

## LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

1. Protocolul reprezintă recomandarea DEPARTAMENTULUI DE LEUCEMII ACUTE din cadrul CENTRULUI DE HEMATOLOGIE ȘI TRANSPLANT MEDULAR DIN INSTITUTUL CLINIC FUNDENI- BUCUREȘTI.
2. Principiile de tratament au la bază următoarele studii:
  - GRALL- 2003<sup>1</sup> (Group for Research în Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)
  - GRAAPH 2003<sup>2</sup>
  - GRAAPH 2005<sup>3</sup>/ GRAALL 02/2005<sup>4</sup>
  - PETHEMA (Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia)
  - ALLOLDO 7, ALLOPHO 07<sup>5</sup>
  - Elderly ALLtrial of the European Working Group for ALL (EWALL);
  - **GRALL 2014<sup>6</sup>/ GRAAPH 2005<sup>7</sup>**

### **A. EVALUARE LA DEBUT \***

- 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 necesita tratament anticoagulant permanent, restricție în hidratare sau privind chimioterapia bazată pe antracicline); DZ insulino necesitant ce ar necesita monitorizarea riguroasă a glicemiilor.
- Examen obiectiv
- HLG+FL+ frotiu sânge periferic
- Biologic: funcția renală, 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 pacienții 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 / informarea pacientului despre riscul de infertilitate după tratament și posibilele optiuni de crioprezervare în condițiile în care starea pacientului sau parametrii biologici permit.
- \* 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 înceapă căutările unui donator neînrudit pentru Ph + ALL cât mai repede și pentru ALL ph negativ imediat după constatarea chimiosensibilității după medulograma din ziua 8.
  - La pacienții cu suspiciune de determinare SNC:evaluare neurologică, examen CT/ RMN/ PL pentru identificarea eventualelor celule anormale din LCR; cu mențiunea că de obicei PL este restricționată de valoarea scăzută a trombocitelor dar și de riscul teoretic de contaminare a LCR. Dacă se efectuează PL la diagnostic, se administrează concomitent și terapia intratecală profilactică (conform protocolului folosit).
  - Acces venos central:cateter venos central, cameră implantabilă de chimoterapie (porta cath), cateter venos Hickman, pick-line.

### **Investigații de laborator la pacienții cu leucemie acuta limfoblastică <sup>1</sup>**

Citomorfologie:

- Conform criteriilor WHO > 20 % infiltrat blastic medular
- Prin definiție LAL este negativă 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)
- detectia rearanjamentelor Ig/ TCR (T-cell receptor gene) prin PCR
- detectarea altor mutații sau prezența unor fuziuni genice ce indică încadrarea în clasele de risc

**B. Clasificarea factorilor de risc în LAL ph negativ conform studiului GMALL 07/2003**

Grupa de risc	Momentul diagnosticului	Pe durata tratamentului
Standard risc (SR)	L<30.000/mm <sup>3</sup> (LAL-B) LAL-B comun/pre BCR-ABL negative LAL-T timic <50ani	RC în primele 3 saptm post inducție II MRD <1în saptm.16 MRD negative S52 MRD negative low risc
High risc (HR)	L>30.000/mm <sup>3</sup> (LAL-B) LAL-pro B Early /mature LAL-T MLL-AF4 >50 ani	RC > 3saptm post inducția II MRD > 10 <sup>-4</sup> în saptm.16/25 Orice pozitivare a unui MRD anterior negativ
Very high risc (VHR)	BCR-ABL pozitiv	

**Clasificarea factorilor de risc în LAL ph negative conform studiului GRALL 2014**

Grupa de risc	LAL-B	LAL-T
High-risc (HR)	Rearanjamentul KMT2A Deletia IKZF1 MRD 1 (săptămâna 6) ≥ 10 <sup>-4</sup>	NOTCH1/FBXW7-wt NIK-RAS mutation PTEN deletion MRD 1 (săptămâna 6) ≥ 10 <sup>-4</sup>
Very high risc (HR)	MRD 1 (săptămâna 6) ≥ 10 <sup>-3</sup> MRD 2 (săptămâna 12) ≥ 10 <sup>-4</sup>	MRD 1(săptămâna 6) ≥ 10 <sup>-3</sup> MRD2 (săptămâna 12) ≥ 10 <sup>-4</sup>

**Enumerarea factorilor de risc în LAL ph negativ conform studiului GRALL2005**

**La diagnostic:**

- **L >30.000/mm<sup>3</sup> pentru LAL-B**
- **Determinarea SNC**
- **CD10 + pentru LAL-B ph negativ**
- **t(4;11) / MLL-AF4; t(1;19) / TCF3-PBX1**
- **hipodiploidie**
- **cariotip complex ( ≥ 5 anomalii cromozomiale)**

**Raspuns ‘early’**

- **corticosensibilitate prezentă**
- **chimiosensibilitate prezentă (medulograma din ziua 8)**

**CITOGENETICĂ- BIOLOGIE MOLECULARĂ- CORELAȚII PROGNOTICE <sup>1</sup>**

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

**Factori de prognostic în LAL Ph negativ dpdv citogenetic <sup>1</sup>**

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

## Indicațiile ESMO pentru diagnostic, tratament și follow-up in

Factori de risc	Risck subset/notes	recomandări
vârsta	>44/55/65	obligatoriu
Status de performanță (ECOG)	>1	Foarte recomandat
WBC	>30 (linie-B)/ >100 (linie-T)	obligatoriu
imunfenotipare	Pro-B/early și T matur	obligatoriu
cytogenetic	Ph+ / t(4;11)+ / altele cu prog nef	obligatoriu
Biologie moleculară	BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1	obligatoriu
	Afectare SNC	recomadat
corticosensibilitate	Fără raspuns la prednison	obligatoriu
Răspuns precoce la tratament	Ziua 8-15 $\geq$ 5% blasti	recomandat
Durata până la obținerea RC	➤ 1ciclu / late response	obligatoriu
MRD	MRD + post inducție	obligatoriu

## C. TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE

### Ph NEGATIV LA PACIENȚI $\leq$ 59 ANI

#### Atenție:

- medicamentele marcate cu \* sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru aceasta indicație
- medicamentele marcate cu \*\* nu sunt aprobate în România.

#### Prefază

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

<b>PREDNISON 60 mg/m<sup>2</sup>, PO</b> <b>(sau metilprednisolon IV 48 mg/m<sup>2</sup>)</b>	Z-7 to Z-1 (maximum Z-10)
<b>IT (N°0) doar cu MTX IT 15 mg total</b>	În caz de blaști în sângele periferic printr-o puncție lombară traumatică există/crește riscul de însămânțare la nivelul SNC.

