

Ghid de diagnostic și tratament în leucemia acută limfoblastică

Elaborat de Grupul de Lucru pentru Leucemii Acute
din cadrul Centrului de Hematologie și Transplant Medular
al Institutului Clinic Fundeni

- Este încurajată includerea pacienților într-un trial clinic dacă acesta este disponibil și dacă pacientul este eligibil.
- Fiecare pacient trebuie analizat individual și decizia terapeutică este luată de medicul curant.

Leucemia acută limfoblastică

Principiile de tratament au la bază următoarele studii:

- GRALL-2003* (Group for Research în Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)
- GRAAPH 2003**
- GRAAPH 2005*** / GRAALL 02/2005****
- PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematologia)
- ALLOLDO 7, ALLOPHO 07*****
- Elderly ALL trial of the European Working Group for ALL (EWALL)
- GRALL 2014*****
- Nelarabine/Cyclophosphamide/Etoposide (Nel-Cyc-Etop)
- Blincyto, EMA
- BESPONSA, EMA
- PhALLCON

* „Pediatric Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome – Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRALL-2003 Study“, *J. ClinOncol* 27, pp. 911-918, 2009, American Society of Clinical Oncology.

** „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 febr. 2007, vol. 109, nr. 4, pp. 1408-1415.

*** 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, p. 12.

**** „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.

***** „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, pp. 480-495.

***** „GRAALL-2014: Multicenter Trial for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (All) in Younger Adults (18-59 years)“, Étude GRALL 2014.

Cuprins

Evaluare la debut	5
Clasificarea bolii pe grupe de risc (factori de risc clasici)	7
Tratamentul leucemiei acute limfoblastice B pH negativ și Lal T la pacienți de 18–59 ani.....	11
Tratamentul leucemiei acute limfoblastice pH negativ la pacienți > 60 ani ALLOLD07 – PETHEMA	20
Tratamentul leucemiei acute limfoblastice pH pozitiv la pacienți 18–59 ani – GRAAPH 2005.....	22
Chimioterapia conform protocolului Hyper-CVAD * (+/-ITK)	25
Tratamentul leucemiei acute limfoblastice pH pozitiv la pacienți > 60 ani sau adulți cu comorbidități semnificative – PETHEMA – ALLOPH07.....	27
Criterii de răspuns la tratament.....	29
Leuceмиile acute limfoblastice cu determinare SNC.....	30
Recăderea în leucemia acută limfoblastică.....	32
Cazuri particulare	41
Boala minimă reziduală (MRD – <i>minimal residual disease</i>).....	42
Reguli de prescripție. Asparaginază și toxicități	45
Regimul de administrare a dozelor mari de Metotrexat	48
Ajustarea dozelor de citostatic și a dozelor de ITK.....	49
Terapia suportivă.....	54
Bibliografie	57
Autori.....	59

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 (care necesită tratament anticoagulant permanent, restricție în hidratare sau privind chimioterapia bazată pe antraciline), diabet zaharat insulin-necesar care necesită monitorizarea riguroasă a glicemiilor.

• **Examen obiectiv**

• **Biologic:**

- HLG + FL + frotiu sânge periferic
- Evaluare: funcție renală, hepatică, ionogramă (K, NA, Ca, Mg), LDH, glicemie, feritină
- Coagulare: APTT, INR, PT, FBG, DDIMERI, PDF, TMF, AT III, PC%, PS%, TLCE, APCR +/- teste de trombofilie
- Screening viral: pentru hepatita B, C; HIV, HTLV1, CMV, HSV, EBV, sifilis, serologie *Toxoplasma gondii*
- Bilanț bacteriologic
- Medulogramă/biopsie osteomedulară cu examen HP + IHC în caz de puncție albă, imunofenotipare aspirat medular sau sânge periferic (în caz de puncție albă), examen citogenetic + FISH (BCR-ABL, MLL, c MYC), biologie moleculară (RT-PCR/NGS pentru BCR-ABL1, KMT2Ar, TCF-PBX1, IKZF1, NRAS, PTEN, NOTCH1/FBWX7)

• **Bilanț imagistic:** radiografie pulmonară, ecografie abdomen și pelvis +/- testiculară (LAL-T) / examen CT torace-abdomen-pelvis la indicație, PET-CT pentru T-LL, RMN în caz de determinare SNC

• **Puncție lombară** (citologie, biochimie, bacteriologie, +/- imunofenotipare LCR la prima puncție lombară)

• **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 opțiuni de crioprezervare în condițiile în care starea pacientului și parametrii biologici permit.

• **Tipizare HLA** pacient la diagnostic. Tipizare HLA membrii familiei (frați și/sau părinți și/sau copii).

• **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 chimioterapie, cateter venos Hickman, pick-line. De temporizat la pacienții cu masă mediastinală.

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

Investigații de laborator la pacienții cu leucemie acută limfoblastică

Abordarea la diagnostic

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, CD38

Ex. citogenetic / biologie moleculară:

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

Clasificarea bolii pe grupe de risc (factori de risc clasici)

Conform protocolului GMALL 2003

Grupa de risc	Momentul diagnosticului	Pe durata tratamentului
Standard risk (SR)	L < 30.000/mm ³ (LAL-B) LAL-B comun/pre BCR-ABL negativ LAL-T timic < 50ani	RC în primele 3 săpt. post-inducție II MRD1 < 10 ⁻⁴ MRD2 < 10 ⁻⁴
High risk (HR)	L > 30.000/mm ³ (LAL-B) LAL-pro B Early/mature LAL-T MLL-AF4 > 50 ani	RC > 3 săpt. post-inducție II MRD ≥ 10 ⁻⁴ în săpt. 16–25 Orice pozitivare a unui MRD anterior negativ
Very high risk (VHR)	BCR-ABL1 pozitiv	

Clasificarea bolii pe grupe de risc conform studiului GRALL 2014 (factori de risc oncogenetici + nivel boala minimă/măsurabilă reziduală – MRD)

Grupa de risc	LAL-B	LAL-T
High risk (HR)	Rearanjamentul KMT2A Deleția IKZF1 MRD 1 (săpt. 6) ≥ 10 ⁻⁴	NOTCH1/FBXW7-wt Mutația NIK-RAS Deleția PTEN MRD 1 (săpt. 6) ≥ 10 ⁻⁴
Very high risk (HR)	MRD 1 (săpt. 6) ≥ 10 ⁻³ MRD 2 (săpt. 12) ≥ 10 ⁻⁴	MRD 1 (săpt. 6) ≥ 10 ⁻³ MRD2 (săpt. 12) ≥ 10 ⁻⁴

Este obligatorie evaluarea bolii minime reziduale (MRD) în cursul tratamentului (imunofenotipare/ RT-PCR, RQ-PCR) strict în momentul indicat în protocol.

