

|  |
| --- |
| Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer |
| Nasjonal faglig retningslinje  IS-2930 |

# Diagnostikk

Diagnostikk ved maligne blodsykdommer vil oftest være et samarbeid mellom kliniker, patolog, immunolog og genetiker. Diagnostikken følger WHO klassifikasjonen (5). Morfologisk undersøkelse av blod og beinmarg er sentral, og suppleres med data fra immunologiske, genetiske og molekylære undersøkelser.

I Norge vurderes tradisjonelt morfologi i utstrykspreparater fra blod og beinmarg av kliniker (hematolog) og i biopsier av patolog. Nært samarbeid mellom kliniker, patolog, immunolog og genetiker er nødvendig for å kunne integrere resultatene av klinikk og alle undersøkelser til en endelig diagnose i henhold til WHO-klassifikasjonen.

Pasientansvarlig kliniker har det endelige ansvar for å samle resultatene av alle de diagnostiske prøvene og tolke dem slik at det settes korrekt WHO-diagnose, og pasienten plasseres i rett prognostisk gruppe, spesielt der dette har betydning for behandlingsvalg. I fremtiden er det ønskelig å etablere hemato-onkologiske sentre som integrerer kliniske, morfologiske, immunologiske og genetiske funn.

Alle pasienter der intensiv behandling er aktuelt bør derfor som hovedregel henvises til universitetsklinikk for diagnostikk og planlegging av behandlingen. Større sykehus med erfaren hematolog og adekvat infrastruktur kan også påta seg diagnostiske oppgaver, men da alltid i nært samarbeid med universitetsklinikkene, både hva gjelder laboratorievurdering og klinisk evaluering.

Prøvetaking og transport

Diagnostisk prøvetaking bør om mulig gjøres tidlig i arbeidsuken (mandag til torsdag) slik at prøven kan nå laboratoriet før helg. Prøven bør om mulig tas før behandlingstart. Hvis dette ikke er mulig, og utsettelse av prøvetaking innebærer helserisiko for pasienten, må det forsøkes sikret diagnostisk materiale fra ubehandlet pasient til supplerende undersøkelser (immunfenotyping, cytogenetikk, molekylærpatologi) ved vitalfrysing med kryoproteksjon, evt fiksering før behandlingstart. Hvis mulighet for vitalfrysing mangler, oppbevares ufikserte prøver som må sendes ved romtemperatur inntil første arbeidsdag. Lufttørkede, ufikserte utstryk/rullepreparat er holdbare i mange dager. Gi eventuelt laboratoriet beskjed om at prøve er sendt; spesielt gjelder dette prøver som tas på fredag og/eller hvor prøvesvaret haster.

Relevant klinisk informasjon som det bør opplyses om på rekvisisjonen:

* Pasientdata, prøvetidspunkt, innleggelsesstatus, kjønn, rekvirent med navn og direkte telefonnummer / bemannet vakttelefon
* Type prøvemateriale
* Tentativ diagnose
* Hensikt med undersøkelsen: diagnostisk prøve, oppfølging, mistanke om hematologisk malignitet eller residiv
* Kort sykehistorie, langvarig medikamentell behandling, mistanke om tidligere kreftsykdom, evt annen eksponering som kan være relevant
* Kliniske data: perifere blodverdier, % blaster i blod, organ infiltrasjon
* Informer alltid om kjent smittefare: Hepatittvirus, HIV

Ved rekvirering av genetiske analyser:

* Behandling: kurativt siktemål? Behandling etter forskningsprotokoll?
* Hvilke andre genetiske analyser er rekvirert ved andre laboratorier?
* Ved oppfølgning: hvilke genetiske avvik som forelå tidligere
* Etter allogen stamcelletransplantasjon: hvilke genetiske avvik som forelå tidligere, donors kjønn.
* Dersom andre undersøkelser bekrefter eller endrer diagnosen bør laboratoriet informeres.

Klargjør før prøvetaking av blod og beinmarg prøverør/beholder med riktig antikoagulans/​transportmedium/fikseringsvæske for:

* immunfenotyping: heparin(beinmarg), evt EDTA
* cytogenetikk: heparinisert prøve, evt i transportmedium
* molekylær patologi: EDTA eller heparin i transportmedium. For RNA baserte analyser (translokasjoner) ved HUS må PAX rør benyttes. Disse fås ved henvendelse til avdelingen.

### Perifert blod

Bruk EDTA-blod til utstryk, immunfenotyping og genetiske undersøkelser med PCR. For cytogenetisk analyse benyttes heparin.

7mL blod sikrer vanligvis nok materiale. Ved lave celletall bør man øke prøvevolumet. Ved akutt leukemi bør det om mulig vitalfryses separererte celler med DMSO for senere supplerende undersøkelser.

### Beinmargsaspirat

Klargjør først prøverør og sprøyter fylt med riktig antikoagulans til ønskede prøver.

Til morfologi: Bruk fettfrie objektglass. Legg en liten dråpe blod/beinmarg på den ene enden av glasset. Man bør forsikre seg om at beinmargselementer er inkludert. Enkelte ganger kan det hjelpe å skylle ut sprøyten i EDTA for man aspirerer. Dette kan hindre at aspiratet klumper seg før utstryket lages.

Dra glasset til å lage utstryket (slepet utstryksglass) mot dråpen i en vinkel på 30 grader til det berører blod/ beinmargsdråpen. Blodet vil spre seg bak utstryksglasset ved hjelp av kapillarkraft, og man bør la det spre seg utover i glassets fulle bredde. Dra utstryksglasset lett og raskt nedover glasset slik at det dannes en fin hale. Lufttørk utstryket. Merk glasset med pasientens fulle navn.

Fiksering med metanol er å anbefale ved forsendelse. Utstryk til cytogenetiske analyser sendes ufiksert.

Til immunfenotyping og cytogenetikk: heparin (5000IE/mL uten konserveringsmiddel) tilsatt sprøyten før aspirasjon (minimum 500IE/mL aspirat).

Prøvevolum: 1–3mL til hvert laboratorium (avhengig av leukocyttall og problemstilling). Antikoagulert prøve overføres til transportmedium (McCoy eller RPMI tilsendt fra laboratoriet).

Første aspirat har minst blodtilblandling og bør prioriteres for den viktigste analysen.

### Beinmargsbiopsi

Beinmargsbiopsi bør være minst 1.5 cm lang, helst 2 cm, og fikseres snarest i formalin (4 %) eller i en zinkholdig fikseringsvæske (B+ væske). Unngå å klemme vevet ved biopsitaking. Biopsien fjernes fra nålen ved å føre sonden inn mot stikkretningen. Rullepreparater bør lages og kan brukes til FISH dersom det er dry tap. Kontakt lokalt patologilaboratorium for opplysninger om hvilken fiksering de foretrekker. Det er ønskelig at det sendes 2 ufargede +beinmargsutstryk sammen med benmargsbiopsien til patologilaboratoriet.

Det er viktig med tynne snitt (4 μm) for å oppnå best mulig morfologi. Som standard farges 3 snitt hvorav ett med hematoxylin/eosin, ett med Giemsa og ett med Gomori (sølvbasert farging av retikulinfibere).

Hvis flowcytometriske analyser ikke utføres, komplementeres morfologisk vurdering ofte med immunhistokjemiske farginger. Antistoffpanel er avhengig av morfologiske funn og kliniske opplysninger.

Ved dry tap kan en del av biopsien også holdes ufiksert for å lage en cellesuspensjon til flowcytometri og cytogenetikk. Hvis slik undersøkelse ønskes, må det på forhånd avtales. Slike biopsier legges i Ringer’s væske og sendes umiddelbart til laboratoriet.

### Lymfeknutebiopsi

En biopsi bør vare så representativ som mulig. Ikke ta ut vev for diagnose kun fordi det er enklere å fjerne enn mer utbredt vevsaffeksjon på et vanskeligere tilgjengelig sted. Ta i stedet den biopsien som mest sannsynlig inneholder den mistenkte tumor. Ved generell perifer glandelsvulst er lyskebiopsi minst egnet for histologisk diagnostikk fordi lymfeknutene her oftere har reaktive forandringer enn i andre lokalisasjoner.

Ved mistanke om sykdom hvor flowcytometriske- og/eller genetiske undersøkelser er avgjørende (f eks lymfoblastisk lymfom/Burkitt lymfom), og det ikke er tumorceller i blod eller beinmarg, bør ferskt, ufiksert vev sendes direkte til et patologilaboratorium med spesialkompetanse innenfor hemato-onkologisk diagnostikk. Laboratoriet kan så fordele og videresende materialet til relevante undersøkelser.

### Annet materiale

Spinalvæske, ascites, BAL og finnålsaspirat: Antikoagulans unødvendig, volum er avhengig av celletall (minst 1 mL). Bør analyseres innen 8 timer; rask celledød. Ved mistanke om CNS-affeksjon kan cytospinpreparater av spinalvæske farget med MGG og bedømt av erfaren hematolog gi diagnose. Preparatene kan evt. brukes til immuncytokjemi. Ved lave celletall (celletall <20 x 106/l) kan cytospinpreparater av cellesediment fra forsiktig sentrifugert spinalvæske (40 g, 5 min) være nyttig.

### Forsendelse av prøver

Alt vev som kan nå laboratoriet samme dag, med unntak av beinmargsbiopsier, bør fortrinnsvis sendes ufiksert.

Vevsbiter legges i avkjølt Ringers væske i en mindre beholder, evt. kan benyttes fysiologisk saltvann eller annet transportmedium etter avtale med laboratoriet. Dersom materialet ikke forventes å nå fram til laboratoriet innen 30 minutter, bør beholderen med prøven holdes avkjølt på isbiter i egnet beholder (f.eks. termosflaske). NB! Tørris må ikke brukes. Maksimal transporttid 24 timer.

Dersom det er usikkert om en biopsi når laboratoriet i tide, er det hensiktsmessig å sikre noe av materialet for histologisk (innbefattet immunhistologisk) undersøkelse ved at deler av biopsien fikseres på 4 % bufret formaldehyd. Dersom ikke annet er mulig, kan hele biopsien sendes laboratoriet på 4 % bufret formaldehyd. I så tilfelle, bør kirurgen dele opp vevet i tynne skiver (ikke tykkere enn 3 mm) på langs for å sikre god fiksering.

Prøver sendes på raskeste måte (f.eks. med Postens Over Natten service).

For prøvehåndtering og forsendelse av prøver for genetiske analyser se 3.4.2.

## Morfologisk diagnostikk i blod og beinmargsaspirat

I Norge vurderes utstryk fra blod og beinmarg vanligvis av kliniker, oftest spesialist i hemat­ologi. Diagnosen må kvalitetssikres ved vurdering ved sykehus med tilstrekkelig kompetanse (universitetssykehus og sykehus med spesialist i hematologi). Differensialtelling av beinmarg bør optimalt omfatte 500 kjerneholdige celler ved problemstilling hvor nøyaktige andeler er bestemmende for diagnose eller klassifikasjon. Det vises ellers til spesial­littera­tur (6).

## Morfologisk diagnostikk i biopsi

Vurderes av patolog med erfaring i hematopatologi. Se spesiallitteratur (6).

## Genetisk diagnostikk

Hensikten med genetisk analyse ved malign blodsykdom er å undersøke forekomst av og karakterisere genetiske avvik i den maligne klon. Påvisning av kreftspesifikke avvik kan bidra til å skille malign fra benign tilstand, og bidra til å klassifisere neoplasien etter WHOs retningslinjer for diagnostikk (6).

Mutasjonsstatus er assosiert med forventet behandlingsrespons og prognose og kan også påvirke valg av behandling. Påvist genetisk endring kan i mange tilfeller benyttes for vurdering av behandlingsrespons og minimal restsykdom (MRD). Ved mistanke om residiv kan genetisk analyse benyttes for å skille et residiv fra en behandlingsrelatert leukemi.

Undersøkelse for alle synlige kromosomale avvik kan gjøres ved bruk av G-båndsanalyse.

Målrettet undersøkelse på definerte avvik kan gjøres ved hjelp av fluorescens in situ hybridisering (FISH) eller ved PCR- baserte teknikker. PCR er rask og sensitiv (≥1x10–4). FISH derimot har lavere sensitivitet: 5–15 % avhengig av probe. FISH er mer anvendbar i tilfeller hvor samme gen kan inngå i flere ulike translokasjoner, eller hvor det er uvanlige bruddpunkt.

Mutasjoner i enkeltgener undersøkes med PCR. Hovedsakelig benyttes DNA, men analysen kan også utføres på RNA.

Deteksjon av tap eller tillegg av genmateriale og tap av heterozygositet kan gjøres med DNA matriser. Måling av genekspresjonsstatus i enkeltgener eller i hele transkriptomet kan gjøres ved hjelp av ekspresjonsmatriser. Disse matrisebaserte analysene inngår pt. ikke i noe diagnostisk tilbud i Norge.

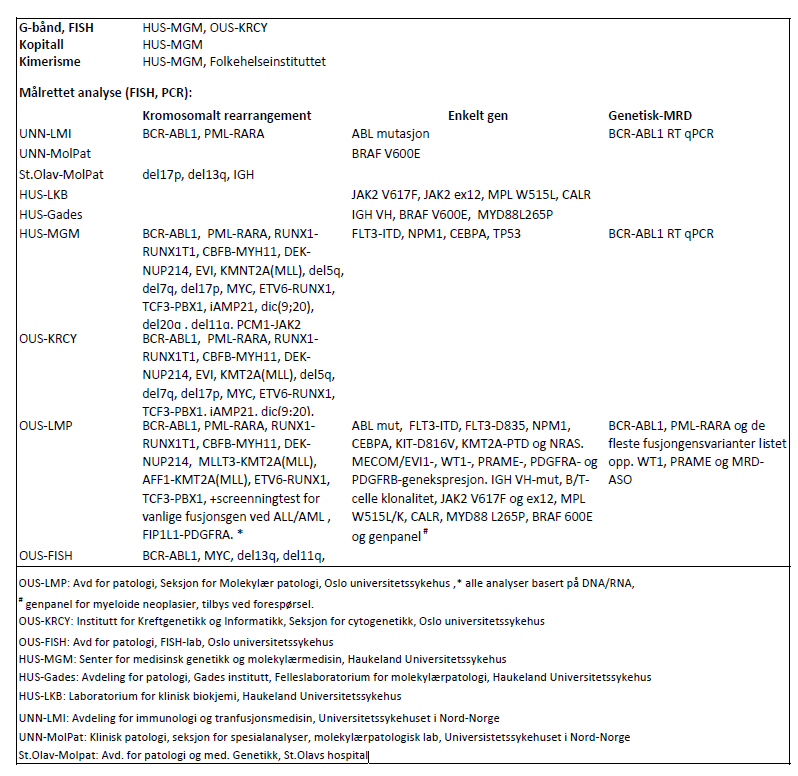
Hver av de ulike klassene innen hematologiske maligniteter har sine spesifikke genetiske avvik. Det er derfor essensielt at det gis kortfattede kliniske opplysninger med klar problemstilling og dersom tentativ diagnose endres etter svar fra andre undersøkelser, bør dette videreformidles.

Bruken av genetiske analyser ved prognosesetting og behandlingsplanlegging ved maligne blodsykdommer er i meget rask utvikling, og dette handlingsprogrammet gir ikke komplett informasjon. Behovet for flere og mer kompliserte analyser og korte responstider er økende og kostnadskrevende.

### Hvor skal prøven sendes

For genetiske analyser som beskrives i handlingsprogrammet: se tabell 3.1.

Tabell 3.1 Oversikt over analyser og tilhørende laboratorier



Laboratoriene har flere analyser i sitt tilbud enn det som fremkommer av tabellen og det henvises for fullstendig analyseoversikt og oppdaterte adresser til [www.genetikkportalen.no](http://www.genetikkportalen.no/). Her vil en også finne oversikt over andre aktuelle genetiske analyser som utføres i Norge.

### Prøvebehandling/transport

For diagnostiske prøver bør prøven tas før behandlingen starter.

Cytogenetisk analyse (G-bånd og FISH) krever levende celler. Prøven må derfor alltid oppbevares ved romtemperatur; mellom 16–22 °C (unngå temperaturer under 4 °C og over 30 °C). Spesielle forbehold må tas på vinterstid for å unngå nedkjøling (isolasjon). Dersom transportfirma benyttes, må de gjøres oppmerksom på dette. Kortest mulig transporttid direkte til laboratoriet er nødvendig, maks 2 døgn. mRNA for RNA-basert diagnostikk er ustabilt og bør være på laboratoriet innen 24 timer. Ved HUS benyttes spesialrør (PAX) som stabiliserer RNA slik at den kan oppbevares inntil 72 timer i romtemperatur.

DNA-basert diagnostikk krever ikke viable celler. DNA er mer stabilt og tåler lenger transport­tid.

Laboratoriene som utfører disse analysene har stengt i helgen og på helligdager. Cytogenetisk analyse krever dyrkning av celler og bør derfor tas mandag-torsdag. Med mindre annet er avtalt vil prøver som mottas fredag bli dyrket over helg, noe som ofte medfører færre metafaser som kan analyseres. Prøver for RNA-basert diagnostikk bør også tas mandag-torsdag dersom prøven må transporteres over lengre avstand, evt benytte spesialrør (PAX). Dersom behandling må påbegynnes utenfor åpningstiden bør det tas representative prøver før oppstart. Disse bør oppbevares i romtemperatur inntil de oversendes til laboratoriet. Hvis spesielle genetiske avvik kan utelukkes med FISH, vil dette kunne utføres på beinmargsutstryk.

Presis og korrekt merking av alle glass, rekvisisjon og forsendelsespapirer er viktig. Anfør om prøvesvaret haster. Gi eventuelt laboratoriet beskjed om at prøve er sendt, spesielt gjelder dette prøver som tas på fredag/før helligdager eller i tilfeller hvor prøvesvaret haster.

### Prøvemateriale

For de fleste maligne sykdommer omfattet i dette handlingsprogrammet er det ønskelig med beinmargsmateriale, primært aspirat. Ved akutte leukemier kan perifert blod benyttes dersom det er påvist over 10 % blaster. Ved kroniske tilstander kan blod benyttes dersom aspirat er vanskelig å gjennomføre. Blod foretrekkes ved KLL. For MRD undersøkelser er det spesielt ønskelig med beinmarg, unntatt ved KML. Spinalvæske, ascites og finnålsaspirat ved mistanke om infiltrasjon i aktuelt organ kan også benyttes. Ved dry tap kan beinmargsbiopsi benyttes.

### Problemstillinger for genetiske analyser

Normalt bør alltid blod- eller beinmargsutstryk vurderes før rekvirering for klarest mulig problemstilling. Dersom diagnose er usikker ved forsendelse må informasjon videreformidles til laboratoriet ved endringer eller bekreftelse av diagnose.

G-båndsanalyse benyttes for screening etter alle mulige kromosomale avvik. Metoden er tidkrevende og har begrenset sensitivitet. Den maligne klon må utgjøre så stor andel i prøvematerialet at den oppdages i minst 2–3 celler ved analyse av 20 metafaser.

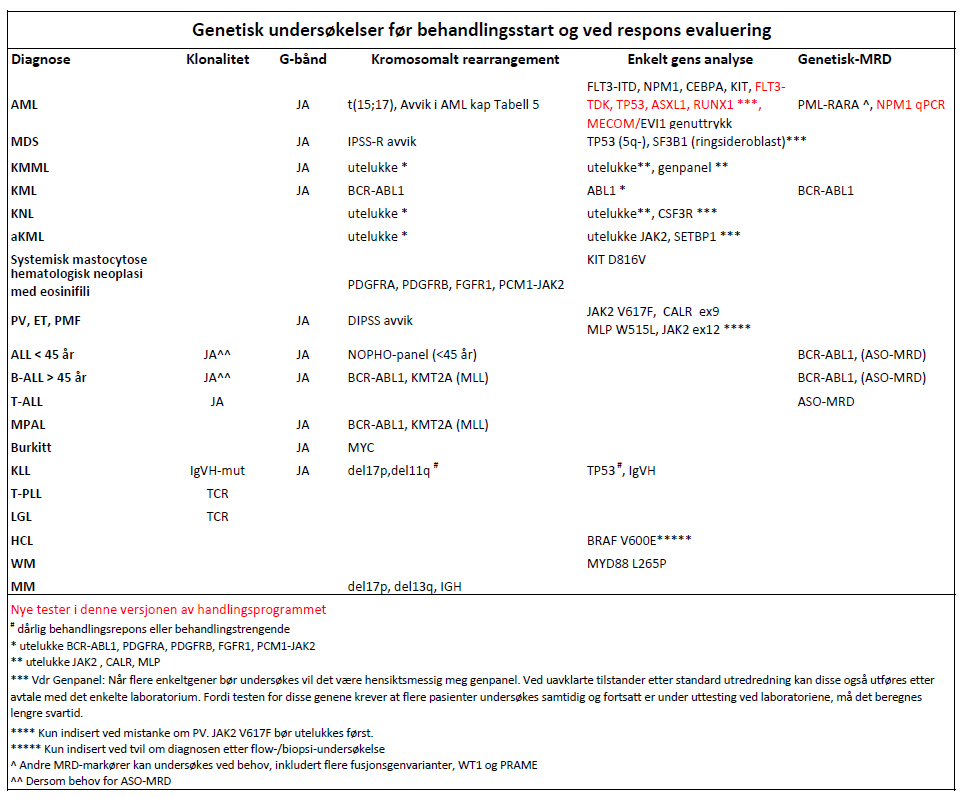
Målrettet undersøkelse etter spesifikke genetiske avvik gjøres enten med bruk av FISH eller PCR. PCR er mest sensitiv. FISH har en fordel fordi et gen kan ha flere translokasjonspartnere, eller bruddstedet i genet kan variere mellom pasienter. Tap og tillegg av genområder eller kromosomer kan påvises med FISH.

For å benytte målrettet genetisk analyse for monitorering av behandlingsrespons (minimal restsykdom, MRD) må det foreligge et kjent avvik. Indikasjon for slik analyse foreligger dersom resultatet kan få praktisk konsekvens for behandlingen av pasienten, eller dersom undersøkelsen gjøres som ledd i en vitenskapelig undersøkelse. Det er stor forskjell i sensitivitet mellom de ulike genetiske metodene.

* Genetisk diagnostikk er indisert ved berettiget mistanke om akutt og kronisk leukemi, MDS, MPN og myelomatose (7).

### Hvilke analyser kan/bør utføres

Tabell 3.2 Analyser ved de enkelte maligne hematologiske neoplasier



B-linje-ALL

Pasienter ≤ 45 år i NOPHO protokoll (vil endres ila 2018 ved oppstart av ALLtogether):

Analysen kan utføres på beinmarg, blod kan benyttes ved >30 % blaster

G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser. Ved avvikende funn bør minst 10 metafaser analyseres (8).

Målrettet analyse ved FISH eller RT-PCR: t(9;22) / BCR-ABL1, t(12;21) / ETV6-RUNX1, t(1;19) / TCF3-PBX1, dic(9;20), 11q23 / KMT2A (MLL) rearrangement, ic21amp.

Dersom RT-PCR er benyttet for KMT2A og ingen andre kromosomale rearrangement er påvist, bør FISH mot KMT2A utføres (nær 200 ulike KMT2A rearrangement er beskrevet og RT-PCR assayene er kun mot de vanligste).

Kopitallsanalyse anbefales dersom avvik ikke påvises ved de andre analysene, eller det er behov for verifikasjon av mistenkte ubalanserte avvik.

Hypodiploiditet måles ved flowcytometri og ved kopitallsanalyse.

Farmakogenetikk: Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotyping av minimum G460A og A719G (EDTA blod, St. Olav, Avd for medisinsk genetikk, Medisinsk Genetisk laboratorium).

Pasienter ≥ 45 år:

G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser

Målrettet analyse: t(9;22) / BCR-ABL1, 11q23 / KMT2A (MLL) rearrangement.

Dersom RT-PCR er benyttet for KMT2A og ingen andre kromosomale rearrangement er påvist, bør FISH mot KMT2A utføres (nær 200 ulike KMT2A rearrangement er beskrevet og RT-PCR assayene er kun mot de vanligste).

Burkitt lymfom

Analysen bør utføres på beinmarg evt lymfeknute

G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser (8).

Målrettet analyse: 8q24 / MYC rearrangement

KLL

Analysen kan utføres på blod.

Ved diagnose:

* PCR: IGVH mutasjonsstatus
* Før behandling eller ved progresjon:
* G-båndsanalyse
* FISH minst 200 interfaser: del(17p13) / TP53
* Evt. del(11q22), del(6q), del(13q14.3) og trisomi 12
* PCR: TP53 (ekson 4–10) mutasjonsstatus
* del17p/TP53 bør gjentas ved hver behandlingslinje.