## INDUCȚIA

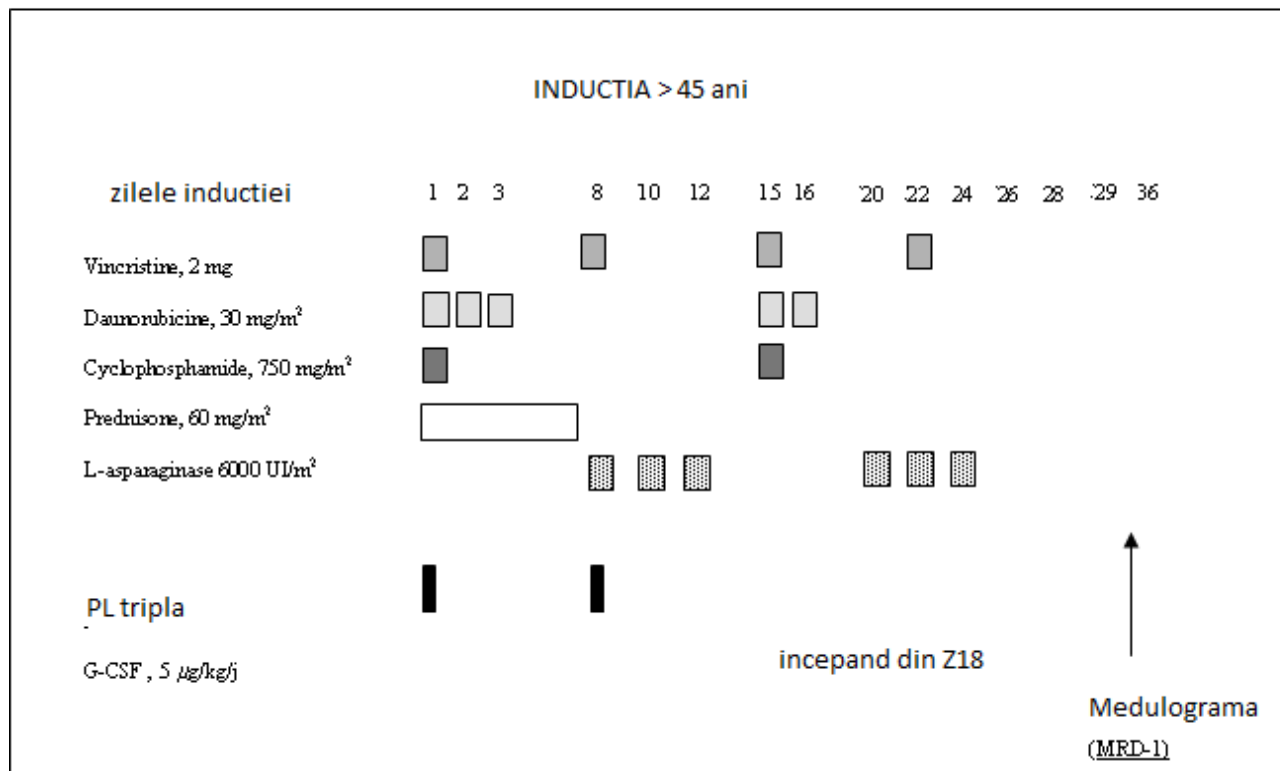
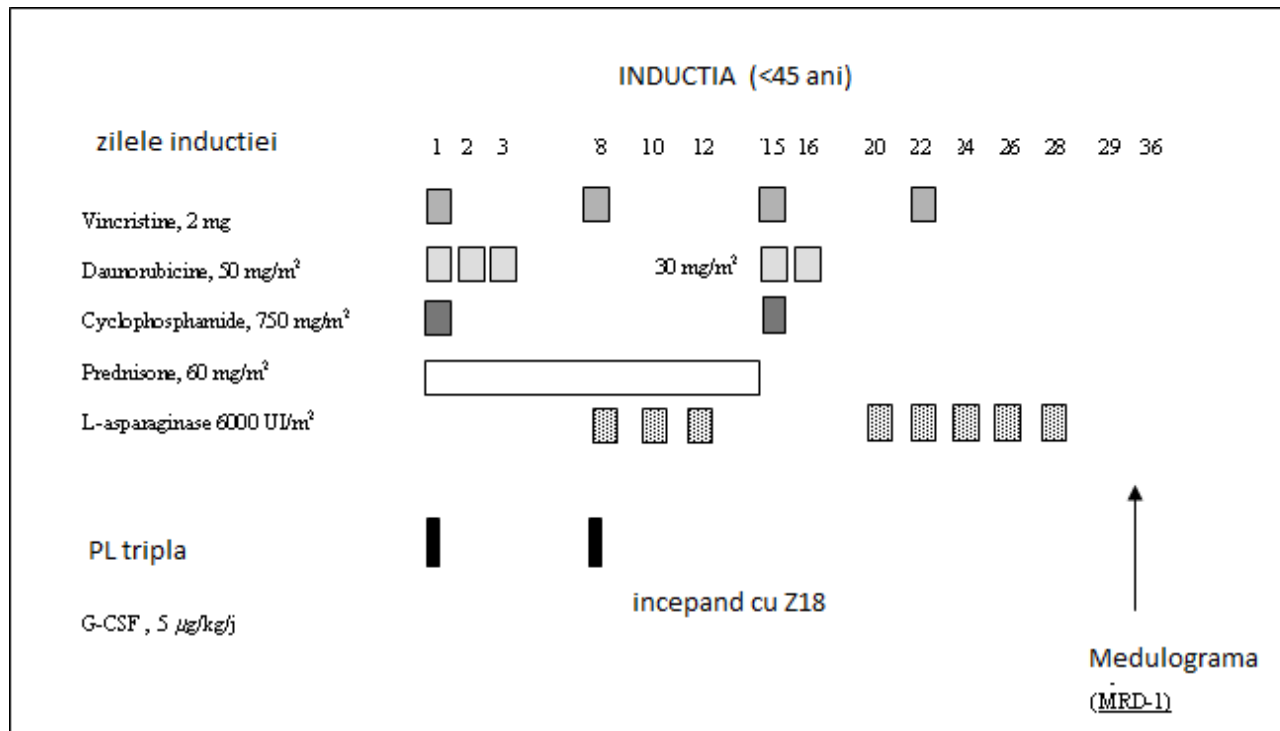
**Inducția începe după verificarea corticosensibilității din Z1.**

- 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 indicației de TMO, mulți pacienți vor fi în final încadrați ca VHR (very high risk).
- Căutarea unui donator înrudit/neînrudit trebuie inițiate pentru **toți pacienții cu infiltrare medulară prezentă în acest stadiu.**

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

- Post-inducție medulograma trebuie efectuată la PMN > 1.000/mm<sup>3</sup> și PLT= 100.000/mm<sup>3</sup>. 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.**

IDARUBICINĂ 12 mg/m <sup>2</sup> /zi, IV (1h)	D1 → D3
CITARABINĂ 2000 mg/m <sup>2</sup> /12h, IV (3h)	D1 → D4
G-CSF 5 μg/kg/zi, SC	D8 până la PMN > 1.000/mm <sup>3</sup>

**MRD1 Bis- se va efectua după cură de salvare, înainte de consolidări.**

## 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,
  - Clireance.ul creatininei ≥ 60 mL/mn.
- În caz că 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

<b>Blocul S1 – AraC(Z1 to Z14)</b>	<b>18ani – 59ani</b>
CITARABINĂ 2000 mg/m <sup>2</sup> /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

<b>Blocul S2 – MTX (Z15 to Z28)</b>	<b>18 - 44 ani</b>	<b>45 - 59 ani</b>
VINCRISTINĂ 2 mg IV	Z1	Z1
METOTREXAT, IV pev 24 h 500 mg/m <sup>2</sup> pev iv. 30 minute apoi doza rămasă (4500 mg/m <sup>2</sup> or 2500 mg/m <sup>2</sup> ) pev iv. 23h30	5000 mg/m <sup>2</sup> Z1	3000 mg/m <sup>2</sup> Z1
	Salvarea cu administrarea de calciu folinat	
6 – MERCAPTOPURINA 60 mg/m <sup>2</sup> , 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 <i>Metotrexat IT 15 mg doza totală</i>	D2, la 24 ore de la inițierea pev cu MTX	