Enumerarea factorilor de risc în LAL pH negativ conform studiului GRALL 2005

La diagnostic:

- $L > 30.000/mm^3$ 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)

Răspuns „early“:

- Corticosensibilitate prezentă
- Chimiosensibilitate prezentă (medulograma din Ziua 8)

Citogenetică – biologie moleculară – corelații prognostice

Citogenetică	Biologie moleculară	Subtipuri de LAL	Prognostic
LAL-B			
t(9;22)	BCR-ABL	Pre-B, CD10+, adulți > 59 ani	Extrem de nefavorabil
t(4;11)	MLL-AF4	Pro-B, hiperleucocitoză	Înalt 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, chimio- sensibilitate
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 pH negativ din punct de vedere citogenetic

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

Indicațiile ESMO pentru diagnostic, tratament și follow-up

Factori de risc	Observații risc	Recomandări
Vârstă	> 44/55/65	Obligatory
Status de performanță (ECOG)	> 1	Foarte recomandat
WBC	> 30 (linie-B) / > 100 (linie-T)	Obligatory
Imunofenotipare	Pro-B/ <i>early</i> și T matur	Obligatory
Citogenetic	pH+ / t(4;11)+ / altele cu prog. nef.	Obligatory
Biologie moleculară	BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/pH-like/IKZF1 del/ ETP/ <i>unmutated</i> NOTCH1	Obligatory
	Afectare SNC	Recomandat
Corticosenibilitate	Fără răspuns la Prednison	Obligatory
Răspuns precoce la tratament	Ziua 8–15 ≥ 5% blaști	Recomandat
Durata până la obținerea RC	1 ciclu / <i>late response</i>	Obligatory
MRD	MRD + post-inducție	Obligatory

Evaluarea riscului și indicația de allotransplant (GRAALL 2014)

1. LAL B pH negativ risc crescut (HR)

- deleții IKZF1 (exclusa deleția totală a genei sau monosomia de 7) și/sau
- rearanjamente ale genei KMT2A (MLL), t (4 ;11), KMT2A-AFF1 sau altele și/sau
- MRD1 $\geq 10^{-4}$ (inclusiv absența remisiunii complete morfologice după inducție)
- LAL B pH negativ risc foarte înalt (VHR)
- MRD1 $\geq 10^{-3}$ (inclusiv absența remisiunii morfologice după inducție) și/sau MRD2 $\geq 10^{-4}$

2. LAL-T risc crescut (HR)

- absența mutațiilor NOTCH1/FBXW7

sau

- alterarea RAS sau PTEN

și/sau

- $MRD1 \geq 10^{-4}$ (inclusiv absența remisiunii complete morfologice după inducție)

Indicația clară de allo-SCT este, ca și în cazul LAL pH negativ, pentru pacienții VERY HIGH RISK ($MRD1 \geq 10^{-3}$ și/sau $MRD2 \geq 10^{-4}$). Indicația de allotransplant de CSH trebuie judecată individualizat de comisia de Leucemii Acute, medic curant, Comisia din Centrul de Transplant Medular.

Nu toți pacienții cu risc înalt (HR) sunt în mod necesar eligibili pentru allo-SCT. Dintre aceștia, numai pacienții cu risc foarte înalt (VHR) sunt eligibili pentru allo-SCT în CR1.

Tratamentul leucemiei acute limfoblastice B pH negativ și Lal T la pacienți de 18–59 ani

Prefaza

- Începând cu Z1 până în Z7, se poate merge de la Z1 până în Z10.
- Se va începe imediat după evaluarea completă și stabilirea diagnosticului.
- Evaluarea corticosensibilității în Z1 prin frotiu sânge periferic indiferent de numărul de blaști, deoarece este definit printr-o valoare mai mică de 1.000/mm³ celule blastice. Pentru pacienții cu determinare extramedulară criteriul de corticosensibilitate este scădere cu > 75% a masei tumorale.
- Pentru pacienții la care numărul de blaști crește în cursul prefazei se stabilește diagnosticul de corticoprogresie după cel puțin 48 de ore de corticoterapie. Dacă leucocitele < 100.000/mm³, o creștere mai mare cu 50% comparativ cu diagnosticul și WBC > 100.000/mm³. Dacă leucocitele > 100.000/mm³, orice creștere după 48 de ore de prefază. În cazul sindromului de liză tumorală, orice agravare după 48 de ore este considerată corticoprogresie.
- Corticoprogresia este considerată corticorezistentă și necesită inițierea chimioterapiei.

Prednison 60 mg/m ² , PO (sau Metilprednison 48 mg/m ² iv)	Z1 până în Z7 (maximum Z10)
IT (N°0) doar cu MTX IT 15 mg total	În primele 3 zile de prefază, indiferent de numărul de blaști din sângele periferic

Inducția

Inducția începe după verificarea corticosensibilității din Z1.

- Această fază trebuie inițiată imediat după prefază, independent de rezultatele obținute în prefază. (**Z2 urmează după Z1; nu există Z0.**)
- Pentru asparaginază este necesară evaluarea AT III înainte de administrare, cât și post-administrare zilnic sau la 2 zile în vederea menținerii nivelului de AT III > 60%. La nevoie, se poate administra substituție cu AT III pentru a scădea riscul de tromboză cerebrală.
- Conform recomandărilor ELN ale panelului de experți, Asparaginaza Pegylata (PEG-ASP) promovează o depleție mai îndelungată a asparaginei până la 14–30 de zile, în funcție de doză, comparativ cu

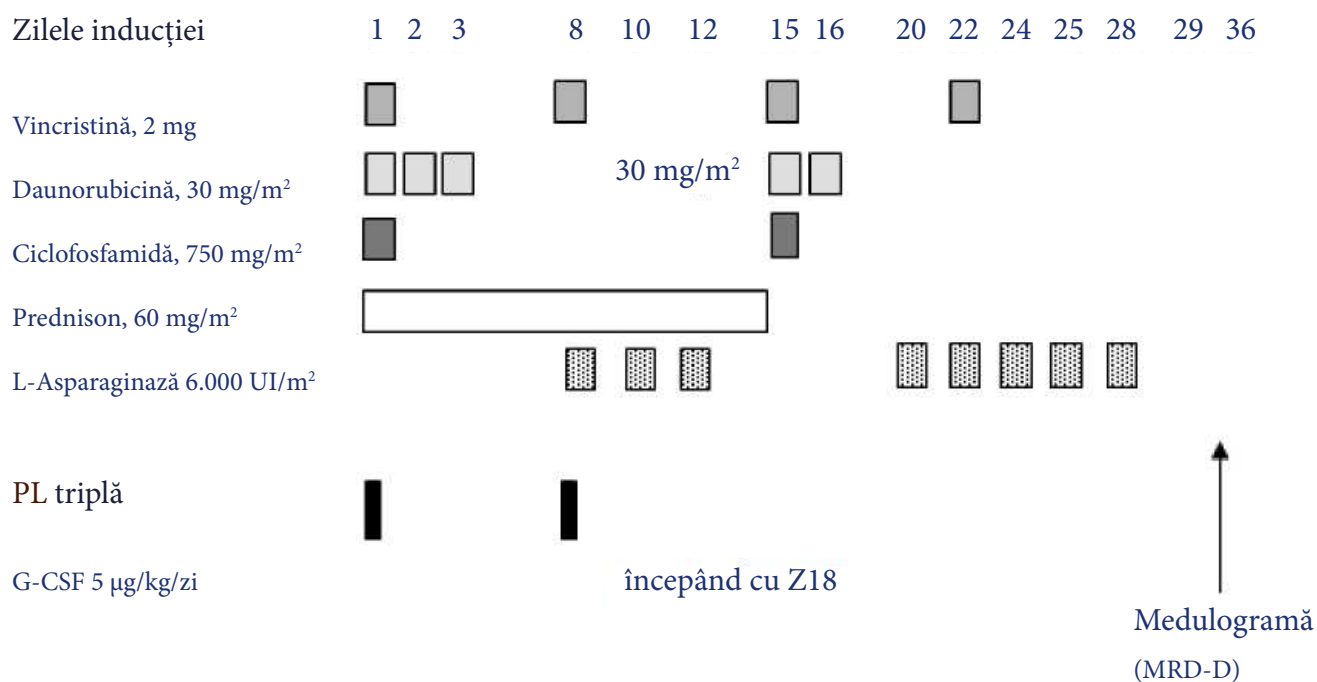
preparatul standard, iar doza trebuie ajustată în funcție de vârstă (vârsta ≥ 55 ani – este discutabil), BMI, prezența steatozei hepatice. Se vor evita medicamentele hepatotoxice pe perioada administrării PEG-ASP.

