller de nyare läkemedel som är godkända av FDA eller Europeiska Läkemedelsmyndigheter, men ännu inte värderats av TLV eller NT-rådet med avseende på kostnadseffektivitet, kan vårdprogrammet inte ge några bestämda rekommendationer.

2.3 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, och har sedan uppdaterats i september 2016, november 2018, april 2019, oktober 2020, juni 2021, juni 2022 och november 2023.



I denna uppdatering av vårdprogrammet är de viktigaste förändringarna följande:

- Rekommendation om att använda ELN 2022 riskstratifiering som ny standard. Diagnoskriterier baseras på WHO 2017 kriterier med tillägg av WHO 2022 och ICC 2022 tills dessa är synkroniserade till ett diagnostiskt klassifikation i framtiden.
- Ny bilaga: Klassifikation av AML enligt ICC 2022
- MRD-kapitlet har uppdaterats och omnämns möjlighet att använda FLT3-ITD som komplementärt MRD-markör med djupsekvensering i utvalda fall.
- MRD-uppföljning efter allo-hSCT förlängs till 24-månader efter allo-hSCT.
- Kapitlet om allo-hSCT har uppdaterats där betonas värde av så tidig som möjligt kontakt med allo-hSCT-centra angående möjligheten för allo-hSCT samt tidig identifiering av donator och så snabb som möjlig allo-hSCT
- AML med biallelisk *TP53*-mutation och komplex karyotyp har extremt dålig prognos även efter allo-hSCT, varför allo-hSCT bör utföras restriktivt och endast i väl selekterade fall.

Utöver ovanstående har figurer över incidens och överlevnad uppdaterats samt ett flertal mindre förtydliganden och språkliga förbättringar gjorts.

2.4 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/akut-leukemi/vardforlopp/>).

2.5 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. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som närstående och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) är vårdgivaren skyldig 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.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt ([3 kap. 1–2 § patientlagen](#)).

Enligt det så kallade **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, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).



2.6 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.

Arbetet har utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har de lyfts in i vårdprogrammet [3]. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering men har principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknats eller där vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet beskrivs på följande sätt:

- 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.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

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 2022 av European Leukemia Net (ELN) [8].

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).

2.7 Förkortningsordlista

Förkortning	Förklaring
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
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
MPS	Massiv parallell sekvensering
MRC	Medical Research Council
MRD	Measurable residual disease (tidigare: minimal residual disease)
MPN (MPD)	Myeloproliferativ neoplas (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
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



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 26 Uppföljning av cancervården](#) och [Kapitel 27 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#).

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

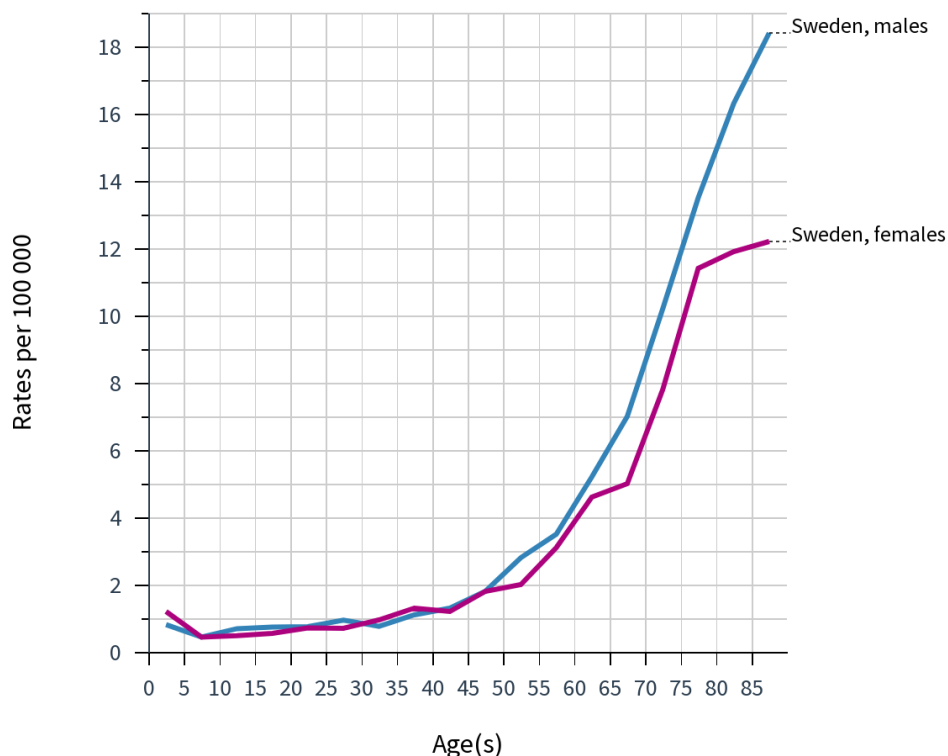
4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken

[Den europeiska kodexen mot cancer](#) lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer.

4.2 Epidemiologi

I Sverige diagnostiseras varje år cirka 400 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 72 år [10]. För APL är medianåldern 58 år. Prevalensen av AML i Sverige har beräknats till 13,7 per 100 000 invånare [11]. I högre ålder löper män större risk än kvinnor att drabbas av AML [4] (Figur 1).

Figur 1. Incidens per 100 000 invånare per ålder och kön. Från svenska nationella leukemiregistret (Nordcan). APL inkluderat. 2007–2021.



4.3 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.

Etiologin är i de flesta fall okänd, men hos cirka var fjärde patient har AML föregåtts av en annan hematologisk sjukdom, vanligen MDS eller MPN [12, 13]. Andra kända riskfaktorer är tidigare behandling med cytostatika, särskilt alkylerare och topoisomeras II-hämmare, exponering för höga doser joniserande strålning eller bensen samt behandling med vissa radioaktiva isotoper (t.ex. P^{32}) [14].

Utvecklingen av molekylärgenetiska tekniker har medfört att vi nu har god kunskap om återkommande mutationer i leukemicellerna, varav vissa driver sjukdomsutvecklingen ("driver mutations") [15]. Mutationerna kan indelas i ett antal undergrupper baserade på vilken typ av gen som påverkas [16-18]. Exempel på sådana undergrupper är fusioner med, eller mutationer av, gener som kodar för transkriptionsfaktorer, nukleofosmingenen (*NPM1*) och gener

som kodar för proteiner involverade i DNA-metylering, aktivering av signalvägar och kromatinstruktur, se figur i [Bilaga 5 Genetiska avvikelser vid AML](#). Även epigenetiska förändringar spelar stor roll vid uppkomst och utveckling av AML [[19](#)].



KAPITEL 5

Ärftlighet

AML kan förekomma i ärftliga former, såväl inom ramen för syndrom vilka predisponerar för utveckling av myeloisk malignitet, som i familjer med ansamling av hematologiska maligniteter [20, 21].

5.1 Handläggning vid misstanke på ärftlig predisposition

Rekommendation

Patienter med misstanke om ärftlig form av leukemi bör diskuteras med och vid behov remitteras till en klinisk genetisk verksamhet för ytterligare utredning samt genetisk vägledning [22-25] (++). 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 myeloiska maligniteter har tidigare ansetts vara sällsynta, men under senare år har allt fler former beskrivits, framför allt hos yngre patienter [20, 26]. Som framgår av den nya WHO-klassifikationen och de senaste rekommendationerna från ELN kan AML förekomma inom ramen för medfödda tillstånd som predisponerar för utveckling av myeloisk 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 vara drabbade, t.ex. Fanconis syndrom, *GATA2*-relaterade sjukdomar eller telomerassjukdom [27]. Tabellen i [Bilaga 7 Hereditära myeloiska maligniteter](#) listar de gener som mest frekvent är kopplade till ärftliga former av AML eller annan myeloisk 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 myeloisk malignitet [28].

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 blir då 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 *överbägas* hos:

- 1) en patient med AML (den s.k. probanden) med tecken/symptom som indikerar för ett ärftligt tillstånd som predisponerar för myeloid neoplasia (se Bilaga 7 Hereditära myeloiska maligniteter)
- 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 maligniteter. Detta gäller främst ”bone marrow failure (BMF) syndromes” och *GATA2*-relaterade sjukdomar ([Bilaga 7 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 germlinmutationer 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, mosttrar och morbröder, halvsyskon

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.

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 (kontakt: Panagiotis Baliakas, Klinisk genetik Uppsala).

Mer utförligt om utredning av ärftlig predisposition vid AML – se Nordiska riktlinjer [\[22\]](#).

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
- nattsvette
- lågradig 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 tandkötsblödningar 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!

6.3 Tidig diagnostik

Rekommendationer för att i ett tidigt 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.

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Se [det standardiserade vårdförloppet för AML](#).

7.2 Översikt

För att ställa en 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 [29].

Det har tillkommit två nya klassifikationssystem under 2022, nämligen 5:e upplagan av WHO:s klassifikation och ICC (International Consensus Classification) som är överlappande, men tyvärr inte helt överensstämmande. Diagnostiska gränsen för AML har t.ex. minskat till minst 10 % blaster vid återkommande genetiska förändringar (ICC) eller definieras enbart av vissa genetiska förändringar (t ex *NPM1* mutation) i WHO-klassifikationen. I PAD-utlåtande (eller motsvarande) har man nationellt kommit överens om att tills vidare använda den gamla WHO 2017 för klassificering. I de fall där klassifikation enligt WHO 2017 skiljer sig från WHO 2022 eller ICC 2022 bör även diagnos enligt dessa klassifikationssystem anges för SNOMED kodning. Riskbedömning är oberoende av klassificering och vi har beslutat att risk-



stratifiera enligt ELN 2022 (där diagnoserna förvisso baseras på ICC 2022). ELN följer en hierarkisk sekventiell modell med praktiska konsekvenser för risk-stratifiering och behandling som sätter standard för inkludering av patienter i framtida studier [8]. Se även [bilaga 3 Klassifikation av AML enligt WHO 2022](#) och [bilaga 4 Klassifikation av AML enligt ICC 2022](#).

7.3 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) med 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 2 Provtagningsanvisning för benmärg och blod](#). Anvisningarna finns även på Svensk Förening för Patologi hemsida (<https://svfp.se/kvast/hematopatologi/kvast-dokument/>). 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.

Tabell 2. Benmärgsprov – rekommenderade analyser

Analystyp	Syfte och genomförande
Mikroskopi	MGG-färgning och ev. cytokemiska färgningar. För detaljer, se KVASt-gruppens rekommendationer (se Bilaga 2 Provtagningsanvisning för benmärg och blod eller Svensk förening för Patologi - svfp.se)
Immunfenotypning	Bör göras för att säkerställa och precisera AML-diagnosen och är nödvändig för att skapa en profil (LAIP=leukemia-associated immune phenotype) 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-analys med molekyllärgenetisk metod). För detaljer, inklusive panel för flödescytometri vid AML, se anvisningar från KVASt (svp.se) och ELN [30].
Cytogenetisk analys (kromosomanalys)	Numeriska och strukturella kromosomavvikelser bör bestämmas i minst 20 celler i metafase, och så många som möjligt av dessa ska karyotyperas. Analyssvar bör fås inom 10 kalenderdagar. Vid otillräcklig metafaskvalitet kan komplettering med FISH eller riktad molekyllärgenetisk analys behöva utföras (se nedan).
FISH	FISH för t(15;17)(q24;q21) och RT-PCR för <i>PML::RARA</i> bör utföras <u>akut</u> 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 <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i> och <i>KMT2A</i> -rearrangemang (tidigare <i>MLL</i> -rearrangemang) har kliniskt värde. Förstnämnda två analyser identifierar de 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, särskilt om kromosomanalysen är av låg kvalitet.
Molekyllärgenetik	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 molekyllärgenetiska analyser enligt nedan. Vid APL-misstanke utförs alltid RT-PCR för <i>PML::RARA</i> med kartläggning av brottpunkter i syfte att senare kunna följa MRD. Svar på om det finns en <i>FLT3</i> -mutation i form av en s.k. intern tandemduplikation (ITD) eller mutation i TKD (tyrosine kinase domain)-domänen, bör vara tillgängligt inom 5 dagar i de fall man har avsikt att behandla med <i>FLT3</i> -hämmare. Kännedom om <i>FLT3</i> -ITD/wild type allelisk

	ratio rekommenderas inte längre av ELN 2022, men kan vara av värde att ha tillgång till då denna information vanligtvis erhålls när mutationsanalys utförs. 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 7.4 Blodprov – rekommenderade analyser). I annat fall kan såväl immunfenotypning som kromosomanalys och molekylärgenetiska undersökningar göras på celler från en mosad biopsi (se [Bilaga 2](#) [Provtagningsanvisning för benmärg och blod](#)).

7.4 Blodprov – rekommenderade analyser

Tabell 3. Blodprover – 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 (avsnitt 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, kontakt med hSCT-centrum rekommenderas i dessa fall tidigt i förloppet när den diagnostiska utredningen är klar. Typning av syskon, utvidgad familjeutredning och sökning av obesläktad givare bör i regel initieras direkt efter det att den första behandlingskuren utvärderats men bör föregås av kontakt med ett hSCT-centrum.

7.5 Next generation sequencing (NGS)

Påvisandet av enskilda mutationer, kombinationer av mutationer och deras andel av cellpopulationen har stor betydelse för prognosbedömning vid AML [18]. Den nya generationens sekvenseringsteknik (NGS) gör det möjligt att undersöka förekomsten av 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 5 Genetiska avvikelser vid AML \[8\]](#). Idag använder de flesta laboratorierna i Sverige den myeloida genpanel som utvecklats av Genomic Medicine Sweden och som innehåller omkring 200 gener associerat med myeloider neoplasier. Genpanelen innehåller även ett flertal gener som kan vara förändrade vid ärftliga former, varför analys av ärftliga varianter i dessa gener kan utföras men viktigt att veta att inte alla gener associerad med ärftlighet är inkluderat i GMS Twist myeloid panelen. Om man misstänker ärftlig predisposition kan laboratoriet tillfrågas om att särskilt undersöka förekomsten av en viss genvariant (se [Bilaga 7 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 är heterozygot och 100 % när varianten är homozygot. Somatiska varianter är förvärvade och deras VAF avspeglar tumörhalten i provet, så den är därför oftast under 50 %. Enligt internationella riktlinjer används vanligen ett VAF-värde överstigande 5–10 % som en gräns för att med säkerhet rapportera fyndet. GMS myeloiska genpanel har dock en känslighet under 5 %, vilket möjliggör påvisande av mindre kloner. Denna gräns är vald eftersom NGS-tekniken kan ge falskt positiva värden p.g.a. sekvenseringsfel och eftersom vissa varianter med låga VAF-värden kan ses hos friska individer eller hos personer med ”clonal hematopoiesis of indeterminate potential” (CHIP) och ”clonal cytopenia of undetermined significance” (CCUS) [31]. 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.



7.6 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 [32]. Detta är särskilt viktigt i de fall där det finns misstanke om ärftlig predisposition (se [avsnitt 5.1 Handläggning vid misstanke på ärftlig predisposition](#)). Om man misstänker en ärftlig variant bör man analysera konstitutionellt DNA genom prov från hud (hudbiopsi kan tas i samband med benmärgsbiopsi) med efterföljande fibroblastodling alternativt CD3-selektade T-celler från blod. Om varianten inte påvisas i CD3-selektade celler så kan man utesluta att varianten är medfödd. Om varianten påvisas i CD3-selektade 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!

7.7 Övrig utredning

7.7.1 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 $50 \times 10^9/L$. Om patienten har en koagulationsrubbing 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.

7.7.2 Radiologi

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

7.7.3 Tandläkarbedömning

Tandläkarbedömningen bör utföras tidigt, om möjligt före behandlingsstarten. Tandgrepp 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.

7.8 Värdera funktionsstatus och samsjuklighet

Vid diagnos och inför behandlingsbeslut bör man värdera samsjuklighet (komorbiditet) inklusive eventuellt nedsatta organfunktioner och funktionsstatus enligt ECOG/WHO ([Bilaga 1 Funktionsstatus enligt WHO](#)). Detta ska dokumenteras i såväl journalen som AML-registret (se även [avsnitt 9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer](#)).

7.9 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>.

7.10 Diagnosbesked

7.10.1 Information om diagnos

Rekommendation

- 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.

7.11 Omvårdnad och rehabilitering

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.

7.11.1 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, 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 §).

7.11.2 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.



KAPITEL 8

Remissionskriterier

8.1 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 [38].

Följande CR-definition rekommenderas av såväl ELN som företrädare för de stora AML-studiegrupperna [39].

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 $> 1 \times 10^9/L$
- TPK $> 100 \times 10^9/L$
- 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 molekyllärgenetisk eller flödescytometrisk markör. Sensitiviteten varierar beroende på metod, varför man bör ange vilket test man använt och dess sensitivitet.

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](#) [16].

9.2 Cytogenetiska och molekulärgenetiska fynd

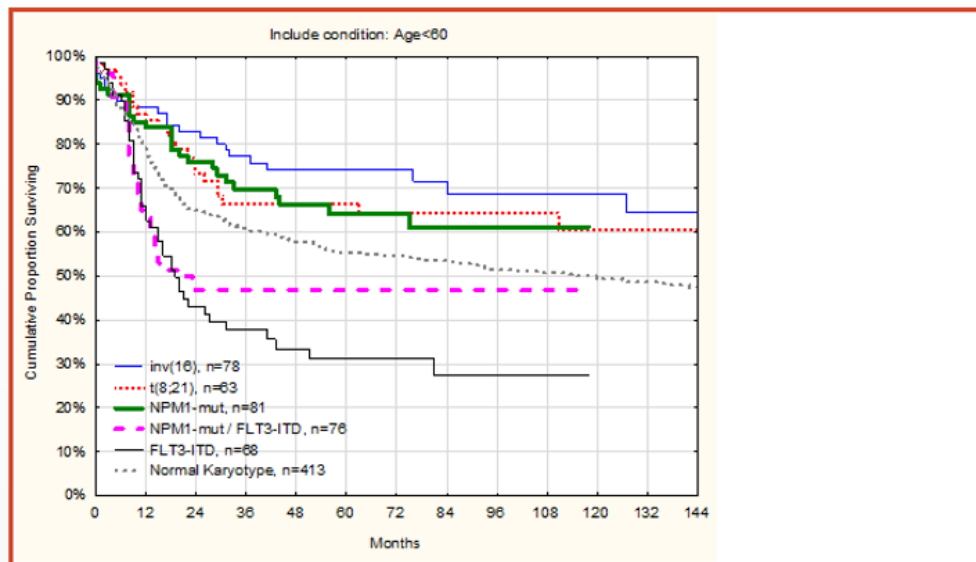
En majoritet av AML-fallen går att inordna i ett antal subtyper som kännetecknas av en viss cytogenetisk eller molekulärgenetisk avvikelse i leukemicellerna [40]. Några av de prognostiskt viktiga kromosomavvikelserna är subtila och kan missas vid en rutinemässig cytogenetisk analys.

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 [41]. 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}) [40] se Figur 2.