<i>Citarabină IT 40 mg doza totală,          *Depo-medrol® IT 40 mg doza total sau          Dexametazonă 4mg doza totală</i>	
--	--

### **S3 Blocul cu CFA**

<b>Blocul S3 –CFA (Z29 to Z35)</b>	<b>18-59ani</b>
<b>METOTREXAT 25 mg/m<sup>2</sup>/IV (30 minute)</b>	<b>Z1</b>
<b>CICLOFOSFAMIDĂ 500 mg/m<sup>2</sup>, IV (3h OBLIGATORIU)</b>	<b>Z1, Z2</b>
<b>ETOPOSIDE (VP16) 75 mg/m<sup>2</sup>, IV (1h)</b>	<b>Z1, Z2</b>
<b>G-CSF 5 µg/kg/d, SC</b>	<b>Z3 până la PMN &gt; 1.000/mm<sup>3</sup></b>
<b>Triplă terapie IT (N°4) cu:</b> <i>Metotrexat IT 15 mg doza totală,          Citarabină IT 40 mg doza totală,          *Depo-medrol® IT 40 mg doza totală sau          Dexametazonă 4mg doza totală</i>	<b>Z1</b>

### **CONSOLIDAREA 2**

- **MRD 2**

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

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

**ÎNTRU CONSOLIDAREA 2 SI CONSOLIDAREA 3 SE VA ADMINISTRA CONFORM PROTOCOLULUI CURA DE INTENSIFICARE “LATE INTENSIFICATION” ADAPTATĂ RĂSPUNSULUI SAU NU LA CURA DE INDUCȚIE/ CURA DE SALVARE.**

### **CONSOLIDAREA 3**

Intensificarea este obligatoriu urmată de consolidarea 3, alcătuită din aceleași blocuri de chimioterapie cu AraC, MTX, CFA. Aceste blocuri nu sunt urmate de iradierea SNC profilactică.

#### **Intensificarea**

Pentru pacienții 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 o săptămână după obținerea recuperării hematologice ca urmare a blocului 6 de chimioterapie din consolidarea II.

<b>Pre-intensificare MRD3 este efectuat anterior curei de intensificare. Nu are valoare decizională.</b>
--



\* În caz de imunizare la L-Asparaginază, acesta se va înlocui cu *Erwiniachrysanthemi* (ERWINASE®) se vor administra 25.000 UI/m<sup>2</sup> (IV 1h).

### Pacienți tratați cu administrarea curei de salvare

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

<b>PREDNISON 60 mg/m<sup>2</sup>, PO</b> (sau Metilprednisolon IV 48 mg/m <sup>2</sup> )	<b>Z1 → Z14</b>	<b>Z1 → Z7</b>
<b>DAUNORUBICINĂ, 30 mg/m<sup>2</sup>iv. 30 mi</b>	<b>Z1→ Z3</b> <b>Z15, Z16</b>	<b>Z1 → Z3</b>
<b>VINCRISTINĂ 2 mg iv.</b>	<b>Z1, Z8, Z15, Z22</b>	
<b>CICLOFOSFAMIDĂ 750 mg/m<sup>2</sup> iv. 3h</b>	<b>Z1, Z15</b>	
<b>L-ASPARAGINAZĂ 6000 UI/m<sup>2</sup> iv. &gt;1h</b> Sau: <b>ERWINASE 25000 UI/m<sup>2</sup>, IV over 1h</b> <i>În caz de alergie la cele 2 preparate:</i> <b>GRASPA 100 UI/kg, IV on D15 (o singură administrare)</b>	<b>Z8, Z10, Z12,</b> <b>Z20, Z22, Z24, Z26, Z28</b>	<b>Z8, Z10, Z12,</b> <b>Z20, Z22, Z24</b>
<b>G-CSF 5 µg/kg/zi, SC</b>	<b>Z18 până la PMN &gt; 1.000/mm<sup>3</sup></b>	
<b>Triplă terapie IT(N°7 and 8) cu:</b> <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>	<b>Z1, Z8</b>	
<b>IDARUBICINĂ 9 mg/m<sup>2</sup> iv. (1h)</b>	<b>Z1 → Z3</b>	
<b>CITARABINĂ 2000 mg/m<sup>2</sup>/12h iv. (2h)</b>	<b>Z1 → Z4</b>	
<b>G-CSF 5 µg/kg/zi, SC.</b>	<b>Z8 până la PMN &gt; 1.000/mm<sup>3</sup></b>	
<b>Triplă terapie IT(N°7 and 8) cu:</b> <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>	<b>Z8, Z15</b>	

## MENTINEREA

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

**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
<b>PREDNISON 40 mg/m<sup>2</sup>/zi, PO</b>	<b>Z1 → Z7</b>
<b>VINCRISTINĂ 2 mg iv.</b>	<b>Z1</b>
<b>6-MERCAPTOPURINĂ 60 mg/m<sup>2</sup>, PO</b> Seara, la distanță de masă	<b>Administrare zilnică; nu este indicată întreruperea în timpul reinducției, la nevoie se vor reduce dozele conform indicațiilor!</b>
<b>METOTREXAT 25 mg/m<sup>2</sup>, PO</b>	<b>o administrare (1zi)/ săptămână</b>
<b>Triplă terapie IT (N°11, 12, 13) cu:</b> <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>	<b>Z1 din lunile 1, 3, 5</b>

**Administrările de VCR pot fi reprogramate/ reduse 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
<b>6-MERCAPTOPURINĂ 60 mg/m<sup>2</sup>, PO</b> Seara, la distanță de masă	<b>Zilnic</b>
<b>METOTREXAT 25 mg/m<sup>2</sup>, PO</b>	<b>Săptămânal/1 zi pe săptămâna</b>

*În cazul pacienților cu LAL ph negativ există 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/m<sup>2</sup> în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu.*

*GRALL + Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> 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 contraindica alloTMO, cu donator familial sau neînrudit compatibil au indicație de allo TMO în prima RC (ideal după consolidarea 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).

#### D. TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE Ph NEGATIV LA PACIENȚI > 60 ANI

<b>PREFAZA</b>		
<b>DEXAMETAZONĂ</b>	10mg/m2/zi.iv.	zilele -5 → -1
<b>INDUCȚIA I</b>		
<b>VINCRISTINĂ</b>	1mg/zi/iv.bolus	ziua 1, 8
<b>IDARUBICINĂ</b>	10mg/zi/iv.	zilele 1, 2, 8, 9
<b>DEXAMETAZONĂ</b>	10mg/m2/zi/iv.	zilele 1,2, 8 -11
<b>CICLOFOSFAMIDĂ</b>	300mg/m2/zi/iv (1h)	zilele 15- 17
<b>CITARABINĂ</b>	60mg/m2/zi/iv. (1h)	zilele 16-19, 23- 26
<b>CONSOLIDAREA 1, 3, 5</b>		
<b>METOTREXAT</b>	1.000mg/m2/zi/iv pev 24 ore	ziua 1
<b>L-Asparaginază</b>	10.000UI/m2/zi/iv/im	ziua 2
<b>CONSOLIDAREA 2, 4, 6</b>		
<b>CITARABINĂ</b>	1.000mg/m2/zi iv. (3h)	zilele 1, 3, 5
<b>ÎNTREȚINERE</b>		
<b>MERCAPTOPURINĂ</b>	60mg/m2/zilnic/per os	24 luni
<b>METOTREXAT</b>	25mg/m2/săptămânal/ im	24 luni
<b>REINDUCȚIA</b>		
<b>DEXAMETAZONĂ</b>	40mg/zi/ iv. sau per os.	Zilele 1, 2
<b>VINCRISTINĂ</b>	1mg/iv./zi	ziua 1

La fiecare 2 luni în primul an și ulterior la 3 luni în anul 2.