- Este necesară testarea anticorpilor anti-asparaginază / monitorizarea activității asparaginazei și amonemiei, 48 ore după a 3-a și a 6-a aplicație (dacă tehnic este disponibil).

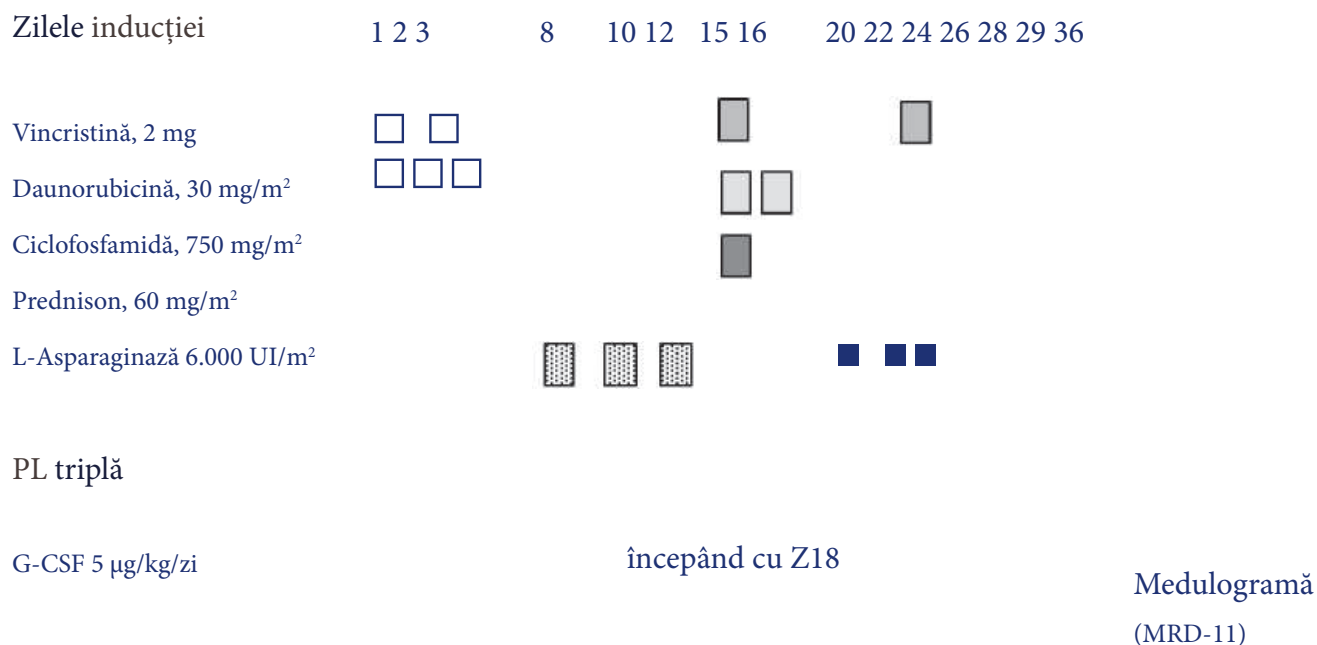
NB: Asparaginaza poate avea ca efecte adverse tulburări de coagulare, tromboze, hiperglicemie, hiperlipidemie, pancreatită și toxicitate hepatică.

Inducția	18–44 ani	45–59 ani
Prednison 60 mg/m ² , PO (sau Metilprednisolon iv 48 mg/m ²)	Z1 → Z14	Z1 → Z7
Doxorubicină sau 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	Z1, Z15	
L-Asparaginază ** 6.000 U/mp/zi iv sau PEG-Asparaginază 1.000–2.000 UI/m ² , iv, 1–2 h	Z8, Z10, Z12* Z20, Z22, Z24, Z26, Z28 1–2 administrări (Z8–Z22)	Z8, Z10, Z12* Z20, Z22, Z24 1–2 administrări (Z8–Z22)
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Începând cu Z18 până la > 1.000/mm ³ PMN (opțional oricând la PMN < 500/mm ³ , dacă starea clinică o impune)	
Triplă terapie IT (Nr. 1 și 2) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, Dexametazonă 4 mg doza totală.	Z1, Z8	
* Z8, Z10, Z12 se omit la pacienții cu determinare SNC de la diagnostic pentru a permite tratamentul intratecal curativ.		
** Erwinase 25.000 U/m ² /zi dacă pacientul a prezentat reacție alergică sau are anticorpi anti-asparaginază pozitivi.		

INDUCȚIA (< 45 ani)



INDUCȚIA > 45 ani



Evaluarea hematologică 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, medulograma și/sau biopsia osteomedulară devin **OBLIGATORII cu evaluarea MRD (MRD1)**.
- Examen MO la minimum 2 zile post-administrare G-CSF, ideal 5–7 zile.

Reinducția

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 ² /zi, iv (1h)	Z1 → Z3
Citarabină 2.000 mg/m ² /12h, iv (3h)	Z1 → Z4
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Z8 până la $PMN > 1.000/mm^3$
MRD1 Bis se va efectua după cură de salvare, înainte de consolidări.	

NB: După inducție sunt identificați pacienții *high risk* – cei cu:

- IKZF 1 deleție (excepție deleția întregii gene sau monosomie 7)
- și/sau
- KMT2A (= MLL) rearanjament, t (4;11) KMT2A-AFF1 (= MLL-AF4) fuziune
- și/sau
- lipsa răspunsului complet după inducție sau MRD pozitiv $\geq 10^{-4}$

Consolidarea

- Se aplică în cazul pacienților încadrați SR și HR (pentru acești pacienți se va efectua allotransplant, ideal după blocul I de consolidare).
- Tratamentul se începe la recuperare hematologică (între Z29 și Z35).
- Cele 3 blocuri se vor repeta: S1, S2, S3 → S4, S5, S6 → S7, S8, S9, cu respectarea ordinii administrării blocurilor.
- Curele de chimioterapie se vor administra la interval de ~2 săptămâni (S1–Z1, S2–Z15, S3–Z29); este de preferat să se respecte protocolul (indiferent de valorile hematologice – între blocurile de chimioterapie, în special între blocul 1 și 2 trebuie adaptat în funcție de recuperarea hematologică).
- Criterii biologice trebuie îndeplinite anterior fiecărui bloc de chimioterapie:
 - ✓ ALT (TGP) $< 5 \times ULN$,
 - ✓ Clearance-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**

Blocul S1 – AraC (Z1–Z14)	18–59 ani
Citarabină 2.000 mg/m ² /12h, iv (2h)	Z1, Z2 (4 perfuzii în 2 zile)
Dexametazonă 10 mg/12h, iv	Z1, Z2
L-Asparaginază 10.000 U/m ² , iv/im sau PEG-Asparaginază 1.000–2.000 U/m ² PEV 1–2h	Z3
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Z8 → Z12

