

Octombrie/2018

LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

PROTOCOL NAȚIONAL DE TRATAMENT

Elaborat de: Maria-Camelia Stăncioaica, Roxana Harjan, Alexandra Ghiaur, Ana Maria Chirila, Alexandru Bardaş, Bogdan Ionescu, Daniel Coriu

Adresa mail contact: stancioaicamariacamelia@yahoo.com

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
CENTRUL DE HEMATOLOGIE SI TRANSPLANT MEDULAR
DEPARTAMENTUL LEUCEMII ACUTE

1. Protocolul reprezintă recomandarea DEPARTAMENTULUI DE LEUCEMII ACUTE din cadrul CENTRULUI DE HEMATOLOGIE SI TRANSPLANT MEDULAR DIN INSTITUTUL CLINIC FUNDENI-BUCUREȘTI.

2. Principiile de tratament au la bază următoarele studii:

- GRALL- 2003 ¹ (Group for Research în Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)
- GRAAPH 2003 ²
- GRAAPH 2005 ³/ GRAALL 02/2005⁴
- PETHEMA (Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia)
- ALLOLDO 7, ALLOPHO 07 ⁵
- Elderly ALL trial of the European Working Group for ALL (EWALL);
- **GRALL 2014⁶ / GRAAPH 2005⁷**

¹ Pediatric Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome- Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRALL- 2003. Study- J.ClinOncol 27:911-918 @2009 by American Society of Clinical Oncology.

² Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome- positive Acute Lymphoblastic Leukemia: results of the GRAAPH- 2003 study – Blood, 15 february 2007- volume 109, number 4, 1408-1415.

^{3,7} Chalandon Y., Thomas X et al. First results of the GRAAPH-2005 study in Young adult patients with de novo Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Abstract). Blood 2008; 112:12

⁴ A randomized multicenter phase III study to compare the efficacy of HyperC to Standard Induction and Late intensification in Younger Adults with the novo Philadelphia Chromosome negative Acute Lymphoblastic Leukemia; www.leukemia-net.org/ALL.GRAALL-02-2005.ShortProt.pdf.

⁵ Lack of negative impact of Philadelphia chromosome in older patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in the tyrosine kinase inhibitors: comparison of two prospective parallel protocols- British Journal of Haematology 2012, 159, 480-495.

⁶ GRAALL-2014: MULTICENTER TRIAL FOR THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) IN YOUNGER ADULTS (18-59 YEARS) “Etude GRALL 2014

Cuprins:

Evaluarea inițială	4
Clasificarea LAL	6
LAL – B Ph negativ ≤59 ani – tratament	10
LAL – B Ph negativ >60 ani – tratament	21
LAL – B Ph pozitiv ≤59 ani – tratament	22
LAL – B Ph pozitiv >60 ani – tratament	29
LAL de linie T	34
Protocol Hyper CVAD	35
Criterii de răspuns la tratament	37
Terapia sistemului nervos centra	39
LAL – Recădere	41
Tratamentul LAL Ph negativ la recădere	42
Tratamentul LAL Ph pozitiv la recădere	47
Boala minimă reziduală	49
Administrarea de L – Asparaginază	50
Administrarea de metotrexat	55
Administrarea de VCR, Ara – C, FRB, VP (16), Purinetol, Imatinib	56
Terapia suportivă în LAL	61
Bibliografie	65

EVALUARE LA DEBUT ¹

-Antecedente patologice: istoric familial sau personal de alte boli hematologice; alte boli tratate prin chimio/radioterapie; boli infecțioase (infecție recentă TBC); comorbidități cardiace (ce ar necesită tratament anticoagulant permanent, restricție în hidratare sau privind chimioterapia bazată pe antracicline); DZ insulinonecesitant ce ar necesita monitorizare ariguroasă a glicemiilor.

-Examen obiectiv

-HLG+FL+ frotiu sânge periferic

-Biologic: funcții renala, hepatică, ionogramă (K, NA, Ca, Mg), LDH, glucoză

-Coagulare: APTT, INR, PT, FBG, DDIMERI, PDF, TMF, AT III, PC%, PS%, TLCE, APCR

-Screening viral : pentru hepatita B, C; HIV, HTLV1, CMV, HSV

-Bilanț bacteriologic (în special la pacienți febrili)

-Medulogramă +/- PBO + IHC + ex. citogenetic +/- FISH biologie moleculară (RT-PCR)

IMUNFENOTIPARE: ASPIRAT MEDULAR/ SÂNGE PERIFERIC

- BILANȚ IMAGISTIC: radiografie pulmonară, eco abdomen/ testiculară (LAL-T)/ CT torace (LAL-T)

-Evaluare cardiacă: EKG, ECO cord, NT-proBNP, consult cardiologic

-Consult urologic (determinare testiculară LAL-T)

-Test de sarcină / informare a pacientului despre riscul de infertilitate după tratament și posibilele opțiuni de crioprezervare în condițiile în care stare a pacientului sau parametri biologici permit.

¹ lista reprezintă recomandări minime (alte teste pot fi cerute de clinician în funcție de simptomatologia clinică).

-Recoltare HLA pacient la diagnostic. Tipizare HLA a fraților/ părinților/ copiilor în cazul pacienților cu indicație de alloTMO încă de la diagnostic. Indicat este să se

inceapacăutărileunuidonatorneînruditpentru Ph + ALL cat mai repedeșipentru ALL ph negativimediatdupăconstatareachimiosensibilitățiidupămedulogramadinziua 8.

-La paciențiicuspiciune de determinareSNC:evaluareneurologică, examen CT/ RMN/ PL pentruidentificareaeventualelorcelule anormale din LCR; cumețiuneacă de obicei PL este restrictionată de valoareasczută a trombocitelor dar și de risculteoretic de contaminare a LCR. Dacă se efectuează PL la diagnostic, se administreazăconcomitentșiterapiaintratecalăprofilactică (conformprotocoluluifolosit).

-Accesvenoscentral:catetervenos central, camera implantabilă de chimoterapie, catetervenosHickman, pick-line.

Investigații de laborator la pacienții cu leucemie acută limfoblastică ¹

Abordarea diagnostic

Citomorfologie:

- Conform criteriilor WHO > 20 % infiltrate blastice medulare
- Prin definiție LAL este negativ pentru MPO; nu există un marker de citochimie specific LAL.

Imunofenotipare screening:

- panel de screening: CyMPO, CD117, cTdT, cyCD3, CD7, cyCD79a, CD19, CD13, CD33, HLA-DR
- screening tub A LOT Euroflow: CyMPO, cyCD3, cyCD79a, CD34, CD3, CD7, CD19

Panel extins:

- LAL-B: CD10, CD20, CD22, CD58, NG2, CD66c, cTdT, CD123, CD81, CD24, cyIgM, sIgM, kappa, lambda, CD13, CD33, CD15+65, CD38
- LAL-T: CD1a, CD2, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8, CD99, cTdT, TCRgd, TCRab, CD33, CD56, CD45RO, CD45RA, CD123, CD117, CD44

Ex. citogenetic/ biologie moleculară:

- t(9;22)/BCR-ABL și t(4;11)/KMT2A-AFF1(= MLL-AF4)/TCF-PBX1(= E2A-PBX1)
- detectarea aranjamentelor Ig/TCR (T-cell receptor gene) prin PCR
- detectarea altor mutații sau prezența unor fuziuni genice ce indică încadrarea în clasele de risc

Clasificarea factorilor de risc în LAL p negativ conform studiului GMALL 07/2003

Grupa de risc	Momentul diagnosticului	Pedura la tratamentul
Standard risc (SR)	L < 30.000/mm³ (LAL-B) LAL-B comun/pre BCR-ABL negativ LAL-T tîmic < 50 ani	RC în primele 3 săptămîni post inducție II MRD < 1% în săptămîni 16 MRD negativ S52 MRD negativ low risk
High risc (HR)	L > 30.000/mm³ (LAL-B) LAL-pro B Early /mature LAL-T MLL-AF4 > 50 ani	RC > 3 săptămîni post inducția II MRD > 10⁻⁴ în săptămîni 16/25 Orice pozitivare a unui MRD anterior negativ
Very high risc (VHR)	BCR-ABL pozitiv	

Clasificarea factorilor de risc în LAL p negativ conform studiului GRALL 2014

Grupa de risc	LAL-B	LAL-T
High-risc (HR)	Rearanjamentul KMT2A Deletia IKZF1 MRD 1 (săptămîna 6) $\geq 10^{-4}$	NOTCH1/FBXW7-wt NIK-RAS mutation PTEN deletion MRD 1 (săptămîna 6) $\geq 10^{-4}$
Very high risc (HR)	MRD 1 (săptămîna 6) $\geq 10^{-3}$ MRD 2 (săptămîna 12) $\geq 10^{-4}$	MRD 1 (săptămîna 6) $\geq 10^{-3}$ MRD 2 (săptămîna 12) $\geq 10^{-4}$

Enumerarea factorilor de risc în LAL phnegative conform studiului GRALL2005

La diagnostic:

- ✓ **L >30.000/mm³ pentru LAL-B**
- ✓ **Determinarea SNC**
- ✓ **CD10 + pentru LAL-B ph negative**
- ✓ **t(4;11) / MLL-AF4; t(1;19) / TCF3-PBX1**
- ✓ **hipodiploidie**
- ✓ **cariotip complex (≥ 5 anomalii cromozomiale)**

Răspuns 'early'

- ✓ **corticosenzibilitate prezentă**
- ✓ **chimiosenzibilitate prezentă (medulograma din ziua 8)**

CITOGENETICA- BIOLOGIE MOLECULARĂ- CORELAȚII PROGNOSTICE ¹

Cytogenetic	Biologie moleculară	Subtipuri de LAL	prognostic
LAL-B			
t(9;22)	BCR-ABL	Pre-B, CD10+ , adulti >59 ani	Extreme de nefavorabil
t(4;11)	MLL-AF4	Pro-B, hiperleucocitoză	Inalt nefavorabil
t(1;19)	PBX1-E2A	Pre-B, CD1+, Clg+	Risc înalt
t(8;14) (q24;q32) t(2;8) t(8;22)	c-myc-IgH c-myc-Ig k c-myc-Ig λ	LAL-B matur, limfom Burkitt –L3	Risc foarte înalt, chimiosenzibilitate
t(12;21)	TEL-AML1	Pre-B, rar la adulți	Prognostic bun la copii
LAL-T			
t(1;14)	TAL1-TCR α	T-ALL	-
t(10;11) (q14-21)	CALM1-AF10	T-ALL	-
t(10;11) (q23)	MLL-AF10	T-ALL	-
t(8;14) (q24;q11)	-	T-ALL	-
t(10;14)	HOX11-TCR δ	T-ALL	Risc relativ bun
t(5;14)	RanBP17- HOX11L2	T-ALL, CD1a+	-

Factori de prognostic în LAL Phnegativdpdv cytogenetic ¹

Scăzut(OS > 50%)	Intermediar (OS 40-50%)	Înalt(OS 30-40%)	Foarteînalt (OS <30%)
Del (9p)	t(10; 14)	Del (6q)	t (4;11)
High hyperdiploid	abn 11q	-7	t (8;14)
Low hyperploid	Del (12p)	Del (7p)	Del (7p)
Tetraploid	Del (13q)/ -13	Other 11q23	+8
	Normal	t (1,19)	+X
		14q23	Low hypodiploid/ near triploid

Indicațiile ESMO pentru diagnostic, tratamentși follow-up in

Factori de risc	Risck subset/notes	recomandări
vârsta	>44/55/65	obligatoriu
Status de performanța (ECOG)	>1	Foarterecomandat
WBC	>30 (linie-B)/ >100 (linie-T)	obligatoriu
imunfenotipare	Pro-B/early și T matur	obligatoriu
cytogenetic	Ph+/ t(4;11)+/ altele cu prognef	obligatoriu
Biologiemoleculară	BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1	obligatoriu
	Afectare SNC	recomadat
corticosensibilitate	Fărăraspuns la prednison	obligatoriu
Raspunsprecoce la tratament	Ziua 8-15 ≥5% blasti	recomandat
Duratapână la obținerea RC	➤ 1ciclu / late response	obligatoriu
MRD	MRD + post inducție	obligatoriu

TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE Ph NEGATIV LA PACIENȚI ≤ 59 ANI

Atenție – medicamentele marcate cu * sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru această indicație

- medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate în România.