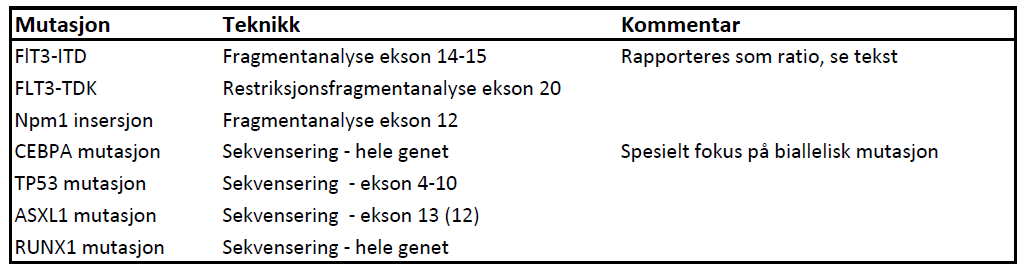
MDS

* Analysen bør utføres på beinmarg.
* G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser (8).
* Målrettet analyse: Dersom det ikke er 20 analyserbare metafaser av brukbar kvalitet, alternativt interfase FISH undersøkelse for -5/5q / EGR1, -7/7q /D7S486, +8 og del(20q) / D20S108, i(17q / TP53), 3q26 / EVI rearrangement
* Dersom ringsideroblaster: sekvensering av SF3B1 ekson 14–15 (5)
* MDS med isolert del(5q): sekvensering av TP53 mutasjon ekson 4–10 (5)
* Alle pasienter med MDS og KMML som er aktuelle for allogen stamcelletransplatasjon bør få utført neste generasjons sekvensering (NGS), myeloid panel (dvs. dypsekvensering ved hjelpe av TruSightMyeloid Sekvenserings panel)

AML

* Analysen kan utføres på beinmarg, blod kan benyttes ved >30 % blaster.
* G-båndsanalyse. Ved normale funn analyseres minst 20 metafaser (8).
* Ved normal karyotype eller mislykket analyse bør målrettet analyse utføres på: t(15;17) / PML-RARA, t(8;21) / RUNX1-RUNX1T1, inv(16) / CBFB, t(9;22) / BCR-ABL1, 11q23 / KMT2A (MLL) rearrangement, 3q26 / MECOM (EVI) rearrangement, 5q- / EGR1, 7q-/-7 /D7S486, t(6;9) / DEK-NUP214, se tabell nedenfor.

Tabell 3.3 Målrettet analyse/gen panel



Genpanel vil kunne benyttes der det er tilstrekkelig med deteksjon av 5 % av cellepopulasjonen og calling algoritmene klarer å identifisere mutasjonen. Denne analysen er kun tilgjengelig ved OUS-LMP.

For FLT3-ITD: semikvantiativ endepunkts PCR stoppet i eksponentiell fase separert på kapilærelektroforese. Ved påvist ITD beregnes ratio ut fra anbefaling fra ELN: areal under kurvene for FLT3-ITD (summert ved flere topper) over FLT3-normal allel. Det må gjøres oppmerksom på at HOVON beregner FLT3 ratio som areal FLT3-ITD (hovedtopp) / FLT3-ITD+FLT3-normal.

APL-mistanke: t(15;17) / PML-RARA, evt andre 17q21 / RARA rearrangement med RT-PCR. FISH kan benyttes dersom RNA ikke foreligger. MRD ved real time RT-PCR.

AML t(8;21): KIT ekson 8 med sekvensering og ekson 17 mutasjoner med sekvensering eller allelspesifikk analyse.

KML

Beinmarg sendes til cytogenetisk analyse («G-banding», karyotypering) og blod sendes til molekylær genetisk analyse (RT-PCR).

Cytogenetisk analyse bør utføres på beinmarg, men blod kan benyttes dersom >10 % blaster.

G-båndsanalyse ved diagnose: minst 3 celler med translokasjon som involverer kromosom 9q34 og 22q11, men helst 20 metafaser for å undersøke for klonale evolusjon (8).

BCR-ABL1 fusjon skal verifiseres med målrettet analyse. RT-PCR basert analyse bør benyttes for å identifisere hvorvidt e13a2/e14a2 eller andre alternative transkript foreligger. Dette resultatet vil være av betydning for valg av analyse for å måle respons av behandling. FISH vil være aktuelt der vanlig t(9;22) ikke foreligger eller fusjon ikke er påvist med RT-PCR men kliniske symptomer stemmer med KML.

MPN (Polycytemia vera, Essensiell trombocytose, Primær Myelofibrose, Kronisk nøytrofil leukemi)

JAK2V617F mutasjon med allelspesifikk metode. Dersom negativ, vurderes mutasjonsanalyse for CALR (exon 9) og MPL W515L/K ved essensiell trombocytose og primær myelofibrose samt JAK2 ekson 12 ved polycytemia vera. Dersom de tre førstnevnte markørene er negative ved mistanke om primær myelofibrose, kan påvisning av andre hyppig forekommende mutasjoner (f.eks. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) støtte at det foreligger klonal sykdom (5).

For JAK2V617F er det anbefalt å ha en analytisk sensitivitet på minimum 1 %, men testen må ikke være for sensitiv da svært lave JAK2V617F mutasjon er funnet i friske individer (<0,1 %) (9;10).

(Blod kan benyttes.)

For risikostratifisering ved primær myelofibrose: G-båndsanalyse. Sekvensering av ASXL1, EZH2, SRSF2 eller IDH1/2 kan vurderes.

Kronisk nøytrofil leukemi:

CSF3R T618I mutasjon eller annen aktiverende mutasjon av CSF3R (5)

Systemisk mastocytose

PCR: KITD816Vmutasjon med allelspesifikk metode med minimum 0,1 % sensitivitet (blod eller benmarg)

Myeloide og lymfoide neoplasmer assosiert med eosinofili

FISH/RT-PCR: PDGFRB, PDGFRA, FGFR1 rearrangement, PCM1-JAK2-fusjon (5) (analysen bør utføres på beinmarg)

MDS/MPN

JMML omtales ikke.

Det kreves fravær av BCR-ABL1 fusjonstranskript, rearrangering av PDGFRA/-B eller FGFR1 og PCM1-JAK2 (5).

Ved MDS/MPN med ringsideroblaster og trombocytose kreves fravær av (3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) og del(5q). Det er da aktuelt å undersøke på SFRB1 mutasjon (5) og for mutasjon i JAK2 V617F, CALR eller MPL genene.

Dersom man ikke kan stille en sikker diagnose ved mistanke om KMML/aKML med tradisjonelle metoder (inkludert morfologi, flowcytometri og cytogenetikk), kan påvisning av de hyppigst assosierte mutasjonene støtte diagnosen (inkludert hhv. TET2, SRSF2, ASXL1 og SETBP1, samt SETBP1 og ETNK1) (5).

Myelomatose

Analysen bør utføres på CD138 celler isolert fra heparin-beinmarg. Standard oppsett tilstrekkelig for prognose og evt behandlingsvalg: FISH t(4;14)/IGH-FGFR3/MMSET, t(11;14)/ IGH-CCND1, del17p13/TP53. Se 9.4.3 (St. Olav, Avdeling for patologi og medisinsk genetikk).

Hårcelleleukemi

Analysen bør utføres på benmarg.

BRAF V600E (kun indisert dersom man ikke kommer i mål immunfenotyping og morfologi)

### Svarrapport

Rapporten skal inneholde følgende (8):

* Hvilke analyser som er utført og resultatene på disse.
* Ved G-båndsanalyse skrives karyotype i henhold til ISCN nomenklatur 2016 (11).
* Antall celler som er analysert
* Ved sekvensering skrives sekvensvarianter ihht HGVS nomenklatur (15.11) (<http://varnomen.hgvs.org/>)
* Kort beskrivelse av klinisk relevante funn.
* Forhold mellom de enkelte funn og den kliniske problemstilling, evt andre mulig diagnoser (12).
* Ved normale resultater ved FISH/PCR analyse må deteksjonsgrense bemerkes (13).
* Eventuelle begrensinger ved analysen eller nødvendige tilleggsanalyser bør bemerkes.
* Dersom det foreligger informasjon om forventet behandlingsrespons eller prognose bør dette også kommenteres, gjerne med prognosegruppe ihht til det gjeldende handlingsprogram.

## Flowcytometrisk immunfenotyping

Hensikten med immunfenotyping ved leukemi og lymfom er å identifisere de(n) neoplastiske celletype(r). Mengde, linjetilhørighet og modningsnivå skal bestemmes, i tillegg til eventuelle unormale fenotyper som kan brukes til vurdering av minimal residual sykdom (MRD).

Det er essensielt at det gis kortfattede kliniske opplysninger med klar problemstilling slik at laboratoriet kan avgjøre hva som skal gjøres. Oppgi/rekvirer også leukocyttallet.

### Prøvebehandling/transport

Immunfenotyping krever levende celler; prøven må derfor alltid oppbevares ved romtemperatur; mellom 16–22 °C (unngå temperaturer under 4 °C og over 30 °C). Kortest mulig transporttid direkte til laboratoriet er viktig. Presis og korrekt merking av alle glass, rekvisisjon og forsendelsespapirer er viktig. Gi eventuelt laboratoriet beskjed om at prøve er sendt.

### Prøvemateriale

Vanligvis blod og/eller beinmargsmateriale. Ved akutt leukemi er beinmargsaspirat å foretrekke, men ved betydelig andel blaster i blod (ca >10 %) kan dette anvendes. Finnålsaspirat, spinalvæske, ascites ved mistanke om infiltrasjon i aktuelt organ.

Perifert blod: Antikoagulans; EDTA, (citrat går også), 3mL vanligvis nok. Bør analyseres innen 2 døgn.

Beinmargsaspirat: Antikoagulans; heparin (5000IE/mL uten konserveringsmiddel) tilsatt sprøyten før aspirasjon (min 500 IE/mL aspirat) eller citrat. Bør analyseres raskest mulig, helst innen 1 døgn. (Spesielt AML celler forringes betydelig i løpet av første døgn). Prøvevolum; 1–3mL (avhengig av leukocyttall og problemstilling).

Spinalvæske: Antikoagulans unødvendig, volum er avhengig av celletall (minst 1 mL). Celledød skjer meget raskt (>90 % etter 1 time). Spinalvæsken bør tilsettes stabiliserende transportmedium ved prøvetaking (for spesialmedium; kontakt laboratorium).

Ascites: BAL og finnålsaspirat: Antikoagulans; som for spinalvæske

Biopsier: Antikoagulans unødvendig. Tilsettes 1 mL isoton saltvann.

### Problemstillinger for immunfenotyping

Meningsfylte resultater fra immunfenotyping forutsetter en klar problemstilling. Et utstryk bør normalt alltid være vurdert før immunfenotyping, med mindre indikasjonen er sterk. Immunfenotyping er indisert ved (14;15):

Klar indikasjon:

* Utredning av akutt leukemi
* Mistanke om CNS-affeksjon ved akutt leukemi
* Utredning av kronisk lymfoproliferativ lidelse
* Utredning av lymfom
* Mistanke om paroksysmal nokturnal hemoglobinuri (perifert blod)
* MRD ved ALL.

Immunfenotyping kan være nyttig:

Diagnosen vil i disse tilfellene ofte baseres på andre kriterier enn immunfenotyping, og undersøkelsen bør da utgå når den ikke er diagnostisk nødvendig. Behandlende lege bør vurdere i hvert enkelt tilfelle om immunfenotyping er indisert.

* Mistanke om blastkrise ved KML; diagnosen blastkrise stilles uten immunfenotyping, men etter at diagnosen eventuelt er stilt kan det utføres immunfenotyping for å avgjøre om det er en myeloid eller lymfatisk blastkrise.
* Kvantitering av CD34+ celler i perifert blod ved diagnose av myelofibrose og myelodysplasi dersom man mener dette er avgjørende for den prognostiske vurderingen. Ellers har immunfenotyping ingen plass ved kontroll av myelofibrose og myelodysplasi.
* Myelomatose; kun ved tvil om diagnosen
* Mistanke om Richters transformasjon, ellers har immunfenotyping ingen plass ved kontroll av KLL
* Diagnose av KMML
* Diagnose av KML (ikke nødvendig ved typiske funn ellers)
* MDS
* MRD ved AML etter 2. konsolideringskur og før allogen stamcelletransplantasjon

### Resultater

Linjetilhørighet kan en sjelden gang være vanskelig å bestemme da det ikke finnes helt spesifikke markører. Det henvises til gjeldende WHO klassifikasjon for kriterier for tilkjenning av linjetilhørighet og også for modning. Det er viktig å vite at andel «blaster» ved immunfenotyping ikke nødvendigvis vil være identisk med blaster observert ved mikroskopi.

Mengden av en populasjon angis som prosent av viable leukocytter eller som andel av alle viable kjerneholdige celler. Vær oppmerksom på at grad av blodtilblanding vil influere resultatet av immunfenotyping sammenliknet med utstryk (med mindre man bruker materiale fra samme uttrekk til begge undersøkelsene).

Populasjoners immunfenotypiske normalitet vurderes ut fra om de har aberrant ekspresjon av linjemarkører de normalt ikke skal ha (f.eks. CD7 på myeloide celler), eller om de har for lite/for mye av en markør (f.eks. for mye CD10 på B precursor celler), eller om de uttrykker markører som normalt ikke skal være tilstede samtidig (f.eks. CD10++ og CD20 på B celler).

Rapport:

Den immunfenotypiske rapport bør blant annet inneholde (14;15):

* Hva som er analysert
* Celletetthet og kvaliteten (viabilitet) av materialet
* Hvilke populasjoner som er vurdert og % andelen av abnormale
* Med hvilke markører og intensiteten av disse:
* Positiv, negativ og delvis positiv i forhold til en intern negativ populasjon
* Sterkt, normalt, svakt, heterogent i forhold til normalpopulasjonen
* Antigen som kan bli nyttige til eventuell MRD nevnes
* De viktigste funnene oppsummeres og en eventuell konklusjon gis
* WHO-basert klassifikasjon skal tilstrebes. Evt. avvik fra gjeldende WHO-klassifikasjon bør bemerkes.

## Behandlingsrespons, minimal restsykdom og monitorering av sykdomsprogresjon

ALL

Leukemispesifikke markører med immunfenotypisk eller molekylærgenetisk metode ved diagnosetidspunkt benyttes til å bestemme MRD markør. B-ALL brukes vanligvis flowcytometri, og ved T-ALL PCR av T-celle reseptor. Dersom man ikke finner MRD markør ved anbefalt metode, brukes alternativ metode (PCR for B-ALL og væskestrømcytometri for T-ALL). MRD vurderes som negativ ved verdier mindre enn 10–3 (<0,1 % leukemiceller) for flow og mindre enn 10–4 ved PCR.

Beinmargsaspirat benyttes. For Flow cytometri lyseres røde blodceller og for kvantivativ PCR isoleres mononukleære celler. Se NOPHO ALL-2008 MRD-flow and MRD-PCR guidelines

Kontroll etter dag 29 og dag 80–100 etter oppstart av behandling. Hos eldre kan man tilpasse individuelt, men man vil vanligvis nøye seg med MRD dag 29, dag 79 og etter 12 måneder.

Hos MRD-negative høyrisk pasienter med donor som ikke transplanteres, bør MRD måles hver 3. måned det første året etter avsluttet konsolidering

Ved mistanke om residiv bør det sendes ny prøve til flow cytometri og genetisk analyse. Målet med genetisk analyse er å kunne skille mellom residiv og behandlingsrelatert leukemi, samt ved residiv undersøke for genetisk evolusjon. Alle genetiske analyser utført ved diagnose er derfor ikke nødvendig.

AML

Leukemispesifikke markører med immunfenotypisk (flow-MRD) eller molekylærgenetisk metode ved diagnosetidspunkt benyttes til å bestemme MRD markør.. Genetisk MRD ved AML er ansett som sandard hos pasienter med APL og pasienter med NPM1 mutasjon. Hvordan flow-MRD skal benyttes hos pasienter uten NPM1 eller APL er fortsatt ikke avklart, men flere studier indikerer at flow MRD kan benyttes til å vurdere indikasjon for allogen stamcelletransplantsjon, spesielt hos pasienter med intermediær risiko.

MRD anbefales nå rutinemessig i følgende situasjoner:

Ved APL: behandlingsrespons måles ved PML-RARA ved kvantitativ RT-PCR etter 3. kur for lavrisk og 2 uker etter avsluttet konsolidering ved høyrisk. For høyrisk utføres MRD også hver 3. måned i 2 år etter avsluttet behandling.

pm1 mutasjon uten andre mutasjoner: kvantitativ PCR etter 2. kur, så videre hver 6. uke i 2 år

Hos pasienter med core binding factor leukemi, hver 6. uke i 2år

Flow-MRD etter kur nr 2 og før allogen stamcelletransplantasjon som en uavhengig prognostisk markør.

Funn som indikerer suboptimal respons/ residivskal alltid verifiseres med ny prøve til flow cytometri og genetisk analyse.

KML

Behandlingsrespons måles både ved cytogenetisk (beinmarg) og molekylær genetisk (blod) analyse.

Cytogenetisk analyse: G-banding av minimum 20 metafaser. Kontroll utføres etter 3. og 6. måneder. behandling, senere hver 6. måned til stabil CCgR er oppnådd, deretter årlig til stabil MMR. Dersom stabil MMR, behøves ikke cytogenetisk undersøkelse såframt ikke den molekylære monitoreringen viser tegn til tap av respons. Analysen bør utføres på beinmarg. Dersom BCR-ABL1 fusjonen skyldes ett kryptisk rearrangement bør kontrollanalysene utføres med FISH utfra FISH mønster påvist i diagnoseprøven.

Molekylær genetisk analyse: Fusjonstranskriptet påvist ved diagnose bestemmer hvilket assay som benyttes for kvantitativ RT-PCR. Ved alternative transkript: se tabell for hvilket laboratorium som tilbyr analysen.

Da testens sensitivitet bestemmes utfra kopitallet av referansegenet bør det foreligge minst 10 000 ABL kopier eller 24 000 GUS kopier per replikat. Testens sensitivitet bør fremgå av svaret. Svaret bør beregnes ut fra summen av verdiene og besvares i internasjonal standard og respons kurve bør være tilgjengelig (16).

Kontroll utføres hver 3. måned til stabil MMR, deretter hver 6. måned. Ved «advarsel» bør ABL1 mutasjonsanalyse utføres. Ved seponering månedlig de første 6 måneder, hver 2. måned de neste 6 og deretter hver 3. måned. Ved rebehandling kontrolleres de hver 3. måned.

Myelomatose

Per i dag er det uklart hvorledes MRD-analyser bør brukes i praksis. MRD ved flow eller sekvensering som et relevant endepunkt i kliniske studier. I vanlig klinisk praksis utenom studier er det imidlertid fullgodt per i dag å bruke de tradisjonelle responskriteriene.

Etter allogen stamcelletransplantasjon

Analysen bør utføres på beinmarg.

Transplantasjon etter BCR-ABL1 positiv akutt lymfatisk leukemi som ikke behandles med imatinib, måles BCR/ABL i blod hver 3.–4. uke og i marg hver 6.–8. uke det første året.

Andre maligniteter monitoreres med kimerisme undersøkelse.

(ved Folkehelseinstituttet, Område for rettsmedisinske fag og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland sykehus). Laboratoriet må ha mottatt prøve fra donor og pasient før transplantasjon.

# Akutt myelogen leukemi (AML)

## Utredning og diagnostikk ved akutt myelogen leukemi

For sikker diagnostikk av akutt myelogen leukemi (AML) kreves:

* Morfologisk undersøkelse av beinmargsutstryk etter MGG farging.
* Flowcytometrisk undersøkelse av beinmarg, alternativt cytokjemisk farging.
* For diagnosen akutt promyelocyttleukemi kreves funn at translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2) eller funksjonsprodukt PML-RARα påvises.

Hos pasienter der man vurderer å gi AML rettet behandling (både intensiv induksjonsbehandling men også leukemi-stabiliserende kjemoterapi) kreves:

* Cytogenetisk undersøkelse av beinmargceller
* Molekylærgenetisk undersøkelser av leukemicellene.
* Hos pasienter der intensiv kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon anbefales NGS-analyse av myeloide fokusgener (myeloid panel)
* AML diagnostikk skal skje ved eller i samarbeid med universitetssykehus.
* Man benytter European Leukemia Nets som grunnlag for den prognostiske vurderingen av pasienter med AML.
* For alle pasienter som er kandidat for intensiv kjemoterapibehandling bør pasient, deres søsken og foreldre vevstypes (evidensgrad D).

## Behandling av akutt myelogen leukemi (ikke-APL-varianter)

|  |
| --- |
| * Man tilrår følgende for intensiv induksjonsbehandling:   Ved induksjonsbehandling hos pasienter opp til 65 år skal gis daunorubicin ≥60 mg/m2/d. Anbefalingen er daunorubicin 90 mg/m2 daglig i 3 dager eller idarubicin 12 mg/m2 daglig i 3 dager, begge kombinert med cytarabin 200 mg/m2 kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn (evidensgrad A).   * 1. Induksjonsbehandling hos pasienter i alderen 66–80 år etter individuell vurdering er daunorubicin 60 mg/m2/dag i 3 dager og cytarabin 200 mg/m2/dag i 7 døgn (evidensgrad A).   2. Induksjonsbehandling bør startes så snart som mulig og senest 5 døgn etter at leukemi-diagnosen er stilt (evidensgrad C).   3. Hos pasienter med FLT3 mutasjon anbefales tillegg av midostaurin fra dag 8 til 21 ved induksjonsbehandling, se under spesielle situasjoner for detaljer om konsolideringsbehandling og etter allogen stamcelletransplantasjon   Pasienter i første remisjon tilbys konsolidering i samsvar med ett av følgende anbefalte regimer:   * 1. Pasienter inntil 65 år kan behandles i samsvar med HOVON-SAKK protokoll som hos noen pasienter vil inkludere autolog stamcelletransplantasjon (evidensgrad B).   2. Alternativt kan pasienter inntil 60 år behandles med høydose cytarabin 3 g/m2 to ganger daglig dag 1, 3 og 5 i gjentatte kurer med om lag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer (evidensgrad B).   3. Alternativt kan pasienter over 60–65 år tilbys et regime med enten (i) en konsolideringskur basert på cytarabin intermediær dose; eller (ii) gjentatte kurer med lavdosert daunorubicin og subkutan cytarabin (evidensgrad B).   4. For pasienter der man mener at ytterligere konsolideringsbehandling med intensiv kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantsjon ikke er aktuelt grunnet stor risiko for prosedyre-relatert død kan man gi azacytidine månedlig i ett år (evidensgrad C).   Allogen stamcelletransplantasjon (SCT) i CR1:  Høy residivrisiko uten vesentlig komorbiditet: aktuelt med familie- (evidensgrad A) eller ubeslektet giver (evidensgrad B).   * 1. Intermediær residivrisiko under 40 år: aktuelt med familiegiver (evidensgrad B). Med ubeslektet giver aktuelt ved genomisk HLA-A, B, C, DRB1, DQB1-identitiet (10/10 match) og lav risiko for prosedyrerelatert mortalitet (evidensgrad C).   2. Intermediær residivrisiko 40 eller eldre år: kan være aktuelt med familie- eller 10/10 match ubeslektet giver, men nøye vurdering av gevinst vs risiko sammen med pasienten (evidensgrad C).   Analyse av Minimal residual disease (MRD, minimal restsykdom) kan forbedre risikovurderingen i forhold til om man skal tilby konsolidering med allogen stamcelletransplantasjon.   * 1. Foreløpig anbefales kun å bruke MRD analyse hos pasienter med NPM1 mutasjon tilskal brukes hos pasienter med har NPM1 mutasjon som eneste påviste genetiske avvik som konkret (evidensgrad C).   2. MRD med immunfenotypisk (flow-MRD) er en sterk uavhengig prediktor for residiv etter allogen stamcelletransplantsjon og anbefales å undersøkes etter 2. induksjonskur og før allogen stamcelletransplantsjon (evidensgrad C).   3. Flow-MRD anbefales foreløpig ikke å inkludere som egen prognostisk markør som indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon for pasienter med intermediær eller høy risiko AML.   Anbefalinger ved spesielle situasjonene:   * 1. For pasienter med FLT3 positiv AML anbefales tillegg av midostaurin dag 8 til 21 ved konsoliderende behandling (evidensgrad B).   2. For pasienter med FLT3 positiv AML som ikke behandles med allogen stamcelletransplantsjon anbefales ett års vedlikeholdsbehandling med midostaurin (evidensgrad B).   3. For pasienter med FLT3 positiv AML som behandles med allogen stamcelletransplantasjon anbefales vedlokeholdsbehandling med sorafinib (evidensgrad B).   4. Ved AML i svangerskapet skal behandling skje ved Regionsykehus (evidensgrad D).   5. Ekstramedullær sykdom diagnostiseres og behandles i samsvar med generelle retningslinjer for AML behandling. Man kan vurdere lokal strålebehandling mot eventuell restlesjon (evidensgrad D).   6. Hos pasienter med isolert ekstramedullær sykdom uten påvisbare genetiske avvik, tidligere MDS der man ikke kan tilordne til en risikogruppe etter ELN anbefales ikke allogen stamcelletransplantasjon, men kjemoterapi som konsoliderende behandling i CR1.   7. CNS affeksjon: Man gir ikke rutinemessig profylakse, behandling skjer ved intratekal cytostatika; initialt cytarabin monoterapi og, ved utilfredsstillende respons, kombinasjonsbehandling (evidensgrad D).   8. Hyperleukocytose: Intensiv induksjonsbehandling startes snarest mulig, leukaferese vurderes kun dersom man har symptomgivende leukostase. Hos pasienter som ikke skal ha intensiv kjemoterapi benyttes subcutan cytarabin som blastreduserende behandling (evidensgrad D).   Anbefalinger for behandling av primært refraktær sykdom og residiv av AML opp til 65–75 år:  Alternativer for behandling av residiv under pågående behandling eller innen 9–12 måneder etter avsluttet behandling:  Induksjonsbehandling med alternativt kombinasjonsregime av cytostatika (evidensgrad C). eller behandling med venetoclax/azacitidine (evidensgrad D)  Alternativt kan vurderes allogen stamcelletransplantasjon uten at man har oppnådd komplett remisjon (evidensgrad C).  Allogen stamcelletransplantasjon som konsolidering etter oppnådd remisjon (evidensgrad A).  Palliativ behandling (evidensgrad D).  Residiv mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling  Induksjonsbehandling med anthracyklin/cytarabin (evidensgrad C)  Venetoclax/azacitidin kan forsøkes ved manglendre respons etter induksjonsbehandling og fortsatt indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon (evidensgrad D)   * 1. Allogen SCT som konsolidering ved oppnådd remisjon (evidensgrad B)   2. Alternativt vurdere allogen stamcelletransplantasjon uten oppnådd remisjon (evidensgrad B).   Palliativ behandling (evidensgrad D).  Anbefaling, behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi:  Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdom-stabiliserende terapi; azacitidin bør foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilineær dysplasi. Decitabine kan være et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon (evidensgrad C). |

## Håndtering av pasienter med akutt promyelocyt leukemi (APL)

|  |
| --- |
| * Anbefaling for den umiddelbare håndtering av pasienter med mistenkt APL:   Alle norske sykehus skal ha all-trans-retin syre (Vesanoid/ATRA) tabletter tilgjengelig for umiddelbar bruk.   * 1. Hos pasienter med akutt leukemi og der man ut fra klinisk bilde, morfologiske funn eller væskestrømcytometrisk undersøkelse mistenker APL, skal man umiddelbart starte med ATRA 45 mg/m2 fordelt på to doser daglig. Pasientene skal snarest mulig overføres sykehus med tilstrekkelig kompetanse for endelig rask diagnostisk avklaring og eventuell start av APL behandling.   2. Ved klinisk mistanke om APL kontinueres behandling med ATRA frem til mistanken er endelig avkreftet med genetiske analyser.   3. Ved mistanke om APL gjøres genetisk utredning som for andre former for AML. Imidlertid må genetisk laboratorium varsles slik at svar på analyse av PML-RARA fusjonstranskript kan foreligge snarest mulig, det vil si innen et par dager.   Generelle retningslinjer for behandling av APL:  Hos pasienter med nydiagnostisert APL skal man gi transfusjoner av trombocytt- og fibrinogenkonsentrat for å holde trombocytter over 30–50x109/l og fibrinogen over 1,5 g/l fram til koagulopatien ikke lenger er tilstede (evidensgrad A).   * 1. Pasienter som etter oppstart av ATRA og eller arsenikk-trioksid (ATO) utvikler tegn på differesieringssyndrom skal umiddelbart starte behandling med intravenøs dexametason 10 mg morgen og kveld (evidensgrad A).   2. Vi anbefaler generelt ikke profylaktisk behandling med dexamethason, men det kan overveies hos pasienter med nyresvikt og/ eller leukocytter over 10 x 109/l (evidensgrad C)   3. Pasienter med APL klassifiseres enten som lavrisiko-sykdom ved LPK <10 x 109/l eller som høyrisikosykdom ved LPK på diagnosetidspunktet ≥ 10x109/l (evidensgrad A).   Behandling av pasienter med lavrisiko APL:  Pasienter med lavrisiko-sykdom behandles uansett alder med ATRA og ATO (evidensgrad A).   * 1. Hos pasienter med lavrisikosykdom er det ikke aktuelt med vedlikeholdsbehandling ut over 4 konsolideringskurer med ATRA og ATO. Det er kun anbefalt 1 MRD prøve som tas etter 3. konsolideringskur (evidensgrad B).   Behandling av pasienter med høyrisiko APL:   * 1. Behandling av pasienter med høyrisikosykdom anbefales ATRA og ATO med tillegg av antracyclin (evidensgrad C).   2. Pasienter med høyrisiko sykdom skal følges med MRD status i benmarg hver 3. måned i 1 år og hver 6. måneder i år 2 etter avsluttet behandling (evidensgrad A).   Behandling av APL tilbakefall:   * 1. Pasienter under 70–75 år som etter primærbehandlingen opplever residiv (molekylærgenetisk eller morfologisk) bør få reinduksjon og påfølgende stamcelletransplantasjon (evidensgrad B).   2. Pasienter som etter induksjonsbehandlingen oppnår MRD negativ status, er kandidat for autolog stamcelletransplantasjon, mens pasienter som er vedvarende MRD positive bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon så sant det ikke foreligger kontraindikasjon (evidensgrad B). |

## Definisjoner

Følgende definisjoner er nødvendige å kjenne til når man skal diagnostisere og behandle AML (17).