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

<b>PREFAZA</b>		
<b>PREDNISON</b> Sau <b>SOLUMEDROL</b>	60 mg/m2/zi per os  48mg/m2/zi iv.	zilele -7→ -1
<b>IT Metotrexat</b>	15mg	în perioada -7 →-4

**NB!** DACĂ EXISTĂ BLAȘTI ÎN SÂNGELE PERIFERIC, ÎN CAZ DE PUNȚIE LOMBARĂ TRAUMATICĂ EXISTĂ RISCUL DE CONTAMINARE A LCR CU BLAȘTI.

<b>CICLUL 1</b>		
<b>IMATINIB</b>	400 mg x 2/zi	ZILELE 1-28
<b>DEXAMETAZONĂ</b>	40 mg po sau iv	ZILELE 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23
<b>VINCRISTINĂ</b>	2 mg iv (doza totală)	ZILELE 1, 8, 15, 22

PROFILAXIA TERAPIE	SNC: TRIPLĂ	(Mtx 15mg+ AraC 40mg+ Dexa 4mg )	ZILELE 1, 8, 15
<b>G-CSF</b>		5microg/kg/zi	ziua 15 (până la GRN > 1,0 x10 <sup>9</sup> /L) - opțional oricând la GRN < 0,5 x10 <sup>9</sup> /L

### **MRD 1 - IFT ȘI qRT PCR BCR ABL - după CICLUL 1 ( SP și MO)**

<b>CICLUL 2</b>			
IMATINIB		400 mg x 2/zi	ZILELE 1-28
METOTREXAT		1 g/mpPEV 24h	ZIUA 1
CITARABINĂ		3 g/mp/12h	ZILELE 2, 3
<b>NB (la ≥ 45 ani doza de Citarabină se va ajusta la 1.5 g/mp/12h)</b>			
PROFILAXIA TERAPIE	SNC: TRIPLĂ	(Mtx 15mg+ AraC 40mg+ Dexa 4mg )	ZIUA 9
<b>G-CSF</b>		5microg/kg/zi	ziua 6 (până la GRN > 1,0 x10 <sup>9</sup> /L) - opțional oricând la GRN < 0,5 x10 <sup>9</sup> /L

### **MRD 2 -qRT PCR BCR ABL - după CICLUL 2 ( SP și MO)**

<b>CICLUL 3</b>			
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 TERAPIE	SNC: TRIPLĂ	(Mtx 15mg+ AraC 40mg+ Dexa 4mg )	ZIUA 1
<b>G-CSF</b>		5microg/kg/zi	ziua 15 (până la GRN > 1,0 x10 <sup>9</sup> /L) - opțional oricând la GRN < 0,5 x10 <sup>9</sup> /L

### **MRD 3 – qRT PCR BCR ABL- după CICLUL 3 ( SP)**

<b>CICLUL 4</b>			
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
<b>NB (la ≥ 45 ani doza de Citarabină se va ajusta la 1.5 g/mp/12h)</b>			
PROFILAXIA TERAPIE	SNC: TRIPLĂ	(Mtx 15mg+ AraC 40mg + DEPOMEDROL/DEXAMETAZONĂ 4 mg )	ZIUA 9
<b>G-CSF</b>		5microg/kg/zi	ziua 6 (până la GRN > 1,0 x10 <sup>9</sup> /L) - opțional oricând la GRN < 0,5 x10 <sup>9</sup> /L

<b>INTERFAZA (PÂNĂ LA 2 CICLURI)</b>			
IMATINIB		400 mg x 2/zi	ZILELE 1-14
METOTREXAT		25 mg/mp po	ZILELE 1, 8
6 MERCAPTOPURINĂ		60mg/mp po	ZILELE 1-14

### **MRD 4 qRT PCR BCR ABL - ÎN TIMPUL CICLULUI 1 DE INTERFAZĂ ( 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, haploidentic 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 : qRT PCR 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 intoleranța la Imatinib grad  $\geq 3$ , 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 greșă în prima RC- continuă tratamentul cu Imatinib și se poate opta pentru chimioterapie tip HyperCVAD ( curele 3-8) sau trial clinic.**

## **F. TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE**

**Ph POZITIV LA PACIENȚI  $> 60$  ANI- PETHEMA– ALLOPH07**

<b>PREFAZA</b>		
<b>DEXAMETAZONĂ</b>	10mg/mp/zi.iv.	zilele -5 $\rightarrow$ -1
<b>Vincristină</b>	1 mg iv	Z 1, 8, 14, 22
<b>Dexametazonă</b>	10mg/mp/iv	Z 1,2; 8,9; 15,16
<b>Imatinib</b>	400mg/zi	zilnic
<b>ÎNTRETINERE</b>		
<b>MERCAPTOPURINĂ</b>	50mg/m2/zilnic/per os	24 luni
<b>METOTREXAT</b>	20mg/m2/săptămânal/ im	24 luni
<b>IMATINIB</b>	<b>400mg/zi</b> zilnic	36 luni
<b>REINDUCȚII (în primul an)</b>		
<b>DEXAMETAZONĂ</b>	40mg/zi/ iv. sau per os.	Zilele 1, 2
<b>VINCRISTINĂ</b>	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**

<b>PREFAZA</b>		
Dexametazonă	10mg/zi	Z-7 – Z-3
PL 1 - MTX 15mg (se poate omite în cazul în care există blaști în periferie)		
<b>INDUCȚIE (Z1-56)</b>		
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 există determinare cerebrală se va efectua PL bisăptămânal până la negativarea LCR		
G-CSF din Z15 până la recuperare hematologică		
<b>CONSOLIDARE (Sapt8 pentru pacienții cu RC) – 6 cicluri</b>		
Dasatinib 100mg Z 14-27 a fiecarui ciclu dacă PLT>50.000/mm <sup>3</sup>		
<b>CICLURILE 1,3,5</b>		
Metotrexat	1000mg/mp	Z1 pev 24h, calciu folinat începând cu H36
Asparaginază	10.000UI/mp	Z2
<b>G-CSF dacă neutrofile &lt;1000/mm<sup>3</sup></b>		
<b>CICLURILE 2,4,6</b>		
Citarabină	1000mg/mp la 12h pev 2h	Z1, 3, 5
<b>Interval de 4 săptămâni între fiecare ciclu</b>		
<b>PL 5 (triplă) Z1 ciclul 1 și PL 6 Z1 ciclul 3</b>		