Prefaza

- începând cu Z-7 până în Z-1, se poate merge până la Z-10 până în Z-1
- se consideră corticosenzibilitate – răspunsul hematologic instalat în primele 48-72 ore de la inițierea tratamentului cu prednison

PREDNISON 60 mg/m², PO (sau metilprednisolon IV 48 mg/m²)	Z-7 to Z-1 (maximum Z-10)
IT (N°0) doar cu MTX IT 15 mg total	În caz de blasti în sângele periferic printr-o puncție lombară traumatică există/căderea nivelului SNC.

INDUCȚIA

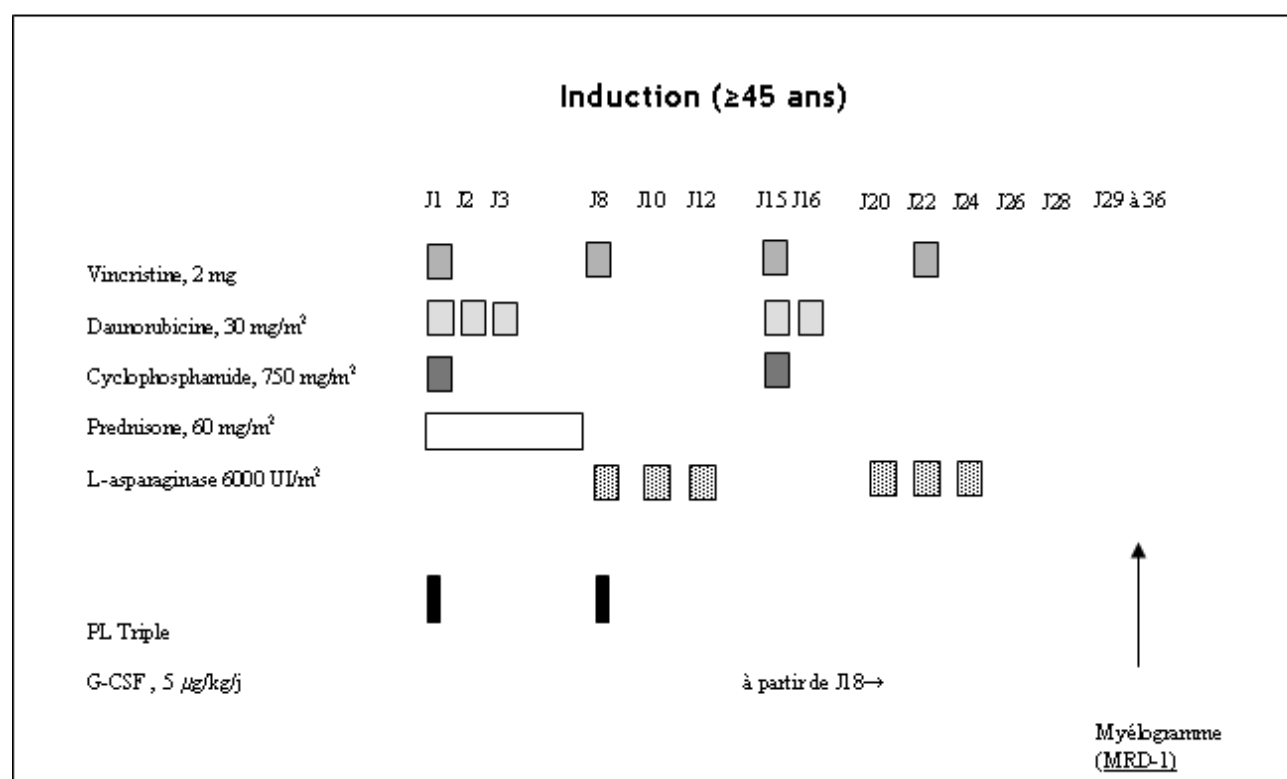
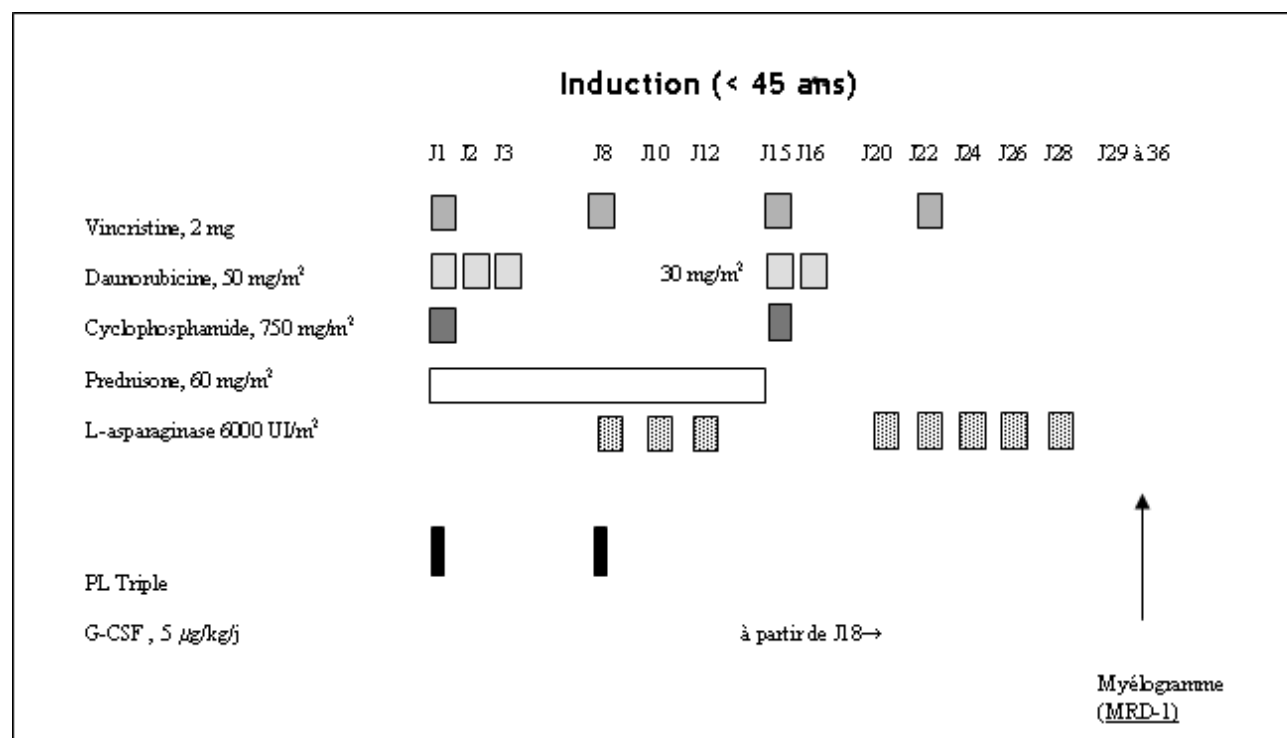
Inducția începe după verificarea corticosenibilității din Z1.

- Această fază trebuie imediat inițiată după prefază, independent de rezultatele obținute în prefază.
- (Z1 urmează după Z-1; nu există Z0).
- **Medulograma trebuie efectuată în Z8** pentru observarea chimiosensibilității și stabilirea indicatiei de TMO, mulți pacienți vor fi în final încadrați ca VHR (very high risk).
- Cautarea unui donator în rudă/neîn rudă trebuie inițiată pentru **toți pacienții cu infiltrare medulară prezenta în acest stadiu.**

	18 – 44 ani	45 - 59 ani
PREDNISON 60 mg/m ² , PO (sau metilprednisolon IV 48 mg/m ²)	Z1 → Z14	Z1 → Z7
DAUNORUBICINĂ pev iv. 30 min	50 mg/m ² , Z1 → Z3 30 mg/m ² , Z15 → Z16	30 mg/m ² , Z1 → Z3 30 mg/m ² , Z15 → Z16
VINCRISTINĂ 2 mg IV	Z1, Z8, Z15, Z22	
CICLOFOSFAMIDĂ 750 mg/m ² , IV, >3h	D1, D15	
L-ASPARAGINAZĂ 6000 UI/m ² , IV, > 1 h	D8, D10, D12* Z20, Z22, Z24, Z26, Z28	Z8, Z10, Z12* Z20, Z22, Z24
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Începând cu Z18 până la > 1.000/mm ³ PMN	
Triplă terapie IT (N°1 and 2) cu: <i>Metotrexat IT 15 mg doză totală,</i> <i>Citarabină IT 40 mg doză totală,</i> <i>*Depo-medrol® IT 40 mg</i> <i>doză totală sau</i> <i>Dexametazonă 4 mg doză totală.</i>	Z1, Z8	

* Z8, Z10, Z12 doar în cazul pacienților cu SNC+ administrarea de L-Asparaginază nu se face; permițând astfel administrarea de triplă terapie-IT cu intenție curativă;

*** Z26, Z28 trebuie administrate pacienților >45 ani cu scopul de a obține un număr de 5 administrări de L-Asparaginază.**



EVALUAREA HEMATOLOGICA DUPĂ INDUCȚIE

- Post-inducție medulograma trebuie efectuată la $PMN > 1.000/mm^3$ și $PLT = 100.000/mm^3$. În caz că, până în **Z35** aceste valori hematologice nu au fost atinse pe hemogramă, medulogramă și biopsia osteomedulară devin **OBLIGATORII**. (MRD1)

SALVARE

În caz de eșec după chimioterapia de inducție, pacientul are indicație pentru o **cură de salvare**, indiferent de vârstă.

Pacienții cu eșec după cura de inducție devin HR (high risk) și devin candidați pentru trialuri clinice sau continuarea tratamentului cu o cură de salvare urmată de allo-SCT în remisiune completă.

IDARUBICINA 12 mg/m ² /zi, IV (1h)	D1 → D3
CITARABINĂ 2000 mg/m ² /12h, IV (3h)	D1 → D4
G-CSF 5 μg/kg/zi, SC	D8 până la $PMN > 1.000/mm^3$
MRD1 Bis- se va efectua după cură de salvare, înainte de consolidari.	

CONSOLIDAREA

- Se aplică în cazul pacienților încadrați SR și HR.
- Tratamentul se începe la recuperare hematologică.
- Cele 3 blocuri se vor repeta : S1,S2,S3→S4,S5,S6→S7,S8,S9.
- Curele de chimioterapie se vor administra la interval de ~ 2 săptămâni ;
- Criterii biologice trebuie îndeplinite anterior fiecărui bloc de chimioterapie :
 - ✓ ALT (TGP) < 5 x ULN,
 - ✓ Clăreanța creatininei ≥ 60 mL/mn.
- În caz ca aceste criterii biologice nu sunt îndeplinite, ordinea acestor blocuri de chimioterapie nu este modificată și se amână chimioterapia până la întrunirea criteriilor.

