

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

Gäller fr o m 2010-01-01

Uppdateras senast 2011-12-31

Dessa riktlinjer finns på www.sfhem.se/filarkiv

Innehållsförteckning

Inledning	1
Aktuella kliniska studier inom AML.....	3
Diagnostik och utredning	4
Klassifikation och slutgiltig diagnos	6
Rapportering och utvärdering	6
Respons- och remissionsbedömning	7
Prognostiska faktorer och riskgruppering – sammanfattande översikt	8
Patientrelaterade prognosfaktorer	8
Leukemirelaterade prognosfaktorer.....	8
Övriga leukemirelaterade riskfaktorer vid diagnos	9
Responsrelaterade riskfaktorer.....	9
Ålder, funktionstatus och komorbiditet.....	9
Cytogenetik.....	9
Molekylärgenetik.....	13
Andra leukemirelaterade prognosfaktorer	14
Responsrelaterade prognosfaktorer inkl MRD	15
Cytostatikabehandling av AML	16
Sammanfattande rekommendationer	16
Flödesschema för behandling av nydiagnostiserad AML.....	18
Generellt om val av initial cytostatikabehandling.....	19
Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande cytostatikaterapi?.....	19
Dosreduktion vid remissionssyftande cytostatikaterapi?.....	19
Tidig dubbelinduktion till högriskpatienter?.....	20
Val av läkemedel	20
Antracykliner	20
Cytarabin.....	21
Andra cytostatika.....	22
Lämpliga sviktregimer.....	23
Rekommenderade cytostatikakurer	23
Sviktbehandlingar	24
Cytostatikakurer i de fall dosreduktion anses indicerat redan från terapistart.....	24
Val av cytostatika vid hjärtsjukdom.....	25
Behandling av CNS-leukemi.....	25
Behandling av myelosarkom.....	25

Behandling av AML hos äldre	25
Flödesschema – Behandling av AML hos äldre > 65 år (ej APL).....	27
Icke-remissionssyftande behandling	28
Underhållsbehandling med IL-2 + histamin (Ceplene [®]).....	28
Handläggning av återfall.....	29
Understödjande behandling	30
Hyperleukocytos	31
Tumörlyssyndrom	31
Extravasering av antracykliner	31
Allogen stamcellstransplantation	32
Toxicitet, risker.....	32
HLA-typning	33
Indikationer för allo-SCT i CR1	33
AML med lågrisk-cytogenetik.....	33
AML med intermediärrisk-cytogenetik	33
AML med högrisk-cytogenetik eller andra prognostiskt ogynnsamma faktorer	34
Primärt refraktär AML	34
Indikationer för allo-SCT i CR2 (PR2) hos tidigare ej allogentransplanterade	34
Indikationer för allo-SCT i CR2 (PR2) hos tidigare allogentransplanterade.....	34
Transplantation med reducerad konditionering (RICT)	35
Autolog stamcellstransplantation.....	35
Förslag till uppföljningsrutiner efter avslutad AML-behandling	35
Bilaga 1. Evidensgradering.....	37
Bilaga 2. Klassifikation av AML enligt WHO (2008)	38
Bilaga 3. Funktionsstatus (Performance status) enligt WHO	40
Referenser	41

Diagnostik och behandling av APL – se separat dokument på www.sfhem.se/filarkiv/

Förkortningar

ACE	Cytostatikakur baserad på amsakrin + cytarabin + etoposid
AL	Akut leukemi
Allo-SCT	Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation
AML	Akut myeloisk leukemi
AMLCG	German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
APL	Akut promyelocytleukemi
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATRA	All-trans retinoic acid
Auto-SCT	Autolog stamcellstransplantation
BAALC	Brain and acute leukemia cytoplasmic gene
BFM	Berlin-Frankfurt-Munich study group
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBF	Core binding factor
CEBPA	CCAT/enhancer binding protein alpha
CR	Komplett remission
DA	Cytostatikakur baserad på daunorubicin och cytarabin (ARA-C)
DIC	Dissiminated intravascular coagulation
DLI	Donator-lymfocyt-infusion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European Leukemia Net
FAB	French-American-British
FA-Ida	Cytostatikakur baserad på fludarabin + cytarabine (ARA-C) + idarubicin
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
GO	Gemtuzumab ozogamicin
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HOVON	Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group
HSV	Herpes simplex virus
IL-2	Interleukin-2
ITD	Internal tandem duplication
KVAST	Patologi/cytolog-föreningens kvalitets- och standardiseringskommitté
MDR	Multidrug resistance
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MLL	Myeloid/lymphoid eller mixed-lineage leukemia (gene)
MRC	Medical Research Council

MRD	Minimal residual disease
MPD (MPN)	Myeloproliferativ sjukdom
NBMT	Nordiska Benmärgstransplantationsgruppen
NOPHO	Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology
NPM1	Nukleofosmin 1
OC	Onkologiskt centrum
OS	Overall survival
PR	Partiell remission
PS	Performance status
PTD	Partial tandem duplication
RICT	Reduced intensity conditioning transplantation
SBMT	Svenska Benmärgstransplantatinsgruppen
SFH	Svensk Förening för Hematologi
SWOG	Southwest Oncology Group
TLS	Tumörlyssyndrom
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
URDT	Unrelated donor transplantation

Inledning

Varje år insjuknar ungefär 325 vuxna (≥ 18 år) svenskar i AML. Sjukdomen förekommer i alla åldrar med en medianålder av 71 år (1). Praktiskt taget samtliga patienter under 70 år, drygt hälften av dem i åldersgruppen 70-80 år samt enstaka över 80 år, erhåller intensiv cytostatikaterapi i syfte att uppnå bot eller åtminstone långvarig komplett remission. Cirka 40% av gruppen patienter < 60 år genomgår även allo-SCT i CR1 eller senare stadier för att minimera risken för recidiv (2). Mycket gamla, samt de med svåra komplicerande sjukdomar, behandlas dock palliativt.