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

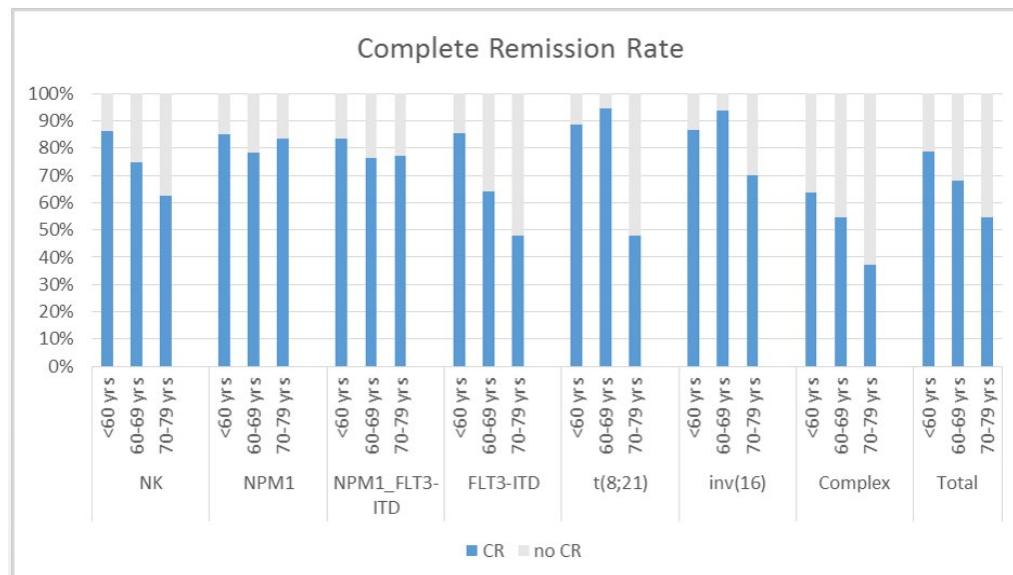


De senaste årens snabba teknikutveckling inom diagnostiken har medfört att en rad andra mutationer har upptäckts för vilka värdet som oberoende prognostisk faktor ännu inte klarlagts [42]. Data talar dock för att påvisande av mutationer i generna *TP53*, *ASXL1* och *RUNX1* ger prognostiskt värdefull information då de identifierar grupper med sämre prognos [16, 40]. Förekomst av tre eller fler så kallade driver-mutationer ger sämre prognos [18].

Mutationsmönstret vid insjuknandet i AML kan även vara av värde för att bedöma om sjukdomen föregåtts av subklinisk MDS eller MPN [43]. 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 Multidisciplinär konferens](#).

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.

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



9.2.1 Genetisk låg risk enligt ELN 2022

Lågriskgruppen karaktäriseras av följande fynd:

- APL med t(15;17)(q24;q21) alternativt molekylärt påvisad *PML::RARA*-fusion. I sällsynta fall förekommer variantranslokationer 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.^{##}
- t(8;21)(q22;q22) alternativt molekylärt påvisad *RUNX1::RUNX1T1*-fusion. Klassas som lågrisktyp även vid förekomst av sekundära kromosomavvikelser.^{##}
- *NPM1*-mutation i frånvaro av *FLT3*-ITD mutationer (bara vid samtidig genetisk högrisk karyotyp är detta inte lågrisk)
- b-ZIP inframe *CEBPA*-mutation^{€€}

^{##} Samtidig mutation i *KIT* och/eller *FLT3* gener ändrar inte riskkategorin

^{€€} Bara in-frame mutationer i basic leucine zipper (bZIP) regionen av *CEBPA*, oavsett om dessa är mono eller bialleliska mutationer, har blivit associerade med god prognos.



9.2.2 Genetisk intermediär risk

Gruppen med intermediär risk karaktäriseras av följande fynd:

- *NPM1*-mutation och samtidigt *FLT3*-ITD.
- *NPM1*-wt och *FLT3*-ITD (om det inte finns kromosomförändringar av högrisktyp).
- t(9;11)(p21;q23); *KMT2A::MLLT3* (förekomst av t(9;11) har företräde över sällsynta, samtidigt högriskmutationer).
- Cytogenetisk avvikelse (karyotyp) som varken medför låg eller hög risk.

9.2.3 Genetisk hög risk

Högriskgruppen karaktäriseras av följande fynd:

- 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 *KMT2A-PTD*-partiell tandem duplikation) och t(9;11)(p21;q23)(se 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*.
- t(8;16)(p11.2 ; p13.3)/*KAT6A::CREBBP*
- Muterad *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* och/eller *ZRSR2*^{&&}
- Muterad *TP53*^{oo}

^{^^}Komplex karyotyp: ≥ 3 orelaterade kromosom avvikelser i frånvaro av andra klass-definierade återkommande genetiska avvikelser; exkluderas hyperdiploid karyotyp med ≥ 3 trisomies (eller polysomier) utan strukturella avvikelser.

^{**} 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).

&&För närvarande, dessa markörer bör inte användas som högrisk prognostiska markörer om de samtidigt förekommer med låg-risk AML subtyper.

°°*TP53* mutation med en variant allel fraktion av minst 10 %, oberoende av *TP53* allelisk status (mono- eller biallelisk mutation); *TP53* mutationer är signifikant associerade med AML med komplex och monosomal karyotyp.

Standardmetoden 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. Även om ELN 2022 har tagit bort AR från risk-klassifikationen svenska AML gruppen har bestämt att fortsätta analysera AR som ger en viss vägledning i prognosen. Analysen finns tillgänglig vid de flesta av landets universitetssjukhuslaboratorier.

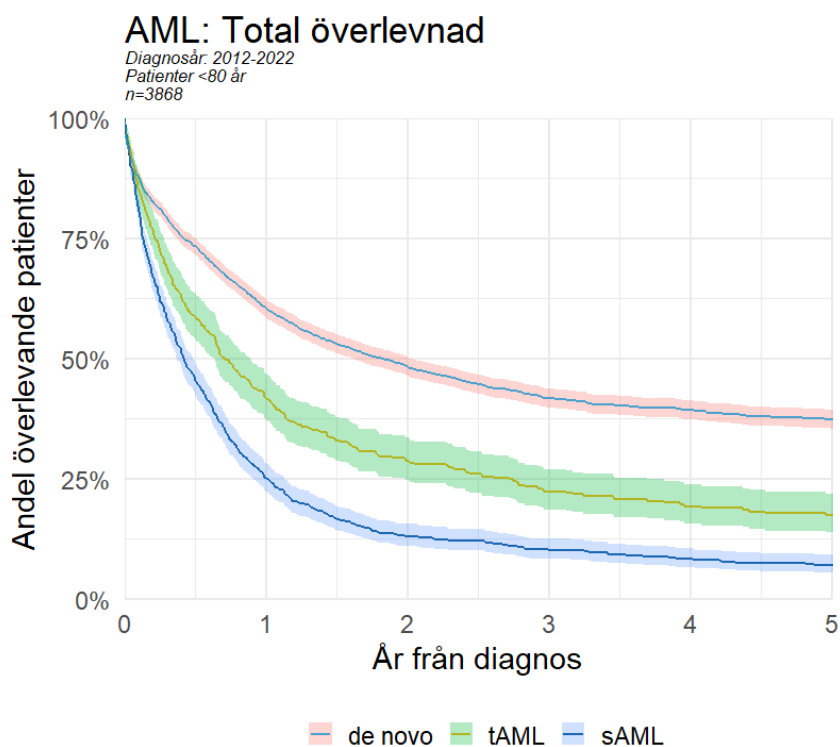
9.3 Andra leukemirelaterade prognosfaktorer

Vid sidan av de cytogenetiskt och molekyलगenetiskt 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 [12, 13] (Figur 4).
- Behandlingsrelaterad AML (t-AML), d.v.s. AML hos en patient som tidigare exponerats för cytostatika och/eller strålbehandlats för annan sjukdom än AML, har generellt en sämre prognos jämfört med patienter med *de novo*-AML. Även inom denna patientgrupp har dock cytogenetiska fynd stor betydelse för prognosen [12].
- Hyperleukocytos, d.v.s. högt antal blaster i blodet (LPK $>100 \times 10^9/L$), 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 [44].

Figur 4. Total överlevnad för patienter < 80 år med de novo-AML, behandlingsrelaterad AML (tAML) och sekundär AML (sAML). Från svenska AML-registret där diagnos ställdes 2012–2022 (n=3868).



9.4 Patientrelaterade prognosfaktorer – ålder, funktionsstatus och samsjuklighet

Rekommendationer

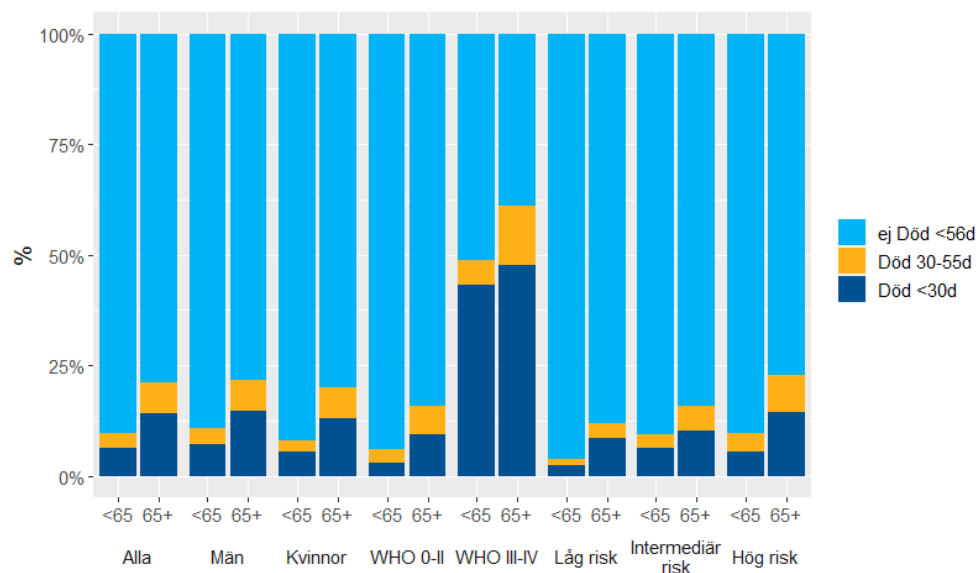
- Hög ålder innebär både mindre chans att uppnå CR och större risk att få återfall.
- Nedsatt funktionsstatus (performance status) är en riskfaktor för tidig död.
- Samtidig förekomst av andra allvarliga sjukdomar (samsjuklighet) är en riskfaktor för tidig död.

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 [45]. AML hos äldre föregås också oftare av MDS och är generellt mer cytostatikaresistent med relativt frekvent förekomst av multidrogresistens [46]. Sjukdomen är alltså svårare att få i remission.

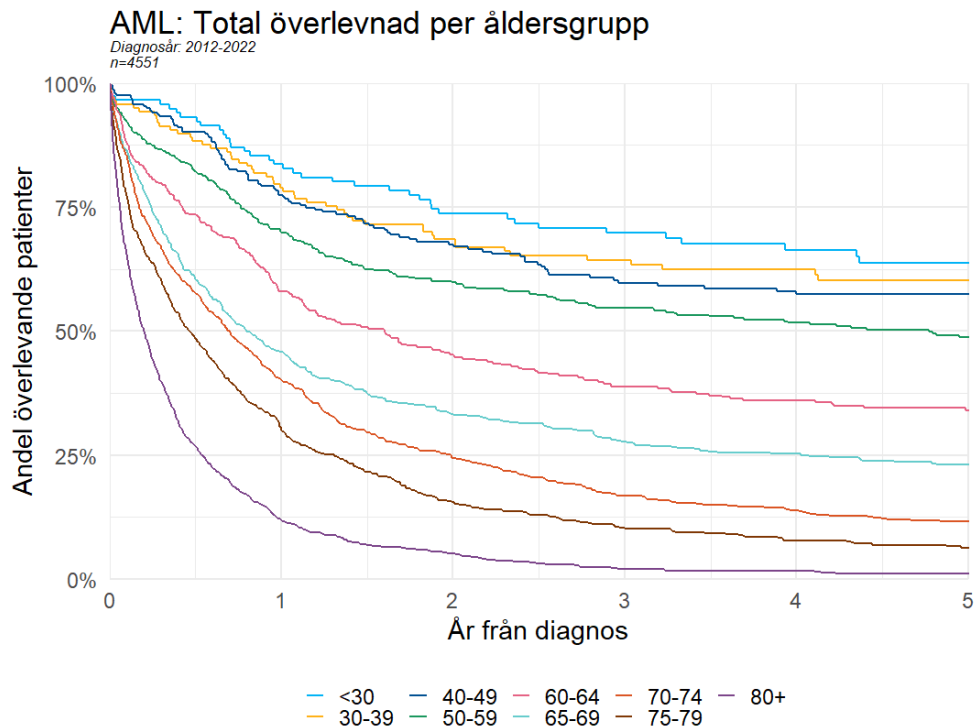
Till ovanstående kommer en högre behandlingsassocierad sjuklighet och dödlighet, se [Figur 5](#) [4]. Totalt ger dessa faktorer en remissionsfrekvens på drygt 50 % och i internationella material en långtidsöverlevnad på cirka 10 % hos denna patientkategori (patienter > 70 år), vilket ska jämföras med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

Figur 5. Andel av intensivbehandlade patienter < 75 år med AML (exklusive APL och AUL) som avlider inom 30 dagar respektive 30–55 dagar från diagnos efter ålder (> 65 år respektive 65–74 år), kön, funktionsstatus enligt WHO och cytogenetisk risk. Från svenska AML-registret 2012–2022 (n=2768).



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).

Figur 6. Överlevnad vid AML (exklusive APL och AUL) utifrån ålder vid diagnos. Från svenska AML-registret för patienter där diagnosen ställdes 2012–2022 (n=4551).



Nedsatt funktionsstatus korrelerar med ökad risk för tidig död och därmed sämre prognos. Observera dock att nedsatt funktionsstatus kan sammanhålla 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 [47]: <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 responsrelaterade högriskfaktorer och deras värde som oberoende riskfaktorer för återfall.

Dåligt eller långsamt svar på given cytostatikabehandling enligt ovan är väl validerade högriskfaktorer [48, 49]. Utöver dessa kan MRD användas för att identifiera patienter med hög återfallsrisk, se [Kapitel 10 MRD – measurable residual disease](#).

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).

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 [50-52]. Konvertering från MRD-negativitet till MRD-positivitet efter avslutad behandling innebär stor risk för morfologiskt recidiv [53-55].

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 remission (se [avsnitt 16.5.2 AML med lågriskgenetik \(gäller ej APL\)](#)).
- att identifiera de patienter med genetisk intermediärrisk som har en relativt låg recidivrisk och för vilka det av olika skäl (t.ex. samsjuklighet, donatortillgång eller patientens inställning) kan vara en fördel att avstå från allo-hSCT i första remission (se [avsnitt 16.5.3 AML med intermediärriskgenetik](#)).
- att identifiera patienter med ökad recidivrisk efter allo-hSCT.
- att efter avslutad behandling tidigt identifiera molekyllärt recidiv för att medge interventioner för att förhindra morfologiskt recidiv (se [avsnitt 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi](#) och [avsnitt 16.6.2 Underhållsbehandling med sorafenib vid FLT3-ITD+ AML post-allo HSCT](#)).

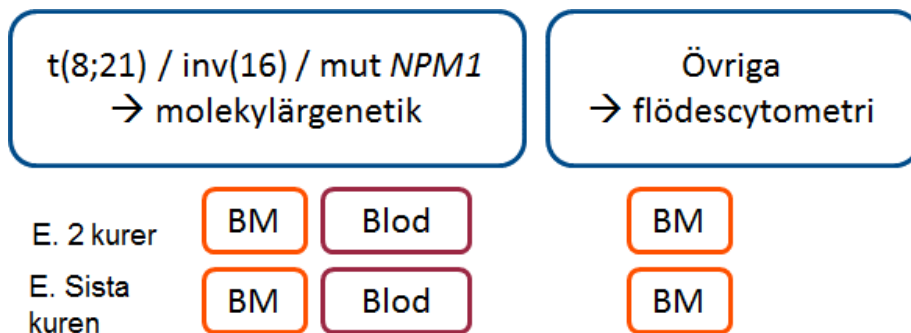
Det finns begränsad evidens för effekten av behandlingsbeslut som är baserade på resultat av MRD-analys [56]. Det finns dock data som talar för att allo-hSCT kan minska återfallsrisken hos patienter där MRD över en viss nivå (mätt som *NPM1*-mutation eller fusionstranskript *RUNX1::RUNX1T1*) föreligger under eller efter induktion/konsolidering [57, 58]. Patienter med MRD-positivitet före allo-hSCT löper större risk för återfall men det föreligger ingen kontraindikation för allo-hSCT då långtidsremission efter allo-hSCT kan uppnås även hos dessa patienter [59, 60]. Hur stor återfallsrisken är beror på MRD-metod, nivå av MRD men också på mutationsprofilen [61-63]. Hos patienter med *NPM1*-mutation utan *FLT3*-ITD finns data som indikerar bibehållen god prognos även vid låg MRD-positivitet (<1 % *NPM1*/ABL1) före allo-hSCT. Att senarelägga allo-hSCT i syfte att uppnå MRD-negativitet kan övervägas vid kemokänslig sjukdom men det vetenskapliga underlaget för en sådan strategi är begränsat [64]. Analys av MRD före transplantation kan vara beslutsstöd i frågor rörande intensiteten i konditioneringsbehandling [65] och klinisk handläggning post allo-hSCT gällande exempelvis immunsuppression och eventuell underhållsbehandling [60].

Vårdprogrammet innefattar MRD-bestämning med molekylärgenetisk analys, framför allt RT-qPCR, samt flödescytometri. Tillgängligheten på molekylärgenetiska MRD-metoder för andra förändringar än *CBFB::MYH11*,

RUNX1::RUNX1T1 och *NPM1* ökar, vilket ger möjlighet för komplement till flödescytometri. Vid förekomst av *FLT3*-ITD kan MRD-analys utföras på DNA med djupsekvensering, en högkänslig NGS-baserad metod. Sådan MRD-analys av *FLT3*-ITD har visats ge prognostiskt värde både efter kemoterapi och inför allo-hSCT [66–68]. Det vetenskapliga underlaget är i nuläget inte tillräckligt för att rekommendera rutinmässig användning av NGS-baserad MRD-analys, alternativt digital-PCR, av andra mutationer [60]. Det kan dock vara av värde som komplement till annan etablerad MRD-analys samt som alternativ för patienter som saknar både etablerad markör för molekyllärgenetisk MRD-analys och leukemispecifik immunfenotyp (LAIP) för flödescytometrisk MRD-analys. I sådana situationer rekommenderas diskussion med sjukvårdsregional AML-/MRD-expertis.

Vårdprogrammets riktlinjer för analys av MRD stämmer överens med nyligen publicerade uppdaterade riktlinjer från ELN [60]. 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



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 molekyllärgenetisk metod

Känsligheten vid molekyllärgenetisk 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 [51, 57] 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 $\geq 0,05$ % (om mätt med djupsekvensering eller digital-PCR) respektive $\geq 0,1$ % 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 [51]. Detta gäller även för patienter som vid diagnos har *FLT3*-ITD och/eller *DNMT3A*-mutation. Även transkriptnivån 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 *NPM1*-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 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 16.5 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 en 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](#).

För patienter med samtidig *FLT3*-ITD kan MRD-analys av *NPM1* också i vissa fall kompletteras med MRD-analys av *FLT3*-ITD. Detta bör diskuteras med regional expertis. Exempelvis vid molekyllärt återfall av AML med mutation i *NPM1* kan MRD-analys för *FLT3*-ITD vara av stort värde eftersom det kan påverka behandlingsvalet. Vid svåra transplantationsbeslut kan *FLT3*-ITD-MRD vägas in i som en riskfaktor.