S2 Blocul cu Metotrexat

Blocul S2 – MTX (Z15–Z28)	18–44 ani	45–59 de ani
Vincristină 2 mg iv bolus lent	Z1	Z1
Metotrexat , iv pev continuă 24 h 500 mg/m ² pev iv în 30 minute, apoi doza rămasă (4.500 mg/m ² sau 2.500 mg/m ²) pev iv 23h30	5.000 mg/m ² Z1	3.000 mg/m ² Z1
	Salvarea cu administrarea de calciu folinat 30 mg/m ² la 6h începând la 12h după terminarea PEV cu MTX (durata și doza sunt stabilite în funcție de Methotrexatenemie)	Salvarea cu administrarea de calciu folinat 30 mg/m ² la 6h începând la 12h după terminarea PEV cu MTX (durata și doza sunt stabilite în funcție de Methotrexatenemie)
6–Mercaptopurină 60 mg/m ² , PO > seara, la distanță de masă și de produse lactate	Z1 → Z7	Z1 → Z7
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Z8 → Z12	Z8 → Z12
Triplă terapie IT (Nr. 3) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, Dexametazonă 4 mg doza totală.	Z2, la 24 ore de la inițierea pev cu MTX	Z2, la 24 ore de la inițierea pev cu MTX

S3 Blocul cu CFA

Blocul S3 – CFA (Z29–Z35)	18–59 ani
Metotrexat 25 mg/m ² /iv (30 minute)	Z1
Ciclofosfamidă 500 mg/m ² , iv (3h obligatoriu)	Z1, Z2
Etoposide (VP16) 75 mg/m ² , iv (1h)	Z1, Z2
G-CSF 5 µg/kg/d, SC	Z3 până la PMN > 1.000/mm ³

Triplă terapie IT (Nr. 4) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, Dexametazonă 4 mg doza totală.	Z1
--	----

Consolidarea 2 (S4, S5, S6)*

MRD 2

Evaluarea post-consolidare Nr. 1 MRD (MRD2) prin medulogramă anterior inițierii tratamentului de consolidare S4.
--

Consolidarea 2 include **repetarea** acelorași blocuri/cure de chimioterapie administrate în Consolidarea 1.

NB: Pentru pacienții cu risc standard (SR) sau risc crescut (HR) în lipsa altor opțiuni se inițiază la recuperarea hematologică ($Ne > 1.000/mm^3$ și Trombocite $> 100.000/mm^3$).

Consolidarea 3

Intensificarea este obligatoriu urmată de Consolidarea 3, alcătuită din aceleași blocuri de chimioterapie 1 cu AraC, MTX, CFA. Aceste blocuri nu sunt urmate de iradierea SNC profilactică.

Pre-intensificare este efectuat MRD 3. Nu are valoare decizională.

Intensificarea (*Late intensification*)

• Între Consolidarea 2 și Consolidarea 3 se va administra conform protocolului cura de intensificare (*late intensification*) adaptată răspunsului sau nu la cura de inducție / cura de salvare.

• 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 2 ($Neutrofile > 1.000/mm^3$, $Trombocite > 100.000/mm^3$, $ALT < 2.5 N$, Clearance creatinină $> 60 ml/min$)

Prednison 60 mg/m ² , PO (sau Metilprednisolon iv 48 mg/m ²)	Z1 → Z14	Z1 → Z7
Daunorubicină , 30 mg/m ² iv, 30 mi	Z1 → Z3 Z15, Z16	Z1 → Z3
Vincristină 2 mg iv.	Z1, Z8, Z15, Z22	
Ciclofosfamidă 750 mg/m ² iv, 3h	Z1, Z15	
L-Asparaginază 6.000 U/m ² /zi iv/IM sau PEG-Asparaginază 1.000–2.000 UI/m ² iv, > 1h	Z8, Z10, Z12, Z18, Z20, Z22 1 administrare	
G-CSF 5 μg/kg/zi, SC	Z18 până la PMN $> 1.000/mm^3$	
Triplă terapie IT (Nr. 7 și 8) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, Dexametazonă 4 mg doza totală.	Z1, Z8	

Intensificarea pentru pacienții care au primit cura de salvare pentru că nu au obținut RC după inducție (dacă nu au efectuat deja allotransplant)

Idarubicină 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 (Nr. 7 și 8) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, Dexametazonă 4 mg doza totală.	Z8, Z15

Pre-allotransplant interphase blocks (opțional)

Dacă este necesar, se pot face aceste blocuri de „așteptare” între Consolidarea 2 și allotransplant.

S7 (Z1–Z14)	
Citarabină 1.000 mg/m ² /12h PEV iv 2 ore	Z1, Z2
Dexametazonă 10 mg/12h	Z1, Z2
GCSF 5 mcg/kgc/zi SC	Z8–Z12

S8 (Z15–Z28)	
Vincristină 2 mg iv	Z15
Metotrexat 1.500 mg/m ² PEV 24 ore	Z15
6–Mercaptopurină 60 mg/m ² P.O.	Z15–Z21
GCSF 5 mcg/kgc/zi SC	Z22–Z28

Reguli generale

- Abord venos central
- Contracepție
- NU se limitează chimioterapia la suprafața de 2 m² cu excepție MTX HD, Vincristină la maximum 2 mg și obezitate morbidă (BMI > 40).
- Prevenția infecției cu *Pneumocystis carinii*.
- În caz de neuropatie > 3 sau ileus sever datorate Vincristinei se va înlocui cu Vindesine 4 mg sau Etoposid 50 mg/m².
- 6 Mercaptopurină se administrează înainte de culcare, la distanță de administrarea de lactate.
- Injectarea intratecală echilibrează colectare/administrare.
- Antibioprolaxie în funcție de flora microbiană și regulile locale pentru neutrofile < 500/mm³, la pacienții care au primit cortizon (BGN, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*).

- Profilaxie antifungică în funcție de floră și regulile locale (de evitat administrarea de azoli cu Vincristină sau Asparaginază).
- Asparaginază – de oprit esoprogestative și înlocuirea cu progestative continuă, dozare AT III și administrare AT III dacă nivelul este sub 60%. Nu se va administra PPC, profilaxie LMWH.

+/- Rituximab în Protocolul GRAALL

- Rituximab pentru pacienții LAL B pH negativ cu CD 20 pozitiv (> 20% pe celulele blastice la diagnostic) – Protocol GRAALL-2005-R.
- Rituximab 375 mg/m²/zi Z1, 7 inducție (prima administrare în 2–3 doze fracționate zilnice la pacienții cu leucocitoză. La pacienții cu leucocite > 30.000/mm³ în Z1 după prefază Rituximab va fi fracționat astfel: 100 mg/m² Z1–Z2, apoi 175 mg/m² Z3.
- Rituximab 375 mg/m²/zi Z1, 7 cura de salvare, Z1, 29 pentru blocurile de consolidare, Z1, 7 pentru intensificare și Z1 menținere în lunile 1, 3, 5, 7, 9, 11.
- Necesită monitorizare electroforeză proteine serice cu dozare imunoglobuline la fiecare 2 luni, cu suplimentare Ig dacă este necesar. Monitorizare markeri virali VHB, HSV, CMV.
- **NB: Rituximab nu este rambursat în România pentru leucemia acută limfoblastică la momentul elaborării acestui ghid.**

Menținerea

Tratamentul de menținere se întinde pe o perioadă de 24 luni. Terapia de menținere este inițiată între săptămânile 3 și 4 după încheierea curei de Consolidare 3, Blocul S9, 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, dar se ajustează terapia în funcție de toxicitatea hematologică/hepatică.