CONSOLIDAREA 1

S1 Blocul cu AraC

<u>Blocul S1 – AraC</u> (Z1 to Z14)	18ani – 59ani
CITARABINĂ 2000 mg/m ² /12h, IV (2h)	Z1, Z2
DEXAMETAZONĂ 10 mg/12h, IV	Z1, Z2
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Z8 → Z12

S2 Blocul cu MTX

Blocul S2 – MTX(Z15 to Z28)	18 - 44 ani	45- 59 ani
VINCRIPTINĂ 2 mg IV	Z1	Z1
METOTREXAT, IV pev 24 h 500 mg/m² pev iv. 30 minute apoi doza rămasă(4500 mg/m² or 2500 mg/m²) pev iv. 23h30	5000 mg/m² Z1	3000 mg/m² Z1
	Salvarea cu administrarea de calciu folinat	
6 – MERCAPTOPURINA 60 mg/m², PO ->seara, la distanță de masă	Z1 → Z7	Z1 → Z7
G-CSF 5 μg/kg/zi, SC	Z8 → Z12	Z8 → Z12
Triplă terapie IT (N°3) cu Metotrexat IT 15 mg doza totală Citarabină IT 40 mg doza totală, *Depo-medrol® IT 40 mg doza total sau Dexametazonă 4mg doza totală	D2, la 24ore de la inițierea pev cu MTX	

S3 Blocul cu CFA

Blocul S3 –CFA (Z29 to Z35)	18-59ani
METOTREXAT25 mg/m²/IV (30 minute)	Z1
CICLOFOSFAMIDĂ 500 mg/m², IV (3h OBLIGATORIU)	Z1, Z2
ETOPOSIDE (VP16) 75 mg/m², IV (1h)	Z1, Z2
G-CSF 5 μg/kg/d, SC	Z3 până la PMN > 1.000/mm3
Triplă terapie IT (N°4) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, *Depo-medrol® IT 40 mg doza totală sau Dexametazonă 4mg doza totală	Z1

CONSOLIDAREA 2

- MRD 2

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Evaluarea post consolidare n°1 MRD (MRD2) prin medulograma anterior initieri tratamentului de consolidare S4. |
|---|

- Consolidarea 2 include REPETAREA acelorasi blocuri/cure de chimioterapie administrate în consolidarea 1.

ÎN TRE CONSOLIDAREA 2 SI CONSOLIDAREA 3 SE VA ADMINISTRA CONFORM PROTOCOLULUI CURA DE INTENSIFICARE “ LATE INTENSIFICATION” ADAPTATA RASPUNSULUI SAU NU LA CURA DE INDUCȚIE/ CURA DE SALVARE.

CONSOLIDAREA 3

Intensificarea este obligatoriu urmata de consolidarea 3, alcatuita din aceleasi blocuri de chimioterapie 1cu AraC, MTX, CFA. Aceste blocuri nu sunt urmate de iradierea SNC profilactica.

Intensificarea

Pentru pacienți care nu au necesitat cură de salvare

Se aplică tuturor pacienților fără indicație de allo-SCT în RC1 care nu au necesitat cură de salvare pentru a obține RC1. Administrarea intensificării se va începe la 1 săptămână după obținerea recuperării hematologice ca urmare a blocului 6 de chimioterapie din consolidarea II.

Pre-intensificare MRD3 este efectuat anterior curei de intensificare. Nu are valoare decizională.

PREDNISON 60 mg/m², PO (sau Metilprednisolon IV 48 mg/m²)	Z1 → Z14	Z1 → Z7
DAUNORUBICINĂ, 30 mg/m² iv. 30 mi	Z1 → Z3 Z15, Z16	Z1 → Z3

VINCRIPTINĂ 2 mg iv.	Z1, Z8, Z15, Z22	
CICLOFOSFAMIDĂ 750 mg/m ² iv. 3h	Z1, Z15	
L-ASPARAGINAZĂ 6000 UI/m ² iv. >1h Sau: ERWINASE 25000 UI/m ² , IV over 1h În caz de alergie la cele 2 preparate: GRASPA 100 UI/kg, IV on D15 (o singura administrare)	Z8, Z10, Z12, Z20, Z22, Z24, Z26, Z28	Z8, Z10, Z12, Z20, Z22, Z24
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Z18 până la PMN > 1.000/mm ³	
Triplă terapie IT(N°7 and 8) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, *Depo-medrol® IT 40 mg doza totală sau Dexametazonă 4mg doza totală	Z1, Z8	

* În caz de imunizare la L-Asparaginază, acesta se va înlocui cu *Erwiniachrysanthemi*(ERWINASE®) se vor administra 25.000 UI/m² (IV 1h).

Pacienți tratați cu administrarea curei de salvare

Pre-intensificare MRD3 este efectuat anterior curei de intensificare. Nu are valoare decizională.

IDARUBICINA 9 mg/m ² iv. (1h)	Z1 → Z3
CITARABINĂ 2000 mg/m ² /12h iv. (2h)	Z1 → Z4
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC.	Z8 până la PMN > 1.000/mm ³
Triplă terapie IT(N°7 and 8) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală,	Z8, Z15

*Depo-medrol® IT 40 mg doza totală sau Dexametazonă 4mg doza totală	
---	--

MENȚINEREA

Tratamentul de menținere se întinde pe o perioadă de 24 luni. Terapia de menținere este inițiată în săptămâna 3 și 4 după încheierea curei de consolidare 3, blocul S3, la valori ale PMN >1.000/mm³ și PLT >100.000/mm³.

MRD4 este efectuat anterior curei de menținere. Nu are valoare decizională.
--

NU se administrează G-CSF în timpul acestei faze de tratament.

ANUL 1 de menținere (primele 12 luni de reinducție)

	LUNA 1 → LUNA 12
PREDNISON 40 mg/m²/zi, PO	Z1 → Z7

VINCRIȘTINĂ 2 mg iv.	Z1
6-MERCAPTOPURINĂ 60 mg/m ² , PO Seara, la distanță de masă	Administrare zilnică; nu este indicat întreruperea în timpul reinducției, la nevoie se vor reduce dozele conform indicațiilor!
METOTREXAT 25 mg/m ² , PO	1 administrare (1zi)/ săptămână
Triplă terapie IT (N°11, 12, 13) cu: <i>Metotrexat IT 15 mg doza totală,</i> <i>Citarabină IT 40 mg doza totală,</i> <i>*Depo-medrol® IT 40 mg doza totală sau</i> <i>Dexametazonă 4mg doza totală</i>	Z1 din lunile 1, 3, 5

Administrările de VCR pot fi reprogramate/ reduce conform criteriilor /toxicității.

Administrări lunare de Biseptol sau Pentacarinat sunt recomandate în timpul menținerii.

ANUL 2 de menținere (12 luni de reinducție)

	Luna 13 → Luna 24
6-MERCAPTOPURINĂ 60 mg/m ² , PO Seara, la distanță de masă	Zilnic
METOTREXAT 25 mg/m ² , PO	Săptămânal/1 zi pe săptămână

În cazul pacienților cu LAL ph negativ exista ca opțiune de tratament protocolul HyperCVAD urmat de întreținerea conform protocolului POMP.

Toate grupurile de lucru pentru LAL recomandă asocierea tratamentului cu Rituximab (ex.GRALL-2005/R) în cazul pacienților CD 20 +.*
HyperCVAD + Rituximab 375mg/m² în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu.

GRALL + Rituximab 375mg/m² în zilele 1 și 8 din inducție; zilele 1 și 29 din consolidări (x3 consolidări); zilele 1 și 7 din 'late intensification'; zilele 1 din reinducție din 1,3,5,7,9,11 din menținere.

Pacienții încadrați în grupul cu risc crescut <55 ani, fără comorbidități care să contraindicaie allo TMO, cu donator familial sau neînrudit compatibil au indicație de allo TMO în prima RC (ideal după consolidare 3/6).

La bolnavii cu LAL Ph negativ, transplantul de celule stem este indicat în prima RC la pacienții cu risc crescut (după consolidarea 3/6 în funcție de disponibilitatea donatorului +/- 2 cicluri MTX 1500mg/m² ziua 1; L-Asparaginază 10.000UI/m² ziua 2 la interval de 2 săptămâni).

TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE

Ph NEGATIV LA PACIENȚI > 60 ANI

PREFAZA

DEXAMETAZONĂ 10mg/m²/zi.iv.zilele -5 → -1

INDUCȚIA I

VINCRISTINĂ 1mg/zi/iv.bolus ziua 1, 8

IDARUBICINĂ 10mg/zi/iv.zilele 1, 2, 8, 9

DEXAMETAZONĂ 10mg/m²/zi/iv.zilele 1,2, 8 -11

CICLOFOSFAMIDĂ 300mg/m²/zi/iv (1h) zilele 15- 17

CITARABINĂ 60mg/m²/zi/iv. (1h) zilele 16-19, 23- 26

CONSOLIDAREA 1, 3, 5

METOTREXAT 1.000mg/m²/zi/iv pev 24 ore ziua 1
L-Asparaginază 10.000UI/m²/zi/iv/im ziua 2

CONSOLIDAREA 2, 4, 6

CITARABINĂ 1.000mg/m²/zi iv. (3h) zilele 1, 3, 5

ÎNTRETINERE

MERCAPTOPURINĂ 60mg/m²/zilnic/per os 24 luni
METOTREXAT 25mg/m²/săptămânal/ im 24 luni

REINDUCȚIA

DEXAMETAZONĂ 40mg/zi/ iv. sau per os. Zilele 1, 2
VINCRIȘTINĂ 1mg/iv./zi ziua 1
La fiecare 2 luni în primul an și ulterior la 3 luni în anul 2.

TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE Ph POZITIV LA PACIENȚI 18-59 ANI - GRAAPH

PREFAZA

PREDNISON 60 mg/m²/zi per os zilele -7 → -1
Sau
SOLUMEDROL 48mg/m²/zi iv.

IT Metotrexat 15mg

în perioada -7 → -4

NB! DACA EXISTA BLASTI ÎNSÂNGELE PERIFERIC, ÎN CAZ DE PUNCȚIE LOMBARA TRAUMATICĂ EXISTA RISCUL DE CONTAMINARE A LCR CU BLAȘTI.

CICLUL 1

IMATINIB 400 mg x 2/zi ZILELE 1-28

DEXAMETAZONĂ 40 mg po sau iv ZILELE 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

VINCRISTINĂ 2 mg iv (doza totală) ZILELE 1, 8, 15, 22

PROFILAXIA SNC: TRIPLĂ TERAPIE (Mtx 15mg+ AraC 40mg+ Dexa 4mg) ZILELE 1, 8, 15

G-CSF

5microg/kg/zi

ziua 15 (până la GRN > 1,0 x10⁹/L)

- opțional oricând la GRN < 0,5 x10⁹/L

MRD 1 după CICLUL 1 (SP și MO)

CICLUL 2

IMATINIB 400 mg x 2/zi

ZILELE 1-28

METOTREXAT 1 g/mpPEV 24h

ZIUA 1

CITARABINĂ 3 g/mp/12h

ZILELE 2, 3

NB (la ≥ 45 ani doza de Citarabină se va ajusta la 1.5 g/mp/12h)

PROFILAXIA SNC: TRIPLĂ TERAPIE (Mtx 15mg+ AraC 40mg+ Dexa 4mg) ZIUA 9

G-CSF 5microg/kg/zi ziua 6 (până la GRN > 1,0 x10⁹/L)
- opțional oricând la GRN < 0,5 x10⁹/L

MRD 2 după CICLUL 2 (SP și MO)

CICLUL 3

IMATINIB 400 mg x 2/zi ZILELE 1-28

DEXAMETAZONĂ 40 mg po sau iv ZILELE 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

VINCRISTINĂ 2 mg iv (doza totală) ZILELE 1, 8, 15, 22

PROFILAXIA SNC: TRIPLĂ TERAPIE (Mtx 15mg+ AraC 40mg+ Dexa 4mg) ZIUA 1

G-CSF 5microg/kg/zi ziua 15 (până la GRN > 1,0 x10⁹/L)

- opțional oricând la $GRN < 0,5 \times 10^9/L$

MRD 3 după CICLUL 3 (SP)

CICLUL 4

IMATINIB 400 mg x 2/zi

ZILELE 1-28

METOTREXAT 1 g/mp PEV 24h

ZIUA 1

CITARABINĂ 3 g/mp/12h

ZILELE 2, 3

NB (la ≥ 45 ani doza de Citarabină se va ajusta la 1.5 g/mp/12h)

PROFILAXIA SNC: TRIPLĂ TERAPIE (Mtx 15mg+ AraC 40mg+DEPOMEDROL/DEXAMETAZONĂ 4 mg) ZIUA 9

G-CSF 5microg/kg/zi ziua 6 (până la GRN > 1,0 x10⁹/L)
- opțional oricând la GRN < 0,5 x10⁹/L

INTERFAZA (PÂNĂ LA 2 CICLURI)

IMATINIB 400 mg x 2/zi ZILELE 1-14

METOTREXAT 25 mg/mp po Z1, Z8

6 MERCAPTOPURINĂ 60mg/mp po ZILELE 1-14

MRD 4 ÎN TIMPUL CICLULUI 1 DE INTERFAZA (SP și MO)

* Pacienții cu BCR-ABL (<0.1%) pot fi eligibili pentru autotransplant sau allotransplant (donator înrudit sau neînrudit 10/10 sau 9/10) în funcție de experiența Centrului de Transplant Medular.