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 log₁₀-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 log₁₀-reduktion av *CBFB::MYH11* i **benmärg**, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++) 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. [52, 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:
- $\geq 0,1$ % celler med leukemisk immunofenotyp (LAIP) (++)
- Vid osäkra fall kan kompletterande molekyllärgenetisk MRD-analys ge ytterligare återfallsprediktiv information (+)

MRD-analys med flödescytometri har ett stort prognostiskt värde [50, 77]. Analysen kan identifiera en leukemisk cell per 10^3 (ibland 10^4) friska benmärgsceller [60, 78]. Metoden har dock ett relativt lågt negativt prediktionsvärde vad gäller förmågan att utesluta framtida återfall. Detta anses bero på heterogeniteten i antigenuttryck mellan leukemicellerna redan vid diagnos och på förändring av antigenuttryck under behandlingen och vid recidiv. Detta är anledningen till att en molekyllär 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 [60]. 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 molekyllära metoder som NGS kan tillföra prognostiskt värde om använt tillsammans med flödescytometri [60, 79, 80]. Detta kan särskilt ha betydelse i bedömningen av intermediärriskpatienter, för mer information se [avsnitt 16.5.3 AML med intermediärriskgenetik](#). Alternativa molekyllärgenetiska metoder, t ex digital-PCR eller 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 molekyllärt 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 molekyllärgenetisk 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 [60, 81]. Direkt gräns där man med säkerhet vet att patienten kommer att recidivera morfologiskt, liksom kinetiken, varierar mellan subtyper av AML [55], 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 molekyllärt recidiv [60]. 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* men även fall av AML med mutation i *NPM1* och *FLT3-ITD* (betraktas enligt ELN 2022 inte längre som lågrisk oavsett allelic ratio) där resultat från MRD-analys varit del i beslutet av avstå allo-hSCT i CR1. Den MRD-metod som bör användas är samma som vid kontroll av behandlingsrespons (avsnitt 10.2). För övriga patienter kan monitorering med flödescytometri alternativt andra molekyllära metoder övervägas, även om det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat. Man bör vara medveten om att både fall med *NPM1*-mutation (10-15 %) och fall med *FLT3-ITD* (10-25 %) recidiverar utan att dessa mutationer går att påvisa i recidivet. [82]. Detta innebär att flödescytometri (eller monitorering av andra mutationer) kan ge kompletterande MRD-information av värde för bedömning av recidivrisk. Monitorering kan med fördel diskuteras med regional AML-/MRD-expertis.

Kvarvarande låggradig MRD-positivitet understigande 1-2 % fusions-/muterat transkript i benmärg efter avslutad behandling vid CBF-AML och AML med *NPM1* är inte ovanligt och innebär inte per automatik ett förebyggande återfall [60, 75]. Patienter med kvarvarande MRD under denna nivå bör inte få mer



behandling utan i stället 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].

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

Rekommendationer

- Efter allo-HSCT bör en individuellt utformad MRD-strategi användas för att kunna fånga återfall i ett tidigt skede
- I första hand används väl validerade markörer såsom CBF-AML, *NPM1* eller specifik leukemi-associerad fenotyp (LAIP).
- Om validerad markör saknas kan nya metoder behöva tillämpas. Vanligen kombineras då flera olika metoder för att maximera sensitivitet och specificitet.
- Svarstiden för de valda metoderna bör vara kort, då AML vanligen har en snabb återfallshastighet och därför också kräver en snabb intervention.

MRD-diagnostik är av stor betydelse för att kunna detektera återfall efter allo-HSCT i ett tidigt skede. Detta kan möjliggöra snabba åtgärder innan sjukdomsburden hunnit bli för stor [84, 85]. En strukturerad uppföljning av MRD är därför viktigt.

Patienter med CBF-AML eller *NPM1*-muterad AML bör följas med hjälp av dessa välstuderade markörer enligt tabellen nedan. Hos patienter med AML som har en väldefinierad LAIP och som inte har CBF-AML eller *NPM1*-mutation, bör flödescytometri för LAIP användas som MRD-markör. Om LAIP är ospecifik bör den kombineras med annan metod, se nedan.

För patienter som inte har någon av dessa molekylära/cellulära markörer bör man inför transplantationen noggrant gå igenom möjliga MRD-markörer och välja ut den känsligaste och mest specifika metoden som finns tillgänglig på det individuella transplantationscentrumet. Observera att dessa metoder inte alltid är validerade i relapssituation efter allo-HSCT och därför måste tolkas med försiktighet. De bör endast användas av de med vana att tolka de individuella markörerna och som ett av flera stöd i beslutsprocessen. En kombineras med flera av varandra oberoende metoder rekommenderas.

Exempel på tillgängliga alternativ:

Chimerismanalys

- Identifierar andel recipientceller eller andel donatorceller och kan göras med flera olika metoder där vilken som används varierar över landet. Analysen kan användas som substitut eller komplement till MRD-analys, särskilt hos patienter som har fått myeloablativ konditionering (MAC) och som har uppnått en låg recipient-chimerismnivå. Hos dessa patienter kan en ökning av patientens chimerism i den totala cellfraktionen eller myeloidlinjen tolkas som ett begynnande sjukdomsåterfall. Känsligheten i dessa fall kan komma ner på 0,1-1 %-nivå. Tolkningen av resultatet från chimerismanalys kan dock kompliceras av behandling med reducerad konditionering där patienterna oftast har en högre recipientandel under en längre tid. Chimerismanalys används med fördel i kombination med en mer specifik MRD-analys för att verifiera graden av återfall. Chimerism kan också vara av värde för att fänga återfall där leukemicellerna förändrats avseende sin immunofenotyp eller de mycket sällsynta fall där en tidigare *NPM1*-mutation inte finns vid återfallet.

FLT3-ITD MRD med djupsekvensering

- Analysen är en högkänslig NGS-baserad DNA-analys med detektionsgräns på ca 0,002 % variantallelfrekvens. Eftersom AML ibland återfaller som *FLT3*-vildtyp (10–25 %, frekvensen varierar i studier och har rapporterats i högre spannet vid samtidig *NPM1*-mutation) har analysen en hög specificitet för leukemiceller men lägre sensitivitet [86, 87]. och bör därför inte användas som enda MRD-analys. I händelse av molekylärt återfall hos patient med *NPM1*-mutation som vid diagnos haft *FLT3*-ITD kan det vara av värde för att bekräfta om *FLT3*-ITD föreligger.



NGS-panel, t.ex. Myeloid Twistpanel

- Denna analys är densamma som utförs vid diagnos av AML. I normalfallet har den en begränsad känslighet, 5 % variantallelfrekvens. För vissa mutationer kan den med modifierad dataanalys ge en känslighet ned till 0,2–1 %, vilket ändå inte är nog för att medge regelrätt MRD-analys [88, 89]. Ytterligare försvårande faktor är att vissa av mutationerna vid AML är av preleukemisk typ och resultatet behöver därför tolkas mot bakgrund av andra faktorer såsom chimerismstatus. Dess begränsade känslighet gör den svåransvänd vid snabb relaps.

Digital PCR (ddPCR)

- Riktad analys av specifika mutationer för vilka det analyserande laboratoriet har individuellt designade prober [89, 90]. Känsligheten varierar därför, ofta mellan 0,1–1 % variantallelfrekvens, varför den endast bör användas som ett komplement till övriga metoder, t.ex. i kombination med chimerism.

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 [avsnitt 10.4](#)). För att möjliggöra snabb handläggning är därför korta svarstider på den valda metoden mycket viktiga, helst bör metoder användas där svar finns inom en vecka.

AML-återfall efter alloSCT är en komplex situation och behandling beror på många faktorer (tid sedan transplantation, kvarvarande immunsuppression, aktiv GvHD, donator/grad av mismatch). 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](#).

	CBF-AML	<i>NPM1</i> -muterad AML	LAIP	Ingen MRD markör
Metod	RT-qPCR	RT-qPCR alternativt DNA-baserad metod, se avsnitt 10.2.1	Flödescytometri	Chimerismanalys, NGS, annan molekyllär MRD
Material	Blod	Blod	BM	Blod/BM
Frekvens	1 gång/månad till 12 mån, därefter	1 gång/månad till 12 mån, därefter varannan månad till 24 mån	3, 6, 9, 12, 18, 24 mån (+ev. 1,5 och 4,5 mån vid högriskgenetik eller	3, 6, 9, 12, 18, 24 mån (+ ev. 1,5 och 4,5 mån vid högriskgenetik pos. MRD före HSCT)

	varannan månad till 24 mån		pos MRD före HSCT)	
Orosvärde	Positivitet	Positivitet	0,1 % celler med LAIP	0,1 % recipientceller (beror på sensitiviteten av respektive metod)
Åtgärder	Se dokument*	Se dokument*	Se dokument*	Se dokument*

*[Beslutsstöd för donatorlymfocytinfusion \(DLI\) efter alloSCT](#)



KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

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 vilken MRD-metod som ska användas vid uppföljning 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 MDK bör primärt ansvarig hematolog, som är väl insatt i patientens funktionsstatus och samsjuklighet, delta. Vid mer behandlingsinriktade MDK bör om möjligt även patientens kontaktsjuksköterska delta.

KAPITEL 12

Primär behandling

12.1 Primärbehandling av AML sammanfattande rekommendationer

Detta kapitel behandlar alla typer av vuxen-AML utom APL som avhandlas i [Kapitel 13 Akut promyelocyt leukemi \(APL\)](#). 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

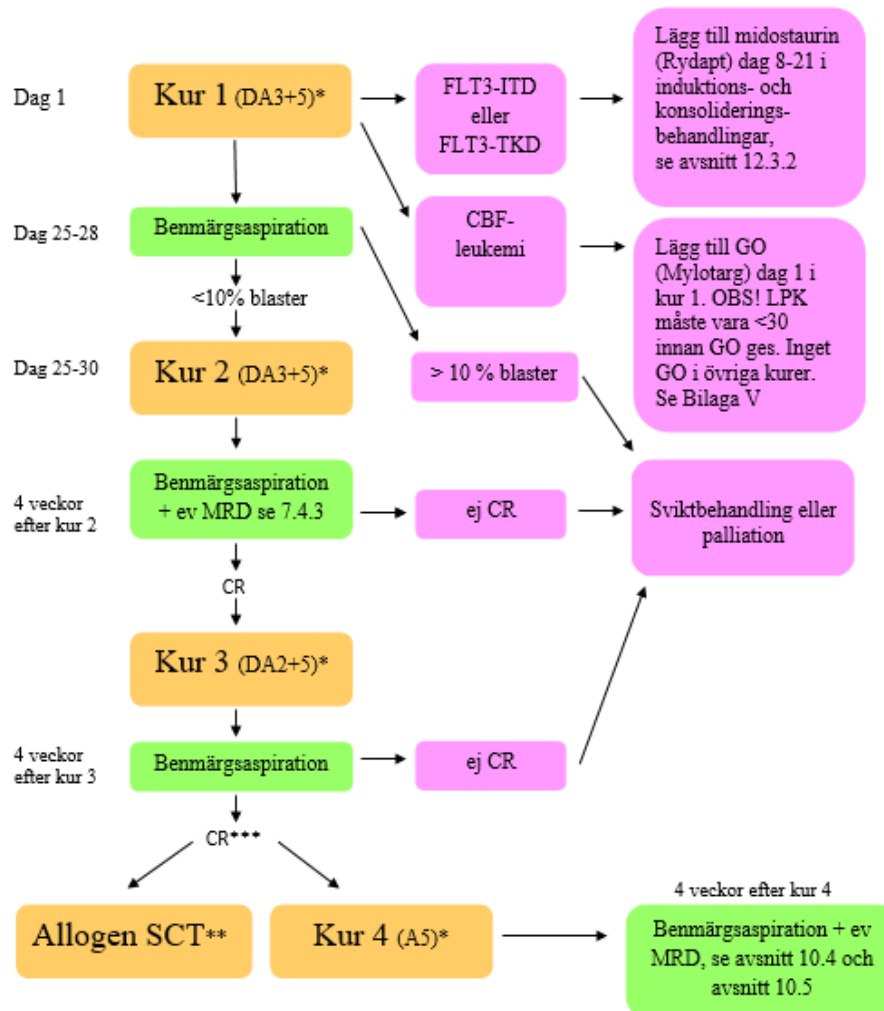


tillägg av midostaurin ges dag 8–21 under induktion och konsolidering. För dosering av cytostatika och kinashämmare, åldersgränser och rapportering, se [avsnitt 12.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandlingen](#) och utförlig diskussion i [Bilaga 6 AML-specifik behandling – de viktigaste 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 < 30x10⁹/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 (+).
- 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.

Tabell 4. Kur nr 1 och 2 (DA 3 + 5)

Läkemedel	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/m² (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.

Tabell 5. Kur nr 3 (DA 2 + 5)

Läkemedel	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.

Tabell 6. Kur nr 4 (A5)

Läkemedel	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?](#)

Tabell 7. Kur nr 1 och 2 (DA 3 + 4-REDUCERAD)

Läkemedel	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

Tabell 8. Kur nr 3 (DA 2 + 5-REDUCERAD)

Läkemedel	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

Tabell 9. Kur nr 4 (A5-REDUCERAD)

Läkemedel	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 – cytostatika kurer

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

Tabell 10. ACE

OBS! S/P-Kalium ska kontrolleras före behandlingen samt dagligen under kuren! Kaliumvärdet bör då ligga inom normalintervallet med god marginal.

Läkemedel	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

Tabell 11. FA-Ida

OBS! Cytarabin ska ges fyra timmar efter start av fludarabin.

Läkemedel	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 – se nedan! Detta för att utnyttja den synergistiska effekten mellan BCL2-hämmare och cytostatika.

Internationellt finns erfarenhet av att i utvalda fall kombinera intensiv kemoterapi med venetoklax vid primärt refraktär AML (se nedan). Observera att att venetoklax givet på denna indikation inte är godkänt av TLV.

**Tabell 12. FAV-Ida* induktion****OBS! Cytarabin ska ges fyra timmar efter start av fludarabin.**

Läkemedel	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 19.2.1 Nya regimer](#).

[19.2.1 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 19.2.1 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 även att hos patienter >70 år med AML är överlevnaden likartad när man jämför induktionsbehandling och hypometylerande behandling [91].

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.

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.

- Midostaurin (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 6 AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen, Kinashämmare](#)). 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 [92, 93]. Vissa behandlingsprotokoll inkluderar alternerande behandlingskombinationer, men data som styrker detta förfarande saknas [94]. I de svenska riktlinjerna har vi därför sedan 2005 valt att inte inkludera många läkemedel, utan i stället försökt utnyttja de sannolikt mest effektiva medlen på bästa sätt.

Resultat från flera studier talar för att intensivbehandling kan ge bättre resultat genom tillägg av målinriktade behandlingar. Det gäller främst patienter med *FLT3*-ITD eller -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/m² (till vuxna ges som regel 5 mg (fast dos)) behandlingsdag 1, eller så snart som möjligt under induktionskuren (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 6 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 med 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 [95]. Möjligheten att under väntetiden behandla med hydroxyurea kan i sådana fall utnyttjas.

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 [96] 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 [97] 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) [98] 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 ($LPK < 1,0 \times 10^9/L$) 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 standardbehandling 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 dos öka 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 [99], FA-Ida [100] och FAV-Ida, se [avsnitt 12.2.3 Sviktbehandlingar](#). För patienter med högriskgenetik, främst 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 6 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/m²/dag, dag 1–7 (++) (se även [Bilaga 6 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 upp till cirka 75 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-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 6 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.



KAPITEL 13

Akut promyelocytleukemi (APL)

Rekommendation

Samtliga patienter med konstaterad t(15;17)(q24;q21)/*PML::RARα* 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::RARα* som kodar fusionsproteinet *PML::RARα*, 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: $LPK \leq 10 \times 10^9/L$; $TPK > 40 \times 10^9/L$
- Intermediär risk: $LPK \leq 10 \times 10^9/L$; $TPK < 40 \times 10^9/L$
- Hög risk: $LPK > 10 \times 10^9/L$ 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 [101]. Detta illustrerar vikten av tidigt insatta åtgärder för att normalisera koagulopatin, framför allt genom trombocyttransfusioner och fibrinogenkoncentrat alternativt plasma, samtidigt som en APL-specifik behandling startas (++). Patienter med leukocytos löper högst risk för komplikationer, främst p.g.a. koagulopati.

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 [102]. 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 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.

		Ålder							
		< 50	50 - 59	60 - 69	≥ 70	< 50	50 - 59	60 - 69	≥ 70
LPK	< 3.0 x 10 ⁹ /L	0	1	2	3	1	2	3	4
	3.0 - 5.0 x 10 ⁹ /L	1	2	3	4	2	3	4	5
	≥ 5.1 x 10 ⁹ /L	3	4	5	6	4	5	6	7
		≥ 30 x 10 ⁹ /L				< 30 x 10 ⁹ /L			
		TPK							
		Låg risk			Hög risk			Mycket hög risk	
		0 - 2 poäng			3 - 4 poäng			5 - 7 poäng	
		< 10 % risk för ED			10 - 30 % risk för ED			> 30 % risk för ED	

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 10⁹/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.
- TPK får under induktionsbehandlingsfasen aldrig ligga $< 30 \times 10^9/L$ vilket säkrast uppnås via ett målvärde på $> 50 \times 10^9/L$ 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 $10 \text{ mg} \times 2 \text{ i.v.}$ 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 ($LPK \leq 10 \times 10^9/L$). Vid högrisk-APL ($LPK > 10 \times 10^9/L$) 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 [103]. 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 [103]. Även event-free survival och totalöverlevnad har visat sig vara bättre med ATRA + ATO [104].

År 2015 kom resultaten från den andra randomiserade studien, en engelsk MRC-studie, som visar liknande resultat med signifikant lägre återfallsfrekvens och bättre molekyllärt svar med ATRA + ATO [105]. 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 ($LPK > 10 \times 10^9/L$). 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 antracyclinpreparat, vilket stöds av resultaten från en större australiensisk fas II-studie [106].

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.