I Sverige utreds och behandlas patienter med AML vid ett 20-tal olika kliniker. Detta dokument syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning och behandling av vuxna patienter med AML oavsett ålder, inklusive principer för behandling av recidiv. Vi har i stort sett avstått från att diskutera mer experimentella terapier. Riktlinjer för APL, utarbetade av särskild arbetsgrupp inom Svenska AML-gruppen, finns som separat dokument (se www.sfhem.se/filarkiv). Vad gäller AML som utvecklats ur en MDS – se även MDS-gruppens studieprotokoll (www.nordicmids.org). Angående AML hos patienter med Downs syndrom hänvisar vi till barnprotokoll (www.nopho.org).

Våra rekommendationer bygger på kunskaper och erfarenheter från internationella studier, svenska behandlingsstudier inklusive sammanställning av det tidigare 4-regionala vårdprogrammet (patienter ≤ 60 år) (3) samt data från det svenska akut-leukemiregistret (1, 4). Vi har, i synnerhet när det gäller diagnostiken, eftersträvat samstämmighet med internationella riktlinjer (5-7), speciellt ELN:s hösten 2009 publicerade rekommendationer för handläggning av AML (8).

Vi hoppas att våra riktlinjer ska bidra till internationellt högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med AML. Vår kunskap om denna sjukdom är dock i många stycken ofullständig och prognosen fortfarande mycket allvarlig (9). Vi vill därför starkt poängtera vikten av att AML-patienter, där så är möjligt, erbjuds deltagande i kontrollerade kliniska studier där nya terapialternativ värderas. Uppdaterad information om pågående studier med nationell bäring finns på Svenska AML-gruppens hemsida (www.sfhem.se/aml).

Nyheter i denna version

De första svenska, nationella riktlinjerna för vuxen-AML publicerades 2005-10-24, en första uppdatering 2007-11-19. Detta dokument är den andra uppdateringen.

Nytt jämfört med föregående version är framför allt följande

- Provsamling vid diagnos till nationell AL-biobank anbefalls.
- Den år 2008 uppdaterade WHO-klassifikationen används.
- Ny cytogenetisk riskgruppindelning enligt guidelines från ELN.
- Patienter med normal karyotyp och *CEBPA*-mutation utgör en lågriskgrupp och bör ej genomgå allo-SCT i CR1.
- Förtydliganden att hos äldre som efter induktionsbehandling uppnått CR1 bör antalet konsolideringar anpassas med hänsyn komorbiditet, PS samt toxicitet av tidigare kurer.
- Förtydliganden att hos äldre som inte svarat tillfredsställande på en kur induktionskemoterapi bör övergång till palliativ behandling övervägas.
- Särskilda avsnitt om behandling av äldre patienter med AML, icke-remissionssyftande terapi, extravasering av antracykliner samt uppföljning efter avslutad behandling.

Skrivargrupp och kontaktinformation

AML-riktlinjerna har utarbetats av den i oktober 2006 bildade Svenska AML-gruppens styrgrupp (se nedan)¹, i vilken samtliga sjukvårdsregioner är representerade, förstärkt med Vladimir Lazarevic, Lund och Kristina Myhr-Eriksson, Luleå. För kontaktuppgifter till styrgruppens medlemmar – se Svenska AML-gruppens hemsida (www.sfhem.se/aml). Rolf Billström (Skövde), KVA:s hematopatologgrupp samt flera svenska kliniska genetiker har gett värdefulla synpunkter på dokumentets diagnostikdel. Avsnittet om indikationer för allo-SCT vid AML har granskats av Svenska Benmargstransplantationsgruppen. Ett särskilt tack till Mats Brune (Göteborg) för många goda förbättringsförslag.

Riktlinjerna uppfyller de minimikrav på struktur och process som sammanfattas av SFH:s policydokument, "Regelverk för diagnosgruppernas arbete med kvalitetetsfrågor inom hematologi" (www.sfhem.se/filarkiv).

Disclosure statement

Svenska AML-gruppens arbete med de nationella riktlinjerna för AML har bedrivits helt utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

Linköping, Stockholm, Uppsala, Lund, Luleå, Göteborg, Örebro och Umeå den 23/12 2009.

Petar Antunovic Linköping	Åsa Derolf Stockholm	Martin Höglund Uppsala	Gunnar Juliusson Lund
Vladimir Lazarevic Lund	Sören Lehmann Stockholm	Kristina Myhr-Eriksson Luleå	Lars Möllgård Stockholm
Dick Stockelberg Göteborg	Ulf Tiddefelt Örebro	Anders Wahlin Umeå	

¹ I arbetet med föregående två versioner av riktlinjerna deltog även Rolf Billström, Skövde.

Aktuella kliniska studier inom AML

RICT-studien

Akademisk internationell studie i vilken undersöks värdet av allo-SCT från syskongivare efter reducerad konditionering (RICT) jämfört med standardkonsolidering hos patienter 51-70 år med AML i CR1, intermediär- eller högrisk. Inklusion i studien sker först efter uppnådd CR1 och före HLA-typning av första syskonet ("genetisk randomisering"). Ett protokollstillägg för att möjliggöra tidigare typning av syskon och även mini-URDT inom studiens ram är för närvarande (december 2009) under utarbetande. För mer information – kontakta studiens huvudprövare Mats Brune, Göteborg (brune@gu.se) eller lokal prövare. Protokoll samt CRF finns på www.nbmt.org.

Ceplenestudien

Fas IV europeisk multicenter-studie, sponsrad av EpiCept, där patienter med AML i CR1 och som ej är kandidater för allo-SCT ges 18 månaders cyklisk underhållsbehandling med subcutana injektioner av histamin (Ceplene®) och IL-2 (Proleukin®). Huvudsyftet är att studera effekten av denna kombinationsbehandling på MRD och T-cellsfunktion. Flera svenska region- och läns hematologiska kliniker deltar. För mer information – kontakta svensk huvudprövare Mats Brune (brune@gu.se) eller lokal prövare.