Recolta de CSP se va face între cele 2 cicluri de interfază, după mobilizare cu G-CSF 10 microg/kg/zi/sc. În caz de eșec se va preleva MO (tratamentul cu Imatinib se întrerupe).

Ciclul al doilea se va administra la toți pacienții.

*Pacienții cu BCR-ABL ($\geq 0.1\%$) sunt eligibili pentru allotransplant : donator înrudit sau neînrudit 10/10 sau 9/10, haploidentific sau terapie experimentală.

✓ **Transplant medular după 4 cicluri și interfază. Evaluare MRD 5 (SP + MO) în bilanțul pretransplant.**

✓ **Autotransplant:**

- condiționare mieloablativă: TBI + Ciclofosfamidă în funcție de vârstă și status ECOG (TBI 8-10-12 Gy în 5-6 fracții și CICLOFOSFAMIDă 120 mg/kgc)

Menținere post-transplant:

- **Evaluare MRD 6 : BCR-ABL din SP și MO în Z 100.**
- **Terapia de menținere se va începe cât mai repede din momentul în care PMN $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocite $\geq 80.000/\text{mmc}$, cel târziu în Z 100, în absența contraindicațiilor.**
- **IMATINIB 300 mg/12h pentru cel puțin 2 ani.**
- **Dacă MRD este nedetectabilă (sensibilitate cel puțin 0.01%) timp de 2 ani, tratamentul cu IMATINIB poate fi întrerupt.**

ITK switch:

În cazul în care pacientul prezintă intoleranță la Imatinib grad ≥ 3 , în orice moment în timpul primelor 4 cicluri se poate opta pentru tratament cu Dasatinib 100 mg/zi sau Nilotinib 400 mg/12h.

- ✓ > 55 ani cu MRD 2 $\geq 10^{-4}$, sub 55 ani cu MRD 2 $> 10^{-4}$ dar fără donator compatibil sunt neeligibili pentru grea în prima RC- continua tratamentul cu Imatinib și se poate opta pentru chimioterapie tip HyperCVAD (curele 3-8) sau trial clinic.

TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE

Ph POZITIV LA PACIENȚI > 60 ANI- PETHEMA– ALLOPH07

PREFAZA

DEXAMETAZONĂ 10mg/mp/zi.iv.

zilele -5 → -1

Vincristină 1 mg iv Z 1, 8, 14, 22

Dexametazonă 10mg/mp/iv Z 1,2; 8,9; 15,16;

Imatinib 400mg/zi zilnic

ÎNTRETINERE

MERCAPTOPURINA 50mg/m²/zilnic/per os 24 luni

METOTREXAT 20mg/m²/săptămânal/ im

24 luni

IMATINIB 400mg/zi zilnic

36 luni

REINDUCȚII (în primul an)

DEXAMETAZONĂ 40mg/zi/ iv. sau per os.

Zilele 1, 2

VINCRIȘTINĂ 1mg/iv./zi

ziua 1

La fiecare 3 luni în primul an.

TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE

Ph POZITIV LA PACIENȚI 60-70 ANI- PROTOCOL EWALL-PH01

PREFAZA

- Dexametazonă 10mg/zi Z-7 – Z-3
- PL 1 - MTX 15mg(se poate omite în cazul în care exista blaști în periferie)

INDUCȚIE(Z1-56)

- Dasatinib 140mg/zi Z 1 până la consolidare (S8)
- Vincristină 2mg iv Z1, 8, 15, 22
- Dexametazonă 40mg/zi Z1-2, 8-9, 15-16, 22-23
- PL2 (triple) în Z9, PL 3 în Z 16, PL4 în Z23
- NB : În cazul în care exista determinare cerebrală se va efectua PL bisăptămânal până la negativarea LCR
- G-CSF din Z15 până la recuperare hematologică

CONSOLIDARE (Sapt8 pentru pacienții cu RC) – 6 cicluri

- Dasatinib 100mg Z 14-27 a fiecărui ciclu dacă PLT>50.000/mm³

CICLURILE 1,3,5

- Metotrexat 1000mg/mp Z1 pev 24h, calciu folinat începând cu H36
- Asparaginază 10.000UI/mp Z2
- **G-CSF dacă neutrofile <1000/mm³**

CICLURILE 2,4,6

- Citarabină 1000mg/mp la 12h pev 2h Z1, 3, 5

❖ **Interval de 4 săptămâni între fiecare ciclu**

➤ **PL 5(triplă) Z1 ciclul 1 și PL 6 Z1 ciclul 3**

!! Dasatinibul nu este aprobat în România în prima linie în cazul pacienților cu LAL el având indicație în cazul pacienților cu intoleranță sau rezistență la Imatinib.

TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE

Ph POZITIV LA PACIENȚI >70 ANI- PROTOCOL EWALL-PH-01

PREFAZA

- Dexametazonă 10mg/zi Z-7 – Z-3

- PL 1 - MTX 15mg (se poate omite în cazul în care exista blaști în periferie)

INDUCȚIE (Z1-56)

- Dasatinib 140mg/zi Z 1 până la consolidare (S8)
 - Vincristină 2mg iv Z1, 8, 15, 22
 - Dexametazonă 40mg/zi Z1-2, 8-9, 15-16, 22-23
- PL2 (triple) în Z9, PL 3 în Z 16, PL4 în Z23
 - NB : În cazul în care exista determinare cerebrală se va efectua PL bisăptămânal până la negativarea LCR
 - G-CSF din Z15 până la recuperare hematologică

CONSOLIDARE (Sapt. 8 pentru pacienții cu RC) – 6 cicluri

- Dasatinib 100mg Z 14-27 a fiecarui ciclu dacă PLT>50.000/mm³

CICLURILE 1,3,5

- Metotrexat 500mg/mp Z1 pev 24h, calciu folinat începând cu H36
- Asparaginază 5.000UI/mp Z2

G-CSF dacă neutrofile <1000/mm³

CICLURILE 2,4,6

- Citarabină 500mg/mp la 12h pev 2h Z1, 3, 5
(doză adaptată Cl creatinină)

❖ **Interval de 4 săptămâni între fiecare ciclu**

- **PL 5(triplă) Z1 ciclul 1 și PL 6 Z1 ciclul 3**

TRATAMENT DE ÎNTRETINERE (LUNA 8-24) :

- Dasatinib 100mg/zi timp de o lună alternativ cu 6MP (60mg/mp/zi) și MTX 25mg/mp/săptămâna) timp de o lună (cand este oprit DASATINIB)
- VCR 1 mg iv și DEXAMETAZONĂ 40 mg iv/p.o Z1-2, la fiecare 2 luni în primul an (LUNA 8,10,12) și la fiecare 3 luni în anul 2 de întreținere

Tratament postîntreținere

- Dasatinib 100mg/zi până la recădere sau deces.

LEUCEMIILE ACUTE LIMFOBLASTICE DE LINIE T

- Se vor trata conform unuia din următoarele protocoale :
 - **GRAAL 2014 /HyperCVAD**
- Se va monitoriza PET-CT tumora mediastinală
- Se va monitoriza determinarea SNC

- Necesită radioterapie pe tumora mediastinală anterior allogrefei

Chimioterapia conform protocolului Hyper-CVAD

Curele 1,3,5,7

Vincristină	2mg/iv.bolus	ziua 4,11
Daunorubicină	50mg/m ² /iv. (2h/ 24 ore)	ziua 4
CICLOFOSFAMIDă®	300mg/m ² /iv. (3h) la 12 ore (6administrari)	zilele 1-3
Dexametazonă	40mg/zi/iv	zilele 1-4,11-14

Imatinib	600 (300x2) mg/zi	ziua 1 → 14
Neulasta	6mg/inj.sc.	ziua 6
sau/și		
G-CSF	5microg/kg/zi	din ziua 15

® Mesna 600mg/m2/zi pev continua (începe cu o oră înainte primei doze de CFA și continuă 12 ore după ultima doza de CFA)

Curele 2,4,6,8

Metotrexat	1.000mg/m2/pev.continua 24 ore	ziua 1
Citarabină	3.000mg/m2iv (3h) la 12 ore (4administrari)	zilele 2-3
Imatinib	600 (300x2)mg/zi	zilele 1-14
Neulasta	6mg/inj.sc.	ziua 6
sau/și		
G-CSF	5microg/kg/zi/ inj.sc.din ziua 9	

Intervalul dintre cure 14- 21 zile (cura următoaredebutează la recuperare hematologică: GRN> 1.500/mcL și Tr. >100.000/mm3).

Profilaxie SNC : triplă terapie.

ÎNTRETINERE și INTENSIFICAREA se vorface conform **protocolului POMP**

- Ciclurile de tratament se vor repeta la fiecare 28 zile timp de 2 ani.

- ÎNTRETINEREA se va face lunile 1-6, 8-10, 12-24 :

VCR 2mg iv.	ziua 1
-------------	--------

Metotrexat 20mg/m ² p.o.	Zilele 1,8,15,22 (o singură doză/săptămâna)
Prednison 200mg p.o.	Zilele 1-5
Purinethol 50mg p.o. x3/zipe stomacul gol (fără lapte) <i>-Doza trebuie cel mai des redusă la 1-2tb/zi datorită pancitopenie severe</i>	Zilele 1-28

-INTENSIFICAREA se va face doar în lunile 7 și 11 :

Metotrexat 100mg/m ² iv.	Zilele 1,8,15,22
L-asparaginază 20.000U i.m.	Zilele 2,9,16,23

CRITERII DE RĂSPUNS LA TRATAMENT

REMISIUNE COMPLETĂ:

- absența de blaști însângele periferic / absența bolii extramedulare (fără adenopatii, splenomegalie, infiltratate tegumentare, tumori testiculare, afectare SNC)
- MO < 5% blaști + hematopoieza trilineală
- Neutrofile >1.000 /mm³; Trombocite > 100.000/mm³

- Criteriile de mai sus menționate cel puțin 4 săptămâni

REMISIUNE COMPLETĂ MOLECULARĂ: se definește prin absența transcriptului (BCR-ABL/ p210, p190 ; MLL-AF4, E2A-PBX1) în celulele medulare prelevate conform indicațiilor din protocol la RT-PCR cu sensibilitate de 10^{-3} – 10^{-4} celule pozitive sau NESTED PCR în sângele periferic sau măduvă.