**!! 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**

<b>PREFAZA</b>		
Dexametazonă	10mg/zi	Z-7 – Z-3
PL 1 - MTX 15mg (se poate omite în cazul în care există blaști în periferie)		
<b>INDUCȚIE (Z1-56)</b>		
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 există determinare cerebrală se va efectua PL bisăptămânal până la negativarea LCR		
G-CSF din Z15 până la recuperare hematologică		
<b>CONSOLIDARE (Sapt. 8 pentru pacienții cu RC) – 6 cicluri</b>		
Dasatinib 100mg Z 14-27 a fiecarui ciclu dacă PLT>50.000/mm <sup>3</sup>		
<b>CICLURILE 1,3,5</b>		
Metotrexat	500mg/mp	Z1 pev 24h, calciu folinat începând cu H36
Asparaginază	5.000UI/mp	Z2

<b>G-CSF dacă neutrofile &lt;1000/mm<sup>3</sup></b>		
<b>CICLURILE 2,4,6</b>		
Citarabină (doză adaptată Cl creatinină)	500mg/mp la 12h pev 2h	Z1, 3, 5
<b>Interval de 4 săptămâni între fiecare ciclu PL 5(triplă) Z1 ciclul 1 și PL 6 Z1 ciclul 3</b>		
<b>TRATAMENT DE ÎNTRETINERE (LUNA 8-24):</b> Dasatinib 100mg/zi timp de o lună alternativ cu 6MP (60mg/mp/zi) și MTX 25mg/mp/săptămâna timp de o lună (când 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		
<b>Tratament postîntreținere</b> Dasatinib 100mg/zi până la recădere sau deces.		

## G. LEUCEMIILE ACUTE LIMFOBLASTICE DE LINIE T

### Clasificarea imunologică pentru LAL T

	cCD3	CD7	CD28	CD1a	CD34
<b>Pro-T</b>	+	+	-	-	+/-
<b>Pre-T</b>	+	+	+	-	+/-
<b>Cortical T</b>	+	+	+	+	-
<b>Matur T (medular)</b>	+	+	+	-	-

- Se vor trata conform unuia din următoarele protocoale :
  - **GRAAL 2014 /HyperCVAD**
- Se va monitoriza PET-CT tumoră mediastinală
- Se va monitoriza determinarea SNC
- Necesită radioterapie pe tumora mediastinală anterior allogrefei

## H. Chimioterapia conform protocolului Hyper-CVAD

<b>Curele 1,3,5,7</b>		
<b>Vincristină</b>	2mg/iv.bolus	ziua 4,11
<b>Daunorubicină</b>	50mg/m <sup>2</sup> /iv. (2h/ 24 ore)	ziua 4
<b>CICLOFOSFAMIDĂ</b>	300mg/m <sup>2</sup> /iv. (3h) la 12 ore (6 administrări)	zilele 1-3
<b>Dexametazonă</b>	40mg/zi/iv	zilele 1-4,11-14
<b>Imatinib</b>	600 (300x2) mg/zi	ziua 1 → 14
<b>Neulasta</b> sau/și <b>G-CSF</b>	6mg/inj/sc 5microg/kg/zi	ziua 6 din ziua 15
® Mesna 600mg/m <sup>2</sup> /zi pev continuă ( începe cu o oră inaintea primei doze de CFA și continuă 12 ore după ultima doză de CFA)		
<b>Curele 2,4,6,8</b>		
<b>Metotrexat</b>	1.000mg/m <sup>2</sup> /pev continuă 24 ore	ziua 1
<b>Citarabină</b>	3.000mg/m <sup>2</sup> iv (3h) la 12 ore (4 administrări)	zilele 2-3
<b>Imatinib</b>	600 ( 300x2)mg/zi	zilele 1-14

Neulasta sau/și G-CSF	6mg/inj.sc.  5microg/kg/zi/ inj.sc.	ziua 6  ziua 9+
Intervalul dintre cure 14- 21 zile (cura următoare debutează la recuperare hematologică: GRN> 1.500/mcL și Tr. >100.000/mm3).		
Profilaxie SNC : triplă terapie.		

## ÎNTRETINERE și INTENSIFICAREA se vor face conform **protocolului POMP**

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

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

VCR 2mg iv.	ziua 1
Metotrexat 20mg/m2 p.o.	Zilele 1,8,15,22 (o singură doză/săptămâna)
Prednison 200mg p.o.	Zilele 1-5
Purinethol 50mg p.o. x3/zi pe stomacul gol (fără lapte) <i>-Doza trebuie cel mai des redusă la 1-2tb/zi datorită pancitopeniei severe</i>	Zilele 1-28

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

Metotrexat 100mg/m2 iv.	Zilele 1,8,15,22
L-asparaginază 20.000U i.m.	Zilele 2,9,16,23

## I. CRITERII DE RĂSPUNS LA TRATAMENT

### REMISIUNE COMPLETĂ:

- absența blaștilor în sângele periferic / absența bolii extramedulare ( fără adenopatii, splenomegalie, infiltrate tegumentare, tumori testiculare, afectare SNC)
- MO < 5% blaști + hematopoieză trilineală
- Neutrofile >1.000 /mm<sup>3</sup>; Trombocite > 100.000/mm<sup>3</sup>
- Criteriile de mai sus menționate, cel puțin 4 săptămâni

### REMISIUNE FĂRĂ RECUPERARE HEMATOLOGICĂ:

- MO <5% blaști
- Neutrofile <1.000/mm<sup>3</sup> și/ sau trombocite <100.000/mm<sup>3</sup>

**BOALĂ REFRACTARĂ:** fără remisiune complete la sfârșitul inducției

**BOALĂ PROGRESIVĂ :** creștere cu  $\geq 25\%$  a numărului absolut 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 MOLECULARĂ:** repositivarea/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 COMPLETĂ 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, Citarabină, 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 -  $\geq 10$  eritrocite/microL, fără limfoblaști
- PLT +  $\geq 10$  eritrocite/ microL cu prezența limfoblaștilor

**Pentru pacienții cu SNC 2 sau PLT + se va repeta o nouă puncție lombară 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  $\geq 18$  Gy (1,8→2 Gy/ședință). 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 SNC 3 sau cu afectare clinică SNC cum ar fi afectare de n.facial, afectare cerebrală/oculară/ sindrom hipotalamic cu sau fără explicație.

## **J. 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 săptămână între prefază și Z21 (8 IT) 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 >45 ani , 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-mercaptopurină 60mg/m2 cu monitorizarea parametrilor biologici.**

## TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU DETERMINARE SNC LA DIAGNOSTIC

- Există 3 modalități 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 să se aleagă un regim care să includă 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.

## A. 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 și are ca primă indicație optarea pentru un trial clinic iar în lipsa acestei variante se va opta pentru chimioterapie agresivă sistemică sau imunoterapie urmată de TMO. Indicația se menține și în cazul pacienților cu recădere moleculară.
- Recăderea în leucemia acută limfoblastică poate fi:
  - 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, bosutinib).

- 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.