Fas I studie av APR-246 vid terapirefraktär hematologisk malignitet

APR-246 är en variant av substansen PRIMA-1, vilken är en så kallad "small molecule" som i omfattande försök såväl *in vitro* (cellinjer, patientceller) som *in vivo* (djurförsök) visat sig avdöda tumörceller, bl a AML-celler. Huvudsyftet med denna first-in-man fas I doseskaleringsstudie är att hitta lämplig dos för senare fas II studie ("highest feasible dose"). Patienter med avancerad hematologisk malignitet, inkluderande AML, där annan behandling ej bedöms lämplig kan inkluderas. Varje patient behandlas med en viss dos APR-246 via 2-timmars intravenös infusion fyra dagar i streck och följs sedan noggrant i tre veckor.

Studien startade i maj 2009 och beräknas pågå i drygt 1 år. Den genomförs bl a vid de hematologiska enheterna på Karolinska-Huddinge, Lund, Sahlgrenska, Uppsala och Örebro. Studien beräknas inkludera 36 patienter (3 patienter/dosnivå). För mer information – kontakta studiens huvudprövare Sören Lehmann, Karolinska-Huddinge (Soren.Lehmann@ki.se) eller lokal huvudprövare.

Flera andra fas I-II studier är under planering. Se www.sfhem.se/aml/!

Diagnostik och utredning

Det kompletta provtagnings- och utredningsprogrammet nedan rekommenderas för fall där vårdplanen innebär kurativt syftande behandling inklusive överväganden om allo-SCT. För övriga patienter föreslår vi att man modifierar provtagningen utifrån tänkta behov. Kromosom-analys, sannolikt även molekylärgenetiska analyser typ *FLT3*-ITD-status, kan ge värdefull information vid terapibeslut även vid äldre-AML där remissionssyftande terapi övervägs (10).

Benmärgs- och blodprov

Det är viktigt att benmärgsutstryk och snitt är av god kvalitet. Ofta krävs minst två separata aspirationer (från samma lokal). Man kan t ex börja med en mindre mängd aspirerat material för utstryken, för att i en andra omgång säkra provmaterial för resterande analyser.

Cristabiopsi är inte obligat, men kan i många fall ge värdefull tilläggsinformation. Biopsi utförs alltid om utbytet vid aspiration är otillräckligt, vid misstanke på megakaryoblastleukemi eller vid AML sekundär till föregående MPD.

Vid fall av "dry tap" kan såväl immunfenotypning som cytogenetiska undersökningar utföras på "mosad biopsi" och/eller på perifert blod (se nedan).

Benmärgsprov – rekommenderade analyser	
Observera att lokala provtagningsanvisningar och logistiska rutiner krävs bl a eftersom "vilket laboratorium som gör vad" varierar inom och mellan regionerna.	
Mikroskopi	MGG-färgning. Ev cytokemiska färgningar. Mer detaljerat – se KVAST-gruppens rekommendationer (www.svfp.se)
Immunfenotypning (flödescytometri).	Görs för att säkerställa och precisera AML-diagnosen, men kan även användas för att skapa en "MRD-profil" (11). Mer detaljerat, inklusive minimipanel för flödescytometri vid AML, se anvisningar från KVAST (www.svfp.se) och ELN (12, 13). I de fall immunfenotypning görs även med tanke på senare MRD-analys krävs en mer omfattande flödescytometrisk undersökning.
Cytogenetik (kromosomanalys)	Kromosomantalet ska om möjligt bestämmas i minst 20 metafaser och så många som möjligt av dessa karyotyperas (14). Analyssvar bör erhållas inom 14 dagar. Vid fall av "dry tap" kan cytogenetik utföras på "mosad biopsi".
FISH	Vid misstanke om specifik leukemityp görs ev riktade undersökningar med FISH (exempelvis vid misstänkt APL) alt med molekylärgenetisk teknik (se nedan).
Molekylärgenetik	RNA och DNA-extraktion utförs med tanke på ev kompletterande molekylärgenetiska analyser. PCR för <i>FLT3</i> -ITD, <i>NPM1</i> och <i>CEBPA</i> -mutation görs vid normal eller intetsägande karyotyp. Vid APL-misstanke utförs alltid RT-PCR för <i>PML-RARA</i> . Speciellt vid fall av suboptimal kvalitet av karyotyperingen kan även andra riktade molekylärgenetiska undersökningar (alt i vissa fall FISH) komma ifråga för att påvisa specifik avvikelser av prognostisk betydelse. (Forts nästa sida).

Molekylärgenetik	Vid fall av t(8;21)(q21;q22) och inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22) bör man överväga s k <i>KIT</i> -mutationsanalys m a p mutation i kodon 816.
Biobank	Vitalfrysning av leukemiceller till nationell och ev lokal biobank rekommenderas starkt. Se även anvisningar från Nationella AL-biobanksgruppen (www.sfhem.se/aml).

Blodprov - rekommenderade analyser	
Leukemiceller	I de fall man erhållit otillräckligt utbyte vid aspirat (t ex "dry tap") utförs immunfenotypning och cytogenetik på blod, förutsatt att blaster kan påvisas. Även molekylärgenetiska analyser kan i sådana fall utföras på perifert blod liksom vitalfrysning av celler till biobank (se ovan).
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, FDP eller D-dimer.
Serologi	HSV/VZV, CMV, hepatit B och C, HIV, fruset serum.
Blodcentral	Kontrollera att giltig blodgruppering finns.
HLA-typning	Typning av <i>patienten</i> görs vid diagnos i de fall allo-SCT kan bli aktuellt. Ev typning av <i>syskon</i> , liksom ev utvidgad familjeutredning/URD-sökning, görs normalt så fort patienten uppnått remission. Mer utförligt – se sidan 33.

LP – spinalvätska

Utförs vid klinisk misstanke om CNS-leukemi. Notera att patienter med AML M4 och M5 respektive de med högt antal LPK har en större risk för CNS-engagemang (15). Vid hög blödningsrisk p g a koagulationsrubbing i förening med grav trombocytopeni görs ev LP först i samband med andra cytostatikakuren. Vid ingreppet ges metotrexat 10 mg/m² (max 15 mg) intratekalt. Liquorprov skickas för cytologi **och** immunfenotypning (enbart immunfenotypning kan ge mycket svårvärderade resultat) samt Sp-celler och Sp-protein. Tolkningen av liquorfynd kan vara vanskelig vid samtidig förekomst av blaster i blodet p g a risken för kontamination orsakad av stickblödning.