Hematologisk AML tilbakefall: Blaster i beinmarg ≥5 %, eller igjen påvisbare blaster i perifert blod, eller ekstramedullær sykdom. Dersom man har blaster mellom 5 og 10 % i beinmargen må funnet verifiseres i kontrollprøve.

Induksjonskur: Intensiv kur gitt for å oppnå komplett remisjon.

Komplett remisjon (CR): Blaster i beinmarg <5 %, ingen blaster med Auer-staver og ingen blaster i perifert blod, ingen ekstramedullær sykdom, nøytrofile i perifert blod ≥1.0 x 109/L, platetall i perifert blod ≥100 x 109/L.

Komplett remisjon uten MRD: Komplett remisjon som definert ovenfor og i tillegg ikke påvist minimal rest-sykdom (MRD, minimal residual disease)

Komplett remisjon med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi). Oppfyller kriteriene for komplett remisjon bortsett fra at man har vedvarende nøytropeni i perifert blod <1.0 x 109/L eller vedvarende trombocytopeni <100 x 109/L.

Konsolideringskur: Intensiv kur gitt etter oppnådd komplett remisjon for å utrydde restsykdom.

Morfologisk AML-fri status: Blaster i beinmarg <5 %, ingen blaster med Auer-staver, ingen ekstramedullær sykdom (ingen krav til hematologisk rekonstitusjon).

MRD (minimal residual disease, minimal restsykdom): Sykdomsceller som bare kan påvises med svært følsomme metoder og som ikke kan påvises ved morfologiske undersøkelser.

Primært refraktær sykdom: Ingen komplett remisjon eller komplett remisjon med ufullstendig regenerasjon etter 2 sykluser med intensiv induksjonsbehandling.

Progredierende sykdom: Definisjonene er ikke allment akseptert, men de er foreslått av ELN og kan fungere som en rettesnor i forbindelse med AML-stabiliserende behandling:

* Beinmargskriterier: (i) >50 % økning av blaster i beinmarg og dersom <30 % blaster i utgangspunktet kreves en stigning svarende til minst 15 %; alternativt vedvarende blaster i beinmargen over 70 % i minst 3 måneder; og (ii) uten at man samtidig har dobling av nøytrofile eller stigning av blodplater til >50 x 109/L. Eller:
* Kriterier i perifert blod aleine: >50 % økning av blaster konsentrasjon i perifert blod til >25 x 109/L uten at dette skyldes differensieringssyndrom. Eller:
* Nytilkommen ekstramedullær sykdom.

## Epidemiologi og patogenese

Det diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av akutt myelogene leukemi (AML)i Norge. Svært få av disse er barn, median alder ved diagnosetidspunktet er snaut 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (17). Årsaken til AML hos den enkelte pasient er oftest ukjent (17). Tidligere stråleterapi og cytostatikabehandling øker risikoen for AML gjennom deres genotoksiske effekter, og i disse tilfellene kan man ofte påvise bestemte genetiske avvik i AML cellene som indikerer en slik årsakssammenheng. En beskrivelse av det genomiske landskap ved AML og hvordan dette danner et grunnlag for klassifisering og prognosevurdering, er nylig publisert (18). Man regner med at 10 til 15% av pasientene har genetisk predisposisjon til AML. Grunnet forbedret diagnostikk med NGS-analyse av myeloide fokus gener fanges denne pasientkategorien opp i større grad enn tidligere.

I forhold til de behandlingsmessige konsekvenser kan AML inndeles i to hovedgrupper, akutt promyelocytleukemi (APL) og ikke-APL. APL har spesielle genetiske avvik og krever spesiell håndtering i forhold til andre AML typer. Så sant noe annet ikke er spesielt presisert bruker vi derfor i disse retningslinjene begrepet AML for ikke-APL variantene og omtaler disse sammen, mens APL omtales for seg i egne kapitler.

Man vil også presisere at de anbefalinger og retningslinjer som gis i denne gjennomgangen bare må oppfattes som veiledende i forhold til den individuelle vurdering som kreves for hver enkelt pasient.

## Diagnostikk og klassifisering av AML

Definisjon. Det generelle kriteriet for diagnosen AML er minst 20 % myeloblaster av totalt antall kjerneholdige celler i beinmargen. Det er 5 unntak der diagnosen kan stilles uten at kravet om 20 % blaster må oppfylles; dette er ved de genetiske avvikene t(8;21) (q22;q22), t(16;16) (p13.1;q22), inv(16) (p13.1q22), t(15;17) (q22;q12) (akutt promyelocytleukemi) og i to spesielle tilfeller der man har overvekt i margen av erytroide forstadier (se tabell 4.1) (5).

Morfologisk vurdering i May-Grünwald-Giemsa farget beinmargsutstryk. Det eneste entydige morfologiske funn for å skille AML og akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) ved mikroskopi av May-Grünwald-Giemsa (MGG) farget beinmargsutstryk er påvisning av Auer-staver i cytoplasma; dette finnes bare ved AML men kun hos et mindretall av pasientene. Akutt erytroleukemi ble tidligere inndelt i to undergrupper. Denne inndelingen er nå forlatt i revidert utgave av WHO klassifikasjonen. Tabell 4.1 angir diagnose når kjerneholdige erytrocytforstadier utgjør minst 50 % av kjerneholdige beinmargceller (tilpasset fra Aber og medarbeidere (5)).

Tabell 4.1 Morfologisk diagnostikk

Morfologisk diagnostikk når andel kjerneholdige erytrocytforstadier utgjør mer enn 50 % av kjerneholdige beinmargsceller (grå markering indikerer at kravet om minst 20 % blaster av alle kjerneholdige celler ikke kreves oppfylt).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Diagnose  (WHO-2016) | Kjerneholdige røde | Blaster av alle kjerneholdige | Tidligere cellegift­terapi | WHO genetisk endring\* | Myelodysplasi­relaterte endringer |
| Terapi-relatert myeloid neoplasi\*\* | ≥50 % | Ingen krav | Ja | Ingen krav | Ingen krav |
| AML with recurrent genetic abnormality | ≥50 % | ≥20 % | Nei | Ja | Ingen krav |
| AML with myelodysplasia-related changes | ≥50 % | ≥20 % | Nei | Nei | Minst 50 % dysplastiske celler i 2 linjer |
| AML, NOS  (ikke-erytroid subtype) | ≥50 % | ≥20 % | Nei | Nei | Nei; oppfyller ikke kravene ovenfor |
| MDS | ≥50 % | <20 % av ikke-erytroide celler | Nei | Nei | Ingen krav |
| AML NOS, acute erytroid leukemia  (pure erythroid type) | >80 % umodne erytroide for­stadier men  ≥30 % pro-erytroblaster | <20 % | Nei | Nei | Ingen krav |

\* Tilfeller av AML med t(8;21) (q22;q22); Runx1-RUNX1T1, t(16;16) (p13.1;q22), inv(16) (p13.1q22);CBFB-MYH11 eller APL med t(15;17) (q22;q12) påvises i sjeldne tilfeller og blir da avgjørende for klassifiseringen.

\*\* WHO 2016 angitt Terapi-relatert myeloid neoplasi som en ny hovedgruppe. Morfologisk sett kan de undergrupperes i terapirelatert myelodysplastisk syndrom (t-MDS), MDS/myeloproliferativ neoplasi (t-MDS/MPN) og AML (t-AML). De har likevel skilt terapi-relatert myeloid neoplasi ut som en egen hovedgruppe som inkluderer alle disse tre undergruppene.

Beinmargsbiopsi er sjelden nødvendig for å stille diagnosen AML, men det er helt nødvendig når man ikke får aspirert beinmarg på grunn av fibrose eller svært høy cellularitet. Dersom man mistenker erytroleukemi må man utelukke vitamin B12 og folatmangel. Diagnosen akutt megakaryoblast-leukemi krever immunfenotyping og som regel også benmargsbiopsi.

Cytokjemiske og biokjemiske undersøkelser av AML cellene. Disse undersøkelsene er stort sett erstattet av immunfenotyping. Diamin-benzidin peroxydase (DAB) farging er et supplement til MGG fargning; et alternativ er farging med Sudansvart. Esterasefarging kan være nyttig for diagnosen monocytt-myelomonocytt AML.

Immunfenotyping av AML celler med væskestrømcytometri. Flowcytometri benyttes til å avgjøre blastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad; det regnes som en rutinediagnostikk hos alle AML pasienter. Diagnosen akutt megakaryoblastleukemi krever immunfenotyping med væskestrømcytometri og/eller immunhistokjemi (CD61 og/eller CD41 positive blaster). Denne undergruppen kan ofte ha fibrose i margen, slik at man ikke får adekvat aspirat og diagnosen må baseres på funn ved biopsi og flowcytometri.

Tabell 4.2 Immunfenotyping for diagnose av AML (17)

|  |  |
| --- | --- |
| Differensiering | Markører |
| Prekursorceller | CD34, CD117, HLA-DR (CD38, CD123 og/eller CD133 kan også inkluderes som stamcellemarkører men er ikke avgjørende for diagnose). |
| Granulocytt | CD65, cytoplasmatisk myeloperoksidase (cMPO)  Celler som er differensiert i retning granulocytter kan i varierende grad beholde uttrykk av CD13 og CD33.  CD11b og CD15 kan være nyttig mens CD16 bare er uttrykt på modne granulocytter.  Fravær av MPO men med andre myeloide markører skiller AML med minimal differensiering fra AML uten modning. |
| Monocytt | CD14, CD36, CD34. Celler med monocytoid differensiering vil ofte ha bevart uttrykk av CD13 og CD33. Analyse av CD64 og CD11b kan gi tilleggsinformasjon spesielt for promonocytter |
| Megakaryocytt | CD41 (glykoprotein IIb/IIIa), CD42 (glykoprotein 1b), CD61 (glykoprotein IIIa) |
| Erytroide markører | CD36, CD235a (glykophorin A) |

Akutt udifferensiert leukemi (AUL) og akutt leukemi med blandet fenotype (mixed phenotype acute leukemia, MPAL). En sjelden gang uttrykker blastene ingen linjemarkører (akutt udifferensiert leukemi, AUL), eller de uttrykker samtidig markører som vanligvis regnes som linjespesifikke for myeloide og T/B lymfoide celler, eller de har flere subpopulasjoner som uttrykker ulik linjetilhørighet (mixed phenotype acute leukemia, MPAL). Disse klassifiseres i undergruppen akutte leukemier med usikker linjetilhørighet (tabell 4.3) og bør sannsynligvis ha induksjonsbehandling som ved ALL (5;19-21). Noen pasienter med MPAL har t(9;22) (q34.1;q11.2) eller BCR-ABL1 translokasjonen; fordi det for dette genetiske avviket finnes målrettet behandling bør man alltid ved MPAL undersøke for dette avviket.

Diagnosen MPAL kan være vanskelig, ytterligere detaljer gis også i [European Group for the Immunological Classification of Leukaemias](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389334) (EGIL klassifikasjonen) (22).

Tabell 4.3 Akutt leukemi med usikker linjetilhørighet

Acute undiffentiated leukemia (AUL) eller Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) (5)

|  |
| --- |
| DIAGNOSTISKE KRAV som må oppfylles for å angi mer enn en linje-tilhørighet for en enkelt blastpopulasjon |
| Myeloid  (i) Myeloperoksydase (flowcytometri, histokjemi, cytokjemi); eller  (ii) monocytdifferensiering definert som minst to av følgende: Ikke-spesifikk esterase, CDC11c, CD14, CD64 eller lysozym |
| T celle linje  (i) Cytoplasmatisk CD3 (flowcytometri med antistoff mot CD3 epsilon kjeden); eller  (ii) Overflateuttrykk av CD3 (sjelden) |
| B celle linje  (i) Sterkt uttrykt CD19 og i tillegg sterkt uttrykk av minst en av følgende tre markører: CD79a, cytoplasmatisk CD22, CD10;  eller  (ii) Svakt uttrykk av CD19 og sterkt uttrykk av minst 2 av CD79a, cytoplasmatisk CD22, CD10 |
| KLASSIFISERING |
| Akutt udifferensiert leukemi (AUL): Ofte uttrykk av HLA-DR, CD34 og/eller CD38 (inntil en membranmarkør uttrykt for hver linje, men ikke uttrykk av myeloperoksydase, cytoplasmatisk CD3 eller B-celle markører som cCD22, cCD79a eller sterkt uttrykt CD19) |
| MPAL med t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 og ikke tidligere kjent KML. Som regel en dobbelt-positiv blastpopulasjon |
| MPAL med t(v;11q23.3); KMT2A rearrangert; ofte en myeloid og en lymfoid cellepopulasjon men kan også ha dobbeltpositiv enkeltpopulasjon. |
| MPAL: B/myeloid, NOS (ofte to subpopulasjoner) |
| MPAL: T/myeloid, NOS (ofte dobbelt-positiv blastpopulasjon) |
| MPAL, ikke ellers klassifisert |

Cytogenetiske og molekylærgenetiske undersøkelser. De genetiske analysene benyttes for prognostiske vurderinger, men de er avgjørende for diagnosen i de tilfellene der man fraviker det diagnostiske kravet om minst 20 % myeloblaster i beinmargen inv(16); t(16;16), t(8;21), t(15;17). Man bør hos alle pasienter sikre seg den genetiske diagnostikk som kreves for ELNs risikoklassifisering, se også kapittel: Diagnostikk.

Ved karyotyping påvises kromosomforandringer (det vil si samme forandring i to eller flere mitoser fra beinmargceller) hos vel halvparten av pasientene med AML. Visse cytogenetiske forandringer er assosiert med spesielle morfologiske forandringer. Inversjon av kromosom 16, inv(16)(p13.1q22), eller translokasjon mellom kromosom 16p og 16q, t(16;16) (p13.1;q22), ses ved myelomonocyttleukemi med samtidig eosinofili i beinmargen. Molekylærgenetisk finner man her fusjonsgenet CBF beta/MYH11. En del pasienter med AML med modning har translokasjonen t(8;21)(q22;q22) som gir fusjonsgenet RUNX1-RUNX1T1, også kalt AML1-ETO. Hos disse pasientene ses ofte en tydelig oppklaring i Golgi-sonen i MGG-preparat av beinmargsutstryk. Ved APL finner man hos de fleste pasienter translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2) som gir fusjonsgenet PML-RARA (se eget kapittel).

Molekylærgenetiske analyser, NGS-analyse av myeloide fokus gener (myeloid panel), gir tilleggsinformasjon ved normal karyotype og pasienter med andre påvisbare genetiske avvik. Så langt er det kun mutasjoner i gene for NPM1, FLT3, TP53, ASXL1, RUNX1 som påvirker prognose. Mutasjon i NPM1 og FLT3 fanges opp av standard diagnostikk, mens mutasjoner i TP53, ASXL1 og RUNX1 fanges opp av myeloid panel. Myeloid panel gir også informasjon om det kan foreligger kimbanemutasjon. Myeloid panel anbefales til alle pasienter som gjennomgår intensiv kjemoterapi og/ eller er kandidat for allogen stamcelletransplantasjon

**Genetisk predisposisjon for AML**

Man tror at ca. 10 til 15% av pasienter har en genetisk predisposisjon for AML. NGS diagnostikk gjør at kimbanemutasjoner i større grad en tidligere identifiseres. AML med genetisk predisposisjon deles inn i følgende grupper.

1. Familiær AML uten andre kliniske manifestasjoner (eks CEBPAα mutasjon)
2. Familiær AML med sykdom i angre organer (eks GATA2 mutasjon)
3. Familiær AML med konstitusjonell trombocytopeni (eks. RUNX1 mutasjon, ANKRD26 mutasjons og ETV6 mutasjons)
4. Medfødte benargssviktsyndromer (eks. Fanconis anemi og telomersykdommer)
5. MECCOM syndrom

Ved mistanke om genetisk predisposisjon henvises pasienten/ familien til genetisk utredning. For en detaljert oversikt over de forskjellige tilstandene vises til nordiske retningslinjer for diagnostikk og oppfølging.

Generelt anbefales at følgende familier/ pasienter henvises genetisk utredning.

1. Familier/ personer med MDS eller AML yngre enn 50 år ved diagnose og andre kliniske manifestasjoner assosiert med arvelig tilstand.
2. Familier med to første eller andregradsslektninger med AML eller MDS, en yngre enn 50 år ved diagnose.
3. Familier med en person med AML eller MDS med en første eller andregradsslektninger med annen cancer, en yngre enn 50 år ved diagnose.
4. 3 første eller andregradsslektninger med MDS/AML eller vedvarende trombocytopeni eller andre kliniske manifestasjoner assosiert med hereditær AML.
5. Personer med AML eller MDS med påvist forandringer av kromosom 7 yngre enn 50 ved diagnose

Tabell 4.X er en oversikt over anbefalt oppfølging av friske personer/pasienter med påvist genetisk predisposisjon til AML. Det kan være aktuelt å tilby allogen stamcelle transplantasjon allerede ved påvist klonal evolusjon før utvikling av MDS eller AML. Ved funn av ervervet mutasjoner ved NGS analyse/ klonal evolusjon anbefales å henvise pasientene til transsplantasjonssenter for utredning av allogen stamcelletransplantsjon.

**Tabell 4.x**

Råd for oppføling av pasienter med genetisk predisposisjon for MDS og AML, Tilpasset fra nordiske retningslinjer.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Analyse | Ved diagnose | Oppfølging |
| **Hematogram** | Ja | Hver 6. måned |
| **Benmargsaspirat/ biopsi** | Ja | Ved mistanke om progresjon til MDS/AML |
| **NGS Myeloid panel** | Ja | Hver 12. måned |

Annen diagnostikk. Bildediagnostikk er bare unntaksvis av betydning ved AML. Ved mistanke om leukemi utenfor beinmarg/blod er CT eller MR undersøkelser aktuelle; påviste lesjoner bør undersøkes cytologisk/histologisk og genetisk. Hos pasienter med myeloid sarkom kan det være aktuelt å følge pasienter med PET-CT for å senere å kunne evaluere respons etter behandling. CNS-manifestasjoner er svært uvanlig på diagnosetidspunktet, men kan forkomme seinere i forløpet spesielt ved monocytt/monoblast varianter av AML. Pasienter med CNS- symptomer skal derfor spinalpunkteres, men først når det ikke lenger er sirkulerende blaster i blodet. Det utføres da MGG-farging av cytospinpreparat samt væskestrømcytometri av spinalvæsken.

|  |
| --- |
| Anbefaling for diagnostikk av AML  For sikker diagnostikk av akutt myelogen leukemi kreves:   * Morfologisk undersøkelse av beinmargsutstryk etter MGG fargning. * Væskestrømcytometrisk undersøkelse av beinmarg, alternativt cytokjemisk farging.   Hos pasienter der man vurderer å gi AML-rettet behandling (både intensiv induksjonsbehandling men også leukemi-stabiliserende kjemoterapi) kreves i tillegg:   * Cytogenetisk undersøkelse av beinmargceller * Molekylærgenetisk undersøkelser av leukemicellene inkludert NGS-analyse av myeloide fokus gener (myeloid panel).   Denne integrerte diagnostikken krever nært samarbeid mellom kliniker og laboratorium med spesialkompetanse, og vurderingene skal derfor skje ved universitetsklinikk eller i samarbeid med universitetssykehus. |

Tabell 4.4 Klassifisering av akutte leukemier

Akutt myelogen leukemi (AML) og akutt leukemi med usikker linjetilhørighet.

WHO 2016 (5).

|  |
| --- |
| Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities |
| AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX-RUNX1T1 |
| AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 |
| APL with PML-RARA |
| AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A |
| AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 |
| AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM |
| AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 |
| AML with mutated NPM1 |
| AML with biallelic mutations of CEBPA |
| Provisional entity: AML with BCR-ABL1 |
| Provisional entity: AML with mutated RUNX1 |
| Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes |
| Therapy-related myeloid neoplasms |
| Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified (NOS) |
| AML with minimal differentiation |
| AML without maturation |
| AML with maturation |
| Acute myelomonocytic leukaemia |
| Acute monoblastic and monocytic leukemia |
| Acute erytroid leukaemia – Pure erythroid type |
| Acute megakaryoblastic leukemia |
| Acute basophilic leukaemia |
| Acute panmyelosis with myelofibrosis |
| Myeloid sarcoma |
| Myeloid proliferations related to Down syndrome |
| Transient abnormal myelopoiesis |
| Myeloid leukaemia associated with Down syndrome |
| Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms |
| Acute leukemias of ambiguous lineage (se også tabell 4.5) |
| Acute undifferentiated leukemia (AUL) |
| Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22); BCR-ABL1 |
| MPAL with t(v;11q23.3); KMT2A rearraged |
| MPAL, B/myeloid, NOS |
| MPAL, T/myeloid, NOS |

## Prognostisk vurdering av pasienter med AML

Prognosen for den enkelte AML pasient avhenger av sykdommens karakteristika og pasientrelaterte faktorer som alder og komorbiditet (tabell 4.5 og og vedlegg 1–4). I Norge benyttes risikostratifiseringen etter European Leukemia Net (ELN) der man vektlegger de genetiske avvik sammen med respons på første induksjonskur og grad av leukemisering. ELN har de tre risikonivåene god, intermediær og dårlig.

De genetiske avvikene inv(16)(p13.1q22), t(16;16) (p13.1;q22) og t(8;21)(q22;q22) er assosiert med en relativt god prognose; omlag 80 % av disse pasientene oppnår komplett remisjon og mindre enn 35 % får residiv etter kjemoterapi alene. Residivfrekvensen ved t(8;21) og leukocyttall over 20 x 109/L på diagnosetidspunktet er imidlertid høyere. Av de molekylær-genetiske avvikene er intern tandemduplikasjon (ITD) i FLT3 genet assosiert med dårligere prognose mens mutasjon i NPM1- og biallelisk mutasjon i CEBPA-genet har også uavhengig prognostisk utsagnskraft og er assosiert med god prognose (for ytterligere informasjon, se tabell 4.5). Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon er vanligvis ikke aktuell hos pasienter med «gunstige» kromosomavvik av de typene som er beskrevet tidligere, fordi prognosen ved kjemoterapi alene er relativt god (17;23).