## B. TRATAMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE LIMFOBLASTICE Ph NEGATIVE LA RECĂDERE/ REFRACTARE

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

- **Tratamentul leucemiei acute limfoblastice B recădere/refractară**
- **Tratamentul leucemiei acute limfoblastice B MRD pozitiv**

Ciclul 1		Interval de 2 săptămâni fără tratament (Zilele 29 – 42)	Ciclul 2 și ciclurile ulterioare (zilele 1 - 28)
Doza de inițiere Zilele 1 - 7	Doza ulterioară Zilele 8 - 28		28 mcg/zi în perfuzie continuă
9 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, înainte de escaladarea dozei, dar și înainte de reluarea tratamentului dacă acesta a fost oprit mai mult de 4 ore.
- Se recomandă evitarea utilizării cortizonului pe parcursul tratamentului, excepție făcând tratamentul celor două complicații importante : sindromul de eliberare de citokine (CRS) și neurotoxicitatea
- 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
<b>Regim de administrare Ciclul 1</b>			
Toti pacienții			
DOZA	0.8 mg/mp	0.5mg/mp	0.5mg/mp
DURATA	21 de zile		
<b>Cicluri ulterioare în funcție de răspunsul la tratament</b>			
<b>Pacienții cu RC sau RCi</b>			
DOZA	0.5 mg/mp	0.5mg/mp	0.5mg/mp
DURATA	28 de zile		
<b>Pacienții fără RC sau RCi</b>			
DOZA	0.8mg/mp	0.5mg/mp	0.5mg/mp
DURATA	28 de zile		

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

- Premedicație înainte de fiecare administrare de Inotuzumab: Corticosteroid, antipiretic, antihistaminic
- Ciclul 1 are o durată de 21 zile, cu excepția cazurilor în care s-a obținut RC/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 Z21). Ciclurile 2 – 6 au o durată de 28 zile
- 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 negativ după 2 cicluri.
- Pacienții neeligibili pentru HSCT: se recomandă maxim 6 cicluri.

### 3. REGIM DE CHIMIOTERAPIE CE UTILIZEAZĂ CLOFARABINĂ

- pentru pacienții cu LAL recădere/ refractară < 21 ani la 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

<b>INDUCȚIA (zilele 1-5):</b>		
Clofarabină	40mg/m <sup>2</sup> /iv. (2h) /	40mg/m <sup>2</sup>
Ciclofosfamidă	440mg/m <sup>2</sup> iv (1h) /	400mg/m <sup>2</sup>
Etoposide	100mg/m <sup>2</sup> /iv.( 2 h) /	150mg/m <sup>2</sup>
<b>CONSOLIDAREA (zilele 1-4):</b> 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/m <sup>2</sup> /12h	zilele 1→5
Mitoxantronă	8mg/m <sup>2</sup> /zi	zilele 3→4
Etoposide	150mg/m <sup>2</sup> /zi	zilele 3→5
Peg-asparaginază	2500 UI/m <sup>2</sup>	ziua 7
Clofarabină	300mg/m <sup>2</sup>	zilele 1→5

#### 4. CITARABINĂ high doses + IDARUBICINĂ single high dose:

Citarabină	3g/m <sup>2</sup> iv. ( 3h)	zilele 1-5
Idarubicină	40mg/m <sup>2</sup>	Z3

## 5. FLAG-IDA

Fludarabină	30mg/m <sup>2</sup> /zi/ iv. Pev 30min	zilele 1-5
Citarabină	2000mg/m <sup>2</sup> /zi/ iv. Pev 4h; la 4h după pev fludarabina	zilele 1-5
Idarubicină	10mg/m <sup>2</sup> /zi/iv.	zilele 3-5
G-CSF începând cu Z-1 postchimioterapie până la recuperarea hematologică.		

## 6. Ag. Alkilanți

Mitoxantronă	8mg/m <sup>2</sup> /zi/ iv.	zilele 1→3
Etoposidă	100mg/m <sup>2</sup> /zi/ iv.	zilele 1→5
Ifosfamidă	1.500mg/m <sup>2</sup> /zi/iv.	zilele 1→5

## 7. NELARABINĂ:

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

NELARABINĂ sau NELARABINĂ	1500mg/m <sup>2</sup> /iv.pev 2ore  650 mg/m <sup>2</sup> , IV (2h)	în zilele 1,3,5  Z 7-11
<b>CICLOFOSFAMIDĂ</b>	440 mg/m <sup>2</sup> , IV (3h obligatoriu)	Z 1-5
<b>ETOPOSIDE (VP16)</b>	100 mg/m <sup>2</sup> , IV (1h)	Z 1-5
<b>G-CSF</b>	5 μg/kg/zi, SC	Z7 până la PMN > 1.000/mm <sup>3</sup>

- Nelarabina se poate administra și în Z8-12.
- Acest tratament se poate administra și în secvență inversă : CFA și Etoposid în Z7-11 sau Z8-12 și Nelarabina Z1-5. Trebuie să existe o distanță de 1-2 zile între cele două secvențe de tratament.
- În caz de indicație de administrare intratecală aceasta trebuie efectuată cu 6 zile înainte de administrarea de Nelarabină sau la 2 zile după administrarea de Nelarabina, din cauza riscului crescut de neurotoxicitate.
- Recomandarea de administrare este la 21 de zile, 1-2 cicluri, în caz de răspuns parțial se va administra și al doilea ciclu.

## 8. HyperCVAD augmentat:

Ciclurile 1, 3, 5, 7		
L-asparaginază Sau Peg-asparaginază	20.000UI/ iv.  2.500 UI/m <sup>2</sup> /iv.	zilele 1,8 ,15  ziua 1
Ciclofosfamidă + Mesna	300mg/m <sup>2</sup> iv la 12 ore (6 administrari) 600mg/m <sup>2</sup> iv pev continuă	zilele 1-3
Doxorubicină	50mg/m <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /iv. pev continuă	în ziua 1 (+ leucovorin)
Citarabină	3.000mg/m <sup>2</sup> /iv. la 12 ore ( 4 administrări)	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

## 9. VINCRISTINĂ SULFAT LIPOZOMALA\*\*:

- 2,25mg/m<sup>2</sup>/iv (1h) , la fiecare 7zile
- pacienții adulți cu LAL Ph negativ cu boală progresivă după ≥ 2 regimuri terapeutice sau recădere ≥ 2
  - toxicitate neurologică

## C. 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

## D. MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD)- BOALA MINIMA REZIDUALA

- Detectarea prezenței celulelor leucemice sub pragul de detecție al metodei morfologice convenționale
- Metodele folosite pentru monitorizarea bolii minime reziduale sunt: imunofenotiparea, PCR (Real Time quantitative PCR si Reverse Transcription PCR), Next-Generation Sequencing (NGS)
- Proba optimă pentru MRD este produsul obținut din prima aspirare medulară;

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

### Metode de evaluare a MRD

	Rearanjamente genice	clonale	Gene de fuziune	imunofenotip
metoda	Real time quantitative PCR (RQ-PCR)		Reverse Transcription RT-PCR	flowcitometrie
material	ADN		ARN	celule
aplicabilitate	>90%		20-30%	>90%
sensibilitate	10 <sup>-4</sup> - 10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-4</sup> - 10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-4</sup> - 10 <sup>-5</sup>

avantaje	-inalt standardizata -stabilitate ADN	-aplicabilitate usoara -rapida	-rezultate rapide
dezavantaje	- pot apare rezultate fals negative datorită clonalității -tehnica este de durată, până la obținerea rezultatelor	-există riscul unor rezultate fals- pozitive (contaminare)	-există riscul unor rezultate fals- pozitive datorate metodologiei încă insuficiente

## Definiția răspunsului bazat pe MRD

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

- Studiile la adulții cu LAL au arătat 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 decizional, 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 măduvă.
- MRD negativă înseamnă MRD <  $10^{-4}$  (0,01%)
- recomandările tehnice minime necesare pentru evaluare MRD (atât prin PCR cât și prin IF) și definirea răspunsului bazat pe rezultate au fost publicate în încercarea de a avea un consens între grupurile de studii din Europa. \*
- evaluarea MRD trebuie efectuată în laboratoare de referință cu experiență în tehnicile MRD.
- de asemenea, laboratorul trebuie să fie informat atunci când pacientul a primit imunoterapie – de ex. rituximab, blinatumomab;