Radiologi

Lungröntgen. Vid kliniska symtom tydande på CNS-engagemang görs MR-undersökning.

Hjärtundersökning

Rutin-EKG tas alltid. Hjärtfunktionsundersökning, d v s ekokardiografi alt isotopangiografi för bestämning av ejektionsfraktion, görs på klinisk indikation t ex vid allvarligare hjärtsjukdom eller vid sekundär AML som tidigare erhållit antracycliner. Hjärtfunktionsundersökning krävs av vissa studieprotokoll.

Tandläkarbedömning

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

Spermafrysning – äggpreservation

Frågan om fertilitet bör tas upp med alla patienter i fertil ålder före behandlingsstart.

Cytostatikabehandling vid AML ger aspermi, som hos en del normaliseras efter flera år. Allo-SCT med konventionell konditionering leder oftast till bestående sterilitet (16). Män i reproduktiv ålder bör därför, om det går med hänsyn till leukemisjukdom och allmäntillstånd, erbjudas att frysa sperma före start av cytotatikabehandlingen (17). Utbytet av viabla spermier är lägre vid leukemi än andra cancerformer, men anses ändå kunna vara tillräckligt för fertilisering (18).

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

Nya metoder, såsom frysförvaring av ovariebiopsi eller ägg, finns för att försöka bevara möjligheten till graviditet efter allo-SCT. Patienten bör därför vid behov, samt om rimligt med hänsyn till leukemisjukdomen, få tillfälle att diskutera detta med specialist inom området (19).

Värdera alltid funktionsstatus (WHO PS) och komorbiditet!

Se sidan 9 samt bilaga 3.

Klassifikation och slutgiltig diagnos

WHO-klassifikationens kriterier för AML följs (20). Se även bilaga 2 samt anpassningsdokument från KVASt (www.svfp.se). Notera särskilt att grundkriterium är $\geq 20\%$ blaster i benmärg och/eller blod, men att säkerställd $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)$ eller $t(15;17)(q22;q21)$ innebär att diagnosen AML ställs oberoende av blastantal.

Den aktuella WHO-klassifikationen publicerades 2008 och ersätter den från 2001 (21). Den för vuxnehematologin största förändringen är den nya och relativt breda kategorin "AML with myelodysplasia related changes" vilken omfattar patienter som har transformerat från MDS till MDS/MPD och/eller $> 50\%$ av benmärgscellerna i minst två linjer är dysplastiska och/eller har "MDS-liknande cytogenetik" (se bilaga 2, sid 38). Andra nyheter är bl a införandet av fyra nya cytogenetiska subgrupper: $t(9;11)(p21;q23)$, $t(6,9)(p22;q34)$, $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ och $t(1;22)(p13;q13)$, varav sistnämnda avvikelser främst förekommer hos infans/barn (utan Downs syndrom) med akut megakaryoblastleukemi. Vidare utgör AML med muterat *NPM1* respektive *CEBPA* som provisoriska entiteter. Nyheterna vad gäller myeloida maligniteter i den nya klassifikationen sammanfattas väl i en aktuell översiktartikel (22).

Observera att slutgiltig diagnos av AML, inklusive korrekt subklassificering och riskstratifiering (se sid 8), innebär en sammanvägning av sjukhistoria (tidigare cytotatika- eller strålbehandling, MDS eller MPD), morfologi, immunfenotyp och cyto-molekylärgenetiska fynd. Detta kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbete mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter, främst hematopatologi och klinisk genetik.

Rapportering och utvärdering

Samtliga fall med nyupptäckt AML ska anmälas till AML-registret, vilket är ett nationellt kvalitetsregister ingående i Blodcancerregistret. Rapporteringen sker elektroniskt till respektive regionalt OC/INCA-databasen (www.incanet.se) när diagnosen AML är klar. Kvalitetsregisteran-

målan ersätter klinikerns lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Hos de patienter som behandlas med syfte att uppnå CR sker dessutom en uppföljande rapportering efter avslutad primärterapi och därefter årligen.

Vid rapportering till AML-registret anges, förutom diagnosdata och cytogenisk riskgrupp, även huruvida patienten behandlats enligt de nationella riktlinjerna samt om och när CR uppnåtts. För patienter som behandlats med syfte CR rapporteras också huruvida tidig dubbelinduktion givits (definition, se sid 20), toxicitet i samband med induktionsbehandling samt om och när HLA-typning av släkting respektive URD-sökning initierats. I och med ovanstående finns möjlighet till utvärdering av våra riktlinjer ("kvalitetskontroll"), främst avseende induktionsmortalitet, remissionsfrekvens, remissionsduration och överlevnad. En mer formell sådan utvärdering, med utgångspunkt från våra kvalitetsregisterdata, planeras inför nästa större revision av våra riktlinjer (senast 2011).

Respons- och remissionsbedömning

Tidig responsevaluering ("dag 15-märg")

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

Tidig benmärgsundersökning ger dels prognostisk information (se även sid 15) (23), dels möjlighet att identifiera patienter med dåligt initialt terapirespons för ställningstagande till tidig ny induktionskur ("tidig dubbelinduktion") alt sviktterapi.

För att bedöma CR görs ytterligare en benmärgsundersökning, i regel cirka dag 25.

Remissionskriterier

Komplett remission innebär
– < 5% blaster utan krav på cellhalt i benmärgen (räknat på minst 200 kärnförande celler), inga Auer-stavar, samt förekomst av regnerande poeser
– frånvaro av extramedullär leukemi
– B-neutrofiler > 1 x 10 ⁹ /L
– TPK > 100 x 10 ⁹ /L
– inget erytrocyttransfusionsbehov ¹
– inget krav på att nämnda förhållanden ska ha varat en viss tidsrymd

¹ Detta krav finns i internationella guidelines, men har inte tillämpats i svensk praxis främst p g a svårigheten med olika transfusionspolicy.