ANUL 1 de menținere

	Luna 1 → Luna 12
Prednison 40 mg/m ² /zi, PO	Z1 → Z7
Vincristină 2 mg iv.	Z1
6-Mercaptopurină 60 mg/m ² , PO Seara, la distanță de masă	Administrare zilnică; nu este indicată întreruperea în timpul reinducției, la nevoie se vor reduce dozele conform indicațiilor!
Metotrexat 25 mg/m ² , PO	1 administrare (1 zi)/săptămână
Triplă terapie IT (Nr. 11, 12, 13) cu: Metotrexat IT 15 mg doza totală, Citarabină IT 40 mg doza totală, Dexametazonă 4 mg doza totală.	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

	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

NB: Pacienții cu LAL B, pH negativ cu risc crescut, eligibili, cu donator familial sau neînrudit compatibil au indicație de alloTMO ideal după Blocul 1 de consolidare, cel târziu Blocul 2, în funcție de disponibilitatea donatorului, +/- 2 cicluri de MTX 1.500 mg/m² Z1, L-ASPARAGINĂ 10.000 U/m² Z2 la interval de 14 zile.

Tratamentul leucemiei acute limfoblastice pH negativ la pacienți > 60 ani ALLOLD07 – PETHEMA

NB: Nu exista un consens privind indicația de allotransplant la pacienții vârstnici. A fost raportată o variabilitate crescută în practica curentă între grupele de studiu și centrele individuale de tratament. Se recomandă monitorizarea MRD și stabilirea indicației individualizat.

Prefaza

Dexametazonă 10 mg/m ² /zi iv	Zilele -5 → -1
--	----------------

Inducția

Vincristină 1 mg/zi/iv bolus	Zilele 1, 8
Idarubicină 10 mg/zi/iv	Zilele 1, 2, 8, 9
Dexametazonă 10 mg/m ² /zi/iv	Zilele 1, 2, 8–11
Ciclofosfamidă 300 mg/m ² /zi/iv (1h)	Zilele 15–17
Citarabină 60 mg/m ² /zi/iv (1h)	Zilele 16–19, 23–26

Consolidările 1, 3, 5

Metotrexat 1.000 mg/m ² /zi/iv pev 24 ore	Ziua 1
L-Asparaginază 10.000 UI/m ² /zi/iv/im sau PEG Asparaginază 500 UI/m ² /zi PEV 1–2h	Ziua 2

Consolidările 2, 4, 6

Citarabină 1.000 mg/m ² /zi iv (3h)	Zilele 1, 3, 5
--	----------------

Întreținerea

Mercaptopurină 60 mg/m ² /zilnic/per os	24 luni
Metotrexat 25 mg/m ² /săptămânal/im	24 luni

Reinducția

Dexametazonă 40 mg/zi/iv sau per os	Zilele 1, 2
Vincristină 1 mg/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 2005

La momentul elaborării acestui ghid terapeutic, Imatinib este singurul ITK aprobat și rambursat pentru tratamentul de primă linie în LAL.

Prefaza

Prednison 60 mg/m ² /zi per os sau Solumedrol 48 mg/m ² /zi iv	Zilele -7 → -1
IT Metotrexat 15 mg	În perioada -7 → -4

NB: Dacă există blaști în sângele periferic, în caz de puncție lombară traumatică există riscul de contaminare a LCR cu blaști.

Ciclu 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 15 mg + AraC 40 mg + Dexa 4 mg)	Zilele 1, 8, 15
G-CSF 5 µg/kg/zi (până la GRN > 1,0 x10 ⁹ /L) • opțional oricând la GRN < 0,5 x10 ⁹ /L	Ziua 15

MRD 1 după Ciclu 1 (BCR–ABL din SP și MO), ~ Z29

Ciclu 2

Imatinib 400 mg x 2 /zi	Zilele 1–14
Metotrexat 1 g/m ² PEV 24h	Ziua 1
Citarabină 3 g/m ² /12h PEV 2 ore NB: La ≥ 45 ani doza de Citarabină se va ajusta la 1,5 g/m ² /12h.	Zilele 2, 3

Profilaxia SNC: triplă terapie (Mtx 15 mg + 40 mg + Dexa 4 mg)	Ziua 9
G-CSF 5 µg/kg/zi (până la GRN > 1,0 x10 ⁹ /L) • opțional oricând la GRN < 0,5 x10 ⁹ /L	Ziua 9

Ciclul 2 este administrat în absența contraindicațiilor. Se ajustează doza de MTX și Citarabină în funcție de clearance-ul creatininei și funcția hepatică. Doza de Citarabină Z2 H12, Z3 H0 și 12 se poate modifica în funcție de Metotrexatenemie.

MRD 2 după ciclul 2 (BCR-ABL din SP și MO) ~ Z29

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 15 mg + AraC 40 mg + Dexa 4 mg)	Ziua 1
G-CSF 5 µg/kg/zi (până la GRN > 1,0 x10 ⁹ /L) • opțional oricând la GRN < 0,5 x10 ⁹ /L	Ziua 15

MRD 3 după Ciclul 3 (SP) ~ Z29

Ciclul 4

Imatinib 400 mg x 2/zi	Zilele 1–14
Metotrexat 1 g/m ² PEV 24h	Ziua 1
Citarabină 3 g/m ² /12h NB: La ≥ 45 ani doza de Citarabină se va ajusta la 1,5 g/m²/12h	Zilele 2, 3
Profilaxia SNC: triplă terapie (Mtx 15 mg + AraC 40 mg + Dexametazonă 4 mg)	Ziua 9
G-CSF 5 µg/kg/zi (până la GRN > 1,0 x10 ⁹ /L) • opțional oricând la GRN < 0,5 x10 ⁹ /L	Ziua 6

Interfaza (până la 2 cicluri)

NB: Pentru pacienții care se află în așteptarea allotransplantului medular.