For pasienter i intermediær og ugunstig prognosegruppe skal man som hovedregel alltid overveie allogen stamcelletransplantasjon for pasienter inntil 70–75 år. Disse pasientene bør søkes til vurdering ved Norsk gruppe for allogen stamcelletransplantasjon. Nytte ved allogen stamcelletransplantasjon må alltid veies opp mot risiko for terapirelatert mortalitet Dette gjelder spesielt eldre pasienter med komorbiditet eller påviste genetiske avvik som predikerer svært dårlig overlevelse.

Tidligere benyttet man også risikostratifisering etter samarbeidsgruppen. I tillegg til cytogenetiske og molekylærgenetiske endringer i leukemicellene er de kliniske parameterne leukocyttall og respons på første induksjonskur tatt med. I Norge er det enighet om at man ikke lenger benytter denne prognosemodellen som grunnlag med tanke på indikasjonsstillingen for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Man benytter European Leukemia Nets klassifisering av AML-assosierte genetiske avvik som grunnlag for den prognostiske vurderingen av pasienter med AML. |

Tabell 4.5 ELN klassifiseringen av molekylærgenetiske og cytogenetiske avvik med prognostisk utsagnskraft ved AML (APL er utelatt) (17)

|  |  |
| --- | --- |
| Genetisk gruppe | Avvik |
| Gunstige | t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1  inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11  Mutert NPM1 og ikke mutert FLT3-ITD eller med Flt3-ITDlavt allel ratio (definert som allel ratio <0,5\*)  Biallelisk mutert CEBPA |
| Intermediær | Mutert NPM1 og mutert FLT3-ITDhøyt allel ratio (allel ratio ≥0,5\*)  Ikke-mutert NPM1 og ingen FLT3-ITD eller med FLT3-ITDlavt allel ratio\* (ingen ugunstige cytogenetiske avvik)  t(9;11)(p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A (MLL); påvist t(9;11) er avgjørende dersom det samtidig påvises sjeldne, høy-risiko mutasjoner.  Cytogenetiske avvik ikke klassifisert som gunstige eller ugunstige |
| Ugunstige | t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214  t(v; 11q23.3); KMT2A (MLL) rearrangert  t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL  Inv(3)(q21.3q26.2) eller t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1)  -5 eller del(5q); -7 -17/abnl(17p).  Kompleks karyotype; defineres som ≥3 kromosomforandringer men ikke dersom man har t(8;21), inv(16), t(16;16) og t(9;11).  Monosomal karyotype, defineres som en enkelt monosomi (ikke tap av X eller Y) sammen med minst en tilleggs-monosomi eller et strukturelt kromosomavvik (ikke core-binding factor AML).  Ikke-mutert NPM1 med FLT3-ITDhøyt allel ratio.  Mutert RUNX1 eller ASXL når man ikke samtidig har gunstig klassifisering.  TP53 mutasjon (ofte samtidig kompleks eller monosomal karyotype). |

\* FLT3-ITD allel ratio er i ELN definret som FLT3-ITD/ FLT3-WT.

## Generelle retningslinjer for intensiv AML terapi

Definering av behandlingsmål. Når diagnosen AML er stilt må det for alle pasienter med alder inntil omlag 80 år tas stilling til om pasienten er tjent med intensiv induksjonsbehandling. For å oppnå komplett remisjon må man gi cytostatika med så høy doseintensitet at behandlings-relaterte komplikasjoner kan bli livstruende selv ved optimal oppfølging. Terapi-relatert mortalitet er med optimal støtteterapi under 5 % ved god utvelgelse av yngre pasientene. Diagnostikk og behandling av pasienter som gis induksjonsbehandling, skal derfor alltid skje ved hematologisk seksjon på regionsykehus eller velutstyrt sentralsykehus med egen seksjon for blodsykdommer, gode blodbankressurser, forsvarlig vaktkompetanse og adekvat intensivkapasitet. Eldre pasienter har mer komorbiditet, tåler behandlingen dårligere og sykdommen responderer ofte dårligere på behandling enn hos de yngre.

Praktisk gjennomføring av intensiv AML behandling. Behandlingen fører til 2–4 ukers beinmargsaplasi med livstruende granulocytopeni og trombocytopeni. Pasientene trenger regelmessig erytrocyttransfusjoner og profylaktiske blodplatetransfusjoner for å holde platetallet over 10 x 109/L. De fleste vil trenge bredspektret intravenøs antibiotikabehandling, ofte også behandling mot mistenkt eller verifisert invasiv soppinfeksjon og total parenteral ernæring. Pasientene må derfor få lagt inn tunnelert sentralt venekateter helst før behandlingsstart.

Pasienter som ikke bør ha intensiv behandling. Hos enkelte pasienter står ikke risikoen forbundet med intensiv terapi i rimelig forhold til muligheten for å oppnå meningsfylt effekt av behandlingen. Dette kan være pasienter over 80 år eller yngre pasienter med andre alvorlige sykdommer. Man bør også være mer tilbakeholden hos eldre pasienter med AML der man av erfaring vet at man oftest ikke oppnår remisjon, for eksempel kompleks eller monosomal karyotype, AML sekundær til myelodysplastisk syndrom, kronisk myeloproliferativ neoplasi eller tidligere cytostatika/strålebehandling. Et alternativ for disse er ikke-intensiv behandling som sjelden gir komplett remisjon, men med et håp om en tidsbegrenset stabilisering og dermed akseptabel livskvalitet.

Fertilitet. Yngre pasienter kan fortsatt være fertile etter ordinær kjemoterapi. Stamcelletransplantasjon med myeloablativ forbehandling vil i de aller fleste tilfelle føre til infertilitet. For yngre pasienter og deres partnere bør man ta opp spørsmålet om nedfrysing av sæd, men dette må avveies i forhold til om det er medisinsk forsvarlig før behandling startes. Uttak, nedfrysing og bruk av nedfryst ovarialvev fra pasienter med nydiagnostisert AML eller etter oppnådd remisjon er en eksperimentell prosedyre som kan overveies hos yngre kvinner med bevart ovarialfunksjon og i komplett remisjon før myeloablativ allogen stamcelletransplantasjon.

Støttebehandling. Kvalmeprofylakse og behandling gis i tråd med vanlige retningslinjer (24). For å unngå tumorlyse-syndrom gis rikelig væske (minimum 2–3 liter i.v. hvert døgn), og allopurinol 300 mg daglig under induksjonsbehandlingen. Rasburicase er sjelden indisert ved AML, men kan overveies ved høyt blasttall i beinmarg og/eller blod.

Kontroll av remisjonsstatus. Blodtellinger og beinmargsutstryk med tanke på remisjonsstatus gjøres før start av hver konsolideringskur og før kondisjoneringen for både autolog og allogen stamcelletransplantasjon.

## Intensiv induksjonsbehandling ved ikke-APL varianter av AML

Bakgrunn. Flere randomiserte studier har vist at daunorubicin gitt i tre dager med dagsdoser 90 mg/m2 kroppsoverflate gir høyere remisjonsfrekvens og bedre langtidsoverlevelse enn dagsdoser på 45 mg/m2 når daunorubicin kombineres med cytarabin infusjon (25). Dette er vist i flere studier for pasienter opp til 65 år, mens effekten av økte daunorubicindoser er langt dårligere dokumentert for pasienter over 65 år, og en studie viste ingen sikker gevinst av økt daunorubicindose for denne aldersgruppen (26). En randomisert studie har vist ingen forskjell mellom dagsdoser 60 mg/m2 og 90 mg/m2, men disse pasientene fikk alle også neste kur som inneholdt daunorubicin 50 mg/m2 i tre dager (27). En siste og mindre studie viste heller ingen forskjell mellom daunorubicin dagsdoser på 60 mg/m2 og 80 mg/m2, men også her inkluderte man antracyclin i konsolideringen (28).

En stor randomisert studie viste likeverdige resultater for daunorubicin i dagsdoser 90 mg/m2 og idarubicin 12 mg/m2 når begge medikamentene ble gitt i tre dager kombinert med cytarabin 200 mg/m2/døgn som infusjon i 7 dager (29). En annen studie gav ingen overbevisende holdepunkter for at økning av idarubicin 12 mg/m2/dag fra tre til fire dager gav bedre resultater i kombinasjon med cytarabin for pasienter i alderen 50–70 år (30).

To større studier har undersøkt om forsinkelse av behandlingsstart påvirker prognosen. I den ene studien var mediantid fra diagnose til behandlingsstart 8 dager og man fant ingen effekt på prognosen (31), i den andre studien var mediantiden 4 dager fra diagnose til behandlingsstart og man fant en dårligere overlevelse for pasienter under 60 år ved forsinket behandlingsstart ut over 4 dager (32).

For behandling av pasienter med påvist FLT3-mutasjon vises til avsnitt 2.10

CPX-351 (Vyxeos liposomal) er en liposomal formulering av cytarabin og daunorubicin som er godkjent i behandling av terapirelatert myeloid neoplasi. I denne pasientgruppen har CPX-351 vist seg å gi en høyere andel pasienter som oppnår CR/CRi enn standard induksjonsbehandling. Grunnet akkumulasjon av liposomer i beinmarg gir CPX-351 noe høyere behandlingsrelatert mortalitet grunnet lengre aplasiperioder og større risiko for alvorlige bakterielle infeksjoner.

Etter vurdering av Vyxeos liposomal i Besluttningsforum den 26.01.20 ble det besluttet å ikke innføre Vyxeos liposomal til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

Gjennomføring av induksjonsbehandling. Det tas beinmargsaspirat på mellom 14–28 dager etter start av behandlingen, tidspunkt er avhengig av protokoll, se under. Dersom det er over 15 % blaster i beinmargsutstryket må man gi ny cytostatikaterapi. De fleste vil i dag regne at en kur som inneholder høy/intermediær dose cytarabin er beste alternativ for pasienter som ikke går i komplett remisjon etter første induksjonskur. I en slik situasjon vil man tilrå følgende alternativer:

* Pågående HOVON-protokoll: Her er det krav om beinmargsprøve mellom dag 17 og 28, så eventuelt ukentlig frem til man har bekreftet CR/CRi eller manglende respons. Dersom man på dag 17 eller på et seinere tidspunkt påviser økte blaster over 15 % starter man umiddelbart andre kur (se nedenfor).
* Mayer-protokollen: Behandlingen bygger på konsolidering med høydose cytarabin. Dersom man har økte blaster i beinmarg på dag 14–17 bør man gi enten andre kur som ved HOVON-regimet (se nedenfor) eller gi kur etter FLAG-Ida (se kapitlet om resistens/tilbakefall).

Dosejustering ved lever og nyresvikt. Cytarabin i doser som benyttes ved induksjonsregimene ovenfor trenger ingen justering ved lever eller nyresvikt. Det er ingen enighet om man skal justere antracyclindoser ved nyresvikt; noen store sentre gjør ikke dette mens andre justerer basert på kreatinin ved behandlingsstart:

|  |  |
| --- | --- |
| Anthracyclin  S-kreatinin (mmol/L) | % dose |
| Normal kreatinin | 100 % dose |
| <250 | 75 % dose |
| >250 | 50 % dose |

Ved påvirket leverfunksjon bør man vurdere å dosejustere anthracyclin etter følgende retningslinjer basert på bilirubinverdi ved behandlingsstart:

|  |  |
| --- | --- |
| S-Bilirubin (mmol/L)  Anthracyclin | % dose |
| Normal bilirubin | 100 % |
| <50 | 75 % |
| >50 | 50 % |

Det må understrekes at flere HOVON studier har hatt som et krav at estimert GFR skal være over 60 for at pasientene skulle kunne inkluderes.

**Behandling ved Akutt udifferensiert leukemi (AUL) og** akutt leukemi med blandet fenotype (mixed phenotype acute leukemia, MPAL).

Det er ingen konsensus om hva som er optimal behandling for MPAL og AUL. Data fra observasjonelle studier viser høyere andel komplette remisjoner etter ALL behandling enn AML behandling. For pasienter med påvist translokasjon MPAL med t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 anbefales behandling med Hyper-CVAD med tillegg av tyrosinkinasehemmer. For pasienter uten t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 anbefales induksjonsbehandling som beskrevet i kapittel om ALL.

|  |
| --- |
| (20;21) |

Inklusjon av et tredje medikament i induksjonsbehandlingen?

Midostaurin kan bli aktuelt å vurdere som et tredje medikament i induksjonsbehandlingen hos pasienter med Flt3-ITD og som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon; medikamentet bør i så fall brukes som del av et helhetlig behandlingsopplegg (33). Gemtuzumab kan også bli aktuelt spesielt for pasienter med CD33+ AML celler og lav eller intermediær risiko der man vet at stamcelletransplantasjon ikke vil være aktuelt i første remisjon (34).

|  |
| --- |
| Anbefaling  Man tilrår følgende for intensiv induksjonsbehandling:   * Ved induksjonsbehandling hos pasienter opp til 65 år skal gis daunorubicin ≥60 mg/m2/d. Anbefalingen er daunorubicin 90 mg/m2 daglig i 3 dager eller idarubicin 12 mg/m2 daglig i 3 dager, begge kombinert med cytarabin 200 mg/m2 kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn. * Induksjonsbehandling hos pasienter i alderen 66–80 år etter individuell vurdering er daunorubicin 60 mg/m2/dag i 3 dager og cytarabin 200 mg/m2/dag i 7 døgn. * Induksjonsbehandling bør startes så snart som mulig og senest 5 døgn etter at leukemi-diagnosen er stilt. * Hos pasienter over 65 år med påvist CBF AML (inv((16)(p13q22)/t(16;16)(p13q22) eller t(8;21)(q22;q22), kan man vurdere tillegg av gemtuzumab ozogamicin. * For pasienter med FLT3-ITD og FLT3-TKD mutasjon anbefales tillegg av midostuarin til induksjonsbehandlingen. Midostaurin 50mg x2 gis da som da dag 8 til 21, se avsnitt XXX for konsolidereningsbehandling ved FLT3 mutert AML |

## Konsoliderende AML terapi etter oppnådd komplett remisjon

Generelle retningslinjer. Man bør så langt mulig velge et helhetlig regime med veldokumen­tert effekt og toksisitet og ikke en individuell sammensetning av enkeltkurer. I praksis betyr det behandlinger en av følgende alterantiver

1. Hovon/SAKK protokoll

2. Meyer protokoll

Begrunnede individuelle tilpasninger kan likevel bli nødvendige spesielt hos eldre pasienter samt pasienter med tilbakefall uten mulighet for kurasjon (se eget kapittel). Pasienter opp til 70–75 år skal vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon, og det er viktig at man velger et regime der de prognostiske parametrene er best mulig dokumentert og utprøvd i en pasientgruppe som er relevant for den enkelte pasient.

Bruk av MRD undersøkelser blir drøftet i et eget kapittel; prøver tas før induksjon og etter andre kur.

For pasienter med påvist FLT3-ITD mutasjon vises til eget avsnitt.

**Konsolidering etter HOVON/SAKK.**

Ved HOVON/SAKK protokoll får alle pasienter etter induksjonsbehandlingen Induksjonskur nr 2. På bakgrunn av cytogenetikk, MRD og komorbiditet besluttes det da om pasienten behandles med enten kombinasjonskur med mitoksantron og etoposid, autolog stamcelletranplantasjon eller allogen stamcelletransplantsjon.

Gruppen med god prognose

* HMAS-behandling, kondisjonering med busulfan og cyklofosfamid.
* Dersom ikke HMAS er mulig gir man kur nr 3; kombinasjonskur med mitoksantron 10 mg/m2/dag for dag 1–5 og etoposid 100 mg/m2/dag for dag 1–5.

Gruppene med intermediær,

* Allogen stamcelletransplantasjon med familie- eller ubeslektet giver anbefales så sant mulig (se eget kapittel om allotransplantasjon).
* Dersom ikke allotransplantasjon gir man HMAS-behandling.
* Dersom heller ikke HMAS er mulig gir man som en tredje kur mitoksantron + etoposid slik som det er beskrevet ovenfor for pasienter med god prognose.

Gruppen med dårlig prognose

* Allogen stamcelletransplantasjon med familie- eller ubeslektet giver anbefales så sant mulig (se eget kapittel om allotransplantasjon).
* Dersom ikke allotransplantasjon gir man HMAS-behandling (se avsnitt ovenfor).
* Dersom heller ikke HMAS er mulig gir man som en tredje kur mitoksantron + etoposid slik som det er beskrevet ovenfor for pasienter med god prognose.

Pasienter som tilhører gruppen med relativt gunstig prognose er vanligvis ikke kandidater for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon. Pasienter som er kandidater for allotransplantasjon og har donor bør transplanteres så raskt som mulig etter oppnådd full remisjon (17). Dette bør skje slik at pasienten slipper å få mer enn 1–2 konsoliderende cytostatikakurer for å unngå at toksiske effekter bygger på seg (17). Til pasienter som i god prognosegruppe uten uttalt komorbiditet anbefales autolog stamcelletransplantsjon.

Første kur HOVON regime:

Induksjon 1: Idarubicin kombinert med cytarabin, se avsnitt om induksjonsterapi.

Andre kur HOVON regime er:

For personer under 60 år:

Ett av følgende to regimer, begge regimer er brukt i hovon studier, regime med dunorubicin er det som brukes i aktuelle Hovon studier:

Konsolidering 1/Induksjon 2 (ad modum HOVON 102) gis med:

Amsakrin 120 mg/m2 dag 4–6

Cytarabin 1 g/m2 x 2 dag 1–6 (totalt 12 doser over 6 påfølgende dager)

eller

Konsolidering 1/Induksjon 2 (ad modum HOVON 132) gis alternativt som:

Daunorubicin 60 mg/m2 dag 1 til 3

Cytarabin 1 g/m2 x 2 dag 1–6 (totalt 12 doser over 6 påfølgende dager).

For personer 60 til 65 år gis:

Cytarabin 1 g/m2 x 2 dag 1–6 (totalt 12 doser over 6 påfølgende dager).

Andre kur gis så snart som mulig hvis det er mer enn 15 % blaster i beinmargsutstryk på dag 17 etter start av induksjonsbehandling. Samme kur gis også ved blasttall under 15 %, men da gis kuren først etter hematopoietisk regenerasjon med platetall >100 x 109/L og nøytrofile >1.0 x 109/L.

Andre kur etterfølges av G-CSF som stamcellemobilisering før høsting og kryopreservering av stamcellegraft med unntak av pasienter som man allerede vet skal til allotransplantasjon i første remisjon.

I samsvar med HOVON 132 anbefales pasienter i god prognosegruppe høydose-behandling med autolog stamcellestøtte (HMAS)-behandling dersom dette lar seg gjennomføre (35). Pasienter i god prognosegruppe som anses ikke å tåle HMAS får konsoliderende behandling med kur 3 som inneholder mitoksantron og etoposid (se neste avsnitt).

Tredje kur 3: For pasienter ikke aktuellt for HMAS eller allogen stamcelletransplantasjon gies som følger.

Mitoksantron 10 mg/m2 /dag for dag 1–5 og etoposid 100 mg/m2 /dag for dag 1–5.

Konsolidering etter Mayer-protokollen med høydose cytarabin i gjentatte kurer. Alder til og med 60 år.

Konsoliderende behandling med Meyer protokoll kan benyttes hos pasienter i god risikogruppe, eller til pasienter i andre risikogrupper som man mener ikke er kandidat for allogen stamcelletransplantsjon. Pasienter med funksjonsklasse 3 og 4 ved diagnose ble ikke inkludert i HOVON protokollene og for pasienter med alvorlig sykdomsmanifestjon og/ eller redusert organfunksjon med god prognose eller som ikke er kandidat for allogen stamcelletransplantasjon har Meyer protokollene vært et godt alternativ.

Dette regimet bygger på Mayer et al. sin studie der man benyttet induksjonskur basert på daunorubicin pluss cytarabin og med gjentatte kurer med høydose cytarabin (HDAC, 3 g/m2/dose) som konsolidering (36). Basert på risikofaktorer for alvorlig nevrologisk toksisitet beskrevet i den kliniske studien gis denne behandlingen bare til pasienter i første remisjon som samtidig ikke er eldre enn 60 år, har kreatinin under 105 μmol/L og alkalisk fosfatase under 3 ganger øvre normalgrense:

Høydosert cytarabin (HDAC) 3 g/m4 x 2 gitt i.v. over 3 timer dag 1, dag 3 og dag 5, i gjentatte kurer med omlag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer totalt (36;37)

Ved nyresvikt gjøres dosereduksjon av cytarabin til 1–1,5 g/m2. Dette regimet gir en 4 års residivfri overlevelse på 40–45 %; behandlingen er best dokumentert hos pasientene med gunstig og til dels intermediær risikogruppe (se tabell 4.5). Det må gis profylakse mot keratitt med dexametason øyendråper under og to dager etter avsluttet behandlingen. Når man følger retningslinjene er cerebellar toksisitet sjelden. Imidlertid vil cerebellar toksisitet ofte være irreversibel og kuren må ved tegn på nevrotoksisitet avbrytes umiddelbart. Før hver kur gjøres blodtellinger, samt blod- og beinmargsutstryk for å sikre fortsatt remisjon.

Det er ikke et absolutt krav å gjennomføre 4 kurer; antall kurer og doseintensitet vurderes ut fra toksisitet etter tidligere kurer. Noen grupper hevder at 1–2 kurer med HDAC er tilstrekkelig. Andre mener at cytarabin doser på 2–3 g/m2 gir for høy toksisitet og at en intermediær dose cytarabin (IDAC) på 1 g/m2 er tilstrekkelig, men de studiene som ligger til grunn for det siste synspunktet benyttet cytarabin kombinert med andre cytostatika og ikke monoterapi. De norske erfaringene med HDAC regimet er gode (37) og det er derfor rimelig fortsatt å anbefale dette.

Alder over 60–65 år – konsolidering med en kur intermediær cytarabin.

Verdien av konsoliderende behandling hos denne pasientgruppen er omdiskutert. Gevinsten er i beste fall marginal. Hver enkelt eldre pasient må vurderes individuelt også under konsoliderende behandling som må avpasses etter pasientens respons og etter den toksisitet man har sett under induksjonsbehandlingen, og eventuelle toksiske skader som opptrer senere. Man bør unngå flere kurer ved alvorlig toksisitet.

Med utgangspunkt i studien HOVON-SAKK-AML 103 (HOVON103) for pasienter over 65 år kan man benytte studiens standard-arm for konsolidering med kun en enkelt kur med intermediær dose cytarabin (26):

Cytarabin 1 g/m2 som infusjon over 6 timer, 2 ganger daglig i 6 påfølgende dager (dag 1–6, totalt 12 doser.

Denne konsolideringskuren gis på bakgrunn av respons-evaluering på dag 17 etter start av induksjonskur. Ved tegn til persisterende sykdom (>15 % blaster) på dette tidspunktet gis IDAC-kuren umiddelbart. Beinmargsundersøkelse gjentas ukentlig og ved fortsatt lave blast-tall venter man med denne IDAC-kuren inntil man har oppnådd regenerasjon av perifere blodverdier. Denne IDAC-kuren må gis seinest 8 uker etter start av induksjonskuren.

Alder over 65–70 år – konsolidering med inntil 7 lavdose-kurer. Man benytter et regime med inntil 7 kurer med mer lavdosert kjemoterapi; denne behandlingen har vist overlevelsesgevinst i en randomisert undersøkelse sammenlignet med mer intensiv behandling (38).

Behandlingen må imidlertid avpasses etter respons og toksisitet.

Behandlingen består av inntil 7 kurer med daunorubicin og cytarabin gitt hver 4. uke:

Dag 1 Daunorubicin 45 mg/m2 intravenøst

Dag 1–5 Cytarabin 60 mg/m2 som subkutan 12 timers infusjon på pumpe

Kuren kan gis poliklinisk. Antibiotika, transfusjoner og sykehusinnleggelse kan bli nødvendig, men behovet er mindre enn ved vanlig aplasibehandling (38).

**For pasienter sam man mener ikke tåler intensiv kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon**

For pasienter med intermediær eller dårlig risiko leukemi, der man etter induksjon mener at ytterligere konsolideringsbehandling med intensiv kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt grunnet stor risiko for prosedyre-relatert død har vedlikeholdsbehandling med azacitidine vist økt leukemi-fri overlevelse. Hos disse pasientene kan man overveie månedlig azacitidine i ett år (evidensgrad C).

|  |
| --- |
| Pasienter i første remisjon tilbys konsolidering i samsvar med ett av følgende anbefalte regimer:   * Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos pasienter opp til 70–75 år. * Pasienter inntil 65 år kan behandles i samsvar med HOVON-SAKK protokoll som hos noen pasienter vil inkludere autolog stamcelletransplantasjon. * Alternativt kan pasienter inntil 60 år behandles med høydose cytarabin 3 g/m2 to ganger daglig dag 1, dag 3 og dag 5 i gjentatte kurer med om lag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer. * Alternativt kan pasienter over 60–65 år tilbys et regime med enten (i) en konsolideringskur basert på cytarabin intermediær dose; eller (ii) gjentatte kurer med lavdosert daunorubicin og subkutan cytarabin. |

## Allogen stamcelletransplantasjon

Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon er aktuelt for pasienter som har minst 35–40 % risiko for tilbakefall uten transplantasjon. Det betyr at pasienter med relativt gunstig prognose vanligvis ikke er kandidater for allotransplantasjon i første remisjon mens pasienter i intermediær og alvorlig prognosegruppe bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon. I de tilfellene det er aktuelt med transplantasjon bør dette planlegges snarest mulig etter indusert remisjon slik at pasienten slipper å få mer enn 1–2 konsoliderende cytostatikakurer for å unngå en stadig påbygging av behandlings-indusert toksisitet som kan øke risikoen ved transplantasjon og i verste fall umuliggjøre transplantasjon (17;23).