Ovanstående CR-definition rekommenderas av företrädare för stora AML-studiegrupper (14, 24). Den bör, undantaget kravet på "transfusionsfrihet", även tillämpas i detta vårdprogram som registerparameter för CR. Det kommer dock att finnas fall där konsolidering ges till patient med morfologisk remission i benmärgen men med viss kvarstående cytopeni (ANC/TPK i stigande men ännu inte helt normalt). Vid rapportering till BCR anges i dessa fall som "datum för CR", datum för det första benmärgsprov efter induktionskuren som inte visar kvarvarande leukemi (blastandel < 5%).

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

"Immunfenotypisk CR" och "molekylär CR" har mer med MRD-konceptet att göra än med rutinmässig CR-värdering. Angående flödescytometri för MRD-utvärdering – se sid 15.

Benmärgsprovtagning efter uppnådd remission (post konsolidering)

I de fall ingen klinisk eller laboriemässig misstanke på recidiv föreligger kan man överväga att avstå från märgprov inför andra och tredje konsolideringskuren. Benmärgsprov för morfologisk bedömning tas alltid 4-6 veckor efter avslutad terapi.

Prognostiska faktorer och riskgruppering – sammanfattande översikt

Med "risk" menas, om inte annat anges, risken för återfall, vilken är nära kopplad till överlevnad.

Patientrelaterade prognosfaktorer

- Ålder
- Dåligt performance status är en riskfaktor för induktionsmortalitet.
- Allvarlig komorbiditet är en riskfaktor för induktionsmortalitet.

Leukemirelaterade prognosfaktorer

Riskgruppering utifrån cytomolekylärgenetiska fynd vid diagnos (8).

Lågrisk
– APL med t(15;17)(q22;q12); <i>PML/RARA-fusion</i> (se separat dokument "APL-riktlinjer").
– inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22) alternativt molekylärt påvisad <i>CBFB-MYH11-fusion</i> . Undantag: Ej lågrisk om <i>KIT</i> -mutation av kodon 816.
– t(8;21)(q22;q22) alternativt molekylärt påvisad <i>RUNX1-RUNX1T1-fusion</i> (tidigare <i>AML/ETO</i>). Undantag: Ej lågrisk om <i>KIT</i> -mutation av kodon 816.
– <i>NPM1</i> -positiv i frånvaro av <i>FLT3-ITD</i> vid normal karyotyp
– <i>CEBPA</i> -positiv vid normal karyotyp
Intermediär-risk
– <i>NPM1</i> -positiv och samtidigt <i>FLT3-ITD</i> -positiv (normal karyotyp)
– <i>NPM1</i> -negativ och samtidigt <i>FLT3-ITD</i> -negativ (normal karyotyp)
– <i>NPM1</i> -negativ och samtidigt <i>FLT3-ITD</i> -positiv (normal karyotyp) ¹
– t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i>
– Cytogenetisk avvikelse (karyotyp) som är vare sig lågrisk ("favorable") eller högrisk ("adverse").
Högrisk
– inv(3)(q21q26.2) eller t(3;3)(q21q26.2); <i>RPN1-EVI1</i>

– t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
– t(v:11)(v;q23); <i>MLL</i> rearrangerad. Undantag: t(9;11)(p22;q23) vilken räknas som IR
– del(5q) eller -5 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
– -7 som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser
– abnl(17p)
– komplex karyotyp ²

¹ Konstellationen *NPM1*-negativ och *FLT3*-ITD-positiv är prognostisk mycket ogynnsam och räknas av vissa som "högrisk".

² Tre eller fler kromosomavvikelser i frånvaro av t(15;17), t(8;21), inv(16) el. t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9) eller inv(3)/t(3;3).

Övriga leukemirelaterade riskfaktorer vid diagnos

– Föregående hematopoetisk stamcellssjukdom (MDS, MDS/MPD, MPD)
– Terapirelaterad AML (sjukhistoria innefattande cytostatika- eller strålbehandling för annan sjukdom än AML)
– Extrem leukocytos är en riskfaktor för induktionsmortalitet

Responsrelaterade riskfaktorer

– Andel blaster $\geq 10\%$ i benmärgsprov taget ungefär en vecka efter avslutad kemoterapi (cirka dag 15)
– $> 15\%$ blaster vid konventionell utvärdering efter första cytostatikakuren
– > 2 kurer krävs för att uppnå CR
– Förekomst av MRD (flödescytometri) vid CR och/eller efter sista konsolideringen

Ålder, funktionsstatus och komorbiditet

Vid sidan av cytogenetik är ålder den viktigaste prognostiska faktorn vid diagnos (1). AML hos äldre är oftare förknippad med cytostatikaresistens, komorbiditet och nedsatt funktionsstatus vilket sammantaget medför såväl mindre chans att uppnå CR som större risk för recidiv (10, 25). Högriskcytogenetik är vanligare i gruppen av äldre patienter med AML (3). Se i övrigt avsnittet om äldre-AML (sid 25).

Dåligt funktionsstatus, uttryckt som exempelvis WHO eller ECOG PS, korrelerar till ökad induktionsmortalitet. I det svenska leukemiregistermaterialet är sålunda WHO PS, oberoende av patientens ålder, en tydlig riskfaktor för död inom 30 dagar från diagnos (1). Observera dock att nedsatt funktionsstatus kan sammanhänga med själva leukemisjukdomen, inklusive infektioner och grav anemi, och därmed vara reversibelt,

Väsentlig komorbiditet, såsom svår hjärt-, lung- och njursjukdom, ökar risken för terapikomplikationer och tidig mortalitet. Komorbiditet kan värderas med hjälp av olika scoring-system, t ex Charlson komorbidity index (CCI) (26). I ett nyligen publicerad franskt arbete var CCI en oberoende riskfaktor för tidig död vid cytostatikabehandling av äldre (≥ 70 år) patienter med AML (27). Klinisk erfarenhet av terapibeslut baserade på CCI och andra komorbiditetsindex vid AML-terapibeslut är dock begränsad varför dessas användning kräver ytterligare validering.