REMISIUNE FĂRĂ RECUPERARE HEMATOLOGICA:

- MO <5% blaști
- Neutrofile <1.000/mm³ și/ sau trombocite <100.000/mm³

BOALA REFRACTARĂ: fără remisiune complete la sfârșitul inducției

BOALA PROGRESIVĂ : creștere cu $\geq 25\%$ a numărului absolute de blaști în sângele periferic/aspiratul medular sau apariția unei determinări extramedulare.

BOALA RECAZUTA: reapariția de blaști în sânge periferic sau în aspiratul medular ($> 5\%$) sau apariția unei determinări extramedulare după obținerea remisiunii complete;

RECĂDERE MOLECULARA: repozitivarea/reapariția unui transcript oricând pe durata monitorizării bolii

LEUCEMIILE ACUTE LIMFOBLASTICE CU DETERMINARE MEDIASTINALĂ

REMISIUNE COMPLETĂ: dispariția completă a masei mediastinale la examenul CT

REMISIUNE COMPLETA NECONFIRMATĂ: masa mediastinală reziduală ce a regresat cu $> 75\%$ (suma diametrelor maxime perpendiculare).

REMISIUNE PARTIALĂ: scăderea cu $> 25\%$ a masei mediastinale

BOALA RECAZUTĂ: reapariția masei mediastinale după obținerea remisiunii complete

LEUCEMIILE ACUTE LIMFOBLASTICE CU DETERMINARE SNC

Toti pacienții cu LAL ar trebui să primească profilaxie SNC cu triplă terapie : Metotrexat, Cytarabină, dexametazonă.

Clasificarea determinării SNC în caz de puncție IT netraumatică

SNC1 : leucocite <5 fără limfoblaști

SNC2 : leucocite <5 cu prezența limfoblaștilor

SNC3 : leucocite $\geq 5/\text{mm}^3$ în SNC cu prezența limfoblaștilor /și/sau afectare de nervi cranieni, afectare oculară/afectare SNC

Clasificarea determinării SNC în caz de puncție IT traumatică

PLT - ≥ 10 eritrocite/microL, fără limfoblaști

PLT + ≥ 10 eritrocite/ microL cu prezența limfoblaștilor

Pentru pacienții cu SNC 2 sau PLT + se va repeta o noua puncție lombara 4 zile mai târziu.

Pacienții cu SNC3 sau cu afectare de nervi cranieni de la diagnostic sau după încheiere inducției au indicație de radioterapie craniană cu ≥ 18 Gy (1,8→2 Gy/sedință). În cazul pacienților cu afectare testiculară la diagnostic se poate lua în calcul iradierea testiculară, în mod normal efectuată cu primul ciclu al chimioterapiei de menținere/ Doza totală de iradiere testiculară ar trebui să fie 24Gy cu 2Gy/sedință.

SNC recădere : orice nou moment în care pacientul este încadrat ca SNC3 sau cu afectare clinică SNC cum ar fi afectare de n.facial, afectare cerebrală/oculară/ sindrom hipotalamic cu sau fără explicație.

TERAPIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Administrările intratecale

Profilaxia SNC include 13 intratecale + IT simplă (prima).

Pacienții fără indicație pentru TMO vor primi cu 6 intratecale în plus între consolidarea 2, 'late intensification' și consolidarea 3, urmate de iradierea SNC (24Gy).

Pacienții cu indicație pentru TMO vor primi iradiere SNC (15Gy) la sfârșitul consolidării 1.

Indicația pentru pacienții cu SNC 3 la diagnostic este de a primi : 2 intratecale pe săptămâna între prefaza și Z21 (8IT)și apoi 1 intratecală pe săptămână până la un total de 12 IT.

Administrările de Asparaginază din Z8, Z10, Z12 nu se vor administra acestor pacienți. Pentru pacienții >45ani , pentru a compensa absența celor 3 administrări de Asparaginază, dozele vor putea fi administrate în z26 și z28 până la un total de 5 administrări de Asparaginază.

Prefaza	Inducția						Consolidări : S1/S2/S3			
2 IT între z-7 și z-1	Z1	Z4	Z8	Z11	Z15	Z18	Z8	Z16	Z24	Z29

Radioterapia se face concomitent cu administrarea de 6-mercaptopurina 60mg/m2 cu monitorizarea parametrilor biologici.

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU DETERMINARE SNC LA DIAGNOSTIC

- Exista 3 modalitati de tratament: chimioterapie intratecală/ chimioterapie sistemică cu doze mari- MTX, Ara-C/ radioterapie craniană sau în cadrul iradierii corporeale totale.
- Dacă bolnavul nu poate fi introdus într-un trial clinic este rezonabil sa se aleaga un regim care sa include toate cele 3 variante de tratament.

- Nu este posibilă o recomandare clară în ceea ce privește rolul precis de alloTMO în tratamentul pacienților cu afectare SNC.
- AlloTMO ar putea fi o opțiune pentru acești pacienți pentru că față de chimioterapie oferă oportunitatea de iradiere a SNC (în cadrul TBI) fără să oprească terapia sistemică pentru iradiere craniană.
- Dacă pacientul are indicație fermă de AlloTMO regimul de condiționare trebuie să includă iradiere corporeală totală.
- În cazul LAL-Ph+ se va urma tratament cu Dasatinib- eficient în tratamentul afectării SNC la pacienții care recad în timpul tratamentului cu Imatinib.

LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ RECĂDERE

-În funcție de momentul recăderii față de diagnostic:

- Recădere 'early' < 18 luni de la diagnostic
- Recădere 'late' ≥ 18 luni de la diagnostic

-Recăderea tardivă se poate trata cu același protocol cu care pacientul a obținut inițial RC.

-Recăderea precoce impune schimbarea protocolului de chimioterapie, are ca primă indicație optarea pentru un trial clinic iar în lipsa acestei variante se va opta pentru chimioterapie agresivă sistemică urmata de TMO. Indicația se mentine și în cazul pacienților cu recădere moleculară.

-În funcție de sistemul recăderii:

- Recădere medulară
- Recădere extramedulară (SNC/ testicul/ adenopatii/tumoră mediastinală)
Recăderea extramedulară izolată necesită terapie sistemică pentru a preveni recăderea medulară.

-Pentru pacienții LAL Ph + care au urmat tratament cu Imatinib trebuie evaluat statusul mutațional (mutații în domeniul ABL- kinase- rezistente la Imatinib

:prezența mutației T 315 I : pozitivă - aceasta induce rezistența la toți TKI de linie 1 și 2: imatinib, dasatinib, nilotinib).

-Pentru pacienții LAL Ph negativ care recad tardiv (la >36 luni de la diagnostic) se poate lua în considerare folosirea aceluiași regim de chimioterapie ca la prima inducție.

-Prima recomandare pentru pacienții LAL recădere/refractară este înrolarea într-un trial clinic.

-Toți pacienții eligibili, cu donator compatibil disponibil, au indicație de allo HSTC (ideal tratamentele de salvare sunt doar un “bridge” spre allo HSCT).

-Toate regimurile de chimioterapie includ profilaxia SNC.

TRATAMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE LIMFOBLASTICE Ph NEGATIVE LA RECĂDERE/ REFRACTARE

1. BLINATUMOMAB: (Ac. Mo bispecific anti CD3/CD19)

Ciclul 1	Interval de 2	Ciclul 2 și ciclurile
----------	---------------	-----------------------

Doza de inițiere Zilele 1 - 7	Doza ulterioară Zilele 8 - 28	săptămâni fără tratament (Zilele 29 – 42)	ulterioare (zilele 1 - 28)
9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă		28 mcg/zi în perfuzie continuă

- Este recomandat să se administreze dexametazonă 20 mg pe cale intravenoasă cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu BLINCYTO.
- Se recomandă utilizarea de antipiretice (precum paracetamolul) pentru a reduce febra în timpul primelor 48 de ore ale fiecărui ciclu de tratament.
- Se recomandă utilizarea profilactică a chimioterapiei intrarahidiene înainte și în timpul tratamentului cu BLINCYTO pentru a se preveni recidiva LAL la nivelul sistemului nervos central.

2. INOTUZUMAB OZOGAMICIN** (Ac anti CD 22)

	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15
Regim de administrare Ciclu 1			
Toti pacienții			
DOZA	0.8 mg/mp	0.5mg/mp	0.5mg/mp
DURATA	21 de zile		
Cicluri ulterioareîn funcție de răspunsul la tratament			
Pacienții cu RC sau RCi			
DOZA	0.5 mg/mp	0.5mg/mp	0.5mg/mp
DURATA	28 de zile		
Pacientii fără RC sau RCi			

DOZA	0.8mg/mp	0.5mg/mp	0.5mg/mp
DURATA	28 de zile		

Abrevieri: RC= remisiune complete; RCi = remisiune completa cu recuperare hematologica incomplete

RC: blasti <5% în MO și absența blastilor în sângele periferic, recuperare hematologică completă (PLT > 100.000/mm³ și ANC >1000/mm³) și dispariția determinărilor extramedulare

RCi: < 5% blasti în MO și absența blastilor în periferie, recuperare hematologica incompletă (PLT <100.000/mm³ și/sau ANC <1.000/mm³ și dispariția determinărilor extramedulare

- Premedicație: Corticosteroid, antipiretic, antihistaminic
- Pacienții eligibili pentru HSCT: durata de tratament recomandată este de 2 cicluri. Poate fi luat în considerare un al treilea ciclu pentru pacienții ce nu au obținut RC sau RCi sau MRD negative după 2 cicluri.
- Pacienții neeligibili pentru HSCT: se recomandă maxim 6 cicluri.
- Pentru pacienții ce au obținut RC sau RCi ciclul se poate extinde la o durată de 28 de zile pentru a permite recuperarea, în cazul unor toxicități (7 zile fără tratament începând cu Z 21).

3. REGIM DE CHIMIOTERAPIE CE UTILIZEAZA CLOFARABINĂ

- pentru pacienții cu LAL recădere/ refractară <21 ani cu cel puțin 2 regimuri de chimioterapie efectuate anterior
- Clofarabina este aprobată în România pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute la adolescenții cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

Clofarabină – CICLOFOSFAMIDĂ- Etoposide

INDUCȚIA (zilele 1-5): Clofarabină 40mg/m²/iv. (2h) / 40mg/m²

Ciclofosfamidă 440mg/m² iv (1h) / 400mg/m²

Etoposide 100mg/m²/iv.(2 h) / 150mg/m²

CONSOLIDAREA (zilele 1-4): același tratament zilele 1→4

-1-2 cicluri inducție + ≤8 cicluri consolidare

-mielosupresie severă și prelungită (episoade febrile/ infecții severe), mucozită, toxicitate hepatică (boală venoocluzivă la bolnavii cu HSCT anterior)

Clofarabină – Dexametazonă – Mitoxantronă- Etoposide –Asparaginază

(*Grall Report – Blood 2011; Abstract 2586*)

Dexametazonă 10mg/m²/12h zilele 1→5

Mitoxantronă 8mg/m²/zi zilele 3→4

Etoposidă 150mg/m²/zi zilele 3→5

Peg-asparaginază 2500 UI/m² ziua 7

Clofarabină 300mg/m² zilele 1→5

3. CITARABINĂ high doses + IDARUBICINA single high dose:

Citarabină 3g/m² iv. (3h) zilele 1-5

Idarubicină 40mg/m² Z3

4. FLAG-IDA

Fludarabină 30mg/m²/zi/ iv. Pev 30min zilele 1-5

Citarabină 2000mg/m²/zi/ iv.Pev 4h; la 4h după pev fludarabina zilele 1-5

Idarubicină 10mg/m²/zi/iv. zilele 3-5

G-CSF începând cu Z+1 postchimioterapie până la recuperarea hematologică.