Allogen stamcelletransplantasjon har i utgangspunktet en risiko for transplantasjons-relatert mortalitet (TRM) på 15–20 % i første remisjon selv hos yngre pasienter. Det er gode holdepunkter for at man ved bruk av meget godt matchet ubeslektet giver (såkalt 10/10 match) oppnår like gode resultater som med bruk av HLA-identisk familiegiver. Til pasienter over 40 år og for yngre pasienter med høy komorbiditet brukes ofte doseredusert forbehandling, såkalte RIC (Reduced Intensity Conditioning) eller non-myeloablative transplantasjoner, som gir lavere risiko for mortalitet. Det er utarbeidet score-systemer (HCT-CI, EBMT og en egen RIC score) som vektlegger komorbiditet, alder og type donor for å predikere risikoen for TRM (se Vedlegg 1–3). Komorbiditetsvurderingen tar sikte på å avklare risiko for TRM, dvs. risikoen for å dø av komplikasjoner relatert til selve prosedyren. De to årsaksgruppene som bidrar til dette er (i) faktorer som er relatert til pasientens generelle helsetilstand og (ii) transplantasjons-relaterte faktorer inkludert sykdomsstadium og -varighet, alder og valg av donor. For å vurdere disse kan man bruke henholdsvis HCT-Comorbidity Index (HCT-CI) (39) og EBMT score (40). Allotransplantasjon benyttes når man vurderer den økte muligheten for residivfri overlevelse ved allotransplantasjon å være større enn risikoen for TRM, men samtidig må man også ta hensyn til muligheten for langtidskomplikasjoner, spesielt kronisk GVHD (41;42).

Pasienter med intermediær risiko for residiv, med lav komorbiditetsindeks og med lav risiko for transplantasjonsrelatert død kan også være transplantasjonskandidater. Pasienter som har egnet familiegiver og likevel ikke transplanteres i første remisjon, kan være kandidater for allogen stamcelletransplantasjon ved begynnende residiv og bør derfor følges nøye mens de er i første remisjon.

## Behandlings hos pasienter med FLT3 positiv AML

**Induksjonsbehandling og konsolideringsbehandling**

For pasienter med påvist FLT3 mutasjon anbefales tillegg av midostuarin 50mg x2 fra dag 8 til 21 ved induksjonsbehandling samt dag 8 til 21 ved påfølgende kondolideringskurer. For pasienter som behandles etter HOVONprotokoll betyr det både ved induksjon 1 og induksjon 2; for pasienter som behandles etter Meyer protokoll betyr det tillegg ved induksjonskur samt ved påfølgende konsoliderende kurer med høydose cytarabin.

**Vedlikeholdsbehandling hos FLT3 positiv AML som ikke behandles med allogen stamcelletransplantsjon**

For pasienter som ikke behandles med allogen stamcelletransplantasjon anbefales vedlikeholdsbehandling med midostaurin etter konsolidersingsbehandling. Midostaurin gis i total 12 28-dagers sykluser, uten pause mellom sykluser, dvs ca 1 års behandling. Dette er anbefalt

**Vedlikeholdsbehandling hos FLT3 positiv AML som behandles med allogen stamcelletransplantasjon**

FLT3-ITD positiv AML har 30 til 60% risiko for tidlig tilbakefall etter allogen stamcelletransplantasjon (ref). Vedlikeholdsbehandling reduserer risiko for tilbakefall og øker langtidsoverlevelse (REF) og flere studier har vist at vedlikeholdsbehandling med proteinkinase inhibitoren sorafenib reduserer risiko for tilbakefall og forbedrer overlevelse (ref). Midostaurin ble ikke brukt som vedlikeholdsbehandling i Ratify studien etter allogen stamcelletransplantasjon. Hverken vedlikeholdsbehandling med midostaurin eller sorafenib er vurdert av Nye metoder. Så langt er datagrunnlaget best for sorafenib. I samsvar med EBMT retningslinjer anbefales Sorafenib som vedlikeholdsbehandling for FLT3 positiv AML etter allogen stamcelletransplantasjon. Behandlingen bør startes tidligst mulig etter engraftment. Ved alvorlig GVHD bør behandling stoppes.

## Minimal restsykdom (MRD, Minimal Residual Disease)

Minimal restsykdom (Minimal residual disease, MRD) kan måles med væskestrømcytometrisk immunfenotyping (flow-MRD) eller molekylærgenetiske metoder/kvantitativ revers transkriptase PCR (genetisk MRD). Undersøkelsene kan gjøres både i beinmarg og perifert blod.

Det understrekes at man bare kan benytte standardisert metodikk utviklet spesielt for MRD analyser, og tolkningen av svarene må skje i nært samråd med laboratoriet som tilbyr diagnostikken og transplantasjonsavdelingen. Vektleggingen av resultatet bør individualiseres, med det kan være nyttig å ha MRD resultater som en del av beslutnings­grunnlaget når man skal avgjøre spørsmålet om allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter med god og intermediær prognose (jfr. tabell 4.5). I studier benyttes MRD på følgende måter

* Etter induksjonskurer for å indentifisere pasienter med stor risiko for residiv
* I forløpet etter induksjonsbehandling. Stigende verdier i målinger etter avsluttet terapi kan eventuelt være en tidlig indikasjon på senere residiv
* Etter transplantasjon for å vurdere om indikasjon for pre-emptive tiltak

Utenfor studier er det vanskelig å gi sterke anbefalinger for bruken av MRD undersøkelser så lenge man ikke har resultater fra flere prospektive undersøkelser. Unntaket er for pasienter med påvist NPM1 mutasjon. I to store kliniske studier brukte man MRD analyse basert på påvisning av mutert NPM1 etter andre cytostatikakur; i den ene undersøkelsen brukte man ikke påvisbar MRD i beinmarg etter 2 kurer mens den andre brukte minst 4-log reduksjon i perifert blod av transkripter sammen­lignet med diagnosetidspunkt for å gruppere pasientene (43;44). Begge undersøkel­sene viste at pasienter med restsykdom hadde en betydelig større risiko for tilbakefall enn pasienter uten restsykdom; pasienter uten restsykdom hadde tilbakefallsrisiko på 30–40 % og en samlet langtidsoverlevelse på 75–85 % mens tilsvarende tall for pasienter med restsykdom var for tilbakefall 60–80 % og langtidsoverlevelse 35–40 %

**Generelle retningslinjer for genetisk MRD:**

Ved molekylærpatologisk MRD påvises tilstedeværelse eller fravær av spesifikke mutasjoner/ fusjonsgener etter behandling for AML. MolekylærpatologiskMRD benyttes både til å vurdere indiksjon for allogen stamcelletransplantasjon og om det kan være aktuelt med pre-emptiv behandling etter allogen stamcelletransplantasjon. Molekylærpatologisk MRD er så langt kun aktuelt hos pasienter som har påvist ett av følgende genetiske avvik:

* NPM1-mutert AML (også aktuelt hos pasienter med samtidig påvist FLT-ITD)
* RUNX1-RUNX1T1 t(8;21)(q22;q22)
* CBFB-MYH11 inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)

**AML med NPM1 mutasjon**

Pasienter med normal karyotype med isolert påvist NPM1 mutasjon har tidligere vært klassifisert i god prognosegruppe. Nylige studier tyder imidlertid på at pasienter der man etter andre kur kan påvise NPM1 transkriptnivå ≥10-3 over har betydelig risiko for residiv, og har nytte av for allogen stamcelletransplantasjon i CR1. Det er viktig å pressisere at ≥10 -3 regnes som MRD positiv, mens pasienter med påvisbar transkript under 10-3 regnes som MRD negative. Pasientene med påvisbar NPM1 transkript under 10-3 har økt risiko for tilbakefall, men ikke indikasjon for transplantasjon.

**Tidspunkter og situasjoner der MRD analyse bør utføres:**

* 1. **Etter induksjonsbehandling for å vurdere indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon Prøven tas etter kur nr. 2, det vil si:** 
     1. Etter andre induksjonskur dersom man følger induksjonsbehandling etter HOVON med dobbel induksjon
     2. Etter 1 kur høydose cytarabin for pasienter som får konsolidering med høydose cytarabin (Mayer-regimet).

1. **Etter siste konsolidering med kjemoterapi eller autolog stamcelletransplantasjon for å fange opp tidlig residiv og indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon.**

MRD prøve tas hver tredje måned i to år.

1. **Etter gjennomgått allogen stamcelletransplantasjon for å vurdere indikasjon for pre-emptiv behandling.**

Prøve tas før allogen stamcelletransplantasjon og hver tredje måned i to år.

**Praktisk gjennomføring:**

Det sendes alltid både blod og benmarg

Blod: 6 ml rør EDTA

Benmarg: 3-5 ml benmarg tilsatt EDTA\* (Ved flowcytometri: heparin)

Ved prøvetakning bør sprøyten skylles med en liten mengde heparin. Straks etter prøvetakning overføres materialet til et EDTA-rør og blandes godt. Ved behov kan laboratoriet motta benmarg tilsatt heparin

Materiale må sendes straks etter prøvetakning. Prøven bør ankomme i god tid innen 24 timer. Prøver bør ikke tas fredag og dag før helligdag, ved unntak må prøve ankomme senest kl. 13:30.

RNA fra diagnosetidspunktet blir brukt som referanseverdi og må sendes til laboratoriet som utfører MRD-analysen.

**Tolkning av resultater**

Molekylærgenetisk MRD negativ prøve i Oslo (RNA basert analyse) regnes som:

I blod: Negativ uten påvisbart transkript

I benmarg: NPM1 transkrip Beregnet MRD < 10-4 eller ikke påvisbar

**Oppfølging:**

* Ved negativ prøve (benmarg under <10-4) videre kontroll. Hver tredje måned i to år.
* Ved suboptimal prøvekvalitet, anbefales kontroll etter 4 uker. Det er satt en grense på 10 000 kopier ABL1 for sikkert negativt resultat.
* Ved målt transkript 10-4 – 10-7: Kontroll etter tre måneder.
* Ved målt transkript ≥10-3: Rask kontroll etter 4 uker og forberedelse til ASCT eller annen behandling.

Pasienter med transkript over 10-3 i benmarg regnes som MRD positive. Så sant det ikke foreligger kontraindikasjon anbefales allogen stamcelletransplantsjon. Ved påvisbar transkript under dette nivået er pasienten NPM1 MRD negativ, men har økt risiko for residiv og bør følges som beskrevet over

Ved påvisbar transkript 10-4 – 10-7 etter kur nr 2 er det usikkert hvilken konsoliderende behandling som er best. Disse pasientene har økt risiko for residiv, men har (ved dette tidspunktet) ikke indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon. Hos disse pasientene anbefales videre kjemoterapi fremfor autolog stamcelletransplantasjon siden allogen stamcelletransplantasjon vil tolereres dårligere på et senere tidspunkt.

**AML med Core-binding Factor mutasjon (CBF AML og RUNX1-RUNX1T1 AML):**

Hos pasienter med CBF mutasjoner kan respons følges med MRD. Imidlertid er evidens mtp bruk opp mot vurdering av indiksjon for allogen stamcelletransplantasjon ikke avklart. Det er kjent at pasienter med CBF leukemier kan ha påvisbar restsykdom med MRD i mange år etter induksjonsbehandling uten å oppleve residiv; råd under er derfor å ansees som ikke absolutte, men førende.

Krav til respons etter behandling: > 3 log reduksjon av RUNX1-RUNX1T1 eller CBFB-MYH11. Det vil si lavere enn 0,1 % av nivået ved diagnostisk prøve. Følgende kriterier har vært anbefalt for oppfølging av pasienter med CBF-leukemi

* Ved MRD positivitet (< 3 log reduksjon/ > 0,1 % av nivået ved diagnostisk prøve): kontroll etter 4 uker.
* Ved stigning < 1 log: ny kontroll etter 4 uker og vurdering av ASCT eller annen behandling.
* Ved stigning > 1 log kan man vurdere salvage/ASCT

**Væskestrømcytometrisk vurdering av MRD**

Bruk av væskestrømcytometrisk ved diagnosetidspunktet kan påvise en såkalt leukemiassosiert fenotype hos ca.90 % som kan følges videre med en sensitivitet på 10–3 eller bedre. MRD negtiv prøve regnes hvis det ikke kan påvises leukemiceller ved sensitivitet på 10–3.

Væskestrømcytometrisk påvisning av MRD er undersøkt i prospektive studier, bla HOVON/SAKK AML 42A studien (HOVON 42A) der MRD ble vist å ha uavhengig prognostisk betydning (45). Data mtp gevinst av å inkludere flow-MRD i beslutningsalgoritme mtp allogen stamcelletransplantasjon foreligger ikke. For pasienter med intermediær risiko har to studier, HOVON132 og GIMEMA AML 1310, vist at pasienter med MRD negativ sykdom behandlet med HMAS har like god langtidsoverlevelse som MRD positive pasienter behandlet med allogen stamcelletransplantasjon. I begge disse studiene var det få pasienter i hver gruppe og studiene var ikke designet for å vurdere om flow MRD kan benyttes til å differensiere behandling hos pasienter med intermediær risiko AML. Så langt anbefaler ingen internasjonale retningslinjer klart at man skal bruke flow-MRD til å differensiere behandling for IR-AML. Siden flow-MRD er en uavhengig prognostisk markør for IR-MRD, at EBMT anbefaler flow-MRD innført og at man forventer det vil bli brukt i beslutning mtp behandlingsvalg ved IR-MRD anbefales man at denne analysen etableres.

**Praktisk gjennomføring av Flow-MR:**

Ved diagnose: Benmargprøve må sendes til laboratorium ved diagnose og laboratoriet må varsles om at flow-MRD skal settes opp.

Etter kur nr 1 sendes ny prøve for å se om immunfenotype har endret seg.

Etter kur nr 2 og før allogen stamcelletransplantsjon tas prøve Det er prøve på disse to tidspunktene som ansees som prognosisk.

## Spesielle situasjoner

AML i svangerskapet

AML i svangerskap skal behandles ved regionsykehus; pasientene krever en individuell vurdering og et tverrfaglig samarbeid mellom fødselslege, nyfødtmedisiner og spesialist i blodsykdommer med spesiell erfaring i AML behandling. Man må ta hensyn til om pasienten har førstegangs-diagnose eller residiv av AML. I første trimester er svangerskapsavbrudd ofte blitt anbefalt. Intensiv AML behandling i andre trimester har økt risiko for komplikasjoner, men det er beskrevet vellykket AML terapi i denne delen av svangerskapet. I siste del av svangerskapet blir det en individuell avveining av behov for leukemiterapi opp mot mulighet for trygg forløsning (46;47).

Isolert myeloid sarkom

Dette er en sjelden manifestasjon som kan forekomme både primært eller som isolert tilbakefall også etter allogen stamcelle-transplantasjon. Man bør tilstrebe diagnostikk og behandling i samsvar med de retningslinjer som gis for ordinær AML behandling med cytogenetikk, myeloid panel, immunfenotyping av knust biopsi. Dette innebærer ofte et tett sammareide mellom hematolog, labratorier og avdeling som utfører biopsi slik at biopsi hånderes korrekt med kortest mulig transporttid til labratorium

Ved påvist genetisk avvik behandles isolert myeloid sarkom etter tilsvarende ELN prognosestadium. Hos pasienter uten påvisbare genetiske avvik, tidligere MDS, dvs der man ikke kan tilordne til en risikogruppe etter ELN, er det konsensus om ikke å anbefale allogen stamcelletransplantasjon, men kjemoterapi som konsoliderende behandling i CR1. Pasientene bør vurderes med PET-CT mtp metabolsk respons. PET positiv lesjon bør biopsiers for å verifisere om det forerigger restyskdom eller ikke.

Effekten av strålebehandling er dårlig undersøkt; man kan etter individuell vurdering eventuelt gi stråleterapi mot området for primærtumor, spesielt om man har en restlesjon (48;49).

CNS profylakse og CNS sykdom

CNS sykdom er sjelden og rutinemessig spinalvæske-diagnostikk anbefales ikke. Risikofaktorer for CNS affeksjon er hyperleukocytose, visse cytogenetiske avvik som inv(16) og kromosom 11 avvik, monocytoid differensiering og lav alder. Ved klinisk mistanke om CNS affeksjon ved nyoppdaget AML gjøres cerebral CT eller MR og en diagnostisk spinalpunksjon etter start av behandling når pasienten ikke lengre har sirkulerende blaster. Det bør gjøres både cytologisk og væskestrømcytometrisk undersøkelse.

Det anbefales ikke rutinemessig CNS profylakse, men det kan være grunnlag for individuell vurdering hos enkeltpasienter med risikofaktorer dersom disse ikke konsolideres med høy eller intermediær dose cytarabin. Ved påvist CNS sykdom anbefaler man følgende (50):

* Intratekal cytarabin 40–50 mg gis ved lumbalpunksjon to til tre ganger i uken inntil normal spinalvæske i to påfølgende prøver ved både cytologisk og væskestrømcytometrisk under­søkelse. Etter normalisering av spinalvæsken gis ytterligere 3 injeksjoner med samme dose.
* Dersom manglende effekt etter 2 uker vurderes overgang til trippel intratekal behandling med metotrexat 12 mg og dexamethason 4 mg i tillegg til cytarabin.
* Hvis behandlingsintensjonen er kurativ kan man vurdere å avslutte med CNS-bestråling (24 Gy mot hjerne, 18 Gy mot medulla) dersom man ikke planlegger allostamcelletransplantasjon og kondisjonering med helkroppsbestråling.

Hyperleukocytose og leukostase

Hyperleukocytose blir vanligvis definert som AML blaster i blod over 50 eller 100 x 109/L (51). Leukostase defineres som kliniske symptomer på grunn av hyperleukocytose, det forekommer vanligvis først ved leukocytter over 50–100 x 109/L men kan unntaksvis ses ved lavere verdier. Dersom man har pasienter med (i) markert redusert allmenntilstand, (ii) dyspne i hvile, (iii) nevrologiske forstyrrelser i form av synsreduksjon/lesevansker, konfusjon, delir, somnolens eller hjerneblødning, eller (iv) organsymptomer forenlig med vaskulær okklusjon (f.eks. priapisme, myokardinfarkt) og disse symptomene ikke har noen annen forklaring, må man regne med at dette skyldes leukostase. Hyperleukocytose behandles etter følgende retningslinjer (evidensgrad D):

* Pasienter som planlegges å få intensiv induksjonsbehandling skal starte med denne behandlingen samme dag etter at nødvendig diagnostikk er sikret.
* Pasienter som ikke skal ha intensiv induksjonsbehandling starter straks med lavdose cytarabin subkutant.
* Pasienter med sannsynlig symptomgivende leukostase slik det er beskrevet ovenfor får leukaferese så sant ingen kontraindikasjoner.
* Leukaferese skal ikke benyttes ved APL fordi det kan forverre koagulopati.
* Man er tilbakeholden med blodtransfusjon ved hyperleukocytose/leukostase.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Anbefalinger ved disse spesielle situasjonene:   * Ved AML i svangerskapet skal behandling skje ved Regionsykehus. * Ekstramedullær sykdom diagnostiseres og behandles i samsvar med generelle retningslinjer for AML behandling. * CNS affeksjon: Man gir ikke rutinemessig profylakse, behandling skjer ved intratekal cytostatika; initialt cytarabin monoterapi og ved utilfredsstillende respons kombinasjonsbehandling. * Hyperleukocytose: Intensiv induksjonsbehandling startes snarest mulig, leukaferese kan vurderes men kun dersom man har symptomgivende leukostase. Hos pasienter som ikke skal ha intensiv kjemoterapi benyttes subcutan cytarabin som blastreduserende behandling. |

## Behandling av primært refraktær og tilbakefall av AML

Primært refraktær sykdom defineres som ikke oppnådd komplett remisjon etter to intensive induksjonskurer. Eneste mulighet for langtidsoverlevelse hos disse pasientene er allogen stamcelletransplantasjon. Ut fra en individuell vurdering av den enkelte pasient må man da avgjøre om man skal forsøke videre å oppnå komplett remisjon, eller om man skal benytte transplantasjon etter FLAMSA-RIC regimet hos pasienter som ikke er i remisjon.

Komplett remisjon før transplantasjon gir antagelig best langtidsoverlevelse og det er i Norge enighet om at pasienter antagelig best tjent med ytterligere induksjonsforsøk enn FLAMSA-RIC, men at man hos noen pasienter med hypocellulær marg og stabilt lav andel blaster over tid kan være kandidat for FLAMSA-RIC. Proliferativ sykdom med leukocytose over 10, infiltrasjon i benmarg over 60%, intramedullær sykdom og CNS sykdom er assosiert med dårlig effekt etter FLAMSA-RIC.

I praksis vil det i aldersgruppen under 65–70 år som oftest bli aktuelt å forsøke å indusere remisjon Det er ikke allmenn enighet om hvilket terapiregime som er best mtp å oppnå remisjon. Regime 1 til 3 sidestilt. Nye data viser at kombinasjonsbehandling azacitidine/venetoclax kan oppnå høy andel med CR/CRi hos pasienter med primær refraktær sykdom. Effekt og tosksistet av azacitidine/venetoclax sammenlignet med konvensjonell behandling er så langt ikke avklart.(17;52-56):

Regime 1: 5 dagers MAE kur (M5A5E5)

Amsakrin 150 mg/m2 kroppsoverflate gitt daglig i 5 dager på dag 1–5

Cytarabin 200 mg/m2/døgn som kontinuerlig døgninfusjon, dag 1–5

Etoposid 110 mg/m2/dag, gitt daglig dag 1–5.

Regime 2: MEC

Mitoxantron 8 mg/m2 gitt daglig, dag 1–5

Etoposid 100 mg/m2 gitt daglig, dag 1–5

Cytarabine 1000 mg/m2 gitt daglig, dag 1–5

Dexametason øyendråper daglig som keratitt-profylakse t.o.m. dag 5.

Regime 3: FLAG-Ida

Fludarabin 30 mg/m2 daglig, dag 1–5

Cytarabin 2000 mg/m2 daglig, dag 1–5

G-CSF 300 µg/m2 daglig, dag 0–6

Idarubicin 12 mg/m2 daglig dag 1–3

Dexametason øyendråper daglig som keratitt-profylakse t.o.m. dag 5.

*Azacitidine/Venetcolax*

Azacitidine/Venetcolax gis med sykluslengde på 28 dager. Hvis CR eller CRi ikke er oppnådd etter 2 sykluser er ytterligere behandling ikke hensiktsmessig. Azacitidine gis dag 1 til 7, mens venetcolax gis kontinuerlig. Venetcolax gir uttalt neutropeni. Siden behandingen gis i kurativ intensjon avbrytes ikke behandlingen så lenge det ikke er livstruende infeksjon. Der er anbefalt å gi Ventoclax i 28 dager for både syklus 1 og syklus 2. Tillegg av G-CSF kan benyttes.

Det anbefales at man under behandlingen gir profylaktisk behandling mot invasiv soppinfeksjon med Posaconazol. Grunnet interaksjon med Posaconazol må dose av venetoclax reduseres. Posaconazol startes dag 5, samtidig reduseres venetoclax

Azacitidine *75mg/m2 subkutant fra dag 1 til dag 7*

*Venetoclax gis kontinuerlig fra dag 1 til 28trappes opp.*

Dag 1: Venetoclax 100mg,

Dag 2: Venetoclax 200mg,

Dag 3 og 4: Venetoclax 400mg,

Dag 5 til 28 (samme dag oppstart Posaconazol 300mg): Venetoclax 100mg

For å forhindre tumorlyse anbefales tilleggsbehandling med Allopur 300mg daglig og at pasienter drikker 1.5 til 2L per dag. Risiko for tumorlyse er lav (under 5%).

**Behandling av refraktær sykdom ved FLT3 mutasjon.**

Gilteritinib er en tyrosinkinasehemmer med spesifikt effekt mot FLT3-ITD og FLT3-TKD. I en studie der gilteritinib var randomisert mot kjemoterapi hos pasienter med refraktær AML var CR/CRi i gilteritinib armen 34% mot 15.3% i kjemoterapi armen og gilteritinib var også bedre tolerert enn kjemoterapi. Monoterapi er godkjent av Nye Metoder hos pasienter med residiv av FLT3 positiv AML. I metodevurderingen er det kun gjort vurdering av behandling med gilteritinib som bro til allogen stamcelletransplantasjon.

Gilteritinib anbefales fremfor kjemoterapi. Imidertid er det ikke gjort noen sammenligning mellom gilteritinib og behandling med venetoclax/azacytidin.

Hos pasienter med residiv av AML som hadde FLT3 mutasjon ved diagnosetidspunktet må man verifisere at mutasjonen er tilstede ved residiv, da en god andel av pasientene taper mutasjonen ved residiv. FLT3 mutasjon kan også oppstå de-novo ved residiv.

**Behandling av refraktær sykdom ved IDH1 eller IDH2 mutasjon**

Ivosidenib ved IDH1 mutasjon og enasidenib ved IDH2 mutasjon har vist å kunne gi henholdsvis 40% og 20% CR/CRi hos pasienter med refraktær AML og dermed kunne benyttes som en bro til allogen stamcelletransplantasjon. Begge medikamentene er godkjent av FDA, og er til vurdering hos EMA. Enasidenib er under hurtig metodevurdering hos Nye metoder.

Residiv under pågående konsolideringsterapi. Pasienter som får residiv under pågående konsolideringsbehandling eller i løpet av få måneder etter at denne er avsluttet, har svært dårlig prognose. Man oppnår sjelden ny remisjon, og en eventuell remisjon blir kortvarig. Dersom man i samråd med pasienten vil forsøke å indusere remisjon er regimene M5A5E5, MEC eller FLAG-Ida aktuelle å bruke dersom de ikke er gitt tidligere. Palliativ behandling med transfusjoner, antibiotika ved infeksjoner, og lav-toksiske cytostatika-kombinasjoner med sikte på å bremse sykdommen er ofte det beste alternativet. Ved oppnådd remisjon er allogen stamcelletransplantasjon den eneste behandling som kan gi realistisk håp om helbredelse. Dersom man velger å forsøke å indusere remisjon, må man raskt starte prioritert søk etter ubeslektet giver hos pasienter som ikke har familiegiver.