Imatinib 400 mg x 2/zi	Zilele 1–14
Metotrexat 25 mg/m ² po	Z1, Z8
6-Mercaptopurină 60 mg/m ² po	Zilele 1–14

MRD 4 în timpul Ciclului 1 de interfază (BCR–ABL din SP și MO)

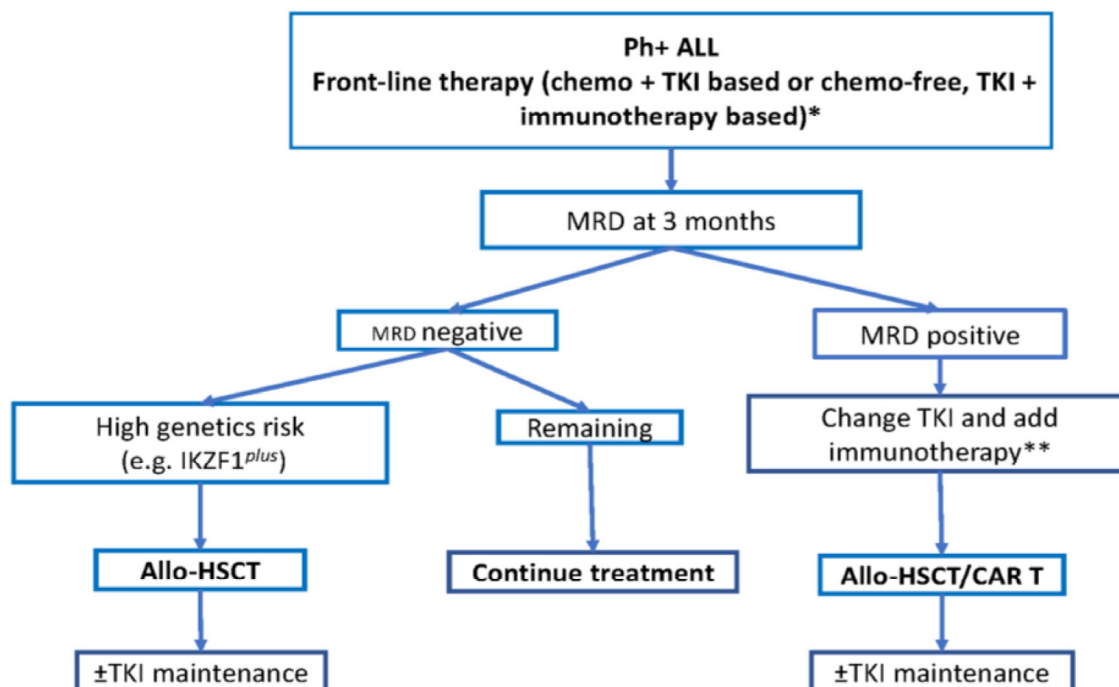
- Răspunsul molecular optim este cel complet (CMR), nu și cel major (MMR).
- CMR = MRD negativ (< 0,01%)
- MMR = MRD pozitiv (≥ 0,01%)
- **Transplant medular după 4 cicluri +/- interfază. Evaluare MRD 5 (SP + MO) în bilanțul pretransplant.**

Menținere posttransplant

- 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 ≥ 1.000/mm³ și trombocite ≥ 80.000/mm³, 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 100/140 mg/zi.

Opțiuni de management pentru pacienții cu LAL pH pozitiv



*Depending on clinical trial; ** if not administered before

Chimioterapia conform protocolului Hyper-CVAD * (+/-ITK)

Curele 1, 3, 5, 7

Vincristină 2 mg/iv bolus	Zilele 4, 11
Daunorubicină 50 mg/m ² /iv (2h/24 ore)	Ziua 4
Ciclofosamidă 300 mg/m ² /iv (3h) la 12 ore (6 administrări)	Zilele 1–3
Dexametazonă 40 mg/zi/iv	Zilele 1–4, 11–14
Imatinib 600 (300 x 2) mg/zi	Ziua 1 → 14
Pegfilgrastim 6 mg/inj/sc. sau/și	Ziua 6
G-CSF 5 µg/kg/zi	Din Ziua 15

* Mesna 600 mg/m²/zi pev continuă (începe cu o oră înaintea primei doze de CFA și continuă 12 ore după ultima doză de CFA).

Imatinib 600 (300 x 2) mg/zi Zilele 1–14 și 800 mg/zi administrare continuă în faza de menținere sau

Dasatinib 100 mg/zi Z1–14 în Ciclul 1, iar din ciclurile 2–8 doza de 70 mg/zi în administrare continuă sau

Ponatinib 45 mg/zi Z1–14 (Ciclul 1), iar din ciclurile 2–8 doza de 45 mg, 30 mg sau 15 mg/zi în administrare continuă în funcție de răspunsul la tratament

Curele 2, 4, 6, 8

Metotrexat 1.000 mg/m ² /pev continuă 24 ore	Ziua 1
Citarabină 3.000 mg/m ² iv (3h) la 12 ore (4 administrări)	Zilele 2–3
Imatinib 600 (300 x 2) mg/zi	Zilele 1–14
Pegfilgrastim 6 mg/inj. sc. sau/și	Ziua 6
G-CSF 5 µg/kg/zi/inj. sc.	Din Ziua 9

Hyper CVAD poate fi o opțiune terapeutică pentru pacienții cu LAL B pH negativ cu vârsta peste 55 de ani sau de 45–55 de ani cu cel puțin o comorbiditate (istoric de pancreatită grad ⅓, diabet zaharat cu afectare de organ, boală hepatică, BMI > 40 cu sindrom metabolic sau alte comorbidități apreciate de medicul curant).

+ ITK pentru pacienții cu LAL B pH pozitiv

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.

Întreținerea

Protocolul POMP pentru LAL pH negativ (Hyper-CVAD) – se va face în lunile 1–6, 8–10, 12–24:

VCR 2 mg iv	Ziua 1
Metotrexat 20 mg/m ² p.o.	Zilele 1,8, 15, 22 (o singură doză/săptămână)
Prednison 200 mg p.o.	Zilele 1–5
Purinethol 50 mg p.o. x 3/zi pe stomacul gol (fără lapte) Doza trebuie cel mai des redusă la 1–2 tb/zi din cauza pancitopeniei severe.	Zilele 1–28

În lunile 7 și 11 se va administra **Metotrexat** 100 mg/mp iv în Z1 și **L-Asparaginază** 20.000 UI iv în Z2, săptămânal, timp de 4 săptămâni.

Profilaxie intratecală cu **Methotrexat** 12,5 mg Z2, o dată la 3 luni.

Tratamentul leucemiei acute limfoblastice pH pozitiv la pacienți > 60 ani sau adulți cu comorbidități semnificative – PETHEMA – ALLOPH07

NB: Nu există un consens privind indicația de allotransplant la pacienții vârstnici. A fost raportată o variabilitate crescută în practica curentă între grupele de studiu și centrele individuale de tratament. Se recomandă monitorizarea MRD și stabilirea indicației individualizată.

Prefaza

Dexametazonă 10 mg/m ² /zi iv	Zilele -5 → -1
--	----------------

Inducția

Vincristină 1 mg iv	Z 1, 8, 14, 22
Dexametazonă 10 mg/m ² /iv	Z 1-2, 8-9, 15-16
Imatinib 400 mg/zi	zilnic

Întreținerea

Mercaptopurină 50 mg/m ² /zilnic/per os	24 luni
Metotrexat 20 mg/m ² /săptămânal/im	24 luni
Imatinib 400 mg/zi zilnic	36 luni

Reinducții (în primul an)

Dexametazonă 40 mg/zi/iv. sau per os	Zilele 1, 2
Vincristină 1 mg/iv./zi	Ziua 1

La fiecare 3 luni în primul an.

Recomandările Ghidului ESMO privind indicația de allotransplant de CSH la pacienții adulți cu LAL

Remisiune completă 1

- Alotransplantul de CSH este recomandat pentru toți pacienții cu răspuns MRD insuficient (exemplu $\text{MRD1} \geq 10^{-3}$, $\text{MRD2} \geq 10^{-4}$).
- Alotransplantul nu este recomandat pentru pacienții cu risc standard și răspuns MRD susținut.
- Indicația de allotransplant este neclară la pacienții cu risc crescut și răspuns MRD susținut.

Remisiune completă ≥ 2

- Indicație de allotransplant de CSH.