## MONITORIZAREA MRD (IMUNFENOTIPARE CONFORM PROTOCOLULUI GRAALL) pentru pacientii cu LAL Ph negativ va fi efectuată din aspiratul medular în următoarele momente ale tratamentului

- MRD1: după inducție sau în prima zi a consolidării 1
- MRD2: prima zi a consolidării 2
- MRD3: Z1 a intensificării (sau evaluarea pre-transplant)
- MRD4: Z1 a menținerii (sau la 100 de zile după allotransplant)

### Important de precizat:

- momentul recoltării MRD poate fi schimbat în funcție de protocolul de chimioterapie folosit;
- poate fi mai frecvent la pacienții cu recădere moleculară sau la cei cu masă tumorală persistentă

\*Bruggemann M., Schrander 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

## **O. REGULI DE PRESCRIPTIE L-ASPARAGINAZĂ și toxicități**

- 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 alergenice 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 prevenție 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 săptămâna, în funcție de evoluția clinică.
  - Administrarea de heparină nefracționată 100U/kg/zi perfuzie continuă sau LMWH în doză profilactică din Z1 până la sfârșitul inducției, cu menținerea trombocitelor >30.000/mm<sup>3</sup>.
  - 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 terapiei cu asparaginază necesită monitorizare strictă: în cazul sindromului cefalalgic persistent cu infirmarea unui sdr. cefalalgic 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: colestază icterică, liză 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.

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

### Reacții alergice

Se recomandă 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 >38C) 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/mp 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 administrată 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
<b>Fără tromboza SNC</b>	Dacă nu există simptomatologie clinica ci doar modificari biologice-	STOP tratamentului cu aspraginază până la remiterea simptomatologiei/ continuarea tratamentului anticoagulant;	
<b>Fără hemoragie în SNC</b>	se continuă infuzia de aspraginază.	Nu se va opri tratamentul în caz de parametri biologici modificați, în absența simptomatologiei.	În caz de asociere: sângerare + FBG ↓ se oprește administrarea asparaginazei până la dispariția simptomatologiei și corectarea valorii FBG.
<b>Tromboza SNC</b>		STOP asparaginază!	În Se va opri definitiv administrarea de situația în care se remit asparaginază

	simptomele clinice se poate avea în vedere continuarea tratamentului cu doze reduse! sau cu mărirea intervalului dintre administrări	
<b>Hemoragie SNC</b>	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	
<b>toxicitate</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Șoc anafilactic/ alergie pancreatică</b>	STOP ! se va încerca înlocuirea cu Erwinia chrysanthemi În caz, de amilază și/ sau lipază > 3 x ULN (pancreatică chimică) sau modificări imagistice se va continua tratamentul fără modificari. Se va monitoriza atent pacientul pentru ca în caz de pancreatică simptomatică să se intervină medicamentos.	STOP în caz de pancreatică simptomatică ( vărsături, greață, durere abdominală) însoțită de valori crescute ale amilazei și/sau lipazei, pe o perioadă > 3zile
<b>hepatocitoliză</b>	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
<b>hiperbilirubinemie</b>	Se continua tratamentul în caz de BD <3 mg/dl	La transaminaze >20 x ULN se va întrerupe administrarea până la toxicitate < gradul 2. În caz de BD 3,1- 5mg/dl STOP, se va relua tratamentul la BD < 2mg/dl.

## P. REGIMUL DE ADMINISTRARE A DOZELOR MARI DE METOTREXAT

- Se vor monitoriza la 2-3 zile parametrii: creatinina (GFR), bilirubina, transaminaze, K, Na
- Pacienții nu trebuie să fi primit tratament cu Biseptol în săptămâna anterioară administrării metotrexatului.
- Clearance creatinină înainte de prima administrare este de dorit să fie > 100ml/min;
- Reducerea dozelor proporțional cu reducerea clearance-ului de creatinină: 85ml/min →85% din doză; 60 ml/min → 60% din doză, etc.
- Cl .creatinină înainte de a treia administrare de metotrexat trebuie să fie > 50 ml; în caz contrar se întârzie administrarea metotrexatului cu o săptămână
- Pre-hidratare: cu cel puțin 6 ore înainte de începerea administrării de MTX
- Hidratare:~ 3000ml/m2 ser glucozat + 50ml bicarbonat/L + 20ml KCl/L
- ph urinar: >7.5
- monitorizare G, diureză ( în caz de câștig ponderal/ diureză scăzută- furosemid 20/40mg la 6-12 ore)
- administrarea MTX high doses (10% în prima oră în 200ml.; 90% în următoarele 23 ore în 1000ml SF0,9% )
- Infuzia de MTX se va opri după 24 ore chiar dacă administrarea nu este completă!!!!
- După terminarea infuziei cu MTX se continuă hidratarea pentru cel puțin încă 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 ajustează dozele în funcție de nivelul metotrexatului seric)
- Dacă pacientul nu are sdr. emetic se poate administra acidul folinic per os doar după primele 2 administrări intravenoase
- Toxicitate sistemică prin administrarea concomitentă cu MTX a cisplatinului și aminoglicozidelor datorită scăderii clereancului la creatinină. ( ~ doze mari de penicilină, biseptol, AINS)

- Toxicitate: neurotoxicitate, disfuncție hepatică, 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

## **R. AJUSTAREA DOZELOR DE CITOSTATIC ȘI A DOZELOR DE ITK**

### **VCR**

- Se poate înlocui cu VINDEZINĂ (4mg doză totală) sau cu ETOPOSID (50 mg/m<sup>2</sup>) în caz de neuropatie periferică ≥ gradul 3.
- Se va reduce doza de VCR/ vindezină la jumătate în caz de valori crescute ale bilirubinei totale > 3,5 mg/dl
- STOP VCR/ vindezină la bilirubină totală > 5 mg/dl și ALT/AST > 180 U/L
- Se va dilua în 20ml
- iv. bolus (atenție administrarea să fie venoasă!!!)
- 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/m<sup>2</sup> 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 HDArAc pentru ca disfuncția renală crește riscul de toxicitate cerebeloasă
- Clearance creatinină
  - 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 ocular - 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 sodiu
- 25mg/m<sup>2</sup> → 60mg/m<sup>2</sup> în perfuzie iv. lentă
- În caz de extravazare → necroză locală;
- cardiotoxicitate

## **MERCAPTOPURINĂ**

- 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 oră 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 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/m<sup>2</sup> intravenos în 500 ml cl de sodium mai mult de 1 oră
- 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 ul 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 recomandă 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 vârfurilor (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, PIPORTIL, TERCIAN, MODITEN, PHENERGAN, RHINATIOL, TOPLEXIL), THIORIDAZINE.
- *Anti-neoplazice*: ROMIDEPSIN, SORAFENIB (NEXAVAR), SUNITINIB (SUTENT), VORINOSTAT
- *Inhibitori selectivi ai receptorilor de serotonină* (Fluoxetine) RISPERIDONE, METHADONE.
- *Diuretice (via hipokaliemie)*.  
5 HT3 ANTAGONISTS – SETRONS.
- *Motilice digestive*: DOMPERIDONE, CISAPRIDE, METOCLOPRAMIDE, DROPERIDOL.
- *Inhibitori de protează HIV*: RITONAVIR.  
ARSENIC TRIOXYDE.
- *Azoli*: VORICONAZOLE, POSACONAZOLE, FLUCONAZOLE, KETOCONAZOLE.
- *Fluoroquinolone*: LEVOFLOXACINE, CIPROFLOXACINE, NORFLOXACINE, MOXIFLOXACINE.
- *Antimalarice*: CHLOROQUINE, MEFLOQUINE, HALOFANTRINE, QUININE.