Cytogenetik

Drygt 2/3 av alla AML-fall går att med ambitiös diagnostik att inordna i ett antal subtyper som kännetecknas av en viss karyotyp eller molekylärgenetisk avvikelse i leukemicellerna, ofta kopplad till morfologiska kännetecken och till särdrag när det gäller kliniska manifestationer, proliferationstakt samt känslighet för cytostatika (28). Ett antal av de prognostiskt viktiga kromosomavvikelserna är subtila och kan missas vid rutinmässig cytogenetisk analys. Det är därför viktigt att utnyttja de cytogenetiska AML-syndromens cytologiska, immunfenotypiska och kliniska särdrag för att göra riktade undersökningar med FISH eller molekylärgenetiska tekniker. Diagnostiken förutsätter ett väl utvecklat samarbete mellan kliniker, patologer, cytogenetiker och molekylärgenetiker (29).

Litteraturen om cytogenetik, AML och prognos är omfattande (30). Resultat från stora kliniska studiegrupper som MRC (31), CALGB (32) och SWOG/ECOG (33) har haft stor betydelse för att få tidigare kända eller förmodade samband mellan AML-cytogenetik och prognos bekräftade. De stora skillnaderna i terapieresultat och långtidsöverlevnad mellan subtyperna har lett fram till konceptet "riskadapterad terapi".

Indelningen av AML i cytogenetiska riskgrupper syftar i första hand till att identifiera grupper som skiljer sig åt beträffande risk för recidiv eller chans till bot efter standardbehandling. Riskstratifiering utnyttjas främst vid ställningstagande till allo-SCT. Viktigt blir då att urskilja de patienter som har god chans till bestående remission med enbart cytostatika-behandling ("lågrisk"). Vidare vill vi urskilja den grupp som har hög respektive mycket hög risk för recidiv efter konventionell behandling ("intermediärrisk" respektive "högrisk"). Med utgångspunkt från data från tidsperioden 1997-2003, bedömer vi att inom åldersgruppen ≤ 60 år finns $< 15\%$ av patienterna i lågriskgruppen (inkl APL), 50% finns i intermediärriskgruppen och 35% i högriskgruppen (3). Riskprofilen är sämre i åldersgruppen > 60 år (10).

Cytogenetisk riskgruppering används i regel inte för bedömning av prognos på kort sikt. Vissa typer av högriskcytogenetik, t ex komplex karyotyp, innebär dock väsentligt mindre chans att uppnå CR p g a primärt cytostatikarefraktär sjukdom. Cytogenetiken kan därför i vissa fall, speciellt vid äldre AML, vara vägledande vid exempelvis beslut om att avstå från ytterligare remissionssyftande cytostatikabehandling hos äldre patient som inte svarat på första kuren (se flödesschema för behandling av äldre AML, sid 27).

I klinisk rutin har, undantaget APL, cytogenetiken ännu inte någon direkt betydelse för val av läkemedel i leukemibehandlingen. I en relativt nära framtid är det dock sannolikt att cytomolekylärgenetiska fynd vid diagnos i vissa fall kommer att styra val av behandling ("targeted therapy") (34).

Lågriskcytogenetik (karyotyp)

För nedanstående AML-typer gäller att de ska *handläggas* som lågrisk endast vid gott initialt svar på behandling. De klassas som lågrisk även om de har sekundära kromosomförändringar.

APL – Akut promyelocyt leukemi med t(15;17)(q22;q12) eller påvisat rearrangemang av *PML-RARA* samt karaktäristisk morfologi (35). En svårdiagnostiserad variantform utan hypergranulering förekommer.

I Sverige utgör APL $< 3\%$ av alla fall med vuxen-AML, men 25% av dem är under 40 år. APL har en speciell klinisk bild med DIC och betydande risk för tidig mortalitet (36). I ett aktuellt svenskt populationsbaserat material avled sålunda 31% inom 30 dagar från diagnos (Sören Lehmann, manuskript under utarbetande).

Patienter med APL kräver speciell terapi med bl a ATRA och har ett särskilt behov av mycket aktivt primärt omhändertagande. De patienter som överlever första månaden har en mycket god prognos (37). Se i övrigt separat dokument "APL-riktlinjer"; (www.sfhem/filarkiv).

AML med inv(16)(p13;q22) eller t(16;16)(p13;q22) eller påvisad CFBF/MYH11-fusion

Utgör 2-4% av all vuxen-AML (vanligare hos yngre AML). Ungefär 75% har morfologiskt AML M4Eo, dvs en myelomonocytär bild med benmärgseosinofili (38). Immunfenotypiskt ses vanligen ett aberrant CD2-uttryck. Patienterna har ofta högt blastantal i blodet med risk för hyperleukocytosyndrom, men trots detta relativt god prognos med hög andel långtidsöverlevande efter enbart kemoterapi. Vare sig graden av leukocytos vid diagnos eller förekomst av andra, sekundära kromosomavvikelser försämrar prognosen.

Mutation i *KIT*-genen ses i cirka en ¼ av alla fall med inv(16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22). Förekomst av sådan mutation, åtminstone om den innebär en punktmutation i kodon 816 (exon 17), är sannolikt förknippad med sämre prognos (39).

Patienter med inv(16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22) och samtidig mutation av kodon 816 i KIT-genen bör därför inte handläggas som lågrisk.

AML med t(8;21)(q22;q22) eller påvisad RUNX1-RUNX1T1-fusion (tidigare AML1/ETO)

Utgör < 3% av vuxen-AML i Sverige (vanligare hos yngre AML) och har en karakteristisk benmärgsbild med M2-morfologi, Auerstavar, dysplastiska neutrofiler, ibland eosinofili samt speciellt blastutseende med monocytoida kärnor. Inte sällas ses myelosarkom framför allt epiduralt och periorbitalt. Oftast förekommer aberrant CD19-positivitet. Ibland ses aberrant CD56-uttryck, vilket sannolikt innebär sämre prognos (40). Oklart om leukocytos vid diagnos försämrar prognosen.

Mutation i *KIT*-genen ses i drygt en ¼ alla fall med t(8;21)(q22;q22). Förekomst av sådan mutation, åtminstone om den innebär en punktmutation i kodon 816 (exon 17), är förknippad med sämre prognos (41-43).

Patienter med t(8;21)(q22;q22) och samtidig mutation av kodon 816 i KIT-genen bör därför inte handläggas som lågrisk.