5. Ag. Alkilanți:

Mitoxantronă 8mg/m²/zi/ iv. zilele 1→3
Etoposidă 100mg/m²/zi/ iv. zilele 1→5
Ifosfamidă 1.500mg/m²/zi/iv.zilele 1→5

6. NELARABINĂ:

-pentru pacienții cu LAL-T cu boală refractară sau recăderedupă cel puțin 2 săptămâni de chimioterapie efectuate anterior

NELARABINĂ 1500mg/m²/iv.pev 2ore în zilele 1,3,5

sau

NELARABINĂ 650 mg/m ² , IV (2h)	Z1, Z2, Z3, Z4, Z5
CICLOFOSFAMIDĂ 440 mg/m ² , IV (3h obligatoriu)	Z1, Z8, Z11, Z12
ETOPOSIDE (VP16) 100 mg/m ² , IV (1h)	Z7, Z8, 11, Z12
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Z7 până la PMN > 1.000/mm ³

7. HyperCVAD augmentat:

Ciclurile 1, 3, 5, 7

- L-asparaginază20.000UI/ iv. zilele 1,8 ,15
Sau
Peg-asparaginază2.500 UI/m²/iv.ziua 1
- Ciclofosfamidă 300mg/m² iv la 12 ore (6 administrari) zilele 1-3
+ Mesna 600mg/m² iv pev continuă
- Doxorubicină50mg/m²/iv. pev continuă ziua 4

- Vincristină 2mg/iv.bolus zilele 1, 8, 15
- Dexametazonă 80 mg/iv/zi sau per os. Zilele 1-4; 15-18

Ciclurile 2, 4, 6, 8

- Metotrexat 1.000mg/m²/iv. pev continua în ziua 1 (+ leucovorin)
- Citarabină 3.000mg/m²/iv. la 12 ore (4 administrari) zilele 2-3
- L- asparaginază 20.000UI /iv zilele 1, 8, 15
Sau
Peg-asparaginază 2.500 UI/m²/iv ziua 5

ÎNTRETINEREA

- Mercaptopurină 50mgx 3/zi/per os zilnic
- METOTREXAT 20mg/m²/zi/per os săptămânal
- Vincristină 2mg/zi/iv la 28-35 zile
- Prednison 200mg/zi/per os zilele 1-5

- 8. VINCRIPTINĂ SULFAT LIPOZOMALA:** 2,25mg/m²/iv (1h) , la fiecare 7zile
- pacienții adulți cu LAL Ph negativ cu boală progresivă după ≥ 2 regimuri terapeutice sau recădere ≥ 2
 - toxicitate neurologică

TRATAMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE LIMFOBLASTICE Ph POZITIVE LA RECĂDERE/ REFRACTARE

Pot fi folosite regimurile de chimioterapie listate pentru LAL Ph negativ.

Tratamentul cu ITK în funcție de profilul mutațional BCR-ABL1 :

Mutație	Recomandari terapeutice
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	DASATINIB
F317L/V/I/C, T315A, V299L	NILOTINIB
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, Y253H	BOSUTINIB
T315I	PONATINIB

MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD)- BOALA MINIMA REZIDUALA

-Detectarea prezenței celulelor leucemice sub pragul de detecție al metodei morfologice convenționale

-Scopul este de a identifica caracteristici specific celulelor leucemice precum: rearanjamente clonale genice specific leucemiei, gene pentru lanțurile grele de Ig, gene pentru receptor celula T, gene de fuziune (BCR-ABL1), imunfenotip aberant al celulei leucemice (LAIP).

Metodele de evaluare MRD și definirea răspunsului bazat pe nivelul MRD.

Metode de evaluare a MRD

	Rearanjamente clonale genice	Gene de fuziune	imunofenotip
metoda	Real time-PCR	Real time RT-PCR	flowcitometrie
material	ADN	ARN	celule
aplicabilitate	>90%	20-30%	>90%
sensibilitate	10^{-4} - 10^{-5}	10^{-4} - 10^{-6}	10^{-4} - 10^{-5}
avantaje	-inalt standardizata -stabilitate ADN	-aplicabilitate usoara -rapida	-rezultate rapide
dezavantaje	- pot apare rezultate fals negative datorita clonalității -tehnica este de durata, până la obținerea rezultatelor	-exista riscul unor rezultate fals- positive (contaminare)	-exista riscul unor rezultate fals- positive datorate metodologiei inca insuficiente

Definitia răspunsului bazat pe MRD

Sensibilitatea MRD	Marker cu o sensibilitate de cel puțin 10^{-4}
Numarul de markeri	Cel puțin un marker, de preferat doi marker diferiți
Evaluarea MRD – în remisiune	
RC moleculară	MRD -
Recădere moleculară	MRD + > 10^{-4}
Evaluarea MRD în remisiune	
Recădere moleculă	MRD > 10^{-4} după o RC moleculara
RC moleculară menținută	MRD -

- Studiile la adulții cu LAL au aratat o corelație puternică între MRD și riscul de recădere cât și semnificația prognostică a nivelului MRD în timpul și după tratamentul de inducție.
- Nivelul MRD postinducție este un factor prognostic important- după unii autori cel mai important și independent pentru recădere, chiar la bolnavi considerați risc standard.
- Nivelul MRD postconsolidare are semnificație prognostică și caracter decisonal, oferind posibilitatea de a decide opțiunea terapeutică ulterioară.
- Atât imunfenotiparea cât și tehnica PCR pot detecta celule leucemice cu o sensibilitate $\leq 1 \times 10^{-4}$ ($< 0,01\%$) din celulele mononucleare din măduv.
- MRD negative înseamnă $MRD < 10^{-4}$ ($0,01\%$)
- recomandările tehnice minime necesare pentru evaluare MRD (atat prin PCR cât și prin IF) și definirea răspunsului bazat pe rezultate au fost publicate în incercarea de a avea un consens între grupurile de studii din Europa. *
- evaluarea MRD trebuie efectuată în laboratoare de referință cu experiență în tehnicile MRD.

*Bruggemann M., Schrand A. et al Standardized. MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International. Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany sept 2008. Leukemia 2010; 24: 521-535

REGULI DE PRESCRIPTIE L-ASPARAGINAZĂ și toxicitati

- ✓ Scăderea dozelor de asparaginază în timpul inducției la pacienții > 45 de ani: de la 8 la 6 doze prin omiterea administrării din Z 26 și 28 (cu excepția pacienților cu SNC pozitiv)

- ✓ 50% din pacienți dezvoltă anticorpi anti-asparaginază, ce rămân silențioși în > 50% din cazuri sau sunt asociați cu reacții alergice tardive și la inactivarea activității asparaginazei în 75% din cazuri.
- ✓ În cazul pozitivității anticorpilor sau apariției reacțiilor alergice în timpul inducției se recomandă administrarea unei forme mai puțin alergice de asparaginază:
- ERWINASE 25.000UI/mp Z8, 10, 12, 22, 24, 26, 28 (doza totală 200.000 UI/mp, cu omiterea Z26 și 28 la pacienții >45 de ani).

Modalități practice de prevenire a trombozei și hemoragiei

- Oprirea estroprogestativelor și înlocuirea lor cu progestative
- Monitorizarea biologică:
- ◆ Zilnică sau la 2 zile a nivelului de AT III din Z8 până la 48h după sfârșitul inducției, fără întreruperea administrării între Z 12 și 20, în vederea menținerii nivelului de AT III >60%.
- ◆ Glicemie, AST, ALT, FAL, Bilirubină T, lipazemie - de 2-3 ori pe săptămână, în funcție de evoluția clinică.
- ◆ Administrarea de heparină nefracționată 100U/kg/zi perfuzie continuă sau LMWH în doza profilactică din Z1 până la sfârșitul inducției, cu menținerea trombocitelor >30.000/mm³.
- ◆ Administrarea de concentrate de ATIII dacă nivelul <60%: 25 U/kg (500 U în solvent 5ml în 5 min). Dacă nivelul ATIII nu crește peste 60% se poate crește doza la 50U/kg.

ATENȚIE! Riscul de tromboză cerebrală în timpul terapei cu asparaginază necesită monitorizare strictă: în cazul sindromului cefalgic persistent cu înfirmarea unui sdr. cefalgic post administrare intratecală necesită efectuarea unui examen imagistic.

- ◆ Nu se vor efectua administrări IT în timpul terapiei cu Asparaginază.
- ◆ Riscul hemoragic legat de hipofibrinogenemia indusă de ATIII este foarte scăzut.
- ◆ În caz de hipofibrinogenemie severă (fbg <50 mg/l) fără hemoragie, administrarea de asparaginază necesită amânare.
- ◆ În caz de hipofibrinogenemie severă (fbg <50 mg/l) cu tendință de sângerare sau alte anomalii majore ale coagularii și/sau CIVD, nu se va administra asparaginază. Se va administra PPC 20 ml/kg pev 1-2h pentru fiecare PPC. !!!În timpul analizei intermediare a protocolului GRAALL 2005 s-a observat un risc crescut de tromboză la pacienții ce au primit concentrat de fibrinogen, fiind astfel indicată în cazul pacienților cu sindrom hemoragic.

Toxicitate hepatică

Inducția și intensificarea tardivă poate determina toxicitate hepatică severă prin efectul combinat al chimioterapiei și agenților antiinfecțioși utilizați: colestaza icterică, liza tumorală și hipoalbuminemie.

Se recomandă:

- ✓ Monitorizarea funcției hepatice bisăptămânal în timpul terapiei și postterapeutic, în special post administrare de asparaginază,
- ✓ Adaptarea administrării de asparaginază în funcție de gradul de toxicitate (vezi tabel)
- ✓ Amânarea administrării de asparaginază ținând cont de: ultima administrare de asparaginază nu ar trebui să fie după Z 28, ultima administrare de asparaginază înainte de Z15 ar trebui să fie cel târziu în Z 13.

Toxicitate pancreatică

Monitorizarea lipazemiei bisăptămânal. Indicațiile clinice (dureri abdominale, tranzit intestinal lent, vărsături) și examinarea morfologică (ecografie

abdominală, CT) sunt indicate în cazul toxicității pancreatice confirmate și administrarea de asparaginază oprită.

Aparația de pseudochiste pancreatice poate justifica oprirea definitivă a administrării de asparaginază.

Reactii alergice

Se recomanda premedicarea pacienților doar cu un protocol de corticoterapie, pentru a nu masca primele semne clinice de alergii.

Imediat după apariția de reacții alergice de gradul 1 (eritem sau erupție cutanată tranzitorie, febră > 38°C) se recomandă substituirea administrării de L-Asparaginază (Kidrolase - derivată din E.Coli) cu ERWINASE (L-asparaginază derivată din *Erwinia chrysanthemi*).

Administrarea de ERWINASE 25.000 UI/amp pentru fiecare administrare, fără compensarea administrărilor omise. Diluție în 100 ml soluție salină, pev 60 minute.