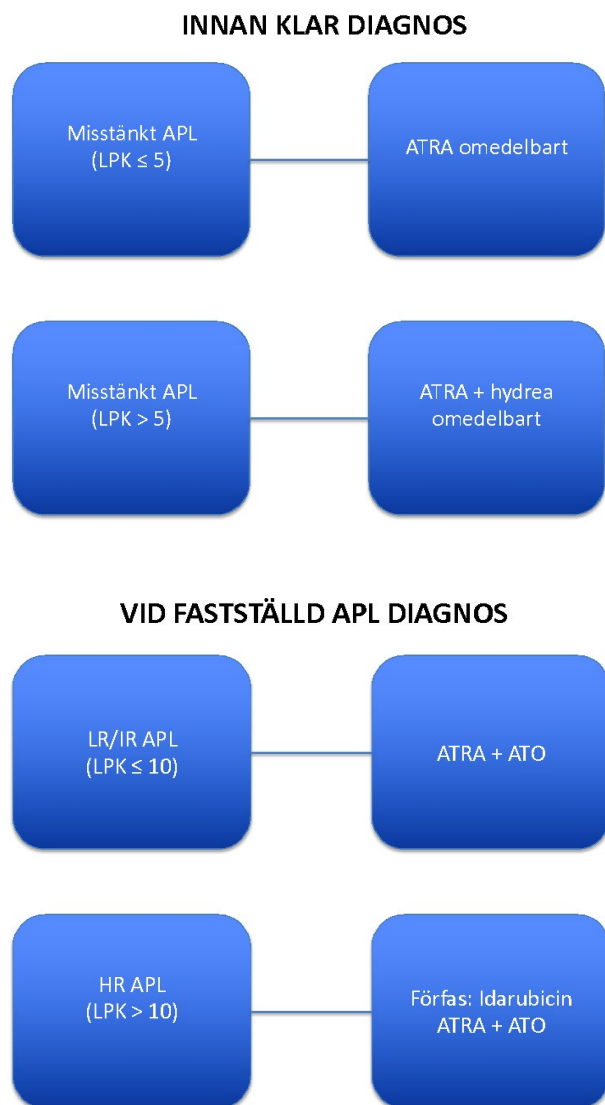
13.4.1 CNS-profylax

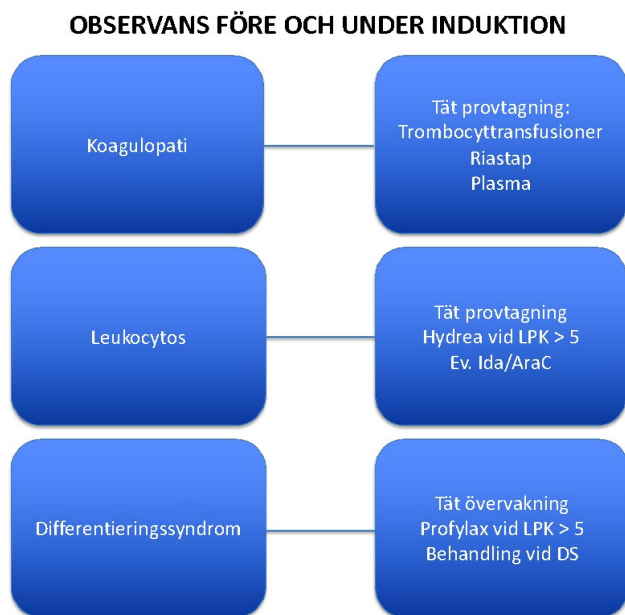
CNS-profylax rekommenderas till de patienter som haft en CNS-blödning i samband med diagnos eller induktionsbehandling eftersom risken för CNS-recidiv är ökad för dessa patienter [107]. Intratekala trippelinjektioner (ITT) ges efter uppnådd CR.

13.5 Rekommenderade behandlingsregimer vid APL

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

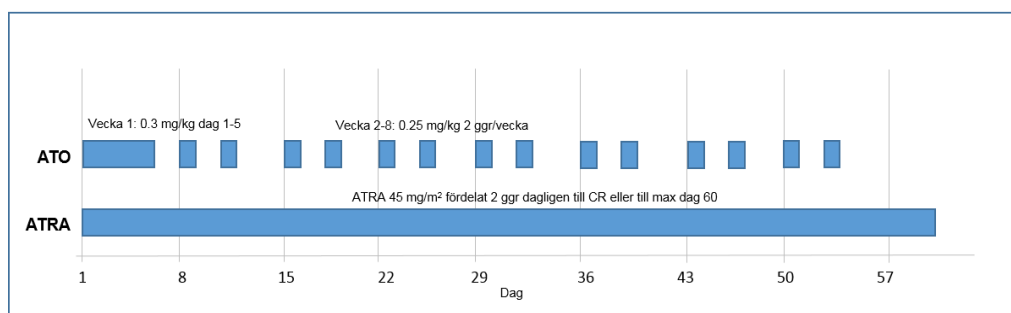
Figur 9. Sammanfattande rekommendation för initial behandling vid misstänkt APL





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)



Tabell 13. Induktion (8 veckor + ev. förbehandling)

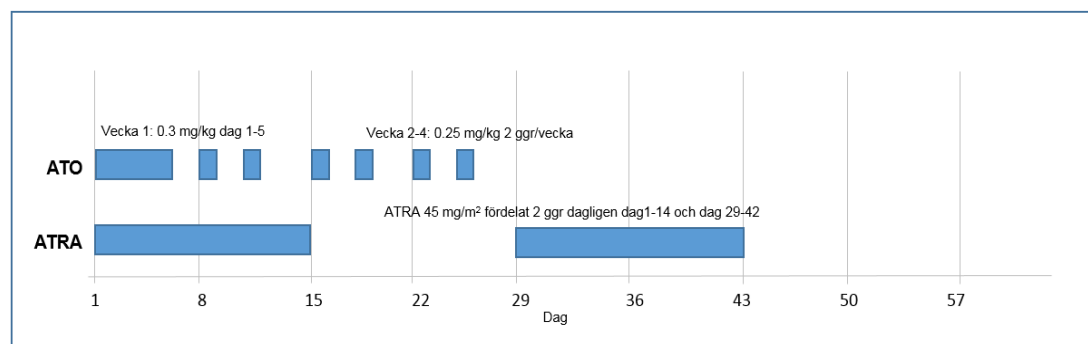
Dag	Behandling
Dag 1 – uppnådd CR (max dag 60):	ATRA 45 mg/m ² peroralt delat på 2 doser dagligen (avrunda dos uppåt till jämnt 10 mg)
Dag 1–5:	ATO 0,30 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim)
Dag 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50 och 53:	ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim); d.v.s. 2 ggr/vecka under 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 avsnitt 13.6.4 Leukocytos vid ATRA + ATO

Vid LPK > 5 x 10 ⁹ /L	<p>Prednison som DS-profylax enligt avsnitt 13.6.2 Differentieringssyndrom</p> <p>Även med profylax rekommenderas skärpt observans avseende symtom på differentieringssyndrom under hela induktionsbehandlingen</p>
----------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabell 14. Vid högrisk-APL (LPK >10 x 10⁹/L)
4 dagars förbehandling före start av ATO (ATO startas efter avslutad förbehandling på dag 1 i induktionen).

Dag	Behandling
Förbehandlingens dag 1-4	<p>ATRA (standarddos enligt ovan) dagligen</p> <p>Hydrea dagligen enligt 13.6.4 ("Leukocytos vid ATO+ATRA")</p>
Förbehandlingens dag 1 + 3	<p>Idarubicin 12 mg/m² i.v. x 1 (totalt 2 doser)</p> <p>(Vid hög ålder/komorbiditet kan dosreduktion av idarubicin alternativt byte till cytarabin övervägas som förbehandling)</p>
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).

Figur 11. Konsolidering 1–3 vid APL



Tabell 15. Konsolidering 1, 2 och 3 (ny konsolideringskur ges var 8:e vecka, d.v.s. dag 57 = dag 1 i nästa kur)

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



Dag 1–5	ATO 0,30 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 8, 11	ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 15, 18	ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 22, 25	ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)

Detta innebär att under konsolidering 1–3 ges:

Vecka 1 ATO i 5 dagar och vecka 2–4 ATO 2 dagar/vecka.

Vecka 1–2 och vecka 5–6 ATRA dagligen.

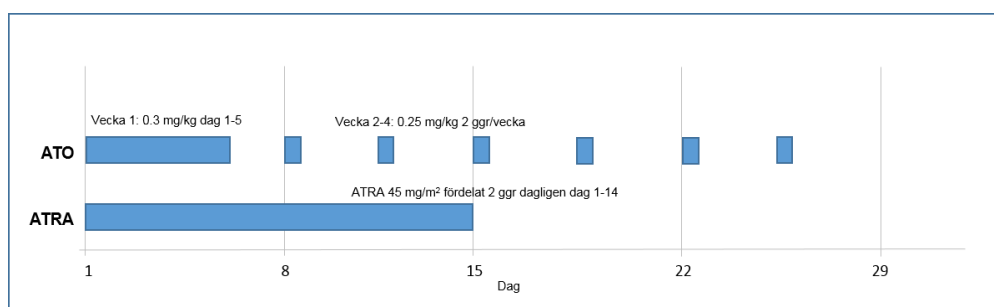
Vecka 7–8 behandlingsuppehåll.

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

Dag 1 i konsolidering 1, 2 och 3 ITT

Dag 22 i konsolidering 1 och 2 ITT

Figur 12. Avlutande konsolidering vid APL



Tabell 16. Konsolidering 4. Påbörjas dag 57 räknat från start av konsolidering nr 3. Innehåller endast en ATRA-cykel.

Dag	Behandling
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 trombosor 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. 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 [108]. 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 $> 5 \times 10^9/L$ som behandlas med ATRA + ATO rekommenderas DS-profylax i form av prednison 0,5 mg/kg p.o. dagligen dag 1-21 [108]. 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 stasapill. Avbryt ATRA temporärt och ge behandling med opiat och osmotiska diuretika (Diamox). Patienter som drabbats av pseudotumor cerebri ska ges reducerad dos ATRA 25 mg/m² p.o. delat på 2 doser dagligen. Den reducerade dosen används under hela den fortsatta behandlingen [109, 110]. 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 $> 5 \times 10^9/L$ 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 $> 30 \times 10^9/L$ trots hydroxyureabehandling kan enstaka dos(er) av cytarabin (1000 mg/m² i.v. på 2 timmar) eller idarubicin (12 mg/m²) övervägas. Vid problem konsultera regional AML-ansvarig eller medlemmar i svenska AML-gruppens arbetsgrupp för APL (Vladimir Lazarevic, Lovisa Wennström, Sören Lehmann).

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 och calcium inom referensområde. 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 msec 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 msec (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



[93]. 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 [111]. En patient fick ventrikeltakykardi som hävdades 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 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://verktyg.internetmedicin.se/kalkylatorer/qtc>.

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 [112, 113]. Flukonazol ger även QTc-tidsförlängning vilket kan försvåra ATO-behandling. Isavuconazol ter sig som ett lämpligare val av svampprofylax i denna situation.

13.7 Remissionsbedömning och monitorering av MRD vid APL

13.7.1 Komplet 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 $> 10 \times 10^9/L$) 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.

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)

Tabell 17. Reinduktion

Dag	Behandling
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.

Tabell 18. Konsolidering

Dag	Behandling
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.

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 (+).

Tabell 19. En ytterligare konsolidering ges enligt nedan följt av allo-hSCT

Dag	Behandling
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 (++).

Tabell 20. Konsolidering ges då enligt följande som mobilisering inför stamcellsskörd

Dag	Behandling
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 % [[114](#)].

KAPITEL 14

Blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN)

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 [115]. 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 [33, 34].

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 [116]. I 10-20 % av fallen finns samtidigt andra hematologiska maligniteter, oftast MDS, AML, KML eller KMML [117, 118]. 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 [119].

Den vanligaste kliniska presentationen är ett hudutslag [118]. Hudförändringarna kan vara antingen solitära eller multipla och variera i



storlek, karaktär och färg [118]. En mer leukemilik presentation med perifera blaster förekommer också och hos dessa patienter har ungefär 80 % ett hudutslag och hälften splenomegali, hepatomegali och lymfkörtelförstoring [120]. 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 [121]. Engagemang av övriga lokaler är mer sällsynt [120].

Även om kliniken initialt kan förefalla indolent är BPDCN en mycket allvarlig form av blodcancer (medianöverlevnad 12-16 månader) [120]. 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 [119]. Baserat på retrospektiva studier förefaller ALL-liknande behandlingsprotokoll såsom hyper-CVAD vara mer effektiva än AML-protokoll [119]. De flesta patienter responderar men durationen är kortvarig om patienten inte transplanteras [119]. Behandlingar med CNS-penetrerande cellgifter och/eller intratekala behandlingar är viktiga för att förebygga CNS-recidiv [121].

Tagraxofusp är ett CD123 (IL-3 receptor subunit alpha)-inriktat cytotoxin där IL-3 fusionerats med ett trunkeerat difteritoxin [122]. Läkemedlet är godkänt både av FDA och 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. 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 [123]. Detta alternativ (azacitidin+venetoklax) förefaller särskilt attraktivt hos äldre patienter med samsjuklighet. Mer begränsad effekt i CNS kan dock utgöra en potentiell nackdel varför man i sådana fall kan överväga intratekal CNS-profylax. [124].

Om komplett remission nås bör om möjligt 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 [125]. Även auto-SCT kan vara ett alternativ om lämplig donator saknas [126].

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 [127]. 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 ($\geq 3\text{g/m}^2$) kombinerat med intratekalt metotrexat och/eller cytarabin [128, 129]. Erfarenhet finns även av intratekal trippelbehandling (metotrexat, cytarabin 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 AML-expertis [130].

15.2 Myelosarkom

Myelosarkom bör, även i frånvaro av påvisbart märengagemang, 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 [44]. 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 [131-133].



Utredningen av ett påvisat myelosarkom bör, utöver sedvanlig AML-utredning, innefatta histologisk och immunfenotypisk undersökning av biopserad myelosarkom-vävnad. Utredningen bör även kompletteras med molekyलगenetiska 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. Med tanke på de tekniska svårigheter gällande genetiska analyser på biopsiderad 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 märengagemang. Behandlingen bör därför inledas med en generell AML-cytostatikabehandling och senare i regel kompletteras med lokal strålbehandling [44]. 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 AML lokaliserad till benmärgen [134]. Preliminära data talar för att allo-hSCT är indicerad, åtminstone hos patienter som utvecklat generaliserad sjukdom och inte har lågriskgenetik [135].

15.3 Hyperleukocytos

Rekommendationer

- Leukaferes kan övervägas vid leukostassymtom, men inte enbart för att LPK är mycket högt + [136]. Observera dock att vid APL innebär leukaferes risk för aktivering av koagulationssystemet och är därför i princip kontraindicerat [137].
- Induktionsbehandling bör startas snarast möjligt [138]. 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 ($> 100 \times 10^9/L$) är en riskfaktor för svåra komplikationer i samband med induktionsbehandling [139]. Inte minst har dessa patienter hög risk för intrakraniella blödningar och lungsymtom med ARDS-liknande bild [140]. I en studie av 375 patienter fann man att risken för

död under induktionsbehandlingen är ökad redan vid en LPK-nivå $> 30 \times 10^9/L$. De patienter som uppnådde remission hade normal återfallsrisk och överlevnad [136].

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 koagulation 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 induktionsbehandlings 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. [141]

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering före och under induktionsbehandlingen jämte allopurinol som ska påbörjas dagen före cytostatikabehandlingens start [142]. Patienter med hög risk för TLS bör få profylax med rasburikas (Fasturec), vilket i de registreringsgrundande studierna getts som daglig intravenös infusion under induktionsbehandlingen med start dagen före cytostatikabehandlingens start [143]. 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 [144, 145]. Rekommendationen från två olika expertgrupper är att ge rasburikas en dag och endast upprepa om det är kliniskt nödvändigt [142, 146].



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 obstetrikern och barnläkaren. Däremot är principerna för hur cytostatikabehandlingen kan genomföras relativt enkla, se rekommendationer ovan [147, 148]. 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 [148, 149]. 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 RCC:s vägledningsdokument [Cancer under graviditet](#).

KAPITEL 16

Allo-hSCT vid AML

16.1 Inledning

Inför en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (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) medierad av donatorns vita blodkroppar. Donatorns immunaktiva celler kan också ge upphov graft-versus-host disease (GvHD), som i värsta fall kan medföra behandlingsrelaterad morbiditet, mortalitet och en risk för kronisk GVHD som kan ge långvarigt nedsatt livskvalitet. Det är därför av yttersta vikt att ge patienten en utförlig information om proceduren och redogöra för den individuella risk-nytto-kalkylen, så att patienten kan delta aktivt i transplantationsbeslutet och ge samtycke.

Tiden från diagnos till transplantation bör minimeras eftersom det har betydelse för utfallet. Man bör därför tidigt i samråd med sitt transplantationscentrum ta ställning till om transplantationsindikation föreligger och initiera processen att identifiera en möjlig donator.

Målet är att skräddarsy en individanpassad transplantationsstrategi som minimerar risker och optimerar utfallet för varje enskild patient. Landets transplantationscentra rapporterar och utvärderar varje år sina resultat. De är kvalitetscertifierade genom JACIE som är kopplat till den europeiska blod-och benmärg transplantationsorganisationen (EBMT). Allo-HSCT-fältet är under kontinuerlig utveckling varför justeringar av rekommendationerna kan komma att justeras även mellan uppdateringarna av detta vårdprogram.

16.2 HLA-typning och donatorsscreening

Rekommendation

Samtliga patienter där det bedöms att allo-HSCT kan bli aktuell bör HLA-typas tidigt efter diagnos. Förekomst av potentiella besläktade givare (syskon, halvsyskon, föräldrar/barn) bör efterhöras.



Patienter med nyupptäckt AML där konsolidering med allo-HSCT är en tänkbar möjlighet bör HLA-typas redan tidigt efter diagnos, innan patienten hunnit bli pancytopen efter kemoterapi. Potentiella besläktade donatorer bör efterhöras, inklusive uppgifter om ålder och hälsotillstånd. När patientens HLA-typning är klar kan screening i WMDAs databas över registergivare genomföras. Man kan på detta sätt tidigt få en överblick över potentiella donatorer till patienten. Tänk på att 5–10 % av patienter med AML har en predisposition/ärftlighet och en besläktad donator kan vara bärare av samma mutation och ska i detta fall inte användas som donator. Se guidelines från BSBMTCT 2022 [150].

16.3 Donatorssökning

Rekommendation

Beslut om inriktning mot allo-HSCT bör tas så tidigt som möjligt för att möjliggöra snabb identifiering av donator. Donatorssökning ska styras från ett SCT-centrum. HLA-typning av potentiella besläktade givare ska inte ske innan kontakt tagits med SCT-centrum.

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 och redan då starta donatorutredning. Ytterligare underlag för beslut kan erhållas av MRD-analysen efter andra kuren. Beslut om inriktning mot allo-HSCT tas gemensamt av behandlande läkare och SCT-centrum. Patienten ska alltid informeras när beslut tagits om inriktning mot allo-HSCT.

När inriktningsbeslut tagits bör donatorssökning inledas snarast. Donatorssökning ska alltid styras från ett SCT-centrum, och HLA-typning av potentiella besläktade givare ska föregås av kontakt med SCT-centrum.

Traditionellt har den prioriterade ordningen i donatorssökningen varit syskon-register-andra besläktade personer. Denna ordning är numera mindre självklar. Det finns data som talar för att en yngre (under ca 35 år) välmatchad registergivare är att föredra framför ett äldre (över ca 50 år) HLA-lik syskon [151, 152]. Det har också föreslagits att haploidentisk donator skulle kunna vara likvärdig med registerdonator, men klara vetenskapliga belägg för detta saknas ännu.

Vid misstanke om ärftlig predisposition bör välmatchad registergivare eftersträvas. Vid avsaknad av möjlig HLA-likn syskon och matchad registergivare är haploidentisk transplantation en möjlighet.

16.4 Kort om transplantationsproceduren

Rekommendation

Det tekniska genomförandet av transplantationen i form av val av donator, stamcellskälla och konditionering och regleras ej av detta vårdprogram utan bestäms av transplantationsexpertis i samråd med patient och donator.