AML med normal karyotyp

Utgör cirka 45% av alla fall med AML hos vuxna och är en prognostisk heterogen grupp. Flera studier sista åren visar att man med genom molekyलगenetiskt analys m a p på *FLT3*-ITD samt *NPM1*- och *CEBPA*-mutation kan särskilja en grupp patienter med normalkaryotyp-AML som har en prognos jämförbar med den vid klassisk lågrisk-cytogenetik (mer utförligt – se nedan) (44, 45).

AML-patienter med normal karyotyp och samtidigt NPM1pos-FLT3-ITDneg eller CEBPApos ska sålunda betraktas som som lågrisk.

Högrisk-cytogenetik (karyotyp)

AML med inv(3)(q21;q26.2) eller t(3;3)(q21q26.2); RPN1-EVI1

Gruppen utgör någon procent av all vuxen-AML. Patienterna har vanligen trilineär dysplasi samt M0-morfologi, men myelomonocytär och megakaryoblastisk bild förekommer. Ofta ses normalt TPK eller trombocytos vid diagnos, ibland mjältförstoring. Sjukdomen är ofta cytostatikaresistent och har en utomordentligt dålig prognos (46) med låg andel CR benägenhet för tidiga recidiv (47). I motsats till tidigare uppfattning är det uppenbart att långtidsöverlevnad efter allo-SCT är möjlig för åtminstone en minoritet av fallen (48).

AML med t(6;9)(p22;q34); DEK-NUP214

Ofta dysplastisk märg med inslag av basofili (49). Vanligen *FLT3*-ITDpos.

AML med t(v:11)(v;q23)

Ett 50-tal olika partners till *MLL* (11q23) är beskrivna. Cirka en 1/3 av translokationerna kan inte detekteras med konventionell karyotypering utan kräver FISH eller molekylärgenetiska tekniker. Monocyttär eller myelomonocyttär morfologi är regel.

Translokationer involverande *MLL*-genen har generellt sett dålig prognos. Undantag är t(9;11)(p22;q23), vilken räknas som intermediärrisk (32). Nyligen har också rapporterats att barn med AML som har t(1;11)(q21;q23) har god prognos, men om detta även gäller vuxna är för närvarande okänt (50).

AML med del(5q) eller -5

Som enda avvikelse eller tillsammans med andra avvikelser (31). Ingen specifik morfologisk bild. Vanligare vid föregående MDS.

AML med -7

Som enda avvikelse eller tillsammans med andra sådana. (31). Ingen specifik morfologisk bild. Vanligare vid föregående MDS.

AML med abnl(17p)

AML med abnl(17p) förekommer hos 5-7% av alla fall med nyupptäckt AML, är förenad med mutation av *TP53*-genen och ofta men inte alltid med komplex karyotyp. I såväl svensk (n = 387) (51) som tysk (n = 2 272) studie (52) har visats att denna grupp patienter har utomordentligt dålig prognos. I den tyska studien visades även att abnl(17p) är en *oberoende* prognostisk faktor.

AML med komplex karyotyp

Definieras här som tre eller fler avvikelser där en tvåvägstranslokation räknas som 1 avvikelse. Utgör cirka 10% av all vuxen-AML och är överrepresenterad vid AML sekundär till mutagen behandling samt vid föregående MDS (53). Morfologi varierar, men dysplastiska drag inklusive trilinjär dysplasi är vanligt.

I ett nyligen publicerat arbete från HOVON-gruppen visas att bortfall av en autosomal kromosom, *oavsett vilken*, tycks vara förknippat med dålig prognos (54). Författarna lanserar begreppet "**monosomal karyotyp**" innebärande bortfall av två eller fler kromosomer alternativt bortfall av en kromosom förenat med minst en strukturell avvikelse. Patienter med monosomal karyotyp har en mycket dålig prognos fullt jämförbar med den vid komplex karyotyp. Konfirmerande studie(r) torde krävas innan begreppet införlivas i klinisk rutin.

Cytogenetiska avvikelser av oklar valör

Ett antal kromosomavvikelser har oklar betydelse som oberoende prognostisk riskfaktor, Dessa patienter hänförs till intermediärrisk-gruppen. Värdering av patienter med denna typ av avvikelser får ske från fall till fall och gärna efter samråd med klinisk och genetisk expertis.

Det finns ett flertal exempel på sällsynta kliniskt-genetiska entiteter som högst sannolikt är förknippade med dålig prognos, men där patientmaterialen är för små för att tillåta säkra slut-

satser. Exempel på detta är t(8;16)(p11;p13) (förknippat med M5 och hemofagocytos) och t(3;21)(q26;q22) (associerat med sekundär AML). Ett specialfall är t(9;22)(q34;q11.2), d v s "Philadelphiapositiv AML", som är en mycket ovanlig entitet, ofta förknippad med bifenotypisk sjukdom och svår att avgränsa från KML i blastskov (55).

Molekylärgenetik

FLT3-ITD

FLT3 är en tyrosinkinasreceptor som har stor betydelse för hematopoetisk cellproliferation. Vid 18-30% av all vuxen-AML ses en intern tandemduplikation (ITD) av *FLT3*, vilket medför ett konstitutivt påslag av tyrosinfosorylering ledande till leukemitillväxt (56). *FLT3*-ITD är vanligast förekommande vid AML med normal karyotyp, högt blastantal i blodet, t(6;9)(p22;q34) samt vid APL. Andelen CR motsvarar sannolikt den hos patienter utan *FLT3*-ITD. I synnerhet hos yngre patienter är *FLT3*-ITDpos AML (non-APL) associerat till hög recidivrisk och försämrade långtidsöverlevnad (45, 57, 58). Flera studier talar för att den försämrade prognosen för *FLT3*-ITDpos patienter framför allt gäller de som samtidigt är *NPM1*neg (59).

Data från en nylig MRC-publication (n = 1 425), ännu inte konfirmerat av andra studier, talar för att andelen *FLT3*-ITDpos alleler har prognostisk betydelse (59). Sålunda hade patienter med hög (> 50%) kvot *FLT3*-ITD/*FLT3*wt en klart sämre prognos jämfört med dem med lägre sådan. Noterbart är dock att även de med låg kvot *FLT3*-ITD/*FLT3*wt hade en sämre prognos jämfört med *FLT3*-ITDneg patienter. Tidigare observationer att storleken av det muterade segmentet korrelerar till hög återfallsrisk kunde inte bekräftas i denna studie.