#### MODIFICĂRI ADMISE ÎN CAZ DE TOXICITATE

- Dozele de prednisolone, vincristină, L-asparaginază, ciclofosamidă, MP, daunorubicină, citarabină, etoposid și MTX intratecal nu se modifică 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 prednisolon se va reduce cu 30% în caz de hipertensiune, hiperglicemii necontrolate, **status mental modificat**!! dacă se menține o nouă reducere a dozelor până la oprirea tratamentului sunt indicate.
- MTX administrare intratecală la pacienții cu mielosupresie sau mucozită nu se reduce doza administrată intratecal dar la următoarea 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)**

#### Relația Biseptol- neutropenie

- În caz de neutropenie și tratament cu Biseptol, Mtx, Purinethol la pacienții care rămân mai mult de 2 săptămâni în 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 / când se va permite.
- În caz de mucozită severă se va opri tratamentul cu MTX și ulterior reluat la doze întregi
- În caz de insuficiență hepatică – STOP. Și va fi reluat cu doze de 50%

#### Reguli generale de îngrijire medicală și terapie suportivă pentru pacienții cu Leucemie Acută

NCCN ALL Panel- Clinical Practice Guidelines ALL-version 02.2014 / recomandări 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
  - Facilitare izolare (cameră cu 1-2 paturi), de preferat camere sterile cu filtre HEPA
  - Profilaxia mucozitei (GelX, Caphosol, hidratare)
  - Igienă orală strictă cu clătirea gurii de 4-6 ori pe zi cu diferite soluții (apă sterilă, soluție salină, soluții cu clorhexidină.....), dacă este posibil, se recomandă duș bucal.
  - Standard în alimentație, suplimente nutriționale, aport lichide: alimente moi, preparate termic/ pasteurizate, de evitat fructe/ legume crude;
  - Tulburările de gust, greață, varsăturile, mucozita pot duce la scăderea în greutate (nutriție parenterală la scăderea în G> 10%)
  - Aport de lichide cel puțin 30ml/ kgc/zi
  - Reguli de igienă foarte stricte pentru pacienți/vizitatori/ personal medical
- suport psihologic pentru pacient/ familie
  - Medicul 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 cortizonic- atrofie musculară
  - Menținerea unui status fizic bun
  - Consiliere fiziokinetoterapeutică
  - Exerciții fizice ușoare (tr> 20.000/mcL și fără manifestări hemoragice)- bicicletă/ stepper 10-15 minute/zi
  - În timpul perioadelor de apalie severă trebuie încercată mobilizarea pasivă a membrilor

ÎNTREBĂRI ALE PACIENTULUI CU LA (consensus patient information) [www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)

- despre boală: 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?

## S. TERAPIA SUPORTIVĂ

- monitorizare în timpul tratamentului de inducție/ consolidare
- examen fizic și monitorizare semne vitale (G, TA, AV, FR, tranzit intestinal, diureză) zilnic
- hemograma zilnic în aplazie/ + FL la 2 zile până la GRN > 1,0 x 10<sup>9</sup>/L

- biochimie ( ALT/ AST/ BT/ Glicemie/ creatinina/ ac.uric/ionograma) cel puțin de două ori/săptămâna
- teste de coagulare/ o dată /săptămâna ( în timpul tratamentului cu Asparagina de 3 ori pe săptămâna cu – ATIII, Pc, Ps, FBG)
- examen urină/ săptămână
- evaluare microbiologică (bilanț 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
- antagoniști receptor serotonină (5HT3 antagonist)
  - Ondansetron 16-24mg per os/ 8-12mg iv.
  - Palonosetron 0,5mg per os/ 0,25 mgiv.
- Dexametazonă 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 din 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 saptm) ( NU în asociere cu MTX)
- neutropenie febrilă –antibiotice iv cu spectru larg
- transfuzii:
  - MER pentru a menține Hb> 8g/dl ( dacă există comorbidități cardiace/ pulmonare se poate și la Hb> 8g/dl
  - Mtr/ de preferat trombocite afereză 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 liză tumorală: (K↑ ac.uric ↑ph ↑ ca<sub>v</sub> )
  - Hidratare ~ 2-3 l/zi/ 24 ore
  - De preferat fără diuretice
  - Allopurinol 100mg/m<sup>2</sup> la 8 ore cu 24- 48 ore înainte de începerea chimioterapiei
  - Monitorizarea electroliților și corecție promptă
  - Rasburicaze 3-6mg ( IRA; când nu se poate face hidratare adecvată, urgență de tratament la bolnav cu încărcătura tumorală mare)
- tratamentul paleativ al durerii
- profilaxia sângerarilor menstruale (contraceptive orale/ ag. progestationali/ DMPA-depomedroxiprogesterone acetate i.m.); consult ginecologic.

## Bibliografie:

- <sup>1</sup> Pediatric Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome- Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRALL- 2003. Study- J.ClinOncol27:911-918@2009 by American Society of Clinical Oncology.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> 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). Blood2008;112:12
- <sup>4</sup> 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](http://www.leukemia-net.org/ALL.GRAALL-02-2005) ShortProt.pdf.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> GRAALL-2014: MULTICENTER TRIAL FOR THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) IN YOUNGER ADULTS (18-59 YEARS) “Etude GRALL 2014
- <sup>7</sup> 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). Blood2008;112:12
- Nicola Gokbuget: Recommendations of the European Working Group for Adult ALL- 1<sup>st</sup> Edition-Bremen: UNI-MED, 2011.
  - 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.
  - 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.
  - PUICH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. American Society of Hematology Education Program 2006: 142-146.
  - Porkkak, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for Central nervous system.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - NCCN Guidelines Version 2.2018- principles of chemotherapy- regimens for relapsed / Refractory ALL; ALL-D 3 of 4.
  - 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.
  - Kantarjian H. et al. Nilotinib in Imatinib- resistant CML and Ph-positive ALL. New England Journal Medicine 2006; 354: 2542-2551.
  - 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;
  - Cortes JE et al. A phase 2 trial of Ponatinib in Philadelphia chromosome –positive leukemias. New England Journal Medicine 2013; 369: 1783-1796.
  - Nobuko H. et al. Phase 2 trial 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.
  - Maurizio M. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. Leukemia & Lymphoma. 09/2012 vol. 53 No. 9: 1693-1698.
  - 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.
  - Schiller G. et al. Phase II study of etoposide, ifosfamide and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. American Journal of Hematology 1993; 43: 195- 199.
  - 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.
  - 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.
  - 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.



- 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.
- 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
- 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.
- JM.Ribera, O.García, PF-Abellán. Lack of negative impact of Philadelphia chromosome in older patients with acute lymphoblastic leukaemia in the thysosine kinase inhibitor era: comparison of two prospective parallel protocols