Val av stamcellskälla står mellan benmärg och perifera blodstamceller. I första hand är det donatorns val som avgör. Flera randomiserade studier har jämfört och utvärderat effekterna av de olika stamcellskällorna [153]. Blodstamceller ger snabbare mörkanslag och möjligen mindre risk för rejektion än benmärgsstamceller men man ser inga skillnader i akut GvHD, NRM, återfall samt leukemifri och total överlevnad. Dock är svår kronisk GvHD vanligare efter allo-HSCT med blodstamceller [154].

Konditioneringsval görs på individuell bas med utgångspunkt från ålder, samsjuklighet och sjukdomskaraktäristika. Svensk-norska BMT-gruppen har publicerat ett gemensamt beslutsstöd avseende konditioneringsval. I nuläget föreslås i första hand fludarabin i kombination med busulfan alternativt treosulfan. <https://www.sfhem.se/riktlinjer>.

Patienter med Fanconi anemi och telomersjukdomar ska konditioneras med en speciell regim som tar hänsyn till att dessa patienter har en ökad känslighet för toxiska effekter av cytostatika

16.5 Indikationer för allo-HSCT

16.5.1 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 ("Sorrow score"), kan ge uppfattning om den risk som patienten löper efter allo-HSCT och bör användas i beslutsprocessen [47]. Behandlingsrelaterad död ökar vid hög

komorbiditet, särskilt i kombination med nedsatt funktionsstatus.

Möjligen spelar HCT-CI mindre roll vid RIC [156]. HCT-CI är enkelt att beräkna (<http://www.hctci.org/>) journalföra och registrera i AML-registret.

- EBMT-score ("Gratwohl score") score är ett annat 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.
- 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. [157].
-

Vid beslut om allo-HSCT i CR1 finns två grundläggande frågor: Hur stark är indikationen för allo-HSCT? Går det att genomföra behandlingen med rimligt 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 9.2, 9.3 och 9.4) och responsrelaterade riskfaktorer (avsnitt 9.5) 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.

16.5.2 AML med lågriskgenetik (gäller ej APL)

Rekommendationer

MRD bör vägas in i bedömningen avseende transplantation hos patienter med mutation i *NPM1* och CBF-AML.

Muterat *NPM1*

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

- Förekomst av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i blod (++)
- <3 log₁₀-reduktion av muterat *NPM1*-transkript (RT-qPCR) i benmärg, d.v.s. nivån är högre än 0,1 % av nivån vid diagnos (++)

- $\geq 0,1$ % muterat *NPM1* DNA i benmärg (analyserat med qPCR) eller $\geq 0,05$ % 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 föreligger 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 redan efter kur 3 alternativt först vid molekyllärt återfall (se [avsnitt 10.4 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi](#)).

Patienter med lågriskgenetik ska i normalfallet inte transplanteras då det finns goda chanser att uppnå långvarig remission med enbart cytostatikabehandling. 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 högradig MRD är detta en varningsflagga. Varje patient bör 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](#)).

16.5.3 AML med intermediärriskgenetik

Rekommendationer

- Intermediärriskpatienter med AML har i normalfallet indikation för allo-HSCT oavsett MRD-svar. (+)

- 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 [50] och rekommendationen är att dessa patienter i normalfallet bör genomgå allo-HSCT. Ett flertal studier har dock visat att det i denna flödescytometriskt MRD-negativa grupp finns patienter med lägre recidivrisk [79, 80]. För att ytterligare säkerställa att restsjukdom inte föreligger kan man, där så är möjligt, komplettera med molekylärgenetisk MRD-metod, (beskrivet i [Kapitel 10 MRD – measurable residual disease](#)). Särskilt i fall där TRM-risken bedöms betydande kan detta vara till hjälp för att bedöma nytta mot risk av allo-HSCT i CR1 [155]. 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 även efter avslutad cytostatikabehandling. Om MRD då i stället är positiv på en signifikant nivå finns en klar indikation för transplantation.

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 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi](#).

16.5.4 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.
- AML med biallelik *TP53*-mutation och komplex karyotyp har extremt hög risk för återfall, även efter allo-HSCT, varför allo-HSCT bör utföras restriktivt och endast i väl selekterade fall.

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.

Allogen stamcelltransplantation för AML med bialleliska TP53 mutationer (speciellt i kombination med komplex karyotyp) är associerat med extremt hög risk för återfall och kort total överlevnad, i vissa studier under 10 % (3 år) för vissa undergrupper med andra samtidigt förekommande mutationer (RAS-mutationer, komplex, karyotyp, monosomi 17 mm) [151, 155-159]. Allo-HSCT bör i dessa fall endast utföras på patienter som är väl medvetna om den höga återfallsrisken och vägas mot alternativ palliativ strategi såsom underhållsbehandling med t.ex. azacytidin. Där så är möjligt bör en kvarvarande MRD efter allo-HSCT i denna grupp föranleda tidig GVL-befrämjande åtgärd (nedtrappning av immunsuppression eller DLI) då preliminära data talar för att pat med GVHD har en större chans till långtidsöverlevnad i denna grupp. Dock bör varje GVL-befrämjande åtgärd, vid varje enskilt tillfälle, värderas mot den risk för morbiditet och mortalitet som är förknippad med allvarlig GVHD.

16.5.5 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 [160], 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](#).



16.5.6 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, progressiv sjukdom.
- gott funktionsstatus.
- inga andra uppenbara kontraindikationer såsom allvarlig samsjuklighet eller pågående infektion.

Refraktär AML definieras som

- 1) utebliven CR1 efter två induktionskuror (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 [\[161\]](#).

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 [\[162, 163\]](#). 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, cyklofosamid och antitymocyoglobulin (ATG) [\[164\]](#). Sannolikt kan busulfan 8 mg/kg och ytterligare en dos fludarabin ersätta strålbehandling och cyklofosamid.

Chansen till bestående remission minskar väsentligt vid högriskgenetik. Resultaten blir sämre ju mer cytostatikabehandling patienten har fått [\[161\]](#). 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.

16.6 Post-allo uppföljning och profylax

16.6.1 Uppföljning efter allo-HSCT vid AML

Uppföljningen efter transplantationen kan individanpassas beroende på patientens grundförutsättningar, typ av transplantation, sjukdomens riskprofil och möjligheten att mäta restsjukdom. Då dessa olika faktorer kombineras på många sätt är det svårt att göra evidensgrundande randomiserade studier på varje enskild kombination. Strategierna bygger därför på kända generella transplantationsprinciper.

GVL-effekten är svag tidigt efter transplantationen och blir successivt starkare under de första 3–6 månaderna när immunsuppressionen trappas ut och immunförsvaret mognar ut. En sjukdom av högrisktyp, med aggressivare biologi, under dålig kontroll före transplantationen, är i remission >CR2 och riskerar att ha en snabb återfallsdynamik behöver mer intensiv övervakning och helst en profylaxstrategi (se FLT3+ AML nedan), medan en sjukdom av intermediärrisk-typ som är i en första god remission bör kunna följas mera glest.

Se rekommendationer för MRD-uppföljning, [Kapitel 10](#).

Vid högrisksjukdom eller dokumenterad kvarvarande restsjukdom tidigt efter transplantationen kan GVL-effekten förstärkas genom att minska eller sätta ut immunsuppressionen och vid tidig upptäckt av MRD efter utsatt immunsuppression kan donatorlymfocytinfusioner ges om patienten inte redan har GVHD. Samtidigt bör man ha i åtanke att en snabb induktion av GVL också ökar risken för att orsaka en svår GVHD, så dessa åtgärder bör förbehållas patienter med marginaler att tåla viss GVHD, som har en sjukdom upptäckt på ett tidigt stadium (MRD-nivå) och en långsam återfallsdynamik. I dessa fall kan en successivt minskad immunsuppression eller en strategi med eskalerade DLI-doser hinna ge en GVL-effekt innan sjukdomsåterfall, med mindre risk för svår GVHD.

16.6.2 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 [165-167] ses med sorafenibunderhåll en signifikant förbättrad relapsfri överlevnad och total överlevnad, med en tydligt positiv trend även i subgrupper stratifierade på MRD-status respektive FLT3-ITD allelratio. Sorafenib-behandling minskade framför allt risken för tidigt återfall markant. Underhåll med sorafenib har nyligen rekommenderats av EBMT enligt nedan [168]. Sorafenib på denna indikation är inte godkänd av EMA, men rekommenderas ändå då resultaten i ovan nämnda studier är så pass tydliga. NT rådet ställer sig bakom denna användning av sorafenib även om formell indikation för preparatet saknas för denna begränsade patientgrupp.

Behandlingsrekommendation

- Start snarast möjligt dag 30–100
 - Startkriterier: aGVHD 0-1, ECOG 0-1, ingen okontrollerad infektion/svårt akut tillstånd, leverenzymmer $< 2 \times$ 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
 - Titra 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 1 aGVHD: Behandla GVHD på sedvanligt sätt, överväg dossänkning alternativt 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

16.7 Återfall efter allo-HSCT

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

- Palliation är ett rimligt förhållningssätt vid kort CR-duration, 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[169]. DLI ensamt kan dock övervägas vid återfall på MRD-nivå.
- Olika typer av induktionsbehandling med cytostatika följt av DLI i eskalerande doser, 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 behandlingsorsakad mortalitet och morbiditet med lång sjukhusvård, infektioner och akut, kronisk GvHD och långvarigt nedsatt livskvalitet. Varje enskild åtgärd i varje enskilt tillfälle bör ha detta i beaktande.



- DLI i kombination med azacitidin har med viss framgång prövats av flera grupper [\[170\]](#).
- 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 ny CR efter cytostatikabehandling. Återfall senare än ett år efter den första transplantationen har större chans till långvarigt positivt utfall.

KAPITEL 17

Autolog hSCT

Rekommendationer

- Internationellt förekommer konsolidering av patienter med låg- eller intermediärrisk-AML i MRD negativ CR1 med auto-HSCT, och detta kan vara ett alternativ när allo-HSCT inte bedöms vara möjlig eller för riskabel.
- Diskussion om det enskilda fallets lämplighet för auto-HSCT för lämpligen med regional AML-expertis.
- Konsolidering av patienter med högrisk-AML (non-APL) med auto-HSCT kan inte rekommenderas.

Strategin att i CR1 konsolidera med högdoscytostatika+ infusion av G-CSF-mobiliserade perifera stamceller (d.v.s. auto-HSCT) används av några europeiska studiegrupper vid lågrisk-AML och vissa fall vid intermediärrisk-AML [[171-173](#)], men erfarenheten är begränsad i Sverige. I Cornelissens artikel. I Cornelissens artikel [[154](#)] 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 förenat 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).

Två tämligen nyliga retrospektiva registerstudier från EBMT antyder också att auto-HSCT kan vara ett alternativ till konsolidering när ingen optimal donator har identifierats [[174](#), [175](#)].

Svensk-norska BMT-gruppens beslutsstöd föreslår konditionering med fulldos busulfan samt melfalan med auto-HSCT. Detta gör att de äldre AML-patienterna knappast är aktuella för behandlingen.



KAPITEL 18

Underhållsbehandling

18.1 Inledning

Värdet av underhållsbehandling vid AML efter avslutad konsolidering har tidigare inte visats klart [176]. 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

I en randomiserad fas III-studie (inklusionsperiod 1998–2000) kunde man visa att immunmodulerande underhållsbehandling med kombinationen av histamin-dihydroklorid (Ceplene) och IL-2 (Proleukin) hos icke-transplanterade patienter 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 [177]. Vid långtidsuppföljning kvarstod en signifikant skillnad i leukemifri överlevnad [178]. En senare subgruppsanalys visade att andelen som svarade på behandlingen var markant högre bland AML-patienter med monocytär fenotyp (FAB-typ M4/M5) [179].

Konfirmerande, kontrollerade studier med kombinationen histamin-dihydroklorid och IL-2 på AML-patienter karakteriserade med modern genetisk diagnostik har dock inte utförts.

I en fas IV-studie, som studerade bl.a. immunologiska effekter, behandlades 84 patienter (18–84 år) med kombinationen histamin-dihydroklorid (Ceplene) och IL-2. Resultaten talar för att behandling med Ceplene kombinerat med IL-2 aktiverar NK- och T-cellspopulationer av betydelse för immunsystemets antileukemiska effekt, och att sådan aktivering förefaller vara associerad med lägre återfallsrisk och förbättrad överlevnad [180, 181]. Fas IV-studiens resultat gav visst stöd för att behandling med Ceplene kombinerat med IL-2 i första hand är effektivt hos patienter med AML som har monocytär fenotyp (FAB-typ M4/M5).

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.

Sammanfattningvis kan underhållsbehandling med kombinationen av histamin-dihydroklorid (Ceplene) och IL-2 övervägas till AML patienter med monocytär fenotyp som har uppnått CR1 men inte är aktuella för transplantation.

18.3 Underhållsbehandling med hypometylerande cytostatikum

Rekommendation

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

Mer information om azacitidin finns i [Bilaga 6 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/m² 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 [182].

18.4 Underhållsbehandling 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 [Bilaga 6 AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen, Kinasinhibitorer](#). Vad gäller underhållsbehandling med sorafenib post allo-hSCT – se [avsnitt 16.6.2](#).



KAPITEL 19

Behandling av återfall

19.1 Diagnostik vid misstänkt återfall

Ett misstänkt återfall diagnostiseras enligt följande:

- Hematologiskt återfall definieras enligt ELN som $\geq 5\%$ blaster i benmärg, återkomst av blaster i blodet eller utveckling av extramedullär sjukdom [183]. Att blasterna är leukemiska konfirmeras genom flödescytometri och/eller molekyllärgenetisk metod. För diagnostik av återfall på molekyllär 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 överflödigt.
- 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. Sistnämnda kan ibland vara uttryck för en ny behandlingsrelaterad AML och/eller utgöras av 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.

19.2 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. Exempelvis kan en tidigare *FLT3*-mutation 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.
- Azacitidin--venetoklax kan övervägas, speciellt hos äldre, sköra patienter. Vissa molekylära signaturer predikterar också bättre respons på denna behandling (se [Bilaga 6 AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen](#)), 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 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 [184] 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 [185].

Förutom patientens ålder är följande faktorer (ej rangordnade) särskilt viktiga för handläggningen [186]:

- Den föregående remissionens längd
- Möjligheten att konsolidera en andra remission med allo-hSCT
- Patientens aktuella status (funktionsstatus och samsjuklighet)
- 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 [[187](#), [188](#)].

Då CR2 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.

19.2.1 Nya regimer

FAV-Ida (fludarabin+cytarabin+idarubicin+venetoklax) har använts även vid relaps hos patienter där terapiambitionen är fortsatt kurativ. Några olika versioner av FAV-Ida finns beskrivna i litteraturen [[187](#), [188](#)].

Den version vårdprogrammet rekommenderar beskrivs i [avsnitt 12.2.3 Sviktbehandlingar](#).

19.2.2 Återfall efter allo-hSCT

Se [avsnitt 16.7 Återfall efter allo-HSCT](#).

KAPITEL 20

Understödjande vård

20.1 Översikt

Intensiv cytostatikabehandling vid AML är förenad med en lång period med grav neutropeni (absolut neutrofil, ANC $< 0,5 \times 10^9/L$) då merparten (cirka 90 %) av patienterna får feber, varav cirka 30 % odlingsverifierad sepsis [189]. 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 Riskgruppering 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.

20.2 Blodprodukter

Rekommendationer

- Trombocytttransfusion bör ges profylaktiskt vid TPK $< 10 \times 10^9/L$ (OBS! högre vid risksituationer (APL, hyperleukocytos (se [avsnitt 15.3](#)) samt vid blödning). (++++)
- Erytrocytttransfusion bör ges enligt sedvanliga rutiner, men med försiktighet vid uttalat leukocytos. (+++)
- Alla blodprodukter ska vara leukocytfilterade. (++++)
- Bestrålade produkter behöver endast ges om patienten fått behandling med uttalat immunosuppressiva cytostatika (t.ex. fludarabin) samt i samband med och efter hSCT. (++)

Användning av filterade (leukocytreducerade) blodprodukter innebär lägre risk för feberreaktioner, HLA-immunisering och CMV-överföring och är rutin vid svenska sjukhus [190].



Användning av bestrålade blodprodukter (för att inaktivera kvarvarande lymfocyter) rekommenderas tiden närmast före och minst ett år efter allo-hSCT [191]. Vid kronisk GvHD med immunsuppression ges alltid bestrålade blodprodukter. Även patienter som behandlas med fludarabin bör genomgående få bestrålade blodprodukter.

Trombocytttransfusion ges vid blödning samt profylaktiskt om TPK < $10 \times 10^9/L$ [192]. Nyligen har den s.k. TOPPS-studien påvisat en fördel med profylaktisk trombocytttransfusion vid AML enligt ovan jämfört med enbart terapeutiska transfusioner [193]. Triggernivån för profylaktisk trombocytttransfusion bör vara högre vid feber, blödningstecken, koagulationsstörning och extrem hyperleukocytos samt vid APL [194]. Vid misstanke om immunisering bör en ny mätning av TPK göras cirka 1 timme efter transfusion. Vid utebliven TPK-stegring bör man initiera en utredning med avseende på eventuell immunisering, vilken kan medföra ett behov av att ge patienten HLA-matchade trombocyter.

Erytrocytttransfusioner ges enligt lokala rutiner. Vid uttalad leukocytos finns risk för ökad hyperviskositet (genom ökad hematokrit), varför erytrocytttransfusioner i dessa fall ges först efter en noggrann riskbedömning [195].

Granulocytttransfusion 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 [196]. Granulocyterna ska alltid bestrålas. Det vetenskapliga underlaget för granulocytttransfusioner är dock svagt och värdet omdiskuterat [197].

En svensk expertgrupp bestående av såväl transfusionsmedicinare som hematologer har utarbetat ett nationellt konsensusdokument gällande användning av granulocytttransfusioner [198]. Gruppens slutsats är att det saknas studier för att med säkerhet avgöra om granulocytttransfusioner påverkar patientöverlevnaden. Man tillägger att klinisk erfarenhet och ett flertal fallstudier talar för att granulocytttransfusioner kan vara livräddande hos enstaka patienter med uttalad neutropeni och allvarlig infektion som är resistent mot antibiotika och antimykotika.

20.3 Infektionsprofylax

Rekommendationer

- Profylax med ciprofloxacin bör ges under neutropenifasen ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) 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, + i penifas relaterad till konsolideringskur)
- 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 föranleda insättande av 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.

20.3.1 Antibakteriell profylax

Primärprofylax med antibiotika i form av kinoloner bör ges till patienter med AML med grav neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) efter intensiv cytostatikabehandling. Sådan kinolonprofylax minskar risken för död i samband med behandling av akut leukemi [199]. Indikationen stärks om patienten skrivs ut till hemmet efter induktions- eller konsolideringsbehandling [200]. 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.

20.3.2 Antiviral profylax

Aciklovir förhindrar reaktivering av HSV och minskar risken för bakteriella infektioner, troligen genom att motverka HSV-relaterade slemhinnelesioner [201]. HSV-profylax med aciklovir eller motsvarande bör därför ges i samband med induktions- och konsolideringsbehandlingen.



20.3.3 Svampprofylax

Svampprofylax med posakonazol minskar risken för invasiv svampinfektion, inkluderande aspergillos, och minskar mortaliteten i samband med induktionsbehandling av AML [202, 203]. Det är sannolikt att posakonazolprofylax minskar behovet av empirisk svampbehandling under den neutropena fasen [204].