Regim de condiționare

- Există un beneficiu cert pentru regimurile de condiționare ce folosesc iradierea corporală totală (TBI) pentru condiționarea mieloablativă/intensitate redusă.

Alte recomandări pentru allotransplant

- LAL cu rearanjament KMT2A (MLL), IN RC1
- LAL pH-like, IN RC1
- LAL *early T-cell* precursor, IN RC1
- LAL pH pozitiv, IN RC1 (totuși ar putea fi omis pentru pacienții în $\text{CMR-MRD} < 10^{-4}$ dacă primesc tratament îndelungat cu inhibitori ITK).

NB: Înainte de a recomanda allotransplant de CSH trebuie să se evalueze corect raportul risc/beneficiu, adică raportul RISC RECĂDERE/NON RELAPSE MORTALITY, recomandarea este individualizată (scorul HCT-CI).

Criterii de răspuns la tratament

Remisiune completă morfologică

- MRD < 0,01% negativă;
- MRD ≥ 0,01% pozitivă;
- Absența de blaști în sângele periferic / absența bolii extramedulare (fără adenopatii, splenomegalie, infiltrații tegumentare, tumori testiculare, afectare SNC);
- MO < 5% blaști;
- Neutrofile > 1.000 /mm³; trombocite > 100.000/mm³;
- Criteriile menționate mai sus 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 în sângele periferic sau măduvă.

Remisiune fără recuperare hematologică

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

Boala refractară

- Fără remisiune completă la sfârșitul inducției.

Boala progresivă

- Creștere cu ≥ 25% a numărului absolut de blaști în sângele periferic/aspiratul medular sau apariția unei determinări extramedulare.

Boala recăzută

- MRD negativ devine MRD pozitiv oricând pe durata monitorizării și necesită tratament conform ghidului.
- Reapariția de blaști în sânge periferic sau în aspiratul medular (> 5%) sau apariția unei determinări extramedulare după obținerea remisiunii complete.

Recădere moleculară

- Repozitivarea/reapariția unui transcript oricând pe durata monitorizării bolii.

Leucemiile acute limfoblastice cu determinare SNC

Toți pacienții cu LAL ar trebui să primească profilaxie SNC cu triplă terapie: Metotrexat, Cytarabină, Dexametazonă, mai puțin prima intratecală (doar MTX) – de preferat Z4.

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 cu simptome neurologice

Clasificarea determinării SNC în caz de puncție IT traumatică

- PLT (puncție lombară traumatică) – ≥ 10 eritrocite/microL, fără limfoblaști
- PLT + ≥ 10 eritrocite/microL cu prezența limfoblaștilor

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

- *Late* SNC 1: SNC 2 la diagnostic și SNC 1 după 4 zile
- *Late* SNC 3: SNC 2 la diagnostic și SNC 3 după 4 zile
- *Late* PLT + SNC 1: PLT + la diagnostic și SNC 1 după 4 zile
- *Late* PLT + SNC 3: PLT+ la diagnostic și SNC 3 după 4 zile

Pacienții cu SNC 3 sau cu afectare de nervi cranieni de la diagnostic sau după încheierea inducției au indicație de radioterapie craniană cu ≥ 18 Gy (1,8 $\rightarrow$ 2 Gy/ședință). În cazul pacienților cu afectare testiculară la diagnostic se pot lua în calcul: tratamentul chirurgical + iradierea testiculară, în mod normal efectuată cu primul ciclul chimioterapiei de menținere. Doza totală de iradiere testiculară ar trebui să fie 24 Gy cu 2Gy/ședință.

SNC recădere: orice nou moment în care pacientul este încadrat ca SNC 3 sau cu afectare clinică SNC, cum ar fi afectare de nerv facial, afectare cerebrală/oculară/sindrom hipotalamic cu sau fără explicație.

Tratamentul pacienților cu determinare SNC la diagnostic

- Există 3 modalități de tratament: chimioterapie intratecală/chimioterapie sistemică cu doze mari – MTX, Ara-C/radioterapie cranio-spinală sau în cadrul iradierii corporale 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 la diagnostic.
- AlloTMO poate fi o opțiune pentru acești pacienți deoarece față de chimioterapie oferă oportunitatea de iradiere a SNC (în cadrul TBI) fără să oprească terapia sistemică pentru iradiere craniană.
- În cazul LAL-pH+ se va urma tratament cu Dasatinib – eficient în tratamentul afectării SNC la pacienții care recad în timpul tratamentului cu Imatinib.
- Pentru SNC 3/late SNC 3: 2 TIT (tripla intratecală)/săptămână între prefază și Z21 (8), apoi 1 TIT/săptămână (total 12) și apoi TIT din ghid.
- Radioterapia – fără allotransplant – 24 Gy înainte de menținere.

Recăderea în leucemia acută limfoblastică

- În funcție de momentul recăderii față de diagnostic:
 - Recădere *early* < 36 luni de la diagnostic
 - Recădere *late* ≥ 36 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 urmată de TMO. Indicația se menține și în cazul pacienților cu recădere moleculară.
- În funcție de momentul recăderii:
 - Reapariția sau creșterea MRD este un semnal de alarmă și necesită reevaluarea atitudinii terapeutice!
 - Recădere hematologică: reapariția blastilor în sângele periferic sau măduvă după RC.
 - 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** induce rezistența la toți TKI de linie 1 și 2: Imatinib, Dasatinib).
 - 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.
 - Toate regimurile de chimioterapie includ profilaxia SNC.
 - Toate tratamentele indicate trebuie să fie un *bridge* spre allotransplant dacă pacientul obține o nouă remisiune completă.

Tratamentul leucemiilor acute limfoblastice pH negative la recădere/refractare

NB: Nu există recomandări clare privind selecția și secvența de administrare a terapiilor noi pentru că nu există studii comparative.

1. Blinatumomab (Ac. Mo bispecific anti CD3/CD19)

- Tratamentul leucemiei acute limfoblastice B recădere/refractară pH negativ CD 19+ și pH pozitiv cu eșec la cel puțin 2 ITK.
- Tratamentul leucemiei acute limfoblastice B cu MRD pozitiv (după 3 cicluri de chimioterapie intensivă MRD > 0,1%).

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		
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, 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.

• Pentru MRD > 0,1% doza este de 28 mcg/zi x 4 săptămâni. De preferat ca *bridge* pentru transplant medular.

• Pentru LAL B R/R, de preferat la pacienții cu o încărcătură tumorală mică (blaști < 50%).

• În 2024, în urma rezultatelor studiului E1910, Blinatumomab a fost aprobat EMA ca terapie de consolidare în alternanță cu chimioterapia pentru pacienții LAL B pH negativ cu MRD negativ. **NB: În România, la momentul redactării ghidului de față, medicamentul se află în curs de rambursare pentru această indicație (fapt ce duce la regândirea strategiei terapeutice de prima linie).**

2. Inotuzumab ozogamicin* (Ac anti CD 22)

• Tratamentul leucemiei acute limfoblastice B refractare/recăzute pH negativ, CD 22 pozitiv și pH pozitiv după eșecul a cel puțin 1 ITK, în monoterapie.