Se va ține cont de faptul că:

- Ultima administrare de L-Asparaginază nu trebuie administrată după Z 30 la inducție și Z28 pentru intensificarea tardivă
- Este necesar să fie 48h libere între ultima administrare de L-Asparaginază și chimioterapia din Z15 (chiar dacă acest lucru conduce la omiterea administrărilor unei doze sau mai multor doze de asparaginază).
 - Se va proteja de lumina solară
 - Se va dilua cu 4ml apă
 - Soluția reconstituită/obținută trebuie ținută la temperatura camerei și administrate în decursul primele 6 ore
 - IM dacă doza a fost diluată în 4ml administrarea intramusculară se va desfășura în 2 site-uri diferite în fiecare 2 ml.
 - Efecte adverse: șoc anafilactic; pancreatită severă; disfuncție hepatică; hipercalcemie; hipercoagulabilitate; trombofilie indusă

- Testare cu 1000 UI intradermic trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului

Afectarea SNC

Toxicitate/ Grad	1	2	3/4
Fără tromboza SNC	Dacă nu există simptome clinice ci doar modificări biologice- se continuă infuzia de asparaginază.	STOP tratamentul cu asparaginază până la remiterea simptomatologiei/ continuarea tratamentului anticoagulant;	
Fără hemoragie în SNC		Nu se va opri tratamentul în caz de parametri biologici modificăți în absența simptomatologiei. În caz de asociere: sângerare + FBG ↓ se oprește administrarea asparaginazei până la dispariția simptomatologiei și corectarea valorii FBG.	
Tromboza SNC		STOP asparaginază! În situația în care se remit simptomele clinice se poate avea în vedere continuarea tratamentului cu doze reduse! sau cu mărirea intervalului dintre administrări	Se va opri definitiv administrarea de asparaginază
Hemoragie SNC		STOP asparaginază! În situația în care se remit simptomele clinice se poate avea în vedere continuarea tratamentului cu doze reduse! sau cu mărirea intervalului dintre administrări	

toxicitate	1	2	3-4
Șoc analifactic/ alergie	STOP ! se va încerca înlocuirea cu Erwinia chrysanthemi		
pancreatită	În caz, de amilazăși/ sau lipază > 3 x ULN (pancreatita chimică) sau modificări imagistice se va continua tratamentul fără modificări. Se va monitoriza atent pacientul pentru ca în caz de pancreatita simptomatică să se intervină medicamentos.		STOP în caz de pancreatită simptomatică (varsături, greață, durere abdominală) însoțită de valori crescute ale amilazei și/sau lipazei, pe o perioadă > 3 zile
hepatocitoliza	Se va continua tratamentul în caz de creșteri ale transaminazelor > 3-5 x ULN	La transaminaze > 5 → 20 x ULN se va întârzia administrarea până la transaminaze < 5x ULN	La transaminaze > 20 x ULN se va întrerupe administrarea până la toxicitate < gradul 2.

hiperbilirubinemie	Se continua tratamentul în caz de BD <3 mg/dl	În caz de BD 3,1- 5mg/dl STOP, se va relua tratamentul la BD < 2mg/dl.
---------------------------	---	---

REGIMUL DE ADMINISTRARE A DOZELOR MARI DE METOTREXAT

- Se vor monitoriza la 2-3 zile parametrii: creatinina (GFR), bilirubina, transaminase, K, Na
- Pacienții nu trebuie să fi primit tratament cu Biseptol în săptămâna anterioară administrării metotrexatului.
- Clearance creatinina înainte de prima administrare este de dorit să fie > 100ml/min;
- Reducerea dozelor proportional cu reducere clearance-ului de creatinina: 85ml/min → 85% din doza; 60 ml/min → 60% din doza, etc.

- Cl .creatinina inainte de a treia administrare de metotrexat trebuie să fie > 50 ml; în caz contrar se întârzie administrarea metotrexatului cu 1 săptămâna
- Pre-hidratare: cu cel puțin 6 ore înainte de începerea administrării de MTX
- Hidratare:~ 3000ml/m² ser glucozat + 50ml bicarbonate/L + 20ml KCl/L
- ph urinar: >7.5
- monitorizare G, diureza (în caz de castig ponderal/ diureza scazuta- furosemid 20/40mg la 6-12 ore)
- administrarea MTX high doses (10% în prima ora în 200ml.; 90% în urmatoarele 23 ore în 1000ml SF0,9%)
- Infusia de MTX se va opri după 24 ore chiar daca administrarea nu este completa!!!!
- După terminarea infuziei cu MTX se continua hidratarea pentru cel puțin inca 48 ore cu 1000ml SG 5% + NaHCO₃ 50ml + 20ml Eq K
- Tratamentul de salvare cu ac. folinic trebuie început la 36 ore de la începerea infuziei cu MTX (ideal se ajusteaza dozele în functie de nivelul metotrexatului seric)
- Dacă pacientul nu are sdr. emetic se poate administra acidul folinic per os doar după primele 2 administrari intravenoase
- Toxicitate sistemică prin administrarea concomitentă cu MTX a cisplatinului și aminoglicozidelor datorită scaderii clereancului la creatinină. (~ doze mari de penicilina, biseptol, AINS)
- Toxicitate: neurotoxicitate, disfunctie hepatica, mucozită, depresie medulară
- În caz de insuficiență hepatică : BT < 3mg/dl sau AST <180 → 100%
BT între 3-5 sau AST 3x ULN → 75%

BT >5mg/dl STOP tratament

AJUSTAREA DOZELOR DE CITOSTATIC SI A DOZELOR DE ITK

VCR

- ✓ Se poate înlocui cu VINDEZINA (4mg dozătotală) sau cu ETOPOSID (50 mg/m²) în caz de neuropatie periferică ≥ gradul 3.
- ✓ Se va reduce doza de VCR/ vindezina la jumătate în caz de valori crescute ale bilirubinei totale > 3,5 mg/dl

- ✓ STOP VCR/ vindezină la bilirubina totală > 5 mg/dl și ALT/AST > 180 U/L
- ✓ Se va dilua în 20ml
- ✓ iv. bolus (atenție administrarea sa fie venoasa!!!)
- ✓ este letal în administrarea intratecală; în caz de extravazare determină necroza locală; durere articulară, pareză, constipație, alopecie, neurotoxicitate sistemică

CITARABINĂ

- ✓ Se vor reduce dozele la 1g/m² la clearance creatinină < 60mL/min
- ✓ Se vor reduce în egală măsură doza de Citarabină la 1g/mp (Z2 - H12 și Z3 H 0 și 12) dacă MTXemie > 20 microM sau ALT/AST > X 3N
- ✓ Monitorizarea funcției renale în timpul tratamentului cu HDARA-C pentru ca disfuncția renală crește riscul de toxicitate cerebeloasă
- ✓ Clearance creatinine 46- 60ml/min → 60% din doză
 31- 45ml/min → 50%
 <30 ml/min → STOP
- ✓ Neurotoxicitate disfuncție cerebeloasă/cerebrală- tulb. de echilibru; tremor, psihoză, confuzii, convulsii
- ✓ Toxicitate oculară - keratită/ conjunctivită hemoragică (Tobradex 2 pic. la 4 ore, înainte de prima doză și 48 ore după ultima doză)
- ✓ Flu-like syndrome : febră, mialgii, rush (cortizon + antihistaminic

DAUNORUBICIN

- ✓ Se va reduce doza cu 50% în caz de bilirubină totală 3,5- 5,0
- ✓ Se reduce doza cu 75% în caz de bilirubină totală între 5 și 8,5
- ✓ La valori ale bilirubinei totale > 8,5 nu se va administra daunorubicină
- ✓ 20 mg pudră se va dilua cu 4ml apă
- ✓ Se va depozita în locuri întunecate, reci; sau timp de 48 ore la întuneric (după diluare)
- ✓ Se va dizolva în 10- 10ml clorură de sodium
- ✓ 25mg/m² → 60mg/m² în perfuzie iv. lentă
- ✓ În caz de extravazare → necroză locală; cardiotoxicitate

MERCAPTOPURINA

- Mare variabilitate individuală de absorbție și metabolizare
- Toxicitate: disfuncție hepatică; depresie medulară
- Atenție la administrarea concomitentă cu allopurinol care potențează efectul mercaptopurinei (se reduce doza la 1/3)
- Adm. per os cu 1 ora înainte de masă/ 3 h după masă
- BT > 3mg/dl STOP până la normalizarea bilirubinei și se reia tratamentul cu jumătate din doza cu creștere progresivă.
- STOP în caz de hepatocitoliză severă; ALT/ AST > 10x ULN

ETOPOSID (VP16)

- Se va dilua în 0,4mg/ml nu mai mult de cl de sodium 0,9%
- Stabilitate după diluare la temperatura camerei timp de 6 ore (0.25mg/ml)
- Se vor administra doze reduse de etoposid de 100mg/m² intravenos în 500 ml cl de sodium mai mult de 1 ora
- Doze mari administrare pe CVC ; durată > 4 ore, nedilat; trebuie să ne asigurăm că medicamentul nu a stat mai mult de 24 ore în seringă
- Ajustarea dozelor în funcție de clearance creatininei:
 - 50ml/min—100%
 - 15- 50 ml/min – 75%
 - <15ml/min- STOP

ITK

În timpul INDUCȚIEI:

- ✓ NU se vor modifica dozele și NU se va întrerupe tratamentul cu ITK în timpul inducției indiferent de toxicitatea hematologică.
- ✓ Se recomanda menținerea trombocitelor > 20.000/mmc.

CONSOLIDARE:

- ✓ Sunt necesare PMN >1000/mmc și trombocite > 100.000/mmc pentru începerea tratamentului

IMATINIB

- ✓ Doza inițială este de 800 mg/zi;
- ✓ Se va reduce doza la 600mg/zi în caz de hepatotoxicitate grad 3, 4
- ✓ În timpul curei de întreținere pre-grefa doza de Imatinib va fi de 600mg/zi
- ✓ Doza de 600 se va administra și în cazul pacienților neeligibili pentru grefă
- ✓ Dozele vor fi reduse la 400 mg/zi în caz de hepatotoxicitate grad 3,4

Precauții în utilizarea ITK

QT prelungit și/sau torsada varfurilor (wave burst arrhythmia)

Medicamente ce pot crește QT (medicamentele exemplificate sunt informative și lista nu este exhaustivă)

Anti-aritmice :QUINIDINE (QUINAMAX, SERECOR), PROCAINAMIDE, DISOPYRAMIDE (ISORYTHM, RYTHMODAN) AMIODARONE (CORDARONE), SOTALOL (SOTALEX).

Glicozide cardiotonice :DIGOXINE.

Macrolide: ERYTHROMYCINE, CLARITHROMYCINE (ZECLAR, MONONAXY), TELITHROMYCINE (KETEK), AZITHROMYCINE (AZADOSE, AZYTER, ORDIPHA, ZITHROMAX).

Anti-histamine : TERFENADINE, ASTEMIZOLE.

Anti-psihotice : tricyclic antidepressants HALOPERIDOL (HALDOL) OR OTHER BUTYROPHENONES (DIPIPERON, HALDOL, DROLEPTAN), PHENOTHIAZINES (LARGACTIL, NEULEPTIL, NOZINAN, PIORTIL, TERCIAN, MODITEN, PHENERGAN, RHINATIOL, TOPLEXIL), THIORIDAZINE.

Anti-neoplazice : ROMIDEPSIN, SORAFENIB (NEXAVAR), SUNITINIB (SUTENT), VORINOSTAT

Inhibitori selectivi ai receptorilor de serotonina (Fluoxetine) RISPERIDONE, METHADONE.

Diuretice (via hipokaliemie).

5 HT3 ANTAGONISTS– SETRONS.

Motilice digestive: DOMPERIDONE, CISAPRIDE, METOCLOPRAMIDE, DROPERIDOL.

Inhibitori de proteaza HIV: RITONAVIR.

ARSENIC TRIOXYDE.

Azoli : VORICONAZOLE, POSACONAZOLE, FLUCONAZOLE, KETOCONAZOLE.

Fluoroquinolone: LEVOFLOXACINE, CIPROFLOXACINE, NORFLOXACINE, MOXIFLOXACINE.

Antimalarice : CHLOROQUINE, MEFLOROQUINE, HALOFANTRINE, QUININE.