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. [205]. 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 [206, 207].

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 kontraindicerat att använda preparaten samtidigt. De allvarligaste biverkningarna har varit lungrelaterade men även QTc-tiden kan påverkas [208].

Angående interaktioner mellan azolpreparat och venetoklax – se [Bilaga 6 AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen, Venetoklax](#).

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

20.4 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 [189]. 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 [209].

G-CSF som primärprofylax efter cytostatikabehandling av AML kan mot bakgrund av ovanstående inte rekommenderas för rutinmässigt bruk [210].

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.

20.5 Fertilitetsbevarande åtgärder

20.5.1 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 spermieproduktionen återkomma efter avslutad behandling. Allo-hSCT med konventionell konditionering leder dock oftast till bestående sterilitet [211].

Vid frysning är utbytet av viabla spermier lägre vid leukemi än vid andra cancerformer, men oftast tillräckligt för fertilitetsbehandling med assisterad befruktning [212].



20.5.2 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 [213].

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 [214]. Återtransplantation av ovarialbiopsi hos patienter som behandlats för AML kan dock inte göras eftersom leukemiska celler kan finnas kvar i biopsin och orsaka återfall [215]. Det sker dock en snabb utveckling inom detta område och användande av frysta ovarialbiopsier kan på sikt bli möjlig även vid AML.

Ett alternativ till ovariebiopsi är att frysa äggceller eller embryon (om patienten har en partner), vilket dock kräver hormonell förbehandling i cirka två veckor och därför i princip inte är genomförbart innan patienten startar behandling. Det kan dock göras när patienten har uppnått remission men före eventuell allo-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 [216].

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.

KAPITEL 21

Omvårdnad och rehabilitering

21.1 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](#)).

Hela vårdteamet bör arbeta personcentrerat och i samråd med patienten tillgodose personliga behov, tillvara ta personens resurser och arbeta förebyggande. [[217](#)].

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 angeläget 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 [[218](#), [219](#)].

21.2 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

Samtliga patienter med AML ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska.

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive



vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationell uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/kontaktsjukskoterska).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på sidan [Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](https://kunskapsguiden.se/om-fast-vardkontakt).

21.3 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.

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. Om nationell Min vårdplan finns bör den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer om Min vårdplan på sidan [Min vårdplan på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/min-vardplan).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/det-nationella-vardprogrammet-for-cancerrehabilitering). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

21.4 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, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans 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.

21.5 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](#).

21.5.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas återkommande. Ett hjälpmedel för att kartlägga patientens behov har utarbetats i Uppsala/Örebro. Formuläret "Hälsoskattning för cancerrehabilitering" är validerat och används kliniskt, se <https://cancercentrum.se/cancerrehabilitering/bedomning-av-rehabiliteringsbehov>.

Patienten och de närstående ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, kan kräva behandling 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 relation till. Hälso- och sjukvården har



skyldighet att ge information och stöd till barn som anhöriga enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

21.5.2 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.

Rehabiliteringsinsatser av arbetsterapeut, fysioterapeut, kurator och psykolog för stöd i arbetsåtergång kan behövas.

21.5.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Det team som ansvarar för patientens cancervård ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som 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 [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

21.6 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 [220].

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
- 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 [221].

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner, i synnerhet en mycket god handhygien [222].

Vid ineliggande 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.



21.7 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 [223-225]. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer såsom förlust av muskelmassa.

Patienten bör träffa en fysioterapeut för att få råd om fysisk träning. Lämna gärna skriftligt informationsmaterial till patienten ([1177.se/Fysisk aktivitet och fysioterapi vid cancer](http://1177.se/Fysisk_aktivitet_och_fysioterapi_vid_cancer)). Fysisk aktivitet på recept (FaR) kan också vara ett användbart hjälpmedel. ([Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#))

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 [226]. 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. ([Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#))

21.8 Nutrition

Rekommendation

Sjuksköterskor, undersköterskor och läkare bör tidigt i sjukdomsförloppet identifiera riskpatienter för undernäring och vid behov koppla in dietist. Nutritionsstatus ska följas på alla patienter med AML, från diagnos och under hela sjukdomsförloppet för att motverka alltför stor vikttnedgång och malnutrition.

Patienter med AML är en riskgrupp när det gäller malnutrition [227]. Riskbedömning bör göras så tidigt som möjligt under vårdförloppet och vid risk för undernäring bör dietist kopplas in.

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

- Ofrivillig vikt förlust (oavsett tidsförlopp och omfattning)
- Ätsvårigheter
- Undervikt, dvs. BMI < 20 kg/m² om < 70 år, eller < 22 kg/m² 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.

Nutritionsstatus (t.ex. vikt, mat- och vätskeregistrering) 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 21.8.1 Kost vid neutropeni](#).

Läkaren ska ordinera lämplig nutritionsbehandling i samråd med sjuksköterska, dietist och undersköterska.

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.

21.8.1 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 [228]. Det är viktigt med individuell information till patienten om hur länge eventuella kostrestriktioner ska gälla.

Förutom de rekommendationer som ges av livsmedelsverket se även lokala rutiner.



21.9 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 [229, 230].

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 [229, 230]. (+++)

Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan frekvent med vanligt vatten och/eller kolsyrat vatten [229]. 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>

21.10 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 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 och de bör erbjudas lokal vaginal fuktgivare med eller utan östrogen och uppmanas att använda glidmedel i samband med samlag. 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 som under eller efter behandlingen kommit i förtida klimakterium bör sättas i kontakt med gynekolog för diskussion angående hormonell substitutionsbehandling (östrogen och vid kvarvarande uterus även progesteron) fram till ålder för förväntat klimakterium, för att motverka risker i form av skelletturkalkning och försämrade hjärtkärlhälsa ett förtida klimakterium innebär [231]. För dem där substitutionsbehandling inte är indicerat bör lokal östrogenbehandling rekommenderas.

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 därför 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 [232]. Män bör också informeras om att använda kondom i samband med aktiv behandling, eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 72 timmar efter behandling. Om partnern är en kvinna i fertil ålder måste hon dessutom använda adekvat skydd med hög skyddseffekt (lågt Pearl Index) för att undvika graviditet.

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 [233]. Vid behov bör man remittera patienten till en gynekolog, androlog eller sexolog. Låga blodvärden är inget hinder för samlag. Patienten bör avvakta med att försöka bli gravid till efter avslutad cytostatikabehandling.



21.11 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 [234]. Vid val av central infart måste även tas hänsyn till graden av förväntad blödningsbenägenhet.

En central infart kan vara ingångsport för infektioner [235]. En vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd [235-237] (+++). 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/>

21.12 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 läkarbedömning och eventuella akuta åtgärder. Vid behov av slutenvård bör denna ske på en hematologiskt inriktad vårdavdelning.

21.13 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](#).

21.13.1 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.

21.13.2 Fatigue

Fatigue är besvärande för patienter med AML och bidrar till nedsatt livskvalitet [238]. Patienter med AML behöver få information om att de kan uppleva fatigue och de bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och fortsätta med dagliga aktiviteter. Kontakt med fysioterapeut och/eller arbetsterapeut vid behov.

21.13.3 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.

21.13.4 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), se [Nätverket för cancerrelaterat illamående/Utbildningsmaterial](#). [239]



21.13.5 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 smaklöknarna och spottkörtlarna i munnen [240, 241].

21.13.6 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.

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

För ytterligare råd om tarmbesvär hänvisas till det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och till [Vårdhandboken/tarmfunktion](#)

KAPITEL 22

Egenvård

Rekommendationer

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.

22.1 Levnadsvanor

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

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) samt information om [levnadsvanor i Nationellt kliniskt kunskapsstöd](#).

22.1.1 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 för cancerrehabilitering](#)). Förutom läkare och kontaktsjuksköterska kan patienterna kan också ringa den nationella [Sluta röka-linjen](#) 020-84 00 00.



22.1.2 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 för cancerrehabilitering](#)). Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor ringa [den nationella Alkoholnjen](#) 020-84 44 48.

22.1.3 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 för cancerrehabilitering](#)). Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden, framför allt TPK. Se även [Kapitel 21 Omvårdnad och rehabilitering](#).

22.1.4 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 för cancerrehabilitering](#)). Se även [Kapitel 21 Omvårdnad och rehabilitering](#).

22.2 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [242] .

I de fall patienten väljer en annan behandling än den som vårdteamet rekommenderar, ska detta respekteras. Patienter bör erbjudas information om eventuella interaktioner. ([Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)) [243]

[En broschyr om komplementär och alternativ medicin \(KAM\)](#) har tagits fram genom RCC för att ge stöd i mötet med patienter och bidra till att skapa en

bättre dialog kring komplementära och alternativa metoder mellan patienter och vården.

22.3 Solvanor

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

22.4 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.

22.5 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 allvarigare karaktär, blödning, hudutslag/blåsor i huden, obstipation, diarré och kräkningar eller andra nytillkomna sjukdomssymtom.

22.6 Kunskap och stöd till patient och närstående

Informera patient och närstående om patientföreningen Blodcancerförbundet.se, Cancerfonden.se och 1177.se. 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.



KAPITEL 23

Palliativ vård och insatser

23.1 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 [244]. 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 6 AML-specifik behandling – de viktigaste läkemedlen](#).

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

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

23.2 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. Patienter i palliativ fas 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.

23.3 Brytpunkt och brytpunktssamtal

Om läkaren eller kontaktsjuksköterskan 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 annan 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 [245].

Brytpunktssamtalet ska dokumenteras i journalen av den behandlande läkaren.

23.4 Palliativregistret

[Svenska palliativregistret](#) 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.

23.5 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.



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 ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor
- en översikt över 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 och levnadsvanor

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
- Planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd

- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning
- Frågor om ev. infektiöskänslighet och behov av vaccinationer
- Behov av kuratorskontakt pga. psykosociala problem

En förnyad bedömning av patientens levnadsvanor (se [Kapitel 20 Understödjande vård](#)) och eventuellt behov av fortsatt stöd

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Har patienten en eller flera ohälsosamma levnadsvanor.
- Föreligger risk för undernäring eller nedsatt fysisk förmåga
- Patientens motivation och förmåga att förändra.

I det fall patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska stöd erbjudas i enligt lokala rutiner. Patienten ska få information om vart hen kan vända sig vid frågor.

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.

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 två 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:

Tabell 21. Blodprovtagning

År	Intervall
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

Tabell 22. Benmärgsprov

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

Tabell 23. Återbesök

År	Intervall
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.

24.5 MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling med kemoterapi

För rekommendationer gällande MRD-monitorering efter avslutad primärbehandling – se [avsnitt 10.4](#).

24.6 Ansvar

Det ska vara fastställt vem som ansvarar för sjukskrivning och receptförskrivning och patienten ska informeras om vem som har ansvaret för detta.

24.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov, risker och egenvårdsråd. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

24.8 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten



KAPITEL 25

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. Minimikraven utgår från Svensk Förening för Hematologis (SFH:s) policydokument ”Minimikriterier för att bedriva hematologisk intensivvård” (<https://www.sfhem.se/nationella-kvalitetsindikatorer/>).

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 erythrocyter 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).
- 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 allo-hSCT.
- 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.



KAPITEL 26

Uppföljning av cancervården

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 [RCC \(cancercentrum.se\)/AML/patientinformation om kvalitetsregister](https://cancercentrum.se/AML/patientinformation-om-kvalitetsregister).

Patientinformationen kan utformas på olika sätt. Patienten kan till exempel få information i sin kallelse eller av den personal patienten möter. Det är vårdgivarens ansvar att informera patienten och det är vårdgivaren som ska stå som avsändare. Vårdgivare som använder den patientinformation som finns att ladda ner på cancercentrum.se uppfyller informationsplikten.

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.

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 [10] bygger på 9511 patienter med AML, varav ett litet antal med akut odifferentierad leukemi (AUL), diagnostiserade 1997–2022 [10]. 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 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-myeleisk-leukemi-aml-inklusive-akut-oklassificerad-leukemi-aul/kvalitetsregister/>

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

26.2 Uppföljning av patientrapporterade mått

December 2014 startade registrering av patientrelaterade utfallsmått (PROM) inom ramen för AML- och ALL-registren som ett led i ett forskningsprojekt vilket nu publicerats [246].

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.



26.3 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 se [sidan Cancerregistret på cancercentrum.se](https://www.cancercentrum.se/sidan/Cancerregistret).

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

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 molekyllärgenetisk analys** utförts vid diagnos	≥ 80 %

* Omnämns som "SCT" i kvalitetsregistret

** Molekyllärgenetisk analys inkluderar inte kromosomanalys



27.3 Kvalitetsindikator för nationell uppföljning av standardiserat vårdförlopp för AML

Kvalitetsindikator för nationell uppföljning av standardiserat vårdförlopp för AML följs upp i databasen för SVF.

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

Se även [Standardiserat vårdförlopp för AML](#).

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](https://www.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. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77.
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. Cancercentrum. [blod-lymfom-myelom/aml/dokument/aml-arsrapport-1997-2021_0230921-003.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/dokument/aml-arsrapport-1997-2021_0230921-003.pdf) 2022 [cited 20231031]. Available from:

- cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/dokument/aml-arsrapport-1997-2021_0230921-003.pd.
11. Juliusson G, Abrahamsson J, Lazarevic V, Antunovic P, Derolf A, Garelius H, et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia*. 2017;31(3):728-31.
 12. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3641-9.
 13. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208-14.
 14. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Andersen MT, Christiansen DH. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2008;22(2):240-8.
 15. Network CGA. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(22):2059-74.
 16. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41.
 17. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, Amler S, Sauerland MC, Gorlich D, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128(5):686-98.
 18. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2016;374(23):2209-21.
 19. Eriksson A, Lennartsson A, Lehmann S. Epigenetic aberrations in acute myeloid leukemia: Early key events during leukemogenesis. *Exp Hematol*. 2015;43(8):609-24.
 20. 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.
 21. Godley LA. Inherited predisposition to acute myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2014;51(4):306-21.
 22. 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.
 23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. DiNardo CD, Bannan 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine.* 2015;373(12):1136-52.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(14):3785-93.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Lane S, Saal R, Mollee P, Jones M, Grigg A, Taylor K, et al. A ≥ 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
58. Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, Liu DH, Jiang H, Chen H, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. *Blood*. 2013;121(20):4056-62.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Stahl M, Derkach A, Famulare C, Cho C, Devlin S, Farnoud N, et al. Molecular Predictors and Effectiveness of Measurable Residual Disease (MRD) Eradication with Chemotherapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2020;136:18-20.
 65. 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.
 66. Dillon LW, Gui G, Page KM, Ravindra N, Wong ZC, Andrew G, et al. DNA Sequencing to Detect Residual Disease in Adults With Acute Myeloid Leukemia Prior to Hematopoietic Cell Transplant. *Jama*. 2023;329(9):745-55.
 67. Grob T, Sanders MA, Vonk CM, Kavelaars FG, Rijken M, Hanekamp DW, et al. Prognostic Value of FLT3-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(4):756-65.
 68. Loo S, Dillon R, Ivey A, Anstee NS, Othman J, Tiong IS, et al. Pretransplant FLT3-ITD MRD assessed by high-sensitivity PCR-NGS

- determines posttransplant clinical outcome. *Blood*. 2022;140(22):2407-11.
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.
 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. Ofra 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, Björklund 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.
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. Dominietto A, Pozzi S, Miglino M, Albarracin F, Piaggio G, Bertolotti F, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood*. 2007;109(11):5063-4.
85. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel NK, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(4):653-60.
86. Garg M, Nagata Y, Kanojia D, Mayakonda A, Yoshida K, Haridas Keloth S, et al. Profiling of somatic mutations in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD at diagnosis and relapse. *Blood*. 2015;126(22):2491-501.
87. Krönke J, Bullinger L, Teleanu V, Tschürtz F, Gaidzik VI, Kühn MW, et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(1):100-8.
88. Shapiro RM, Kim DDH. Next-generation sequencing-based minimal residual disease monitoring in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(6):425-32.
89. Voso MT, Ottone T, Lavoragna S, Venditti A, Maurillo L, Lo-Coco F, et al. MRD in AML: The Role of New Techniques. *Front Oncol*. 2019;9:655.
90. Galimberti S, Balducci S, Guerrini F, Del Re M, Cacciola R. Digital Droplet PCR in Hematologic Malignancies: A New Useful Molecular Tool. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6).
91. 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 \geq 60 years. *British journal of haematology*. 2020.

92. 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.
93. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczowski 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Löffler 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777-82.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.

115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.

127. 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.
128. 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 (HD Ara-C). *Bone marrow transplantation.* 1989;4 Suppl 1:101-3.
129. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood.* 1994;84(2):355-66.
130. 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.
131. 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.
132. Meyer HJ, Beimler M, Borte G, Pönisch W, Surov A. Radiological and clinical patterns of myeloid sarcoma. *Radiol Oncol.* 2019;53(2):213-8.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Powles R, Sirohi B, Kulkarni S. The effective prevention and management of common complications of induction chemotherapy in haematological malignancy. Pinkerton R, Rohatiner A, Miles A, editors: Aesculapius Medical Press; 2003.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British journal of haematology*. 2004;127(1):3-11.
 142. 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.
 143. 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.
 144. 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.
 145. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, Pro B, Rodriguez A, Hagemester 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.
 146. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British journal of haematology*. 2010;149(4):578-86.
 147. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):580-7.
 148. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014;123(7):974-84.
 149. 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.
 150. Clark A, Thomas S, Hamblin A, Talley P, Kulasekararaj A, Grinfeld J, et al. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). *British journal of haematology*. 2023;201(1):35-44.
 151. Ayuk F, Zabelina T, Wortmann F, Alchalby H, Wolschke C, Lellek H, et al. Donor choice according to age for allo-SCT for AML in complete remission. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(8):1028-32.
 152. DeZern AE, Franklin C, Tsai HL, Imus PH, Cooke KR, Varadhan R, et al. Relationship of donor age and relationship to outcomes of

- haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2021;5(5):1360-8.
153. 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.
 154. 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.
 155. Murdock HM, Kim HT, Denlinger N, Vachhani P, Hambley B, Manning BS, et al. Impact of diagnostic genetics on remission MRD and transplantation outcomes in older patients with AML. *Blood.* 2022;139(24):3546-57.
 156. Loke J, Labopin M, Craddock C, Cornelissen JJ, Labussière-Wallet H, Wagner-Drouet EM, et al. Additional cytogenetic features determine outcome in patients allografted for TP53 mutant acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2022;128(15):2922-31.
 157. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagensohn MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine.* 2017;376(6):536-47.
 158. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129(17):2347-58.
 159. Versluis J, Saber W, Tsai HK, Gibson CJ, Dillon LW, Mishra A, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Improves Outcome in Myelodysplastic Syndrome Across High-Risk Genetic Subgroups: Genetic Analysis of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 1102 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2023;41(28):4497-510.
 160. 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.
 161. 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.
 162. 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.
 163. 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.

164. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischler 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.
165. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röhlig 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.
166. 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.
167. Xuan L, Wang Y, Yang K, Shao R, Huang F, Fan Z, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e600-e11.
168. 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.
169. Schmid C, Schleuning M, Tischler 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.
170. 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.
171. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, Bornhauser M, Kramer M, Röhlig 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.
172. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62-70.
173. Ganzel C, Rowe JM. Revisiting autologous transplantation in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(2):95-102.
174. Nikitin S, Palmer D, Meldal M, Diness F. Comparative studies of adhesion peptides based on l- or d-amino acids. *J Pept Sci*. 2016;22(10):642-6.