En annan typ av molekylär avvikelse i *FLT3*, aktiverande punktmutationer i en av tyrosinkinasdomänerna (ATKD), förekommer hos cirka 7% av vuxen-AML. Prognostisk betydelse är dock oklar med studier talande för såväl sämre, oförändrad som bättre prognos (60, 61).

Det har tidigare angivits att riskadapterad behandling med allo-SCT inte kan förändra utsikterna för AML-patienten med *FLT3*-ITD (62). Data från senare tyska studier talar dock för att denna patientgrupp är betjänta av allo-SCT (58, 63).

Flera mer eller mindre specifika *FLT3*-inhibitorer är för närvarande i klinisk prövning, varav en i fas III (PKC412). Inga definitiva resultat föreligger varför dessa preparat ännu inte har någon plats i klinisk rutin (64).

NPM1

Nucleofosmingenen kodar för ett protein som är involverat i flera funktioner, t ex transport av ribosomkomponenter. *NPM1* interagerar med bl a *TP53* och kontrollerar därmed cellproliferation och apoptos. Överuttryck av *NPM1* är associerat med cellproliferation. Uttrycket hos celler i benmärgen minskar med ökad mognadsgrad (65-67).

NPM1-mutationer förekommer hos 50-60% av AML med normal karyotyp och är vanligare hos kvinnor. Vanligen rör det sig om *de novo* AML och det finns en association med monocyt- och myelomonocyt-leukemier. Ofta ses ett högt blastantal och samtidig förekomst av *FLT3*-ITD är vanligt (68). Förutsatt *FLT3*-negativitet ses en högre andel kompletta remissioner, samt en överlevnad motsvarande den vid "lågrikkromosomer" (69, 70). Gruppen *NPM1*pos/*FLT3*-ITDneg patienter förefaller inte tjäna på allo-SCT (58).

CEBPA

CEBPA kodar för en transkriptionsfaktor av stor betydelse för differentiering av neutropoesen. Mutation i *CEBPA*-genen ses hos 10-15% av alla patienter med normal-karyotyp-

AML, samt nästan hälften av de med 9q-deletion. Mutationen är vanligare vid M1/M2-morfologi (71). Patienter med *CEBPA*-positiv AML har i flera studier visat sig ha en relativt god prognos, åtminstone i frånvaro av *FLT3*-ITD (72). *CEBPA*-positiva patienter ska därför hänföras till lågriskgruppen och förefaller inte tjäna på allo-SCT i CR1 (58, 73).

Flertalet patienter med muterad *CEBPA* har i själva verket två samtidiga (vanligen biallela) mutationer ("dubbel-muterade"). Data från en aktuell publikation med relativt begränsat antal patienter talar för att den relativt goda prognosen vid *CEBPA*-positiv AML gäller endast de med mutation i båda allelerna (74).

KIT

KIT är en tyrosinkinaserceptor av stor betydelse för proliferation av normala hematopoetiska progenitorer (75). Hos flertalet AML-patienter uttrycker leukemicellerna *KIT*. Mutationer av *KIT* är vanligt (cirka 25%) vid CBF-AML (inv(16), t(8;21)), men sällsynt vid övriga AML-subtyper. Det finns flera olika varianter av *KIT*-mutation med sinsemellan olika biologisk eller klinisk betydelse. Vid t(8;21)(q22;q22) och sannolikt även inv(16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22), korrelerar förekomst av *KIT*-mutation, speciellt mutation av kodon 816 (exon 17), till försämrad överlevnad (39, 41). För närvarande pågår intressanta studier med tyrosinkinashämmare (dasatinib) vid *KIT*-muterad AML (76).

Andra molekyलगenetiska markörer

Det finns många exempel på molekyलगenetiska avvikelser med möjligt men ännu inte klart visat värde som *oberoende* (negativ) prognosfaktor vid AML. Exempel på sådana är partiell duplikation i *MLL*-genen (*MLL*-PTD; cirka 8% av normalkaryotyp-AML) och mutation av *WT1*-genen (10% av normal-karyotyp-AML) (28, 58, 77-80).

Andra leukemirelaterade prognosfaktorer

Vid sidan av de cytogenetiskt och molekyलगenetiskt definierade subtyperna finns ett stort antal andra leukemirelaterade prognosfaktorer. För samtliga dessa gäller att de i dåligt kartlagd utsträckning samvarierar med varandra och med kända cytogenetiska subtyper. Nedan följer några exempel på sådana prognostiska faktorer. För flertalet av dessa gäller att värdet som *oberoende* riskfaktor inte är klart visat.

- *Tidigare känd kronisk hematologisk stamcellssjukdom*, främst MDS och MPD, är en väl be-lagd negativ prognostisk faktor (81).
- *Terapirelaterad AML*, d v s AML med "sjukhistoria innefattande mutagen exposition såsom cytostatika- och/eller strålbehandling för annan sjukdom än AML" (22). Flertalet av dessa patienter har cytogenetiska avvikelser vars typ är avgörande för prognosen (82). Vissa studier talar dock för att patienter med terapirelaterad AML har en sämre prognos jämfört med dem med *de novo* AML och samma cytogenetiska avvikelse (83, 84).
- *Hyperleukocytos*. Högt antal blaster i blodet (LPK > 100 x 10⁹/L) är på g a leukostas förenat med hög tidig morbiditet samt mortalitet och kräver därför rask handläggning (se sidan 31) (85, 86). Det finns dock otillräckligt stöd för den traditionella uppfattningen att hyperleukocytos i sig skulle vara en högriskfaktor för recidiv (3, 87).
- *Extramedullär leukemi*. CNS-leukemi förekommer hos 0,5-2% av alla nydiagnostiserade AML. Det kliniska intrycket att förekomst av leukemi (AML) i CNS eller andra extramedullära lokaler utgör negativa prognosfaktorer har inte säkert kunnat beläggas med resultat från aktuella studier (88, 89).