Residiv etter avsluttet konsolideringsbehandling. Ved residiv som oppstår mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling kan man prøve det opprinnelige induksjonsregimet med anthracyklin og cytarabin dersom dette er forsvarlig i forhold til maksimaldose av anthracyklin og risiko for kardiotoksisitet. Alternativet kan ved slik risiko være M5A5E5 (se ovenfor). Pasienter som får residiv i løpet av de første 9 måneder etter avsluttet behandling vil sjelden oppnå remisjon på det opprinnelige induksjonsregimet, og man kan da velge ett regimene som er nevnt under primært refraktær sykdom hvis de ikke er gitt tidligere. Allogen stamcelletransplantasjon er eneste realistiske mulighet for kurasjon (17;60).

Residiv etter allogen stamcelletransplantasjon. Pasienter med residiv etter allogen stamcelle­transplantasjon har en alvorlig prognose. Behandling i denne situasjonen er avhengig av tid fra transplantasjonen til residiv og om pasienten har manifest GVHD. For noen pasienter med remisjon minst 6–12 måneder etter transplantasjon og hvor det er fravær av GVHD kan man vurdere ny transplantasjon hvis man oppnår komplett hematologisk remisjon etter ny induk­sjonsbehandling (61). For pasienter med komorbiditet, kortere remisjonsvarighet etter transplantasjon eller som ikke er i remisjon kan donor-lymfocytt infusjoner (DLI) være et alternativ hvis pasienten ikke har GVHD. DLI kan enten gis alene, etter induksjonsbehandling eller eventuelt kombinert med azacitidine (62;63). Man vil som regel også samtidig forsøke reduksjon/seponering av eventuell immunsuppresjon. En pågående klinisk studie (64) baserer seg på erfaringene fra en større retrospektiv studie (62) og man gir i denne studien azacitidine enten som 100 mg/m2 i 5 dager eller 75 mg/m2 i 7 dager med 28 dagers intervall. Denne behandlingen kan kombineres med DLI og i studien gis dette direkte i etter­kant av tredje, femte og syvende azacitidinkur. Studiene har vist at omlag 20 % av pasientene oppnår hematologisk remisjon, men 2-års overlevelse er kun 10–15 %. Kortere overlevelse synes assosiert med tidlig tilbakefall (<6 måneder fra transplantasjonen) og høy prosent AML-blaster i beinmargen. Når DLI gis sammen med azacitidin administreres DLI etter andre behandlingsperiode med azacitidin; DLI infusjonen gis da 48 timer etter siste dose azacitidin.

For pasienter som opplever residiv etter langvarig remisjon, men som ikke er aktuelle for retransplantasjon eller DLI, kan ny induksjonskur vurderes etter de samme retningslinjer som for andre residivpasienter (se ovenfor) Disse pasienten vil ikke kunne kureres og intensjonen vil være å forsøke å oppnå en ny langvarig remisjon.

Behandling av residiv hos pasienter over 65–70 år. Intensiv kjemoterapi vil her ofte ha liten effekt og ofte vil pasienten være best tjent med ikke-intensiv eller palliativ behandling som sikrer best mulig livskvalitet nærmest mulig eller i hjemmet. Unntak kan være pasienter som har vært i remisjon lenger enn ett år, som er i god allmenntilstand uten komorbiditet, og som selv sterkt ønsker forsøk på å indusere ny remisjon etter nøye og nøktern informasjon. Man bør da spesielt vurdere å bruke regimer uten anthracycliner (se ovenfor).

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Anbefalinger for behandling av primært refraktær sykdom og residiv av AML   * Alternativer for behandling av residiv under pågående behandling eller innen 9–12 måneder etter avsluttet behandling:   1. Induksjonsbehandling med alternativt kombinasjonsregime av cytostatika.   2. Alternativt allogen stamcelletransplantasjon uten at man har oppnådd komplett remisjon.   3. Allogen stamcelletransplantasjon som konsolidering etter oppnådd remisjon.   4. Palliativ behandling. * Residiv mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling   1. Induksjonsbehandling med anthracyklin/cytarabin.   2. Allogen SCT som konsolidering ved oppnådd remisjon.   3. Alternativt vurdere allogen stamcelletransplantasjon uten oppnådd remisjon. * Palliativ behandling. |

## Sykdomsstabiliserende og palliativ behandling av AML

AML-rettet terapi. Ikke-intensiv behandling er ofte det beste alternativ til eldre pasienter og pasienter som forventes ikke å tåle intensiv behandling, dvs. har en uakseptabelt høy risiko for behandlingsrelatert mortalitet. Med denne type behandling er muligheten for å oppnå remisjon liten, men man kan oppnå en bedret overlevelse. Demetylerende behandling med Azacitidin er i flere studier vist å være minst likeverdige med beste alternative terapi (primært lavdose cytarabin, LDAC) hos eldre pasienter (65-69), spesielt pasienter med høyrisiko cytogenetikk eller multilineær dysplasi i henhold til WHO klassifikasjon har bedre overlevelse med denne type behandling enn med lavdose cytarabin (66).

Azacitidin (75 mg/m2/dag sc., daglig i 7 dager dag 1–7, sykluslengde 28 dager) regnes som førstevalg i forhold til lavdose cytarabin spesielt ved hvite i perifert blod ≤15 x 109/L, høyrisiko cytogenetikk eller multilineær dysplasi forhold til WHO-klassifiseringen (66).

Azacitidine/Venetoclax har i en studie vist høyere andel komplette remisjoner og bedre overlevelse enn azacitidine alene. Behandlingen gir ikke kurasjon og er så langt svært kostbar. Azacitidine/Venetoklax s er så langt ikke vurdert av Nye Metoder. Frem til kombinasjonsbehandlingen er vurdert av Nye Metoder anbefales ikke denne behandlingen hos pasienter der behandlingen ikke har kurativt potensiale.

Decitabine (20 mg/m2/dag, daglig i 10 påfølgende dager dag 1–10, sykluslengde 28 dager) viste i en studie å ha en stabiliserende effekt spesielt hos pasienter med høyrisiko karyotype og hos pasienter med TP53 mutasjon; denne behandlingen kan derfor være et alternativ for denne pasientgruppen (70).

Lavdose cytarabin gir inntil 20 % komplett remisjon, men forventet 1-års overlevelse ligger bare på omlag 25 % og 8 ukers overlevelse er 60 %. Behandlingen må regnes å være uten effekt hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk. Behandlingen tolereres oftest bra og kan gis poliklinisk. Det kan være hensiktsmessig at pasientene utstyres med tunnelert sentralt venekateter pga. muligheten for alvorlig infeksjon i aplasifasen med behov for i.v. væske, antibiotika og transfusjon.

Subkutane injeksjoner med lavdosert cytarabin (LDAC), 20 mg x 2 sc. daglig i 10 dager, eventuelt gjentatt hver 4–6 uke (evidensgrad A) (65).

Ved svikt av azacitidin kan noen pasienter ha nytte av decitabine; de publiserte erfaringene er imidlertid at de fleste pasienter får ingen respons, rapporterte responser i litteraturen er ofte kortvarige og tvilsomme, og alvorlige bivirkninger er relativt hyppige (71).

Understøttende/palliativ behandling alene. En del av pasientene vil ut fra en helhetlig vurdering ikke være aktuelle for verken intensiv eller non-intensiv behandling. Forventet levetid vil være kort. Pasientene bør kunne tilbringe mest mulig tid hjemme, delvis følges av fastlege/hjemmebaserte tjenester, og få behandling poliklinisk med blodprodukter og antibiotika.

Kliniske studier har vist at lavdose cytarabin, hydroxyurea eller 6-merkaptopurin kombinert med valproat og ATRA kan gi en stabilisering av sykdom vurdert etter MDS kriteriene med stigning spesielt av trombocytter også hos pasienter med høyrisiko sykdom etter konvensjonelle kriterier. Behandlingen gir lite bivirkninger og kan følges poliklinisk, den kan derfor være et supplement til annen palliativ terapi (72;73).

Almenntilstanden blir gjerne gradvis dårligere og det er behandlende leges ansvar å avslutte den palliative behandling. Dette må imidlertid gjøres i samråd med annet involvert helsepersonell og med pasient og pårørende.

|  |
| --- |
| Anbefaling  Behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi:  Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdom-stabiliserende terapi; azacitidin bør foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilineær dysplasi. Decitabine er et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon. |

## Klassifikasjon, diagnostikk og prognosevurdering ved akutt promyelocytleukemi (APL)

Introduksjon. Akutt promyelocyttleukemi (APL) skiller seg fra andre leukemier ved uttalt blødningstendens som ubehandlet innen kort tid fører til fatal lunge eller hjerneblødning. Tidlig behandling med all-trans-retin syre (ATRA) og/eller arsenikk (arsentrioxid, ATO) reverserer koagulopatien, og langtidsoverlevelsen er over 80 %. Rask identifisering og umiddelbar behandling er avgjørende for å redusere tidlig mortalitet og dermed sikre god langtidsoverlevelse. Lavt platetall og blødningstendens er IKKE kontraindikasjon mot benmargsaspirasjon.

Hos de aller fleste pasienter med APL påvises translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2) som medfører fusjon av vitamin A reseptor genet (RARA) med promyelocytic-leukemia-protein genet (PML). I WHO 2016 klassifikasjonen er leukemi med denne translokasjonen definert som en egen identitet; APL med translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2);PML-RARA. Hos noen pasienter vil man ikke kunne påvise translokasjonen, men kun påvise fusjonsgenet PML-RARA. RARA kan imidlertid ha andre translokasjonspartner enn PML, for eksempel t(11;17) PZLF-RARA, t(5;17) NPM1-RARA eller t(17;17) STAT5b-RARA. Disse leukemiene har ofte et lignende klinisk og cytomorfologisk bilde som ved APL med PML-RARA, men effekten av ATO/ATRA er avhengig av RARA’s translokasjonspartner og behandling for disse variantene vil ikke bli nærmere omtalt i dette kapittelet.

APL utgjør omlag 5 % av alle akutte leukemiene, forekomsten av APL er lik i alle aldersgrupper og 5–20 % av APL-tilfellene er sekundære til tidligere cellegift eller strålebehandling. Pasienter med APL beholder sin gode prognose uavhengig av alder og om tilstanden er sekundær.

Den umiddelbare diagnostiske tilnærming. Behandling med ATRA skal startes umiddelbart ved klinisk mistanke, denne behandlingen skal fortsette inntil svar på genetisk diagnostikk har avkreftet diagnosen (ikke påvist translokasjonen t(15;17)(q24.1;q21.2) eller PML-RARA fusjonsproteinet). Undersøkelse med tanke på DIC skal gjøres umiddelbart (INR, APTT, fibrinogen, D-dimer, antitrombin) i tillegg til vanlige blodtellinger og blodutstryk. Typiske funn er hud- og slimhinneblødninger, betydelig trombocytopeni, økt d-dimer, nedsatt antitrombin og lavt fibrinogen. Normale verdier og fravær av blødinger utelukker imidlertid ikke APL.

Morfologisk diagnostikk. Omlag 75 % av pasientene har hypergranulær APL, svarende til tidligere FAB M3. Rikelig med blaster og promyelocytter med Auerstaver i benmarg forekommer hos de fleste men ikke i alle pasientene. Auerstaver hos pasienter med hypergranulær APL er ofte større og mer tallrike enn ved andre former for akutt leukemi. Omlag 25 % av pasientene har imidlertid en hypogranulær variant av APL (svarende til tidligere FAB M3var). Denne siste varianten har ofte ikke leukocytose, den er ofte vanskelig eller umulig å skille fra andre former for akutt leukemi basert på morfologi alene, men kan enkelte ganger ha karakteriske bilobære eller hjerteformete kjerner og eventuelt små blå granula i cytoplasma.

Væskestrømcytometri. Ved væskestrømcytometri finner man ofte karakteristiske trekk i forward/sidescatter. Den typiske immunfenotypen for blaster/promyelocytter er CD33+, CD34-, CD11b-/svak, HLA-DR- og CD117svak/ negativ; ingen av disse funnene ved væskestrømcytometri er imidlertid spesifikke eller sensitive nok til å utelukke APL, Den kliniske mistanken skal derfor være avgjørende for om man starter behandling med ATRA i påvente av endelig diagnostisk avklaring.

Cytogenetisk og molekylærgenetisk diagnostikk. Diagnosen APL verifiseres ved å påvise den spesifikke translokasjonen eller fusjonsgenet ved konvensjonell karyotyping, FISH eller PCR baserte analyser. Hvis laboratorium gjøres oppmerksom på problemstillingen vil svar på enten FISH eller PCR analyser foreligger som regel innen 2 dager. Gullstandard er påvisning av PML-RARA med revers transkriptase PCR (RT-PCR) og dette skal alltid utføres ved diagnose. RT-PCR analysen ved de forskjellige laboratoriene er optimalisert for et spesifikk antikoagulans i prøvene. Laboratoriet ved universitetssykehuset i Nord Norge og Radiumhospitalet benytter seg av EDTA-glass, Haukeland Universitetssykehus av PAX rør.

Etter avsluttet behandling benyttes kvantitativ RT-PCR av PML-RARA i benmarg som MRD markør etter avsluttet behandling; dvs. det er ikke nødvendig å utføre denne analysen før etter tredje konsolideringskur ved lavrisikosykdom og 2 uker etter avsluttet konsolideringsbehandling ved høyrisikosykdom.

Tilleggsdiagnostikk. Både CNS affeksjon og ekstramedullær sykdom forekommer hos pasienter med APL uten at dette ser ut til å endre prognosen. Det er kontraindisert å utføre spinalpunksjon eller biopsi før behandling er startet og man er helt sikker på at pasienten ikke lenger har koagulopati.

Prognostisk vurdering av pasienter med APL. Tidligere risikovurdering var basert på trombocytt og leukocyttverdi ved diagnosetidspunktet. Ved behandling med ATO har ikke trombocyttverdien prognostisk verdi og man benytter nå to risikokategorier.

* Lavrisiko APL: Leukocyttall ved diagnose ≤10 x 109/L
* Høyrisiko APL: Leukocyttall ved diagnose LPK >10 x 109/L

Ved APL har ca. 30 % FLT3-ITD mutasjonen, og andre cytogenetiske avvik i tillegg til t(15;17)(q24.1;q21.2 forekommer hos omlag 20 %. Både FLT3-ITD og/eller andre cytogenetiske avvik påvirker prognosen i så liten grad at det er bred konsensus om at slike tilleggsfunn ikke skal endre behandlingsopplegget.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Den umiddelbare håndtering av pasienter med mistenkt APL:   * Alle norske sykehus skal ha all-trans-retin syre (Vesanoid/ATRA) tabletter tilgjengelig for umiddelbar bruk. * Hos pasienter med akutt leukemi og der man ut fra klinisk bilde, morfologiske funn eller væskestrømcytometrisk undersøkelse mistenker APL, skal man umiddelbart starte med ATRA 45 mg/m2 fordelt på to doser daglig. Pasientene skal snarest mulig overføres sykehus med tilstrekkelig kompetanse for endelig rask diagnostisk avklaring og eventuell start av APL behandling. * Ved klinisk mistanke om APL kontinueres behandling med ATRA frem til mistanken er endelig avkreftet med genetiske analyser. * Ved mistanke om APL gjøres genetisk utredning som for andre former for AML. Imidlertid må genetisk laboratorium varsles slik at svar på analyse av PML-RARA fusjonstranskript kan foreligge snarest mulig, det vil si innen et par dager. |

## Støttebehandling ved akutt promyelocyttleukemi

Koagulopati. Å erkjenne tilstanden basert på en klinisk mistanke er avgjørende. Man starter da behandling med ATRA basert på klinisk mistanke alene. ATRA sammen med tidlig og tilstrekkelig substitusjon av blod og plasmaprodukter er avgjørende for å forhindre livstruende blødninger og dermed redusere den tidlige mortaliteten.

Fram til det ikke lengre er tegn til koagulopati skal man gi fibrinogenkonsentrater for å holde fibrinogen over 1,5 g/dl og transfusjoner av trombocyttkonsentrater for å holde trombocyttverdien over 30–50 x 109/L. I den første del av behandlingsperioden må fibrinogen og trombocyttverdi kontrolleres 3 til 4 ganger daglig.

Så langt fins det ikke data som støtter rutinemessig bruk av cyclokapron eller heparin.

Sentralvenøst kateter. Hos pasienter som er klinisk stabile og der man har god perifer venøs tilgang er det anbefalt ikke å legge sentralvenøst kateter eller Hickmannkateter før koagulopatien er under kontroll. Dette gjelder spesielt pasienter med lavrisiko APL hvor intravenøs behandling med ATO kan administreres via perifer venflon ettersom infusjonstiden av ATO kun er 2 timer.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Generelle behandlingsretningslinjer ved APL:   * Hos pasienter med nydiagnostisert APL skal man gi tranfusjoner av trombocytt- og fibrinogen konsentrat for å holde trombocytter over 30–50x109/l og fibrinogen over 1,5 g/l fram til koagulopatien ikke lengre er tilstede. * Pasienter som etter oppstart av ATRA og eller arsenikk-trioksid (ATO) utvikler tegn på differesieringssyndrom skal umiddelbart starte behandling med intravenøs dexamethason 10 mg morgen og kveld. * Vi anbefaler generelt ikke profylaktisk behandling med dexamethason, men det kan overveies hos pasienter med nyresvikt og/ eller leukocytter over 10 x 109/l. * Pasienter med APL klassifiseres enten som lavrisiko-sykdom ved LPK <10 x 109/l eller som høyrisikosykdom ved LPK på diagnosetidspunktet ≥ 10x109/l. |

## Behandling av pasienter med lavrisiko APL

To randomiserte studier har vist at behandling med arsenikk og ATRA gir bedre resultater enn ATRA kombinert med kjemoterapi (74;75). Behandling med ATRA og arsenikk gir både lavere terapirelatert mortalitet og morbiditet initialt og synes å gi høyere leukemifri overlevelse. ATRA og ATO er derfor førstevalg ved behandling av lavrisiko APL uavhengig av alder, og man bruker det samme behandlingsregime uavhengig av alder.

Induksjonsbehandling. Denne behandlingen bygger på en kombinasjon av peroral ATRA og intravenøs ATO.

Tabell 4.7 Induksjonsbehandling ved lavrisiko APL

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Medikament | Dosering | Dag |
| ATRA  Peroralt fra og med dag 1 | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Fra og med dag 1 og kontinuerlig inntil komplett remisjon, men maksimalt 60 dager |
| ATO intravenøst  Dag 1–5: | 0,3 mg/kg/dag | Dag 1 til 5, deretter dosert som angitt nedenfor |
| ATO intravenøst  Fra og med dag 6:  \* | 0,25 mg/kg/dag | Doseres 2 ganger i uken med 3/4 dagers mellomrom inntil 60 dager etter behandlingsstart.  I tråd med dette gis altså ATO  dag 8, dag 11, dag 15, dag 18, dag 22,  dag 25, dag 29, dag 32, dag 36 dag 39,  dag 43, dag 36, dag 50, dag 53 og dag 57 |

Hvis leukocytter stiger over 10 x 109/L startes hydroxyurea; se avsnitt om hyperleukocytose.

\* Behandling med ATO avsluttes når pasienten oppnår komplett remisjon.

Ved APL reduseres andelen blaster og promyelocytter i beinmarg betydelig saktere enn ved andre former for AML og det kan ta inntil 60 dager før man oppnår komplett remisjon. Responsevaluering med benmargsdiagnostikk er derfor anbefalt først på dag 28 etter behandlingsstart. Hvis andel blaster/promyelocytter ikke er under 5 % på dag 28 kontinueres induksjonsbehandlingen og man gjør deretter ukentlige beinmargsundersøkelser. Induksjonsbehandlingen kontinueres fram til det er oppnådd komplett remisjon, eller til dag 60. Manglende remisjon etter induksjonsbehandling er svært sjelden ved lavriskosykdom (mindre enn 1 %). Spesielt i forbindelse med første uker av induksjonsbehandlingen må man være oppmerksom på risikoen for differensieringssyndrom.

Ved lavrisiko-APL er det ikke indisert med diagnostisk spinalpunksjon med mindre det foreligger kliniske symptomer på CNS sykdom. Det er ikke indisert med RT-PCR analyse av PMR-RARA for minimal restsykdom før etter 3. konsolideringskur.

Konsolideringsbehandling. Konsolideringsbehandlingen starter etter at pasienten har oppnådd komplett remisjon. Konsolidering 1, 2 og 3 er like med en sykluslengde på 8 uker, det betyr at påfølgende syklus starter 57 dager etter start av den foregående. Konsolidering 4 er litt kortere (4 ukers varighet) og inneholder noe mindre ATRA enn de tre første. MRD status tas etter konsolidering 3 før konsolideringssyklus 4.

Tabell 4.8

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| KONSOLIDERINGSSYKLUS 1–3 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA peroralt | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–14 og dag 29–42 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO intravenøst dag 1–5 | 0,3 mg/kg/dag | Dag 1–5 |
| ATO intravenøst etter dag 6; 2 ganger ukentlig i uke 2–4 | 0,25 mg/kg/dag | To ganger ukentlig med 3/4 dagers mellomrom, altså dag 8, dag 11, dag 15, dag 18, dag 22 og dag 25. |
| KONSOLIDERINGSSYKLUS 4 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–14 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO intravenøst dag 1–5 | 0,3 mg/kg/dag | Dag 1–5 |
| ATO intravenøst etter dag 6; 2 ganger ukentlig i uke 2–4 | 0,25 mg/kg/dag | To ganger ukentlig med 3/4 dagers mellomrom, altså dag 8, dag 11, dag 15, dag 18, dag 22 og dag 25 |

Oppfølging etter behandling med ATO og ATRA. MRD evaluering med RT-PCR fra benmarg skal tas etter konsolideringskur 3. Pasienter som er MRD positive etter tredje konsolideringssyklus skal vurderes for allogen stamcelletransplantasjon. Pasienter som er MRD negative er ikke aktuelle for vedlikeholdsbehandling.

For pasienter med lavrisiko-APL er sannsynligheten for residiv svært lav. Nytten av MRD er omdiskutert.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Behandling av pasienter med lavrisiko APL:   * Pasienter med lavrisiko-sykdom behandles uansett alder med ATRA og ATO. * Hos pasienter med lavrisikosykdom er det ikke aktuelt med vedlikeholdsbehandling ut over 4 konsolideringskurer med ATRA og ATO. Det er kun anbefalt 1 MRD prøve som tas etter tredje konsolideringskur. |

## Behandling av pasienter med høyrisiko APL

For høyrisiko APL foreligger det så langt ingen studier som direkte sammenligner ATRA og ATO med kombinasjons av cytostatika. Apollo studien er en pågående randomisert studie der resultatene forventes først å foreligge etter 2022. Imidlertid viser flere observasjonelle studier at ATRA og ATO gir like god overlevelse som ATRA og høydose kjemoterapi. ELN sidestiller nå disse to behandlingsformene (ref). Grunnet toksisitet assosiert med ATRA og cytostatika anbefales nå ATRA og ATO med tillegg av 4 dose antracyclin

ATRA, ATO og idarubicin. Dette regimet stammer fra en enarmet australsk studie (79). Resultatene i denne studien er gode og sammenlignbare med kjemoterapi kombinert med ATRA/kjemoterapi. Behandlingen består av en induksjonskur, 2 påfølgende konsolideringskurer og en avsluttende vedlikeholdsbehandling.

Tabell 4.12 Behandling av høyrisiko APL basert på ATRA, ATO og idarubicin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Induksjonskur | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–36 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO | 0,15 mg/kg | Dag 9–36 |
| Idarubicin; i alt 4 dagsdoser dosert etter alder | |  |  | | --- | --- | | Alder | Dose | | <60 år | 12 mg/m2/dag | | 61–70 år | 9 mg/m2/dag | | >70 år | 6 mg/m2/dag | | Dag 2, dag 4, dag 6, dag 8 |
| Konsolideringskur 1 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–28 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO | 0,15 mg/kg/dag | Dag 1–28 |
| Konsolideringskur 2 | | |
| Medikament | Dosering | Dag |
| Peroralt |  |  |
| ATRA | 45 mg/m2/dag fordelt på to doser daglig | Dag 1–7, 15–21 og 29–35 |
| Intravenøst |  |  |
| ATO | 0,15 mg/kg/dag | Dag 1–5, 8–12, 15–19, 22–26 og 29–33. |

Vedlikeholdsbehandling som skissert over (tabell 4.10).

ATRA, ATO og Gemtuzumab-ozogamicin. For pasienter med absolutt kontraindikasjon mot antracycliner kan man vurdere behandling med ATRA, ATO og gemtuzumab-ozogamicin etter AML-17 protokollen (80). Behandlingen er da lik som skissert for lavrisiko APL, men kun med tillegg av en infusjon av gemtuzumab-ozogamicin 6 mg/kg i løpet av de første 4 dagene av induksjonskuren.

Det er ikke anbefalt at man behandler høyrisiko APL etter behandling med ATRA og ATO som skissert for lavrisiko APL grunnet økt risiko for både differensieringssyndrom og hyperleukocytose. Det anbefales profylaktisk behandling med steroider som angitt over.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Behandling av pasienter med høyrisiko APL:   * Pasienter med høyrisiko sykdom anbefales ATRA/ATO med tillegg av 4 doser idarubicin. Hos pasienter med kontraindikasjon mot antracyclin gis en dose gemtuzumab ozogamicin. * Pasienter med høyrisiko sykdom skal følges hver 3. måned i 1 år etter avsluttet sykdom med MRD, så hver 6. måned i 2 år. MRD måles i benmarg. |

## Behandling av APL residiv

Pasienter som får påvist hematologisk eller molekylært residiv etter primærbehandlingen vil være aktuelle for re-induksjon. Pasienter under 70–75 år som på nytt blir MRD negative etter induksjon bør vurderes for autolog stamcelletransplantasjon mens pasienter som forblir MRD positive bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon (81-84). Som hovedregel bør alle pasienter med påvist residiv søkes til vurdering ved norsk gruppe for allogen stamcelletransplantasjon.