175. Chen J, Labopin M, Pabst T, Zhang X, Jiang E, Tucci A, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission and no detectable minimal residual disease. A comparative retrospective study with haploidentical transplants of the global committee and the ALWP of the EBMT. Bone marrow transplantation. 2023.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. British journal of haematology. 2018;181(1):27-37.
185. 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.
186. 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.
187. DiNardo CD, Lachowicz 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.
 188. 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.
 189. 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.
 190. 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.
 191. 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.
 192. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*. 2012;380(9850):1309-16.
 193. 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.
 194. 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.
 195. Harris AL. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukaemia. *British medical journal*. 1978;1(6121):1169-71.
 196. 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.
 197. 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.
 198. Berlin G, Cherif H, Knutsson F, Mattsson J. Granulocytttransfusion bör övervägas vid neutropeni och allvarlig infektion. *Läkartidningen*. 2018;115:115 (EXUU).

199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. MPA, Swedish. Behandling och profylax av invasiva svampinfektioner. Läkemedelsverkets Workshop. 2011.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. Maertens J, Frère P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *European Journal of Cancer (Suppl)*. 2007;5(2):43-8.
208. 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.
209. 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.
210. MPA S. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF) and Erythropoietin in Haematology and Oncology (Workshop). workshop2001.
211. 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.

212. 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.
213. 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.
214. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer.* 2011;117(10 Suppl):2301-10.
215. 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.
216. 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.
217. Regionalt cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering [updated 2017Cited 2020-10-19]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/>.
218. 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.
219. 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.
220. Makic MBF, Bridges E. CE: Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. *Am J Nurs.* 2018;118(2):34-9.
221. 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.
222. Ahrnstedt A, Sörensen K. Vårdhandboken: Inera AB; 2012.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. Hellberg E, Nissander, N. Fysioterapeutiskt vårdprogram för patienter som genomgår cytostatikabehandling på grund av hematologisk malignitet 2017 [Available from: <https://www.fysioterapeuterna.se>.
 227. 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.
 228. 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.
 229. 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.
 230. 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.
 231. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78.
 232. Sanchez Varela V, Zhou ES, Bober SL. Management of sexual problems in cancer patients and survivors. *Curr Probl Cancer*. 2013;37(6):319-52.
 233. 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.
 234. 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).
 235. Hammarskjöld 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.
 236. 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>.
 237. 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>.

238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1917-31.
242. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernström H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
243. 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/>].
244. 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.
245. Regionalt cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram för palliativ vård [updated 2017Cited 2020-10-19]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-varld/vardprogram/>.
246. 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.



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 molekyllärgenetiska 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 ("Sorrow 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): <https://www.nopho.net/>
- 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/>
- GRADE-systemet i SBU:s metodbok: <https://www.sbu.se/metodbok>
- SKR:s hemsida för nationella kvalitetsregister: <http://www.kvalitetsregister.se>
- Svenska AML-gruppen: <http://www.svenskaamlgruppen.se>
- Svenska palliativregistret: <https://palliativregistret.se/>
- Svensk Förening för Hematologi: <http://www.sfhem.se>
- Svensk Förening för Patologis hemsida (inkl. KVASt-gruppens rekommendationer om benmärgsprovtagning): <http://www.svfp.se>



KAPITEL 30

Vårdprogramgruppen

30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. De regionala läkarrepresentanterna i vårdprogramgruppen, vilka samtliga även är medlemmar i svenska AML-gruppens (<https://www.sfhem.se/aml-gruppen-1>) 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 hematologisjuksköterskor deltagit i vårdprogramgruppens arbete. Därutöver har erfarna diagnostiker aktivt medverkat i arbetet med avsnitten om hematopatologisk och genetisk diagnostik inklusive MRD. Patientföreträdare har också deltagit

30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Vladimir Lazarevic, docent, överläkare (ordförande i vårdprogramgruppen)
Verksamhetsområde hematologi, onkologi och strålfysik, Skånes
Universitetssjukhus, Lund

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

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-Kölvist, sjuksköterska
Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

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

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 Ugglå, 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

Olin Lind, patientföreträdare

* = 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 Österroos har medverkat i den interna
slutrevideringen av vårdprogrammet.

30.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat i närmast föregående versioner av vårdprogrammet: Petar Antunovic (Universitetssjukhuset, Linköping), Mats Brune (Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg), Åsa Derolf (Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm), Fryderyk Lorenz (Umeå universitetssjukhus) och Emma Ölander (Sundsvalls Sjukhus).

30.5 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

30.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Vladimir Lazarevic till vårdprogramgruppens ordförande.

Version 7.1 av vårdprogrammet har inte varit på remissrunda.

Remissversionen av version 7.0 av vårdprogrammet publicerades öppet på cancercentrum.se. Remissversionen gick 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 lämnade nedan listade organisationer synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa inkom svar från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Dietisternas Riksförbund
- E-hälsomyndigheten
- Läkemedelsrådet i Region Skåne
- Nationell arbetsgrupp cancerläkemedel (NAC)
- Nationella regimbiblioteket
- Norra sjukvårdsregionen
- NPO Levnadsvanor
- Patient och närstående rådet RCC Väst
- Region Halland



- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Örebro län
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Sjuksköterskor i cancervård
- Sjukvårdsregion Mellansverige
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- Svensk förening för sexologi
- Svensk förening för allmänmedicin
- Svensk förening för hematologi
- Svensk förening för psykosocial onkologi & rehabilitering (SWEDPOS)
- Svensk Sjuksköterskeförening
- Svenska benmärgstransplantationsgruppen
- Sveriges arbetsterapeuter
- Sveriges Kommuner och Regioners kvinnofridssatsning
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, bearbetades vårdprogrammet och godkändes av vårdprogramgruppen och fastställdes av RCC i samverkan.

BILAGA 1

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.



BILAGA 2

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/molekylär genetiska analyser och mikrobiologiska undersökningar (se nedan). Undantag är MRD-analys, då den första portionen av aspiratet bör användas till flödescytrisk

analys för att undvika blodtillblandning.

- 1) Blodutstryk (kapillärt eller venöst prov): minst tre stycken (lufttorkas).
- 2) Benmärgsutstryk eller imprintspreparat: minst sex stycken (lufttorkas); vid leukemimistanke 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 (crisabiopsi), särskilt
 - vid misstanke på aplastisk anemi (bilaterala biopsier)
 - vid misstanke på myelodysplastiskt syndrom
 - vid misstanke på myeloproliferativ neoplasi
 - vid lymfomdiagnostik, myelomdiagnostik och metastaserande tumörsjukdom
 - i fall där tidigare punktion har misslyckats (vid myelofibros, hårcellsleukemi, metastaser, remissions- resp. recidivbedömning etc.)
- 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 odlingsmedium enligt det lokala mikrobiologiska laboratoriets rekommendationer. [3]

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

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.

BILAGA 3

Klassifikation av AML enligt WHO 2022

Subtyper av akut myeloisk leukemi enligt WHO 5th ed (2022) [1]

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities
Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML::RARA</i> fusion ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>CBFB::MYH11</i> fusion ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>DEK::NUP214</i> fusion ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion ² Acute myeloid leukaemia with <i>KMT2A</i> rearrangement ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>MECOM</i> rearrangement ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>NUP98</i> rearrangement ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>NPM1</i> mutation ¹ Acute myeloid leukaemia with <i>CEBPA</i> mutation ² Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related ^{2,a,b} Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations ^{1,c}
Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation
Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation ² Acute myeloid leukaemia without maturation ² Acute myeloid leukaemia with maturation ² Acute basophilic leukaemia ² Acute myelomonocytic leukaemia ² Acute monocytic leukaemia ² Acute erythroid leukaemia Acute megakaryoblastic leukaemia ²
Myeloid sarcoma
Myeloid sarcoma

Myeloid neoplasms and proliferations associated with antecedent or predisposing conditions

Myeloid neoplasm post cytotoxic therapy

Myeloid neoplasms associated with germline predisposition^d

Myeloid proliferations associated with Down syndrome

¹ AML oavsett blastandel

² AML vid $\geq 20\%$ blaster

^a Defining cytogenetic abnormalities: Complex karyotype (≥ 3 abnormalities), 5q deletion or loss of 5q due to unbalanced translocation, Monosomy 7, 7q deletion, or loss of 7q due to unbalanced translocation, 11q deletion, 12p deletion or loss of 12p due to unbalanced translocation, Monosomy 13 or 13q deletion, 17p deletion or loss of 17p due to unbalanced translocation, Isochromosome 17q, idic(X)(q13)

^b Defining somatic mutations: *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*

^c AML with *RUNX1T3(CBFA2T3)::GLIS2*, AML with *KAT6A::CREBBP*, AML with *FUS::ERG*, AML with *MNX1::ETV6*, AML with *NPM1::MLF1*

^d Myeloid neoplasms with germline predisposition without a pre-existing platelet disorder or organ dysfunction: Germline *CEBPA* P/LP variant (*CEBPA*-associated familial AML), Germline *DDX41* P/LP variant, Germline *TP53* P/LP variant (Li-Fraumeni syndrome); Myeloid neoplasms with germline predisposition and pre-existing platelet disorder: Germline *RUNX1* P/LP variant (familial platelet disorder with associated myeloid malignancy, FPD-MM), Germline *ANKRD26* P/LP variant, Germline *ETV6* P/LP variant; Myeloid neoplasms with germline predisposition and potential organ dysfunction: Germline *GATA2* P/LP variant (*GATA2*-deficiency), Bone marrow failure syndromes (Severe congenital neutropenia, Shwachman-Diamond syndrome, Fanconi anaemia), Telomere biology disorders, RASopathies (Neurofibromatosis type 1, CBL syndrome, Noonan syndrome or Noonan syndrome-like disorders), Down syndrome, Germline *SAMD9* P/LP variant (MIRAGE Syndrome), Germline *SAMD9L* P/LP variant (SAMD9L-related Ataxia Pancytopenia Syndrome), Bi-allelic germline *BLM* P/LP variant (Bloom syndrome). P = pathogenic, LP = likely pathogenic

Diagnostic criteria [2]

Type	Diagnostic criteria*
AML with minimal differentiation	• Blasts are negative ($<3\%$) for MPO and SBB by cytochemistry
	• Expression of two or more myeloid-associated antigens, such as CD13, CD33, and CD117
AML without maturation	• $\geq 3\%$ blasts positive for MPO (by immunophenotyping or cytochemistry) or SBB and negative for NSE by cytochemistry
	• Maturing cells of the granulocytic lineage constitute $<10\%$ of the nucleated bone marrow cells

	<ul style="list-style-type: none"> • Expression of two or more myeloid-associated antigens, such as MPO, CD13, CD33, and CD117
AML with maturation	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 3\%$ blasts positive for MPO (by immunophenotyping or cytochemistry) or SBB by cytochemistry
	<ul style="list-style-type: none"> • Maturing cells of the granulocytic lineage constitute $\geq 10\%$ of the nucleated bone marrow cells
	<ul style="list-style-type: none"> • Monocyte lineage cells constitute $< 20\%$ of bone marrow cells
	<ul style="list-style-type: none"> • Expression of two or more myeloid-associated antigens, such as MPO, CD13, CD33, and CD117
Acute basophilic leukemia	<ul style="list-style-type: none"> • Blasts & immature/mature basophils with metachromasia on toluidine blue staining
	<ul style="list-style-type: none"> • Blasts are negative for cytochemical MPO, SBB, and NSE
	<ul style="list-style-type: none"> • No expression of strong CD117 equivalent (to exclude mast cell leukemia)
Acute myelomonocytic leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\%$ monocytes and their precursors
	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\%$ maturing granulocytic cells
	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 3\%$ of blasts positive for MPO (by immunophenotyping or cytochemistry)
Acute monocytic leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 80\%$ monocytes and/or their precursors (monoblasts and/or promonocytes)
	<ul style="list-style-type: none"> • $< 20\%$ maturing granulocytic cells
	<ul style="list-style-type: none"> • Blasts and promonocytes expressing at least two monocytic markers including CD11c, CD14, CD36 and CD64, or NSE positivity on cytochemistry
Acute erythroid leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30\%$ immature erythroid cells (proerythroblasts)
	<ul style="list-style-type: none"> • Bone marrow with erythroid predominance, usually $\geq 80\%$ of cellularity
Acute megakaryoblastic leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • Blasts express at least one or more of the platelet glycoproteins: CD41 (glycoprotein IIb), CD61 (glycoprotein IIIa), or CD42b (glycoprotein Ib)

*Shared diagnostic criteria include:

- $\geq 20\%$ blasts in bone marrow and/or blood (except for acute erythroid leukaemia).
- Criteria for AML types with defined genetic alterations are not met.
- Criteria for mixed-phenotype acute leukaemia are not met (relevant for AML with minimal differentiation).
- Not fulfilling diagnostic criteria for myeloid neoplasm post cytotoxic therapy.
- No prior history of myeloproliferative neoplasm.

BM bone marrow, MPO myeloperoxidase, NSE nonspecific esterase, PB peripheral blood, SBB Sudan Black B



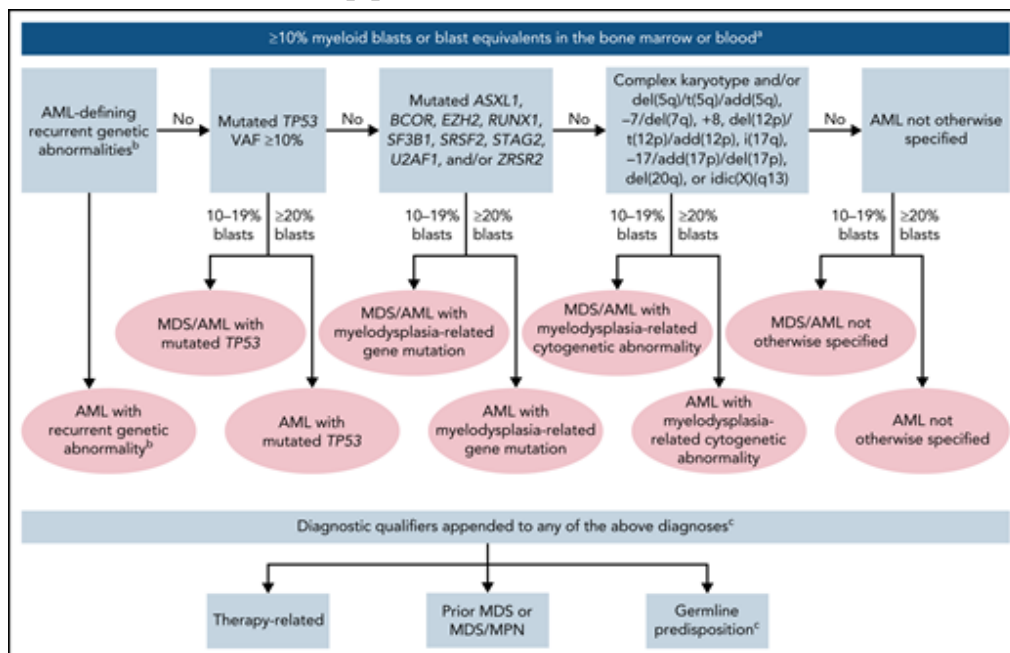
Referenser

1. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia*. 2022;36(7):1701-2.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.

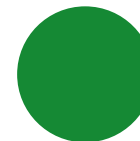
BILAGA 4

Klassifikation av AML enligt ICC 2022

Hierarchical classification of the International Consensus Classification of AML [1]



1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77.



AML and related neoplasms and acute leukemias of ambiguous lineage [1]

AML and related neoplasms	
AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)* <ul style="list-style-type: none"> • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA† • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A‡ • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 • AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)§ • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated NPM1 • AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶ • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1* 	Myeloid sarcoma Acute leukemia of ambiguous lineage <ul style="list-style-type: none"> • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB) <ul style="list-style-type: none"> • AML with mutated TP53# • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities** • AML not otherwise specified 	Myeloid proliferations related to Down syndrome <ul style="list-style-type: none"> • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Diagnostic qualifiers†† Therapy-related‡‡ <ul style="list-style-type: none"> • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions Progressed from MDS <ul style="list-style-type: none"> • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis Progressed from MDS/MPN (specify type)	

- MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis
- Germline predisposition (specify type)

Classification adopted from reference 2. BM, bone marrow; MPAL, mixed phenotype acute leukemia.

* Bone marrow or peripheral blood blast count of $\geq 10\%$ required, except for AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1* which requires bone marrow or peripheral blood blast count of $\geq 20\%$ due to its overlap with progression of chronic myeloid leukemia, *BCR::ABL1*-positive.

† Other recurring translocations involving *RARA* should be reported accordingly: eg, APL with t(1;17)(q42.3;q21.2)/*IRF2BP2::RARA*; APL with t(5;17)(q35.1;q21.2)/*NPM1::RARA*; APL with t(11;17)(q23.2;q21.2)/*ZBTB16::RARA*; APL with cryptic inv(17) or del(17)(q21.2q21.2)/*STAT5B::RARA*; *STAT3::RARA*; other genes rarely rearranged with *RARA*: *TBL1XR1* (3q26.3); *FIP1L1* (4q12); *BCOR* (Xp11.4).

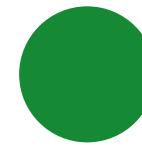
‡ Other recurring translocations involving *KMT2A* should be reported accordingly: eg, AML with t(4;11)(q21.3;q23.3)/*AFF1::KMT2A*; AML with t(6;11)(q27;q23.3)/*AFDN::KMT2A*; AML with t(10;11)(p12.3;q23.3)/*MLLT10::KMT2A*; AML with t(10;11)(q21.3;q23.3)/*TET1::KMT2A*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.1)/*KMT2A::ELL*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.3)/*KMT2A::MLLT1*.

§ Other recurring translocations involving *MECOM* should be reported accordingly: eg, AML with t(2;3)(p11~23;q26.2)/*MECOM::?*; AML with t(3;8)(q26.2;q24.2)/*MYC, MECOM*; AML with t(3;12)(q26.2;p13.2)/*ETV6::MECOM*; AML with t(3;21)(q26.2;q22.1)/*MECOM::RUNX1*.

|| Other rare recurring translocations: AML with t(1;3)(p36.3;q21.3)/*PRDM16::RPN1*; AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1)/*RBM15::MRTFA*; AML with t(3;5)(q25.3;q35.1)/*NPM1::MLF1*; AML with t(5;11)(q35.2;p15.4)/*NUP98::NSD1*; AML with t(7;12)(q36.3;p13.2)/*ETV6::MNX1*; AML with t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A::CREBBP*; AML with t(10;11)(p12.3;q14.2)/*PICALM::MLLT10*; AML with t(11;12)(p15.4;p13.3)/*NUP98::KMD5A*; AML with *NUP98* and other partners; AML with t(16;21)(p11.2;q22.2)/*FUS::ERG*; AML with t(16;21)(q24.3;q22.1)/*RUNX1::CBFA2T3*; AML with inv(16)(p13.3q24.3)/*CBFA2T3::GLIS2*.

¶ AML with in-frame mutation in the bZIP domain of the *CEBPA* gene, either monoallelic or biallelic.