MODIFICARI ADMISE ÎN CAZ DE TOXICITATE

- Dozele de prednisolone, vincristină, L-asparaginază, ciclofosamidă, MP, daunorubicină, citarabină, etoposid și MTX intratecal nu se modifica în caz de leucopenie sau trombocitopenie
- În caz de parestezii, artralгии, constipație doza de VCR se va reduce la 1mg. În caz de ileus nu se va mai administra VCR.
- Doza de prenisolon se va reduce cu 30% în caz de hipertensiune, hiperglicemii necontrolate, **status mental modificat**!! daca se mentin o noua reducere a dozelor până la oprirea tratamentului sunt indicate.
- MTX administrare intratecală la pacienții cu mielosupresie sau mucozită nu se reduce doza administrate intratecal dar la urmatoarea administrare MTX intratecal se va administra Ca folinat 15mg per os sau iv timp de 24-36 ore după MTX
- **Nu se vor administra în aceeași zi MTX iv și intratecal (~ cytosar)**

Relatia Biseptol- neutropenia

- În caz de neutropenieși tratament cu Biseptol, Mtx, Purinethol la pacienții care rămân mai mult de 2 săptămâniîn neutropenie se va reduce administrarea de Biseptol la 1 x 3 /săptămâna.
- În caz de diaree și vărsături cele 2 medicamente se vor opri și se vor relua la 50% doze cu atingerea dozelor corecte / cand se va permite.
- În caz de mucozită severă se va oprii tratamentul cu MTX și ulterior reluat la doze full
- În caz de insuficiență hepatică – STOP. Și va fi reluat cu doze de 50%

Reguli generale de ingrijire medicala și terapie suportiva pentru pacienții cu Leucemie Acuta

NCCN ALL Panel- Clinical Practice Guidelines ALL-version 02.2014 / recomandari European
Working Group for Adult ALL- EWALL

Diagnosticul și tratamentul pacienților cu LA se realizează numai în centre medicale specializate, cu experiență, de către echipe multidisciplinare (hematolog senior, citolog, hemopatolog, citogenetică, specialist citometrie în flux, biologie moleculară, hemostază, infecționist, epidemiolog, farmacologie, terapie intensivă). Se recomandă, dacă este posibil, ca tratamentul pacienților cu leucemie acută să se facă în departamente specializate în diagnosticul și tratamentul leucemiilor acute. Personalul medical (medici hematologi, asistente, infirmiere) care lucrează în aceste departamente trebuie să fie un personal dedicat cu experiență în îngrijirea acestor pacienți fragili. Aceste departamente trebuie să fie lângă sau în legătură directă cu un centru de Transplant Medular cu experiență.

-tratamentul trebuie condus conform unui protocol standardizat (sau în cadrul unui trial clinic)

-în timpul tratamentului de inducție/ high doses +/- SCT :

- Acces venos central
- Facilitate izolare (camera cu 1-2 paturi), de preferat camere sterile cu filtre HEPA
- Profilaxia mucozitei (GelX, Caphosol, hidratare)
- Igiena orală strictă cu clătirea gurii de 4-6 ori pe zi cu diferite soluții (apă sterile, soluție salină, soluții cu clorhexidină.....), dacă este posibil, se recomandă dus bucal.
- Standard în alimentative, suplimente nutritionale, aport lichide: alimente moi, preparate termic/ pasteurizate, de evitat fructe/ legume crude;
- Tulburările de gust, greață, varsăturile, mucozita pot duce la scăderea ingreutate (nutritive parenterală la scăderea în $G > 10\%$)
- Aport de lichide cel puțin 30ml/ kgc/zi
- Reguli de igienă foarte stricte pentru pacient/vizitatori/ personal medical

-suport psihologic pentru pacient/ familie

- Medical și echipa care îngrijește pacientul trebuie să aibă timp și răbdare pentru a explica cât mai complet diagnosticul și diferitele situații ce pot apărea pe parcursul tratamentului.
- Sunt esențiale empatia și modul în care comunicăm un diagnostic sever
- Consiliere psihologică pacient/ familie

-suport fizic

- Imobilizare prelungită/ tratament cotizonic- atrofie musculară
- Menținerea unui status fizic bun
- Consiliere fiziokinetoterapeutică
- Exerciții fizice ușoare ($tr > 20.000/mcL$ și fără manifestări hemoragice)- bicicleta/ stepper 10-15 minute/zi
- În timpul perioadelor de apalie severă trebuie încercată mobilizarea pasivă a membrelor

-ÎNTREBĂRI ALE PACIENTULUI CU LA (consensus patient information) www.leukemia-net.org

-despre boala: este curabilă? Sunt cunoscute cauzele? Este moștenită? Este contagioasă? Cum își poate proteja familia. Cum trebuie să-și schimbe stilul de viață pentru a face față?

-despre tratament: cum va fi administrat? Ce conține? Cât timp? Care sunt efectele adverse? Cum este tolerat? Va fi spitalizat în timpul tratamentului?

-despre viitor: care este rata de vindecare cu tratamentele actuale? Care sunt opțiunile de tratament în caz de recădere? Își va putea relua slujba anterioară sau trebuie să-și caute altă slujbă? Va mai fi capabil să muncească? Care sunt efectele tardive ale chimioterapiei?

-despre familie și viața sexuală: cum își poate proteja familia? Este permisă viața sexuală în timpul tratamentului? Ce impact va avea asupra vieții sexuale și fertilității?

TERAPIA SUPORTIVA

-monitorizare timpul tratamentului de inducție/ consolidare

-examen fizic și monitorizare semne vitale (G, TA, AV, FR, transit intestinal, diureza) zilnic

- hemograma zilnic în aplazie/ + FL la 2 zile până la $GRN > 1,0 \times 10^9 / L$
- biochimie (ALT/ AST/ BT/ Glicemie/ creatinina/ ac.uric/ionograma) de cel puțin două ori /săptămâna
- teste de coagulare/ o data /săptămâna (în timpul tratamentului cu Asparagina de 3 ori pe săptămâna cu – ATIII, Pc, Ps, FBG)
- examen urina/ săptămânal
- evaluare microbiologică (bilant bacteriologic/săptămânal)
- EKG, eco cord la debut și apoi în funcție de evoluție
- Rx.pulmonară la debut și apoi la pacientul febril (sau în caz de altă suspiciune ce necesită confirmare) +/- ex. CT
- tratament antiemetic: endpoint CEC- complete emetic control- se începe anterior chimioterapiei și se continuă cât timp se menține activitatea emetizantă a chimioterapiei
- antagonisti receptor serotonina (5HT3 antagonist)

Ondansetron 16-24mg per os/ 8-12mg iv.

Palonosetron 0,5mg per os/ 0,25 mgiv.

-Dexametazon 12mg per os/iv ziua 1/ 8mg per os/ iv zilele 2,3

-terapie anxiolitică: Alprazolam 0,5- 1mg/ Lorazepam 0,5- 2mg per os începând în seara dinaintea tratamentului și continuând în ziua tratamentului cu 1-2 ore anterior

-profilaxia antiinfecțioasă- se iau în considerare următoarele tratamente:

- Ciprinol 500mg x/zi; Levofloxacin 500mg/zi
- Aciclovir 200mg x 3/zi → 800mg x 2/zi per os (bolnavi HSV seropozitivi)
- Fluconazol 50- 400mg/zi; Posaconazol 200mg x 3/zi (NU în asociere cu VCR)
- Trimethoprin/sulfomethoxazole 960 mg x 2/zi (2x săptămână) (NU în asociere cu MTX)

-neutropenie febrilă –antibiotice iv.

-transfuzii:

- MER pentru a menține $Hb > 8g/dl$ (dacă există comorbidități cardiace/ pulmonare se poate și la $Hb > 8g/dl$)

- Mtr/ de preferat trombocite afereza la Tr. <10.000/ mcL sau < 20.000/ mcL la pacient febril sau dacă pacientul are sindrom hemoragipar clinic chiar și la Tr. > 20.000
- De preferat produse deleucocitate +/- iradiate

-factor de creștere – scade durata neutropeniei; se va administra conform indicațiilor din protocol

-prevenirea sindromului de liza tumorală: (K↑ ac.uric ↑ph ↑ ca₂₊)

- Hidratare ~ 2-3 l/zi/ 24 ore
- De preferat fără diuretice
- Allopurinol 100mg/m² la 8 ore cu 24- 48 ore înainte de începerea chimioterapiei
- Monitorizarea electrolitilor și corectie promptă
- Rasburicaze 3-6mg (IRA; când nu se poate face hidratare adecvată, urgent de tratament la bolnav cu încărcatura tumorală mare)

-tratamentul paliativ al durerii

-profilaxia sângerărilor menstruale (contraceptive orale/ ag.progestationali/ DMPA-depomedroxiprogesterone acetate i.m.); consult ginecologic.

Bibliografie:

1. Nicola Gokbuget: Recommendations of the European Working Group for Adult ALL- 1st

Edition-Bremen: UNI-MED, 2011.

2. Lazarus HM et. al Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ ECOG E2993. Blood 2006;108:465-472.
3. Reuman O. Et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or first relapse: results from the GET-LALA group. Leuk. Res 2008; 32: 1741-1750.
4. PUICH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. American Society of Hematology Education Program 2006: 142-146.
5. Porkkak, et. al Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for Central nervous system.
6. Bruggemann M et. al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patient with standard risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006; 107: 1116-1123.
7. Raff T et. al Molecular relapse in adult standard risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from GMALL 06/99 and 07/03 trials Blood 2007; 109: 910-915.
8. Jones D. et al. Kinase domain point mutations in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia emerge after therapy with BCR-ABL kinase inhibitors. Cancer 2008; 113: 985-994.
9. NCCN Guidelines Version 2.2018- principles of chemotherapy- regimens for relapsed / Refractory ALL; ALL-D 3 of 4.
10. Lilly MB et. al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study American Journal of Haematology 2010;85: 164-170.
11. Kantarjian H. et al. Nilotinib in Imatinib- resistant CML and Ph-positive ALL. New England Journal Medicine 2006; 354: 2542-2551.
12. Kantarjian H. et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to Imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Blood 2013;

13. Cortes JE et al. A phase 2 trial of Ponatinib in Philadelphia chromosome –positive leukemias. *NewEnglandJournal Medicine* 2013; 369: 1783-1796.
14. Nobuko H. et al Phase 2 trail of Clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1 dec.2011 vol.118 nr.23: 6043-6049.
15. Maurizio M. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leukemia & Lymphoma*.092012 vol.53 No.9: 1693-1698.
16. Weiss MA. et al. A single high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*.2002; 95: 581-587.
17. Schiller G. et al. Pahse II study of etoposide, ifosfamide and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Hematology* 1993; 43: 195- 199.
18. DeAngelo DJ. et. al Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007 109: 5136- 5142.
19. Leah A. Commander et. al. salvage therapy with nelarabine, etoposide and cyclophosphamide in relapsed/ refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *British Journal of Haematology* 2010; vol. 150: 345- 351.
20. Faderl S. et al. Augmented hyper-CVAD based on dose- intensified vincristine, dexamethasone and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy *Clinical Lymphoma Myeloma*. *Leukemia* 2011; 11: 54-59.
21. O'Brien S. et. al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed and refractory adult Philadelphia chromosome- negative acute lymphoblastic leukemia. *Journal Clinical Oncology*.2012; 31: 676- 683.
22. Topp MS et. al. Confirmatory open- label single- arm, multicenter phase 2 study of the BITE antibody blinatumomab in patients with relapsed/ refractory B- precursor acute lymphoblastic leukemia. (abstract) *Journal Clinical Oncology/* 2014; 32. Abstract 7005

23. Rousselot P, Coudé MM, Huguet F, et al. Dasatinib (Sprycel®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 Study [abstract]. Blood 2012;120. Abstract 666.
24. JM.Ribera, O.García, PF-Abellán. Lack of negative impact of Philadelphia chromosome in older patients with acute lymphoblastic leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era: comparison of two prospective parallel protocols