Valg av regime til reinduksjon er avhengig av hvilket regime de fikk som primærbehandling. Pasienter som fikk ATRA kombinert med cytostatika som første behandling bør få ATRA og ATO mens de som primært fikk behandling med ATRA og ATO bør få ATRA+kjemoterapi. Gemtuzumab i monoterapi gir en høy andel komplette remisjon ved APL. Pasienter som ikke er kandidat for ATRA/ATO eller ATRA+kjemoterapi-baserte regimer kan vurderes for gemtuzumab-basert behandling (85).

Pasienter som grunnet alder eller komorbiditet ikke er kandidat for allogen stamcelletransplantasjon vil også være kandidat for reinduksjon. Konsoliderende behandling må da diskuteres på individuell basis.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Behandling av APL tilbakefall:   * Pasienter under 70–75 år som etter primærbehandlingen opplever residiv (molekylærgenetisk eller morfologisk) bør få reinduksjon og påfølgende stamcelletransplantasjon. * Pasienter som etter induksjosnbehandlingen oppnår MRD negativ status er kandidat for autolog stamcelletransplantasjon, mens pasienter som er vedvarende MRD positive bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon så sant det ikke foreligger kontraindikasjon. |

## Komplikasjoner ved behandling med ATRA og ATO

Differensieringssyndrom (Retinoic acid syndrom, RAS). Differensieringssyndrom sees ved induksjonsbehandling med ATRA og ATO. Det er kjennetegnet med væskeretensjon, hypotensjon, nyresvikt, serositt (pleura og/eller perikardvæske), lungeinfiltrater og lungesvikt. Moderat til alvorlig differensieringssyndrom sees hos opp til 30 % av pasientene, og ubehandlet kan alvorlig differensiringssyndrom bli livstruende. Det eksisterer ingen aksepterte diagnostiske kriterier eller graderingssystem, og tilstander er ofte ikke mulig å skille fra sepsis. Følgende symptomer kan forkomme og noen angir at man skal mistenke tilstanden dersom man har minst tre av symptomene feber, vektøkning, lungeinfiltrater på rtg. thorax, pleura/perikardvæske, hypotensjon eller nyresvikt.

Ved mistanke om differensieringssyndrom (uansett alvorlighetsgrad) skal man starte behandling med Dexamethason 10 mg intravenøst morgen og kveld (86). Denne behandling kontinueres frem til symptomene er borte og pasienten har oppnådd komplett remisjon. Det er ikke nødvendig med profylakse ved påfølgende kurer.

Ved alvorlig differensieringssyndrom skal behandling med ATRA og ATO stanses inntil tilstanden bedres; behandling med ATRA og ATO kan da gjenopptas. Noen studier har benyttet profylaktisk behandling med steroider, men det er uenighet om dette er godt nok dokumenter til å innføres rutinemessig. Risiko for alvorlig differensieringssyndrom ser ut å være avhengig av leukocyttall ved diagnose og om det foreligger nyresvikt. Generelt anbefaler vi ikke profylaktisk behandling med steroider. Hos pasienter med høyrisiko APL (Lpk over 5–10 x 109/L) eller nyresvikt (kreatinin over 120 mmol/L) kan man imidlertid overveie profylaktisk behandling med dexamethason 10 mg intravenøst morgen og kveld (87;88).

Forlenget QT tid. Behandling med ATO kan gi forlenget QT tid og potensielt livstruende arytmier; QTc skal derfor monitoreres før hver infusjon. Hos pasienter med betydelig kardiogen komorbiditet bør man også overveie telemetri under behandling. Før infusjon av ATO skal nivå av kalium være over 4,0 mmol/L og magnesium over 0,7 mmol/L. Man bør unngå bruk av andre medikamenter som også kan forlenge QT tiden (for eksempel kinoloner eller visse antiemetika som ondansetron). Ved beregning av QTc skal man ikke benytte Bazzets formel. I den Italienske studien med ATRA og ATO ble følgene formel benyttet:

QTc=QT+0.154 x (1000 – RR)

ATO skal ikke startes hvis QTc er over 500 ms. Etter behandling med ATO kan QTc være forlenget i opptil en uke etter avsluttet infusjon.

Hyperleukocytose. Under behandling med ATRA og arsenikk er det ikke uvanlig at det tilkommer leukocytose. Fordi man er redd for at dette kan forverre koagulopatien eller utløse differensieringssyndrom er det anbefalt å starte med hydroxyurea etter følgende doseringstabell:

Lpk 10–50 x 109/L: 500 mg fire ganger daglig

Lpk over 50 x 109/L: 1000 mg fire ganger daglig

Alternativet er repeterte enkeltdoser cytarabin eller idarubicin. Ved APL er det ikke anbefalt å utføre leukaferese fordi det kan forverre koagulopatien.

Hepatotoksisitet. Stigning av ALAT, bilirubin og/eller ALP til mer enn 5 ganger øvre referanseområde observeres hyppig under induksjonsbehandling med ATO. Hepatotoksisitet er sjelden under konsolideringsbehandlingen. ATRA og ATO kan kontinueres frem til ALAT, bilirubin eller ALP stiger over 5 ganger øvre normalgrense. Når disse verdiene faller under 4 ganger øvre normalgrense kan man starte igjen med ATRA og ATO i halv dosering. Hvis man etter 4 dager (to doser ATO) ikke observerer ny stigning av leverprøvene, kan man igjen øke til full dose ATRA/ ATO.

Pseudotumor cerebri. Pseudotumor cerebri er en kjent bivirkning av ATRA. Tilstanden er karakterisert ved kvalme, svimmelhet, hodepine, synstap og funn av papilleødem og forhøyet intraspinalt trykk uten at man kan påvise annen åpenbar intracerebral årsak. Spinalpunksjon/intraspinal trykkmåling vil som regel være kontraindisert på grunn av økt blødningsrisiko. Diagnosen stilles klinisk etter at man har utelukket andre årsaker. Ved sterk mistanke om pseudotumor cerebri skal behandling med ATRA stoppes frem til symptomene har gått tilbake. Når dette har skjedd kan ATRA startes i halv dose, etter ytterligere en uke bør man forsøke å trappe opp til full dose.

|  |
| --- |
| Anbefalinger  Generelle behandlingsretningslinjer ved APL:   * Hos pasienter med nydiagnostisert APL skal man gi tranfusjoner av trombocytt- og fibrinogen konsentrat for å holde trombocytter over 30–50x109/l og fibrinogen over 1,5 g/l fram til koagulopatien ikke lengre er tilstede. * Pasienter som etter oppstart av ATRA og eller arsenikk-trioksid (ATO) utvikler tegn på differesieringssyndrom skal umiddelbart starte behandling med intravenøs dexamethason 10 mg morgen og kveld. * Vi anbefaler generelt ikke profylaktisk behandling med dexamethason, men det kan overveises hos pasienter med nyresvikt og/ eller leukocytter over 10 x 109/l. |

Vedlegg 1. HCT-comorbidity index (39)

Kriteriene som skal vektlegges er gitt i tabellen nedenfor; de enkelte tilstander som skal vurderes er definert og vektleggingen av den enkelte faktor er også angitt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HCT-KOMORBIDITETSINDEKS (HCT-CI): POENGBEREGNING | | |
| Komorbiditet | Definisjon | Poeng |
| Hjerterytmeforstyrrelse | Atrieflimmer eller flutter  SIC sinus syndromer  Ventrikulær arytmi | 1 |
| Annen hjertesykdom | Koronarsykdom med stenose i en eller flere arterier som krever behandling i form av medikamentell terapi, stenting eller bypass.  Hjertesvikt, hjerteinfarkt  Ejeksjonsfraksjon ≤0.50 | 1 |
| Cerebrovaskulær sykdom | Kjent TIA  Gjennomgått apopleksi | 1 |
| Inflammatorisk tarmsykdom | Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt | 1 |
| Leveraffeksjon, mild | Kronisk hepatitt  Bilirubinstigning inntil 1.5 ganger øvre normalgrense  ASAT/ALAT forhøyet inntil 2.5 ganger øvre normalgrense | 1 |
| Diabetes | Sykdom behandlet med insulin eller perorale antidiabetika (sykdom behandlet med diett alene skal ikke vektlegges) | 1 |
| Overvekt | Voksne pasienter med BMI >35 | 1 |
| Infeksjon | Dokumentert infeksjon eller feber av ukjent årsak som vil kreve terapi før, under eller etter start av kondisjonering | 1 |
| Psykiatrisk sykdom | Angst eller depresjon som krever psykiatrisk vurdering eller terapi på transplantasjons-tidspunktet | 1 |
| Revmatologisk sykdom | SLE, rheumatoid artritt, polymyositt, MCTD, polymyalgia rheumatica | 2 |
| Ulcus-sykdom | Behandlingstrengende sykdom | 2 |
| Nyresvikt | Kreatinin > 170 μmol/L, dialysekrevende nyresvikt eller før nyretransplantasjon. | 2 |
| Moderat lunge-funksjonsnedsettelse | CO-diffusjonskapasitet eller FEV1 redusert til 66–80 %, dyspne ved lett aktivitet | 2 |
| Hjerteklaffsykdom | Alle typer klaffefeil bortsett fra asymptomatisk mitralprolaps | 3 |
| Tidligere solid tumor | Tidligere behandlet, unntatt hudkreft som ikke er melanom | 3 |
| Alvorlig lunge-funksjonsnedsettelse | CO-diffusjonskapasitet eller FEV1 redusert til ≤65 %, dyspne i hvile, oksygen-krevende lungesykdom | 3 |
| Leversykdom, moderat og alvorlig | Levercirrhose  Bilirubinstigning >1,5 ganger øvre normalgrense  ASAT/ALAT forhøyet >2,5 ganger øvre normalgrense | 3 |

Bruk av HCTI-CI i forbindelse med allotransplantasjon

Man legger sammen pasientenes samlede poengsum. Undersøkelser i samlemateriale som inkluderer pasienter med ulike diagnoser, tyder på at den transplantasjons-relaterte mortaliteten begynner å øke spesielt når pasientene får en score på 3 eller høyere. Tabellen nedenfor angir funn i et materiale av AML pasienter transplantert i første komplette remisjon hovedsakelig med familiegiver (medianalder omlag 40 år):

|  |  |
| --- | --- |
| HCTI-CI: Mortalitet uten relasjon til tilbakefall av grunnsykdom | |
| Poeng | Transplantasjonsrelatert mortalitet etter 2 år |
| 0 | Omlag 10 % |
| 1–2 | Omlag 20 % |
| ≥3 | 35–40 % |

Dette er altså data for hvordan faktorer relatert til den generelle helsetilstanden vil påvirke risikoen for transplantasjonsretalert mortalitet. Tallene i tabellen ovenfor er relevante for en gruppe pasienter med relativt lav risiko for transplantasjonsrelatert død (relativt unge AML pasienter i første remisjon transplantert med familiegiver). I tillegg til dette vektlegges risikofaktorer assosiert med transplantasjonen som vurderes ut fra den såkalte EBMT-score der vektlegging av alder antyder overlapping mellom disse vurderingene (Vedlegg 2). Forskjeller i risiko for transplantasjonsrelatert mortalitet som har sammenheng med den hematologiske grunnsykdommen er bare delvis definert inn i EBMT-score.

Bruk av HCTI-CI hos pasienter som får intensiv induksjonsbehandling

Tallene bygger på en undersøkelse av 177 pasienter over 60 år som ble gitt intensiv induksjonsbehandling; om lag halvparten av pasientene hadde en score tilsvarende ≥3. Tidlig død ble definert som død innen 4 uker etter start av kjemoterapi (89).

|  |  |
| --- | --- |
| HCTI-CI: Tidlig død ved induksjonsbehandling av nydiagnostisert AML | |
| Poeng | Forekomst av tidlig død |
| 0 | 3 % |
| 1–2 | 11 % |
| ≥3 | 29 % |

Vedlegg 2. EBMT score (40)

Denne risikovurderingen supplerer HCT-CI klassifiseringen ved å vektlegge transplantasjons-assosierte faktorer Risikoen assosiert med EBMT-score representerer derfor delvis/hovedsakelig en tilleggsrisiko i forhold til HCT-CI vurderingen. Tabellene nedenfor viser (i) hvilke faktorer og hvordan de vektlegges, (ii) definisjon av sykdomsstadium for de vanligste sykdommene, og (iii) hvordan poengene gjenspeiler mortalitetsrisiko.

|  |  |
| --- | --- |
| EBMT SCORE | |
| Risikoparameter | Poeng |
| Pasientens alder  <20 år  20–40 år  >40 år | 0  1  2 |
| Donortype  HLA-identisk søskengiver  Annen donor | 0  1 |
| Kjønnskombinasjon pasient-giver  Kvinnelig giver til mannlig pasient  Annen | 1  0 |
| Tid fra diagnose til transplantasjon  <12 mnd  >12 mnd | 0  1 |
| Sykdomsstadium  Tidlig  Intermediær  Sein | 0  1  2 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| DEFINISJON AV SYKDOMSTADIUM I EBMT SCORE | | | |
| Sykdom | Tidlig | Intermediær | Sein |
| Akutt leukemi | Første komplette remisjon | Andre komplette remisjon | Alle andre stadier |
| Myelodysplastisk syndrom | Ubehandlet eller i første komplette remisjon | Andre remisjon eller partiell remisjon | Alle andre stadier |
| KML | Første kroniske fase | Alle stadier unntatt første kroniske fase og blastkrise | Blastkrise |
| Non-Hodgkins lymfom og myelomatose | Ubehandlet eller første komplette remisjon | Andre komplette remisjon, partiell remisjon, stabil sykdom | Alle andre stadier |

Basert på klassifiseringen er det mulig å oppnå maksimalt 7 poeng for høyrisiko-pasienter. Ut fra totaldata kan man anslå at transplantasjonsrelatert mortalitet basert på denne klassifiseringen blir:

|  |  |
| --- | --- |
| EBMT RISIKO | |
| Poeng | Forventet mortalitet (%) |
| 0 | 12 |
| 1 | 16 |
| 2 | 26 |
| 3 | 30 |
| 4 | 37 |
| 5 | 41 |
| 6, 7 | 45 |

Vedlegg 3. RIC-score (90)

Dette systemet inkluderer parametre både fra HCTI-CI og EBMT score og med en differensiert vektlegging av parametrene. Systemet bygger på en undersøkelse av AML pasienter transplantert med redusert kondisjonering i første remisjon, medianalder 58 år (variasjonsbredde 20–76 år).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Definisjon | Poeng |
| Infeksjon | Krever kontinuering av antibiotika etter transplantasjonen | 1 |
| Lungesykdom | DLco og/eller FEV1≤65 % eller dyspne i hvile eller behov for oksygen | 1 |
| Ubeslektet giver | Matched unrelated donor | 1 |
| Donor CMV | Donor CMV IgG serologi positiv | 1 |
| Leversykdom | Cirrhose, bilirubin >1.5 ganger øvre normalgrense, ASAT/ALAT >2.5 ganger øvre normalgrense | 1 |
| Tid til transplantasjon | Tid fra diagnose til transplantasjon ≥6 måneder | 1 |
| Ulcussykdom | Behandlingskrevende | 2 |
| Inflammatorisk tarmsykdom | Chrons sykdom eller ulcerøs kolitt | 2 |
| Hjerteklaffsykdom | Alle klaffesykdommer unntatt mitralprolaps | 2 |
| Psykiatrisk sykdom | Depresjon eller angst som krever psykiatrisk konsultasjon eller behandling | 2 |
| Alder | ≥60 år | 2 |
| Arytmi | Atrieflimmer eller flutter, syk sinusknute-syndrom, ventrikkelarytmi | 2 |
| Pasient CMV | Pasient CMV IgG serologi positiv | 2 |
| Overvekt | Pasient med body mass index >35 kg/m2 | 2 |
| Rheumatisk sykdom | SLE, rheumatoid artrit, polymyosit, MCTD, polymyalgia rheumatica | 2 |
| Nyresykdom | S-kreatinin> 177 μmol/L, dialyse eller tidligere nyretransplantasjon | 2 |

For å estimere risiko for transplantasjonsrelatert mortalitet kan følgende tabell benyttes:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Poeng | Transplantasjonsrelatert mortalitet | Totaloverlevelse |
| 0–3 | 8 % | 69 % |
| 4–6 | 17 % | 60 % |
| ≥7 | 38 % | 43 % |

Vedlegg 4. Estimering av tidlig mortalitet hos pasienter over 70 år som får intensiv induksjonsbehandling for AML (91)

Man undersøkte 446 pasienter med alder over 70 år som ble behandlet med intensiv cytarabin-basert kjemoterapi. Tidlig induksjons-relatert mortalitet ble definert som død innen 8 uker etter start av kjemoterapi. I multivariat-analyse identifiserte man 4 risikofaktorer:

* Alder over 80 år
* Kompleks karyotype (≥3 avvik)
* Redusert performance status (2–4 ECOG score)
* Nyresvikt (S-kreatinin 115 μmol/l)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Antall risikofaktorer | % pasienter i denne gruppen | % pasienter tidlig død |
| 0 | 28 % | 16 % |
| 1 | 40 % | 31 % |
| 2 | 23 % | 55 % |
| ≥3 | 9 % | 71 % |

# Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom hos voksne

Referanser

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer: nasjonale faglige retningslinjer. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2747. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>

2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. 3. utg utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. IS-2586. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>

3. Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen:nasjonal faglig retningslinje. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2800. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/palliasjon>

4. Seneffekter etter kreftbehandling: faglige råd. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. IS-2551. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf/_/attachment/inline/d773fe85-b9d7-4ad9-bc25-43268a6b6be1:391236444bada745bb3d8c6ad1a12a6a9e81c33a/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf>

5. 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.

6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4 utg. Lyon: IARC; 2008.

7. Haferlach C, Rieder H, Lillington DM, Dastugue N, Hagemeijer A, Harbott J, et al. Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. Genes Chromosomes Cancer 2007;46(5):494-9.

8. Hastings R, Howell R, Betts D, Porter S, Haferlach C, Dastugue N, et al. Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics: a common European framework for quality assessment for banded chromosome studies and molecular cytogenetic investigations of acquired abnormalities. Neuilly, France: European cytogeneticist association; 2013. European cytogeneticist association newsletter No. 31 January 2013. Tilgjengelig fra: <http://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/NL31_Acquired_Guidelines.pdf>

9. Lippert E, Girodon F, Hammond E, Jelinek J, Reading NS, Fehse B, et al. Concordance of assays designed for the quantification of JAK2V617F: a multicenter study. Haematologica 2009;94(1):38-45.

10. Wang YL, Vandris K, Jones A, Cross NC, Christos P, Adriano F, et al. JAK2 Mutations are present in all cases of polycythemia vera. Leukemia 2008;22(6):1289.

11. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, red. ISCN 2016: an International System for Human Cytogenomic Nomenclature Basel: Krager; 2016.

12. Heim S, Mitelman F, red. Cancer cytogenetics. 4. utg. Hoboken, N.J: Wiley-Blackwell; 2015.

13. Bustin SA, Beaulieu JF, Huggett J, Jaggi R, Kibenge FS, Olsvik PA, et al. MIQE precis: Practical implementation of minimum standard guidelines for fluorescence-based quantitative real-time PCR experiments. BMC Mol Biol 2010;11:74.

14. 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.

15. Davis BH, Holden JT, Bene MC, Borowitz MJ, Braylan RC, Cornfield D, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the flow cytometric immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia: medical indications. Cytometry B Clin Cytom 2007;72 Suppl 1:S5-13.

16. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. Leukemia 2015;29(5):999-1003.

17. 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.

18. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2016;374(23):2209-21.

19. Charles NJ, Boyer DF. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. Arch Pathol Lab Med 2017;141(11):1462-8.

20. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood 2015;125(16):2477-85.

21. Wolach O, Stone RM. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. Curr Opin Hematol 2017;24(2):139-45.

22. Pomerantz A, Rodriguez-Rodriguez S, Demichelis-Gomez R, Barrera-Lumbreras G, Barrales-Benitez O, Lopez-Karpovitch X, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: suboptimal treatment when the 2008/2016 WHO classification is used. Blood Res 2016;51(4):233-41.

23. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhauser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. Nat Rev Clin Oncol 2012;9(10):579-90.

24. 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. Ann Oncol 2016;27(Supplement 5):v119-v33.

25. Luskin MR, Lee JW, Fernandez HF, Abdel-Wahab O, Bennett JM, Ketterling RP, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. Blood 2016;127(12):1551-8.

26. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van PW, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361(13):1235-48.

27. 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.

28. Vaezi M, Bahar B, Mousavi A, Yaghmai M, Kasaeian A, Souri M, et al. Comparison of 60 and 80 mg/m(2) of daunorubicin in induction therapy of acute myeloid leukaemia. Hematol Oncol 2017;35(1):101-5.

29. Lee JH, Kim H, Joo YD, Lee WS, Bae SH, Zang DY, et al. Prospective Randomized Comparison of Idarubicin and High-Dose Daunorubicin in Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2017;35(24):2754-63.

30. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28(5):808-14.

31. Bertoli S, Bérard E, Huguet F, Huynh A, Tavitian S, Vergez F, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. Blood 2013;121(14):2618-26.

32. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. Blood 2009;113(1):28-36.

33. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017;377(5):454-64.

34. 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. Lancet Oncol 2014;15(9):986-96.

35. Vellenga E, van PW, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Blood 2011;118(23):6037-42.

36. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;331(14):896-903.

37. Tangen JM, Fløisand Y, Foss-Abrahamsen J, Haukås E, Næss IA, Skjelbakken T. Overlevelse hos voksne med akutt myelogen leukemi. Tidsskr Nor Legeforen 2008;128(10):1164-7.

38. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood 2007;109(12):5129-35.

39. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005;106(8):2912-9.

40. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. Cancer 2009;115(20):4715-26.

41. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood 2017;129(1):30-7.

42. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(8):1343-59.

43. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. N Engl J Med 2016;374(5):422-33.

44. 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. J Clin Oncol 2017;35(2):185-93.

45. 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. J Clin Oncol 2013;31(31):3889-97.

46. Paydas S. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy. Crit Rev Oncol Hematol 2016;104:52-64.

47. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. Womens Health (Lond) 2014;10(3):255-66.

48. 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.

49. Solh M, Solomon S, Morris L, Holland K, Bashey A. Extramedullary acute myelogenous leukemia. Blood Rev 2016;30(5):333-9.

50. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115(3):453-74.

51. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood 2015;125(21):3246-52.

52. Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, Michallet M, Fenaux P, Cordonnier C, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. J Clin Oncol 1995;13(1):11-8.

53. de la Rubia J, Regadera AI, Martin G, Cervera J, Sanz GF, Martinez JA, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. Leuk Res 2002;26(8):725-30.

54. Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. J Clin Med 2015;4(4):665-95.

55. Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. Blood 2015;126(3):319-27.

56. Wahlin A, Brinch L, Hornsten P, Evensen SA, Oberg G, Simonsson B, et al. Outcome of a multicenter treatment program including autologous or allogeneic bone marrow transplantation for de novo acute myeloid leukemia. Eur J Haematol 1997;58(4):233-40.

57. Mohty M, Malard F, Blaise D, Milpied N, Socié G, Huynh A, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. Haematologica 2017;102(1):184-91.

58. 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 Transplant 2008;41(8):721-7.

59. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood 2006;108(3):1092-9.

60. 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. J Clin Oncol 2005;23(9):1969-78.

61. Reikvam H, Kittang AO, Melve G, Mosevoll KA, Bentsen PT, Ersvær E, et al. Targeted anti-leukemic therapy as disease-stabilizing treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation: Will it be possible to combine these strategies with retransplantation or donor lymphocyte infusions? Curr Cancer Drug Targets 2013;13(1):30-47.

62. 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. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(4):653-60.

63. Craddock C, Labopin M, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Haematologica 2016;101(7):879-83.

64. Safety Study of 5-Azacitidine and Standard Donor Lymphocyte Infusion (DLI) to Treat Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS) Relapsing After Allogeneic Stem Cell Transplantation [pågående studie]. 2011. NCT00795548. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795548>

65. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer 2007;109(6):1114-24.

66. 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.

67. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10(3):223-32.

68. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-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. J Clin Oncol 2010;28(4):562-9.

69. 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. J Clin Oncol 2012;30(21):2670-7.

70. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2016;375(21):2023-36.

71. Duong VH, Bhatnagar B, Zandberg DP, Vannorsdall EJ, Tidwell ML, Chen Q, et al. Lack of objective response of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia to decitabine after failure of azacitidine. Leuk Lymphoma 2015;56(6):1718-22.

72. Fredly H, Ersvær E, Kittang AO, Tsykunova G, Gjertsen BT, Bruserud O. The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia. Clin Epigenetics 2013;5(1):13.

73. Fredly H, Gjertsen BT, Bruserud O. Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: the effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other antileukemic agents. Clin Epigenetics 2013;5(1):12.

74. 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. Lancet Oncol 2015;16(13):1295-305.

75. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369(2):111-21.

76. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood 2010;115(25):5137-46.

77. Adès L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. J Clin Oncol 2006;24(36):5703-10.

78. Martínez-Cuadron D, Montesinos P, Vellenga E, Bernal T, Salamero O, Holowiecka A, et al. Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy. Leukemia 2018;32(1):21-9.

79. 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.

80. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 2009;27(4):504-10.

81. Meloni G, Diverio D, Vignetti M, Avvisati G, Capria S, Petti MC, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. Blood 1997;90(3):1321-5.

82. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, Dombret H, Thomas X, Sanz M, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. J Clin Oncol 2005;23(1):120-6.

83. Sanz MA, Labopin M, Gorin NC, de la Rubia J, Arcese W, Meloni G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2007;39(8):461-9.

84. Sainty D, Liso V, Cantu-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. Blood 2000;96(4):1287-96.

85. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, Noguera NI, Diverio D, Finolezzi E, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. Blood 2004;104(7):1995-9.

86. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. Blood 2000;95(1):90-5.

87. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, Raffoux E, Guerci A, Thomas X, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. J Clin Oncol 2009;27(16):2668-76.

88. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood 2014;123(18):2777-82.

89. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2007;136(4):624-7.

90. Versluis J, Labopin M, Niederwieser D, Socie G, Schlenk RF, Milpied N, et al. Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. Leukemia 2015;29(1):51-7.

91. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. Blood 2010;116(22):4422-9.

92. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2017.

93. Jæger PH, Quist-Paulsen P. Behandlingsresultater for voksne med akutt lymfoblastisk leuekmi i Norge 2008-2015 [hovedoppgave]. [s.l.]: [s.n.]; 2017.

94. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. Leukemia 2017;31(1):58-64.

95. Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KW, Schimmer AD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. Br J Haematol 2013;163(4):458-64.

96. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. Blood 2013;122(8):1366-75.

97. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;125(24):3711-9.

98. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2016;128(4):504-7.

99. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood 2014;124(26):3870-9.

100. Maude SL. Tisagenlecleucel in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 2018;16(10):664-6.

101. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018;131(14):1522-31.

102. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gokbuget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol 2017;35(16):1795-802.

103. Bersvendsen H, Kolstad A, Blystad AK, Aurlien E, Fossa A, Kvaloy SO, et al. Multimodal treatment with ALL-like chemotherapy, Auto-SCT and radiotherapy for lymphoblastic lymphoma. Acta Oncol 2014;53(5):680-7.

104. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2017;113:304-17.

105. Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15(8):809-18.

106. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, Ciceri F, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Cancer 2016;122(19):2941-51.

107. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2008;112(4):1005-12.

108. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2016;375(11):1044-53.

109. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.

110. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27(35):6041-51.

111. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122(6):872-84.

112. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord GE, Wisløff F. Blodsykdommer. 5 utg. Oslo: Universitetsforlaget; 1999.

113. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009;23(6):1054-61.

114. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;108(1):28-37.

115. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: An analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood 2010;116(19):3758-65.

116. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. Blood 2011;118(26):6760-8.

117. Mahon F-X, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010;11(11):1029-35.

118. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J Clin Oncol 2008;26(20):3358-63.

119. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 2012;119(5):1123-9.

120. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012;26(10):2197-203.

121. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol 2018;36(3):231-7.

122. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol 2010;28(14):2381-8.

123. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol 2007;8(11):1018-29.

124. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011;118(5):1208-15.

125. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2012;367(22):2075-88.

126. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, Garcia-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia 2016;30(8):1648-71.

127. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol 2012;30(28):3486-92.

128. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2010;95(2):224-31.

129. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014;6(1):e2014028.

130. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115(10):1880-5.

131. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16(15):1547-55.

132. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. Cancer 2016;122(23):3650-6.

133. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of treatment in chronic myeloid leukaemia - The EURO-SKI trial. Lancet Oncol Under publisering 2019.

134. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol 2014;32(5):424-30.

135. Ly B, Hammerstrøm J, Bergheim J, Dahl IM, Grøttum KA, Lødemel B. En populasjonsbasert undersøkelse av symptomer, funn, komplikasjoner og behandlingsvalg. Tidsskr Nor Legeforen 1998;118(2):228-32.

136. Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2009;360(7):659-67.

137. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008;359(6):575-83.

138. Tjønnfjord GE, Jønsson V, Ly BE, Johannesen TB. Familiær forekomst av kronsik lymfatisk leukemi i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2012;132(18):2060-3.

139. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87(12):4990-7.

140. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111(12):5446-56.

141. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48(1):198-206.

142. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46(2):219-34.

143. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Harris NL. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC; 2001. s. 195-6.

144. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007;109(11):4679-85.

145. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. Blood 2008;111(4):1820-6.

146. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343(26):1910-6.

147. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94(6):1840-7.

148. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94(6):1848-54.

149. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Thorn I, Söderberg O, Hultdin M, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99(6):2262-4.

150. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2003;348(18):1764-75.

151. Pepper C, Majid A, Lin TT, Hewamana S, Pratt G, Walewska R, et al. Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukaemia patients. Br J Haematol 2012;156(4):499-507.

152. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst 1999;91(10):861-8.

153. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, Elter T, Wendtner CM, Goede V, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. Blood 2011;117(6):1817-21.

154. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376(9747):1164-74.

155. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25(35):5616-23.

156. Pettitt R, Matutes E, Dearden C, Oscier D, Carruthers S, Dodd J, et al. Results of the phase II NCRI CLL206 trial of alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone for high-risk (17P-) CLL. Haematologica 2009;94(Suppl 2):138-9.

157. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369(1):32-42.

158. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370(11):997-1007.

159. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009;114(16):3382-91.

160. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares R, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9583):230-9.

161. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27(26):4378-84.

162. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370(12):1101-10.

163. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28(10):1756-65.

164. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28(10):1749-55.

165. Österborg A, Foa R, Bezares RF, Dearden C, Dyer MJS, Geisler C, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2009;23(11):1980-8.

166. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Bottcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: Long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood 2010;116(14):2438-47.

167. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus. Leukemia 2007;21(1):12-7.

168. Guiney MJ, Liew KH, Quong GG, Cooper IA. A study of splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16(1):225-9.

169. Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S, Cosset J-M, Ganem G, Carde P, et al. A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: Analysis of predictive parameters of response to treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(1):148-55.

170. Cusack J, Seymour JF, Lerner S, Keating MJ, Pollock RE. Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. J Am Coll Surg 1997;185(3):237-43.

171. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1997;15(1):52-60.

172. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch SC, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A comparison of two dose regimes. Br J Haematol 1994;88(1):209-12.

173. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. Blood 1989;73(2):366-8.

174. Jurlander J, Hartmann GC, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. Eur J Haematol 1994;53(2):114-8.

175. Gribabis DA, Panayiotidis P, Boussiotis VA, Hannoun C, Pangalis GA. Influenza virus vaccine in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. Acta Haematol 1994;91(3):115-8.

176. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2003;44(4):649-52.

177. Hamblin TJ. Autoimmune Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Oncol 2006;33(2):230-9.

178. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 1995;91(2):341-4.

179. Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1998;16(5):1885-9.

180. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99(3):1092-4.

181. Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2002;16(10):2092-5.

182. Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100(6):2260-2.

183. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, Richter M, Krugmann J, Burek C, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. Am J Surg Pathol 2007;31(10):1605-14.

184. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood 2011;117(12):3391-401.

185. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4. utg. Lyon: IARC; 2008.

186. Leblond V, Treon SP, Dimopoulos MA, red. Waldenström's Macroglobulinemia. Heidelberg: Springer International Publishing; 2016.

187. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol 2003;30(2):110-5.

188. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012;367(9):826-33.

189. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. Br J Haematol 2017;176(5):728-42.

190. Stone MJ. Pathogenesis and morbidity of autoantibody syndromes in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11(1):157-9.

191. Randen U, Troen G, Tierens A, Steen C, Warsame A, Beiske K, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014;99(3):497-504.

192. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, Varettoni M, Buske C, Eyre TA, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. Blood 2019;133(4):299-305.

193. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, Fornecker LM, Poulain S, Snijders TJ, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica 2017;102(1):43-51.

194. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood 2018;132(14):1478-85.

195. Abeykoon JP, Paludo J, King RL, Ansell SM, Gertz MA, LaPlant BR, et al. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol 2018;93(2):187-94.

196. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2015;373(6):584-6.

197. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Blood 2016;128(10):1321-8.

198. Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. Haematologica 2013;98(12):e155-7.

199. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. J Clin Oncol 2013;31(3):301-7.

200. Castillo JJ, Treon SP. Toward personalized treatment in Waldenstrom macroglobulinemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017(1):365-70.

201. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381(9873):1203-10.

202. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2013;122(19):3276-82.

203. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016;31(3):149-62.

204. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2015;372(15):1430-40.

205. Ghanima W, Heldal D, Tjønnfjord GE. Hårcelleleukemi behandlet med cladribin. Tidsskr Nor Legeforen 2002;122(11):1094-7.

206. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, Hedenus M, Malm C, Wallman K, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. J Clin Oncol 1995;13(4):989-95.

207. Sarvaria A, Topp Z, Saven A. Current Therapy and New Directions in the Treatment of Hairy Cell Leukemia: A Review. JAMA Oncol 2016;2(1):123-9.

208. Else M, Dearden CE, Matutes E, Forconi F, Lauria F, Ahmad H, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:75-8.

209. Osuji N, Matutes E, Tjonnfjord G, Grech H, Del Giudice I, Wotherspoon A, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. Cancer 2006;107(3):570-8.

210. Moignet A, Hasanali Z, Zambello R, Pavan L, Bareau B, Tournilhac O, et al. Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. Leukemia 2014;28(5):1134-6.

211. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538-48.

212. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol 2004;124(6):717-26.

213. Ravi P, Kumar SK, Roeker L, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. Blood Cancer J 2018;8(12):116.

214. Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. Eur J Radiol 2014;83(7):1222-30.

215. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol 2017;35(29):3279-89.

216. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(1):57-73.

217. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 2020.

218. Cavo M, et al. Upublisert.

219. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10068):519-27.

220. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518-28.

221. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906-17.

222. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359(9):906-17.

223. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17(8):e328-e46.

224. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(8):874-85.

225. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2018;36(8):728-34.

226. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer 2018;124(20):4032-43.

227. Dimopoulos MA, Kastritis E. Denosumab for myeloma bone disease: ready for prime time? Lancet Oncol 2018;19(3):277-8.

228. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2017;130(8):974-81.

229. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, Tiab M, Anglaret B, Benboubker L, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. Haematologica 2015;100(2):e56-9.

230. Beck J, Schwarzer A, Glaser D, Mugge LO, Uhlig J, Heyn S, et al. Lenalidomide in combination with bendamustine and prednisolone in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase 2 clinical trial (OSHO-#077). J Cancer Res Clin Oncol 2017;143(12):2545-53.

231. Sivaraj D, Green MM, Kang Y, Long GD, Rizzieri DA, Li Z, et al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood Cancer J 2018;8(8):71.

232. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood 2017;130(22):2401-9.

233. de Waal EG, de Munck L, Hoogendoorn M, Woolthuis G, van der Velden A, Tromp Y, et al. Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients. Br J Haematol 2015;171(5):720-5.

234. Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, Bos GMJ, Broijl A, Klein SK, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. Blood 2016;128(19):2297-306.

235. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood 2016;127(21):2561-8.

236. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. Blood 2014;124(1):63-9.

237. Kaufman JL, Mina R, Jakubowiak AJ, Zimmerman TL, Wolf JJ, Lewis C, et al. Combining carfilzomib and panobinostat to treat relapsed/refractory multiple myeloma: results of a Multiple Myeloma Research Consortium Phase I Study. Blood Cancer J 2019;9(1):3.

238. Chari A, Cho HJ, Dhadwal A, Morgan G, La L, Zarychta K, et al. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma. Blood Adv 2017;1(19):1575-83.

239. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. Kidney Dis (Basel) 2016;2(1):10-9.

240. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992;79(7):1817-22.

241. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. J Clin Oncol 2013;31(34):4319-24.

242. Pardanani A, Witzig TE, Schroeder G, McElroy EA, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2003;101(3):827-30.

243. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Lacy MQ, Hayman S, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. Am J Hematol 2010;85(10):757-9.

244. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, Sloan JM, Berk JL, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood 2015;126(20):2345-7.

245. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood 2012;119(19):4387-90.

246. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood 2012;119(19):4391-4.

247. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, Kumar SK, Buadi FK, Hayman SR, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. Bone Marrow Transplant 2013;48(10):1302-7.

248. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kourelis TV, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. Am J Hematol 2016;91(10):984-8.

249. Huang X, Wang Q, Chen W, Zeng C, Chen Z, Gong D, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. BMC medicine 2014;12:2.

250. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood 2011;118(16):4346-52.

251. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood 2002;99(12):4276-82.

252. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, Maurer M, Liu J, Flombaum C, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. Leukemia 2013;27(4):823-8.

253. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. Blood Cancer J 2017;7(3):e546.

254. D'Souza A. Doxycycline to Upgrade Organ Response in Light Chain (AL) Amyloidosis Trial (DUAL) [pågående studie]. 2020. NCT02207556. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207556>

255. Berk JL. Safety and Effect of Doxycycline in Patients With Amyloidosis [pågående studie]. 2017. NCT01677286. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677286>

256. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood 2017;130(7):900-2.

257. Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. Blood 2016;128(15):1987-9.

258. Sanchorawala V, Shelton AC, Lo S, Varga C, Sloan JM, Seldin DC. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. Blood 2016;128(8):1059-62.

259. Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. Blood 2017;129(15):2120-3.

260. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Pamboukas C, Boletis I, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. Blood 2012;119(23):5384-90.

261. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, Roy V, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. Blood 2012;119(21):4860-7.

262. Sanchorawala V, Patel JM, Sloan JM, Shelton AC, Zeldis JB, Seldin DC. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. Haematologica 2013;98(5):789-92.

263. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Electrophysiol 2013;24(7):793-8.

264. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation 2007;116(21):2420-6.

265. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. Circulation 2009;119(18):2490-7.

266. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation 1981;63(6):1285-8.

267. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation 2005;112(13):2047-60.

268. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 2005;79(4):319-28.

269. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchorawala V, Landau H, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012;26(11):2317-25.

270. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-65.

271. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2014;28(2):241-7.

272. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013;122(22):3616-27; quiz 99.

273. Nordic MDS Group. Nordic guidelines: germline predisposition to myeloid neoplasms: recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up. Stockholm: NMDS; 2019. Tilgjengelig fra: <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>

274. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. rev. 4. utg. Lyon: IARC; 2017.

275. 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.

276. Duetz C, Westers TM, van de Loosdrecht AA. Clinical Implication of Multi-Parameter Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes. Pathobiology 2019;86(1):14-23.

277. Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, Balleisen JS, Bettelheim P, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. Leukemia 2012;26(7):1730-41.

278. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, Burbury K, Cremers E, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. Leukemia 2014;28(9):1793-8.

279. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89(6):2079-88.

280. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012;30(8):820-9.

281. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(13):1753-62.

282. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med 2017;376(6):536-47.

283. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108(2):419-25.

284. Nilsson-Ehle H, Birgegard G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H, et al. Quality of life, physical function and MRI T2\* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of >/=120 g/L with darbepoetin alfa +/- filgrastim or erythrocyte transfusions. Eur J Haematol 2011;87(3):244-52.

285. Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, Park S, de Swart L, Fenaux P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. J Intern Med 2017;281(3):284-99.

286. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia 2018;32(12):2648-58.

287. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol 2003;120(6):1037-46.

288. Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. Br J Haematol 2019;184(2):134-60.

289. Fink EC, Ebert BL. The novel mechanism of lenalidomide activity. Blood 2015;126(21):2366-9.

290. Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, He PF, Yao DM, Xu ZJ, et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide for Treatment of Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with or without 5q Deletion: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one 2016;11(11):e0165948.

291. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011;118(14):3765-76.

292. Saft L, Karimi M, Ghaderi M, Matolcsy A, Mufti GJ, Kulasekararaj A, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). Haematologica 2014;99(6):1041-9.

293. Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. J Clin Oncol 2011;29(15):1971-9.

294. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. Blood 2016;128(7):902-10.

295. Aggarwal S, van de Loosdrecht AA, Alhan C, Ossenkoppele GJ, Westers TM, Bontkes HJ. Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implications for immunotherapy. Br J Haematol 2011;153(5):568-81.

296. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. Blood Adv 2018;2(14):1765-72.

297. Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, Faderl S, Jabbour E, Estrov Z, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 2012;157(3):312-20.

298. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. Leuk Res 2010;34(9):1143-50.

299. Hoeks M, Yu G, Langemeijer S, Crouch S, de Swart L, Fenaux P, et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. Haematologica 2020;105(3):640-51.

300. Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, Sockel K, von Bonin M, Schönefeldt C, et al. MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Clin Cancer Res 2012;18(23):6460-8.

301. Wermke M, Eckoldt J, Götze KS, Klein SA, Bug G, de Wreede LC, et al. Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. Lancet Haematol 2018;5(5):e201-e10.

302. Armand P, Kim HT, Virtanen JM, Parkkola RK, Itälä-Remes MA, Majhail NS, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(8):1248-51.

303. Dodillet H, Kreuzer KA, Monsef I, Skoetz N. Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD009883.

304. Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. Lancet Haematol 2018;5(3):e117-e26.

305. Mittelman M, Platzbecker U, Afanasyev B, Grosicki S, Wong RSM, Anagnostopoulos A, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018;5(1):e34-e43.

306. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol 2017;4(3):e127-e36.

307. Girmenia C, Candoni A, Delia M, Latagliata R, Molteni A, Oliva EN, et al. Infection control in patients with myelodysplastic syndromes who are candidates for active treatment: Expert panel consensus-based recommendations. Blood Rev 2019;34:16-25.

308. Saber W, Horowitz MM. Transplantation for myelodysplastic syndromes: who, when, and which conditioning regimens. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016(1):478-84.

309. Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, Nishihori T, Malone AK, Valcárcel D, et al. Scoring System Prognostic of Outcome in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol 2016;34(16):1864-71.

310. Shimoni A, Labopin M, Savani B, Volin L, Ehninger G, Kuball J, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. J Hematol Oncol 2016;9(1):118.

311. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). J Clin Oncol 2017;35(19):2157-64.

312. Ruutu T, Volin L, Beelen DW, Trenschel R, Finke J, Schnitzler M, et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. Haematologica 2011;96(9):1344-50.

313. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. Blood 2013;121(15):2854-63.

314. Scott LJ. Azacitidine: A Review in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukaemia. Drugs 2016;76(8):889-900.

315. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. BMC Hematol 2018;18:3.

316. Platzbecker U. Treatment of MDS. Blood 2019;133(10):1096-107.

317. Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. J Clin Oncol 2012;30(36):4533-40.

318. Voso MT, Leone G, Piciocchi A, Fianchi L, Santarone S, Candoni A, et al. Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study. Ann Oncol 2017;28(7):1547-53.

319. Santini V, Prebet T, Fenaux P, Gattermann N, Nilsson L, Pfeilstöcker M, et al. Minimizing risk of hypomethylating agent failure in patients with higher-risk MDS and practical management recommendations. Leuk Res 2014;38(12):1381-91.

320. Lee YG, Kim I, Yoon SS, Park S, Cheong JW, Min YH, et al. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2013;161(3):339-47.

321. Chang CK, Zhao YS, Xu F, Guo J, Zhang Z, He Q, et al. TP53 mutations predict decitabine-induced complete responses in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2017;176(4):600-8.

322. Montalban-Bravo G, Takahashi K, Garcia-Manero G. Decitabine in TP53-Mutated AML. N Engl J Med 2017;376(8):796-7.

323. Omoto E, Deguchi S, Takaba S, Kojima K, Yano T, Katayama Y, et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. Leukemia 1996;10(4):609-14.

324. Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, Brugger W, Kanz L. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2000;108(1):93-5.

325. Kerr R, Cunningham J, Bowen DT. Low-dose melphalan in elderly acute myeloid leukaemia: complete remissions but resistant relapse with therapy-related karyotypes. Leukemia 2000;14(5):953.

326. Whittle AM, Feyler S, Bowen DT. Durable second complete remissions with oral melphalan in hypocellular Acute Myeloid Leukemia and Refractory Anemia with Excess Blast with normal karyotype relapsing after intensive chemotherapy. Leuk Res Rep 2013;2(1):9-11.

327. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere 2018;2(6):e150.

328. Patnaik MM, Vallapureddy R, Yalniz FF, Hanson CA, Ketterling RP, Lasho TL, et al. Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): Molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from de novo CMML. Am J Hematol 2018;93(1):65-73.

329. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. rev. 4. utg. Lyon: IARC; 2017. s. 81-96.

330. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2013;121(15):3005-15.

331. Patnaik MM, Parikh SA, Hanson CA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. Br J Haematol 2014;165(3):273-86.

332. Zahid MF, Barraco D, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Gangat N, et al. Spectrum of autoimmune diseases and systemic inflammatory syndromes in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2017;58(6):1488-93.

333. Selimoglu-Buet D, Badaoui B, Benayoun E, Toma A, Fenaux P, Quesnel B, et al. Accumulation of classical monocytes defines a subgroup of MDS that frequently evolves into CMML. Blood 2017;130(6):832-5.

334. Shen Q, Ouyang J, Tang G, Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Routbort M, et al. Flow cytometry immunophenotypic findings in chronic myelomonocytic leukemia and its utility in monitoring treatment response. Eur J Haematol 2015;95(2):168-76.

335. Elena C, Galli A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2016;128(10):1408-17.

336. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2018;93(6):824-40.

337. Duong HK, Akhtari M, Ahn KW, Hu ZH, Popat UR, Alyea IEP, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult chronic myelomonocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(2 SUPPL. 1):S30-S1.

338. Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, Hamadani M, Nishihori T, Wirk B, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(5):767-75.

339. Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, Piciocchi A, Finke J, Beelen D, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol 2015;171(2):239-46.

340. Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, Maertens J, Bourhis JH, Passweg JR, et al. Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(9):1615-20.

341. Robin M, Fenaux P. Hypomethylating Agents as Bridging Therapy before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia? Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(1):1-2.

342. Costa R, Abdulhaq H, Haq B, Shadduck RK, Latsko J, Zenati M, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. Cancer 2011;117(12):2690-6.

343. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. Blood 1996;88(7):2480-7.

344. Andersen CL, Andreasson B, Hasselbalch H, Hultcrantz M, Knutsen H, Lindgren M, et al. Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms. rev. utg. Stockholm: Nordic MPD study group; 2013. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/pagefiles/5783/nordisk%20handlingsprogram%20for%20mpd%202.pdf>

345. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353(1):33-45.

346. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marin F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. Haematologica 2016;101(8):926-31.

347. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood 2013;121(10):1720-8.

348. Birgegård G, Besses C, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison CN, Hamdani M, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. Haematologica 2018;103(1):51-60.

349. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol 2017;4(4):e165-e75.

350. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL. Interferon alpha-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. Leuk Res 2014;38(10):1177-83.

351. Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin Immunopathol 2019;41(1):5-19.

352. Cuthbert D, Stein BL. Therapy-associated leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms - What do we know? Best Pract Res Clin Haematol 2019;32(1):65-73.

353. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? Best Pract Res Clin Haematol 2014;27(2):141-53.

354. Desterro J, McLornan DP, Curto Garcia N, O'Sullivan J, Alimam S, Keohane C, et al. Essential thrombocythaemia treated with recombinant interferon: 'real world' United Kingdom referral centre experience. Br J Haematol 2019;186(4):561-4.

355. Landtblom AR, Bower H, Andersson TM, Dickman PW, Samuelsson J, Björkholm M, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. Leukemia 2018;32(10):2203-10.

356. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 2013;368(1):22-33.

357. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350(2):114-24.

358. Hasselbalch HC, Bjørn ME. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015;372(17):1670.

359. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. Haematologica 2016;101(7):821-9.

360. Pieri L, Pancrazzi A, Pacilli A, Rabuzzi C, Rotunno G, Fanelli T, et al. JAK2V617F complete molecular remission in polycythemia vera/essential thrombocythemia patients treated with ruxolitinib. Blood 2015;125(21):3352-3.

361. Verger E, Soret-Dulphy J, Maslah N, Roy L, Rey J, Ghrieb Z, et al. Ropeginterferon alpha-2b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells in vitro and in vivo. Blood Cancer J 2018;8(10):94.

362. Gowin K, Jain T, Kosiorek H, Tibes R, Camoriano J, Palmer J, et al. Pegylated interferon alpha - 2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. Leuk Res 2017;54:73-7.

363. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. Blood 2013;122(6):893-901.

364. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol 2009;27(32):5418-24.

365. Aloe Spiriti M, Latagliata R, Avvisati G, Battistel V, Montefusco E, Spadea A, et al. Erythropoietin treatment of idiopathic myelofibrosis. Haematologica 1993;78(6):371-3.

366. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol 2004;127(4):399-403.

367. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2006;134(2):184-6.

368. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol 2016;91(1):50-8.

369. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29(6):761-70.

370. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2017;92(1):94-108.

371. Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2015;171(3):306-21.

372. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS, Kremyanskaya M, Rampal RK, et al. Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. J Clin Oncol 2015;33(33):3953-60.

373. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. Br J Haematol 2016;172(3):337-49.

374. Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? Blood 2014;124(24):3529-37.

375. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):787-98.

376. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):799-807.

377. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113(13):2895-901.

378. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010;115(9):1703-8.

379. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol 2011;29(4):392-7.

380. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. Leukemia 2014;28(9):1804-10.

381. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. Haematologica 2000;85(6):595-9.

382. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. Br J Haematol 2005;129(6):771-5.

383. Shimoda K, Shide K, Kamezaki K, Okamura T, Harada N, Kinukawa N, et al. The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia: retrospective analysis of 39 patients in Japan. Int J Hematol 2007;85(4):338-43.

384. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. Blood 2009;113(20):4829-33.

385. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am 2011;25(2):261-75, vii.

386. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. (helse- og omsorgstjenesteloven). LOV-2011-06-24-30.