The presence of a pathogenic somatic *TP53* mutation (at a variant allele fraction of at least 10%, with or without loss of the wild-type *TP53* allele) defines the entity AML with mutated *TP53*.



** Cytogenetic abnormalities sufficient for the diagnosis of AML with MDS-related cytogenetic abnormalities and the absence of other AML-defining disease categories. Complex karyotype: ≥ 3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities. Unbalanced clonal abnormalities: del(5q)/t(5q)/add(5q); -7/del(7q); +8; del(12p)/t(12p)/(add)(12p); i(17q), -17/add(17p) or del(17p); del(20q); and/or idic(X)(q13).

†† Examples: AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormality, therapy-related; AML with myelodysplasia-related gene mutation, prior myelodysplastic syndrome; AML with myelodysplasia-related gene mutation, germline *RUNX1* mutation.

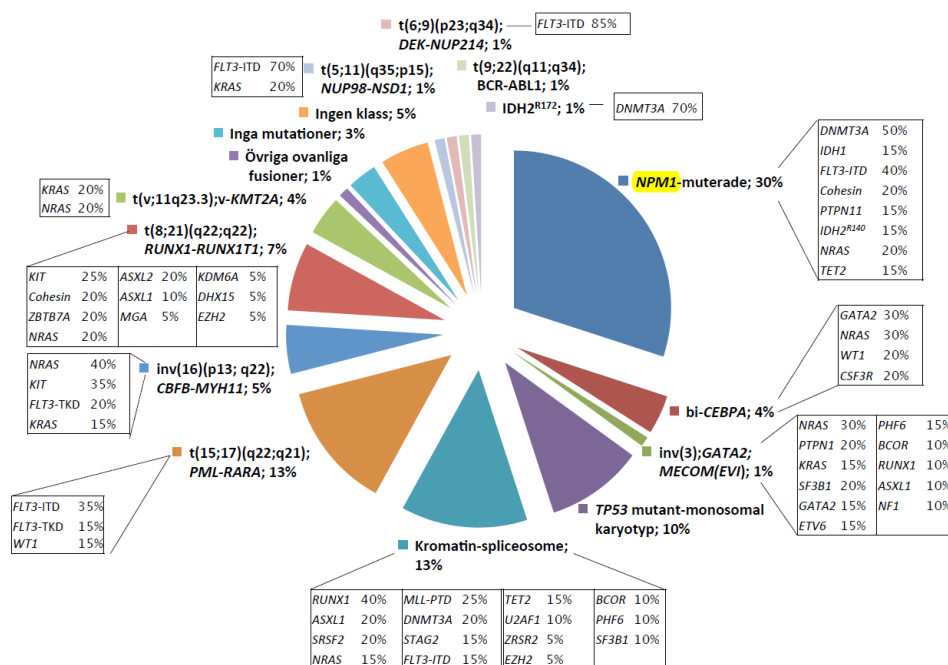
‡‡ Prior therapy for nonmyeloid neoplasms.

Referenser

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77.

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 6

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 (juni 2022) inte är godkända av EMA för behandling av AML: quizartenib, ensidenib, ivosidenib. Därtill finns flera läkemedel som är godkända av EMA men ännu (juni 2022) inte har värderats av TLV eller NT-rådet med avseende på kostnadseffektivitet: decitabin, vyxeos, glasdegib, CC-486 (Onureg) och tagraxofusp. Ett specialfall är underhållsbehandling med sorafenib efter allo-hSCT hos patienter med *FLT3*pos AML i syfte att förebygga återfall. Sorafenib är i Sverige inte registrerat på indikationen AML. NT rådet ställer sig dock bakom användningen av sorafenib för denna begränsade patientgrupp.

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/m² 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/m² i induktion och konsolidering kommer vi nära den maximalt accepterade kumulativa dosen (enligt FASS 550 mg/m²), 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.

Cytarabin

Dosering och administrationsform

Cytarabin i dosen 100–200 mg/m²/dygn som kontinuerlig infusion i 7–10 dagar är internationellt allttjämt standardbehandling vid AML-induktion, med högdos cytarabin 3 g/m² 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/m²) 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/m² dag 1–7 (kontinuerlig intravenös infusion) i stället för 1 g/m² 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 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 kan även övervägas till patienter som efter inledande intensiv kemoterapi inte bedöms tåla ytterligare mer intensiv behandling.

I en öppen randomiserad fas III-studie (n = 358) vid avancerad MDS, inkluderande fall med 20–30 % blaster (d.v.s. definitionsmissigt AML), jämfördes azacitidin 75 mg/m² 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 azacitidiningruppen 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 10⁹/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 induktionskuror randomiserades till ingen behandling eller lågdos azacitidin (50 mg/m² i 5 dagar var 4:e vecka) tills de uppnått progress eller fått max 12 kuror. Azacitidinarman visade signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad (p = 0,03), men ingen säker skillnad i total överlevnad [19].

Maximal respons av azacitidin uppnås oftast efter tre kuror men ibland kan sex kuror 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/m² s.c. dag 1–7 är praktiskt svårt att genomföra kan man i stället ge 100 mg/m² 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).

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/m²/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/m² 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 kännedom om LPK (ska vara <30 x 10⁹/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 man ger 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/m², 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/m² (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 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 induktionskuror (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 10⁹/L förbehandlades patienterna med hydroxyurea eller fördröjdes GO till dag 4, för att komma ned i LPK < 30 x 10⁹/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

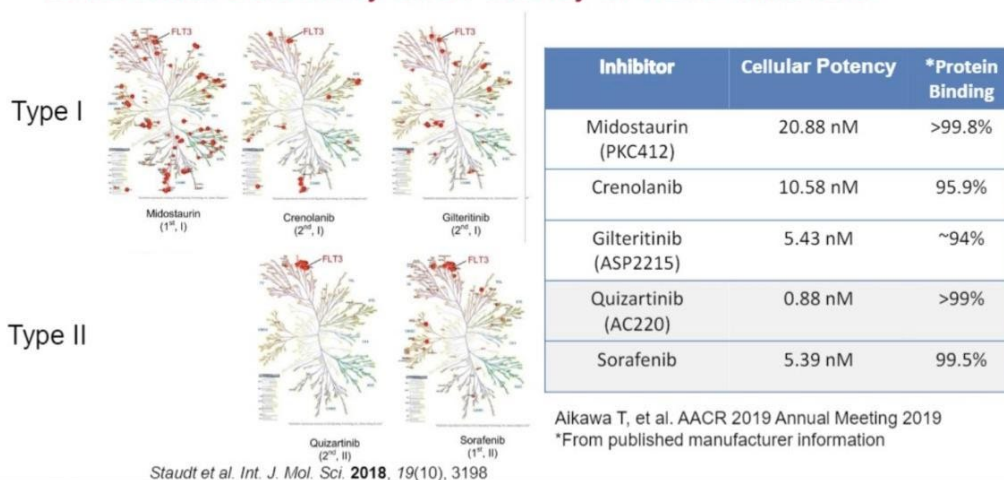
För AML är främst tyrosinkinasinhibitorer (TKI) med aktivitet mot aktiverande *FLT3*-mutationer av intresse, några har blivit registrerade läkemedel och fler ingår i pågående fas III-studier. Dessa TKI kan indelas efter specificitet och aktivitet. Typ I (midostaurin, gilteritinib, crenolanib) binder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

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 TLV 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 AML efter allo-hSCT, i kombinationer med cytostatika vid refraktär sjukdom [31]. Angående sorafenib efter allo-hSCT – se [avsnitt 16.6.2](#). Sorafenib är dock inte godkänt på indikationen AML.

Två mer potenta och specifika *FLT3*-hämmare har genomgått fas III-studier, nämligen gilteritinib (Admiral-studien) och quizartinib (Quantum-R-studien), 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 avslag i oktober 2019 ansökan om godkännande för quizartinib.

Differential Selectivity and Potency of FLT3 Inhibitors





Gilteritinib

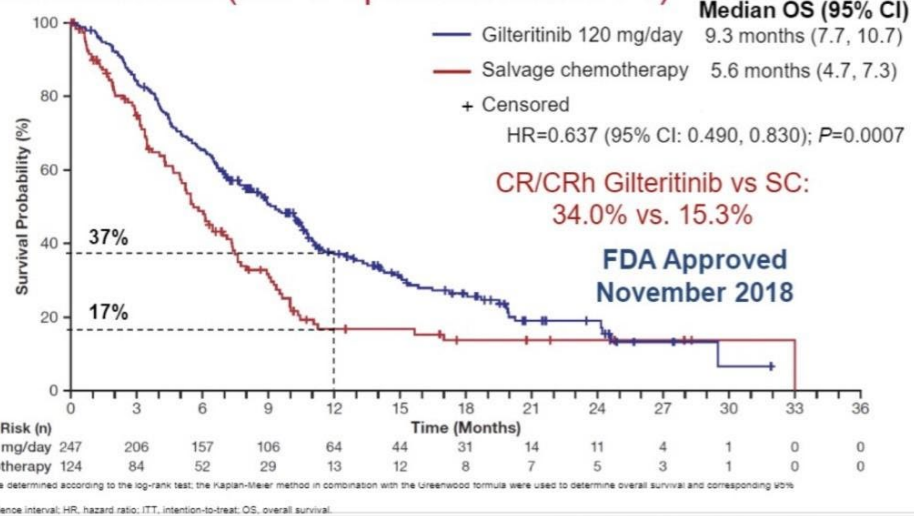
Gilteritinib (Xospata) godkändes av FDA i november 2018 och av EMA i oktober 2019 som monoterapi vid refraktär och recidiverande AML med *FLT3*-mutation. TLV godkände i februari 2021 gilteritinib som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har recidiverande eller refraktär AML med *FLT3*-mutation.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

I ADMIRAL-studien [33] erhöles 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 standarddos 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 differentieringssyndrom (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.

Overall Survival (ITT Population: N=371)



American Society of Hematology

Peri et al. AACR Annual Meeting 2019

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. 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 vårdprogramms cytostatikaregim (DA).

Den registreringsgrundande 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/m² injektion dag 1–3 och cytarabin (ARA-C; A) 100 mg/m²/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/m² x 2 x 5 och daunorubicin i långtidsinfusion, medan patienterna i Vyxeosstudien inte erhållit cytarabin i doser över 100 mg/m²/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.

Venetoklax

Rekommendation

- Azacitidin-venetoklax bör övervägas vid primärbehandling av patienter som inte är lämpliga för induktionsbehandling med intensiv kemoterapi (+++)
- Azacitidin-venetoklax kan utanför indikation övervägas
 - 1) vid refraktär sjukdom med högriskgenetik,
 - 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 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 azacitidin givet som singelbehandling, är mutation av *NPM1* eller *IDH1/2* samt högriskcytogenetik [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. Dock svarar även patienter med kinasmutationer bättre på kombinationen med venetoklax än med singelbehandling med azacitidin.

Amerikanska NCCN guidelines (mars 2022) 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 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. Formellt godkännande finns inte för venetoklax till AML-patienter med refraktär/relapserad sjukdom.

Azacitidin-venetoklax OBS –se nedan angående individanpassning / toxicitet

Läkemedel	Dos	Administrering	Dag
Azacitidin	100 mg/m ² x1	s.c. injektion	1-5
Venetoklax	Kur 1: ramp-up 100-200-400 mg x1 dag 1-3 (noggrann observans på tumörlyssyndrom) Efterföljande kurer 400 mg x1	p.o. OBS tas med måltid	1-21
Rekommenderat kurintervall 5 veckor. För patienter med snabb regeneration kan nästföljande kur redan startas efter 4 veckor. Märgutvärdering bör göras redan efter kur 1. Behandlingssvar ses som regel efter första kuren. Om inget svar uppnåtts efter kur 2 så bör behandlingen avslutas. Underhållsbehandling ges som regel fram till progress.			

Rekommenderad dosering enligt EMA är azacitidin 75 mg/m² sc D1-7 dagar (god erfarenhet från Sverige finns också av 100 mg/m² D1-5) alt decitabin 20 mg/m² iv D1-5, i kombination med venetoklax 400 mg kontinuerligt D1-28 (god erfarenhet finns från Sverige med avkortad behandling D1-21 eller även D1-14) . Dag 1–3 ges eskalerande dos venetoklax 100-200-400 mg dagligen som sedan fortgår. Noggrann observans på tumörlyssyndrom, som i vissa fall kan vara fulminant, varför första kuren bör startas upp ineliggande under noggrann observation. Kurintervallet är 4–6 veckor, beroende på graden av hematologisk toxicitet. Vanligtvis ges behandling till progress men i utvalda fall kan behandlingsupphåll övervägas, främst för patienter med mutation in *NPM1* och/eller *IDH2* som är MRD-negativa efter minst 12 månaders behandling [39].

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. Därför kan dos, behandlingslängd och kurintervall justeras både för azacitidin och venetoklax beroende på grad av toxicitet och behandlingssvar. Hos sköra patienter bör dosreduktion 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 (sjukvårds)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-enzymers 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 [40, 41].

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 [42]. 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 [43]. 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 [44].

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 [45]. 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 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 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 cytarabin + glasdegib med lågdos cytarabin enbart, varvid en förbättrad överlevnad 8,3 vs 4,3 månader sågs i experimentarmen [46].

Studier av värdet av glasdegib i tillägg till induktionsbehandling pågår [47].

CC-486 (peroral hypometylerare)

QUAZAR AML-001 är en fas III-studie där underhållsbehandling med CC-486 jämfördes med placebo [48]. Patienterna var ≥ 55 år med AML i första remission efter induktions-behandling. 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.

Tagraxofusp

Tagraxofusp är ett CD123 (IL-3 receptor subunit alpha)-inriktat cytotoxin där IL-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 i nuläget inte rekommenderas.



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.
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 myeloid leukemias. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(3):391-409.
 15. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczowski 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.
 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_abstract_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.
 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, Lachowicz 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, MacRaid 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. Chua CC, Hammond D, Kent A, Tiong IS, Konopleva MY, Pollyea DA, et al. Treatment-free remission after ceasing venetoclax-based therapy in patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022.
 40. Dhillon S. Ivosidenib: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(14):1509-16.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2022;386(16):1519-31.
 45. 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.



46. 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-.
47. 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.
48. 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.

BILAGA 7

Hereditära myeloiska maligniteter

Nedanstående tabeller anpassade från Nordiska guidelines [1].

Länk till nordiska guidelines:

<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	Nedärvningsmönster
<i>RUNX1</i>	CNV, mutation	TF	FPD/AML	ALL, AML, bifenotypisk leukemi, blödningar (som vid von Willebrands sjukdom), MDS, trombocytopeni	AD
<i>CEBPA</i>	Mutation	TF	N/A	AML	AD
<i>ANKRD26</i>	Mutation	Okänd	N/A	AML, MDS, trombocytopeni -2,	AD
<i>GATA2</i>	CNV, mutation	TF	Emberger, MonoMAC	AML, Emburger (GATA2 deficiency syndromes), MDS, MonoMAC,	AD
<i>DDX41</i>	Mutation	DNA helicase	N/A	AML. MDS	AD
<i>ETV6</i>	Mutation	TF	N/A	ALL, trombocytopeni -5	AD



<i>PAX5</i>	Mutation	TF	B-cell development	ALL	AD
<i>SH2B3</i>	Mutation	JAK-STAT	N/A	AI, ALL	AR
<i>WAS</i>	Mutation	Cytoskeletal signalling	Wiskott–Aldrich	ALL, lymfom	X-bunden

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvningssmönster
<i>TP53</i>	CNV, mutation	Cellcykel	Li-Fraumeni	ALL, AML, Li-Fraumeni-relaterade tumörer, MDS	AD
<i>EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	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
<i>ATG2B, GSKIP</i>	CNV	Okänd	N/A	MPN	AD
<i>RBBP6</i>	Mutation	Degradering av <i>TP53</i>	N/A	MPN	AD
<i>ELANE</i>	Mutation	Neutrofil elastase	Severe congenital /cyclic neutropenia	AML, MDS, svår medfödd neutropeni	AD
<i>GATA1</i>	Mutation	Erytroid differentiering	DBA	AML, anemi,	X-bunden
<i>RPL5, RPL11, RPL15, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A</i>	CNV, mutation	Ribosomalsyntes	DBA	Anemi, MDS, AML, BMF, DBA (= kortväxthet, arm-, hjärt-, kraniofacial-, och urogenitalmissbildningar	AD, X-bunden

<i>RPL36, RPS1, RPS7, RPS10, RPS15, RPS17</i>					
<i>BRCA1, BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD 2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51, RAD51 C, SLX4</i>	CNV, mutation	FA- komplem- ent- erande grupper, DNA- reparation	FA	FA-fenotyp: BMF, hyper- eller hypopigmenter ing, kortväxthet, urogenital-, hjärt-, CNS- och skelettdysplasi er	AD, AR, X- bunden

Gen/ gener	Typ av avvikelse	Genfunkt ion	Syndrom	Sjukdomsbil d	Nedärvnin gsmönster
<i>SBDS</i>	Mutation	Mognad av ribosomer	Shwachman -Diamond	AML, BMF, bukspottkörtel -svikt, immunbrist, kortväxthet, MDS, metaphyseal dysplasia	AR
<i>DNAJC 21</i>	Mutation	Ribosoma l biogenes	N/A	AML, BMF	AR
<i>PTPN11</i>	Mutation	RAS pathway, fosfatas	Noonan	ALL, AML, bred nacke, hjärntumörer, hjärtfel, JMML, koagulopati .kortväxthet, neuroblastom, rhabdomyosar kom, speciellt utseende	AD



<i>NF1</i>	CNV, mutation	RAS pathway	Neurofibrom atos	AML, café au lait-fläckar, JMML, kärl- och skelettdysplas ier, Lisch noduli (pigmentknuto r på ytan av regnbågshinn an), neurofibrom, ökad fräknighet i armhålor och ljumskar	AD
<i>SAMD9</i>	Mutation	Hämning av celltillväxt	MIRAGE	AML, BMF, endokrinopati er, MDS	AD
<i>SAMD9 L</i>	Mutation	Hämning av celltillväxt	Ataxi- pancytopeni	AML, ataxi- pancytopeni, BMF, MDS	AD
<i>CTC1, DKC1, NAF1, NOP10, NHP2, PARN, POT1, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP5 3</i>	CNV, mutation	Underhåll av telomerer	DC, telomer- förlust	AA, AML, BMF, DC, HHS, IPF, MDS	AD, AR, X- bunden

AA, aplastisk anemi; AD, autosomt dominant; AI, autoimmun sjukdom; ALL, akut lymfatisk leukemi; AML, akut myeloisk leukemi; AR, autosomt 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.

BILAGA 8

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>

BILAGA 9

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 and supportive care. 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-morbidities should rather receive treatment with hypomethylating agents such as azacitidine, 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 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/m²/8h daily for 3 days in combination with cytarabine, i.v. infusion 1 g/m²/2h 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 or FA-Ida 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 cytarabine 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 (Sorrer 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 these should be typed first in order to proceed timely with donor registry search if needed. Haploidentical donors may be utilized in selected cases.

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.

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 a possibility to undergo allo-hSCT. Low risk patients with MRD-negativity will usually not undergo 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.

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 (<https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-myeloisk-leukemi-aml-inklusive-akut-oklassificerad-leukemi-aul/kvalitetsregister/>) porting to the compulsory national cancer registry (<https://www.socialstyrelsen.se/en/statistics-and-data/registers/national-cancer-register/>).

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.



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