	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15
Regim de administrare Ciclul 1			
Toți pacienții			
Doza	0,8 mg/m ²	0,5 mg/m ²	0,5 mg/m ²
Durata	21 de zile		
Cicluri ulterioare în funcție de răspunsul la tratament			
Pacienții cu RC sau RCi			
Doza	0,5 mg/m ²	0,5 mg/m ²	0,5 mg/m ²
Durata	28 de zile		
Pacienții fără RC sau RCi			
Doza	0,8 mg/m ²	0,5 mg/m ²	0,5 mg/m ²
Durata	28 de zile		

Abrevieri:

RC= remisiune completă

RCi = remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă

- 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 durată de 28 zile.
- De preferat la pacienții cu încărcătură tumorală mare.
- Atenție la riscul de toxicitate hepatică (boala veno-ocluzivă – VOD).
- Pacienții eligibili pentru HSCT: durata de tratament recomandată este de 2 cicluri. Poate fi luat în considerare un al treilea ciclu pentru pacienții care nu au obținut RC sau RCi sau MRD negative după 2 cicluri.
- Pacienții neeligibili pentru HSCT: se recomandă maximum 6 cicluri.
- **OFF LABEL: Chimioterapie în asociere cu Inotuzumab, de exemplu Hyper CVD+ Inotuzumab.**

3. CAR-T (Tisagenlecleucel)

- Pentru pacienți adolescenți și adulți tineri, cu vârsta de până la 25 ani, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

4. Regim de chimioterapie ce utilizează 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 altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

Clofarabină – Ciclofosamidă – Etoposide

Inducția (Zilele 1–5)

- Clofarabină 40 mg/m²/iv. (2h) / 40 mg/m²
- Ciclofosamidă 440 mg/m² iv (1h) / 400 mg/m²
- Etoposide 100 mg/m²/iv. (2 h) / 150 mg/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 veno-ocluzivă la bolnavii cu HSCT anterior)

Clofarabină – Dexametazonă – Mitoxantronă – Etoposide – Asparaginază
(Grall Report – Blood 2011; Abstract 2586)

Dexametazonă 10 mg/m ² /12h	Zilele 1 → 5
Mitoxantronă 8 mg/m ² /zi	Zilele 3 → 4
Etoposidă 150 mg/m ² /zi	Zilele 3 → 5
Peg-Asparaginază 2.500 UI/m ²	Ziua 7
Clofarabină 30 mg/m ²	Zilele 1 → 5

1. Citarabină high doses + Idarubicină single high dose

Citarabină 3 g/m ² iv. (3h)	Zilele 1–5
Idarubicină 40 mg/m ²	Z3

2. FLAG-IDA

Fludarabină 30 mg/m ² /zi iv pev 30 min	Zilele 1–5
Citarabină 2.000 mg/m ² /zi iv pev 4h; la 4h după pev Fludarabină	Zilele 1–5
Idarubicină 10 mg/m ² /zi iv	Zilele 3–5
G CSF începând cu Z+1 postchimioterapie până la recuperarea hematologică	

3. Ag. alkilanți:

Mitoxantronă 8 mg/m ² /zi iv	Zilele 1 → 3
Etoposidă 100 mg/m ² /zi iv	Zilele 1 → 5
Ifosfamidă 1.500 mg/m ² /zi iv	Zilele 1 → 5

4. Hyper CVAD augmentat

- Ciclurile 1, 3, 5, 7

L-Asparaginază 20.000 UI iv sau Peg-Asparaginază 2.500 UI/m ² iv	Zilele 1, 8, 15 Ziua 1
Ciclofosfamidă 300 mg/m ² iv la 12 ore (6 administrări) + Mesna 600 mg/m ² iv pev continuă	Zilele 1–3
Doxorubicină 50 mg/m ² iv pev continuă	Ziua 4
Vincristină 2 mg iv bolus	Zilele 1, 8, 15
Dexametazonă 80 mg/zi iv sau per os	Zilele 1–4, 15–18

- Ciclurile 2, 4, 6, 8

Metotrexat 1.000 mg/m ² iv. pev continuă (+ Leucovorin)	Ziua 1
Citarabină 3.000 mg/m ² iv. la 12 ore (4 administrări)	Zilele 2–3
L-Asparaginază 20.000 UI iv sau Peg-Asparaginază 2.500 UI/m ² iv	Zilele 1, 8, 15 Ziua 5

Întreținerea

Mercaptopurină 50 mg x 3/zi per os	Zilnic
Metotrexat 20 mg/m ² /zi per os	Săptămânal
Vincristină 2 mg/zi iv	La 28–35 zile
Prednison 200 mg/zi/per os	Zilele 1–5

5. Vincristină sulfat lipozomală^{**}: 2,25 mg/m² iv (1h), la fiecare 7 zile

- Pacienții adulți cu LAL pH negativ cu boală progresivă după ≥ 2 regimuri terapeutice sau recădere ≥ 2.
- Toxicitate neurologică.

6. MOpAD la 28 de zile

Metotrexat 200 mg/m ² iv	Z1, 15
Vincristină 1,4 mg/m ² (maximum 2 mg)	Z1, 8, 15
PEG-L-Asparaginaza 2.500 UI/m ² (Doza maximă administrată din cauza toxicităților raportate a fost de 3.750 UI/doză.)	Z 2,16
Dexametazonă 40 mg iv sau oral	Z1, 4, 15, 18

NB: Pentru pacienții cu CD20 + (> 20% pe imunofenotipare sau pozitiv pe imunohistochimie) se poate asocia Rituximab 375 mg/m² Z1 și 15 pentru primele 4 cicluri sau ITK la pacienții cu pH pozitiv, Imatinib 400–800 mg/zi, Dasatinib 70–100 mg/zi, Ponatinib 15–45 mg/zi.

7. Nelarabină

- Pentru pacienții cu LAL-T cu boală refractară sau recădere după cel puțin 2 linii de chimioterapie efectuate anterior.

Nelarabină: 1.500 mg/m² iv pev 2 ore în Zilele 1,3,5

sau

Nelarabină 650 mg/m ² iv (2h)	Z 7–11
Ciclofosfamidă 440 mg/m ² iv (3h obligatoriu)	Z 1–5
Etoposide (VP16) 100 mg/m ² iv (1h)	Z 1–5
G-CSF 5 µg/kg/zi, SC	Z7 până la PMN > 1.000/mm ³

- Nelarabina se poate administra și în Z8–12.
- Acest tratament se poate administra și în secvența inversă: CFA și Etoposide în Z7–11 sau Z8–12 și Nelarabină 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 Nelarabină, 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. Terapii *off label* pentru LAL T

- Bortezomib + chimioterapie
- Daratumumab
- Venetoclax + chimioterapie (Azacitidină, Hyper CVAD, Nelarabină, mini-Hyper-CVAD)

9. Protocol VANDA

10. La pacienții cu LAL T, recădere tardivă (> 3 ani de la diagnostic) se poate repeta tratamentul de la inducție

Tratamentul leucemiilor acute limfoblastice pH pozitive la recădere/refractare

Testarea profilului mutațional pentru BCR–ABL1.

Inhibitorii ITK (Imatinib, Dasatinib, Ponatinib) pot fi folosiți și în combinație cu orice regim de inducție care nu a fost folosit anterior. De exemplu:

- Hyper CVAD + ITK (Dasatinib, Ponatinib)
- EWALL PH01 (> 60 de ani) – Dasatinib
- PhALLCON trial – Ponatinib

ITK pot fi utilizați și în combinație cu un regim utilizat în LAL pH negativ recădere. De exemplu:

- MOpAD + ITK (Dasatinib 70–100 mg/zi, Imatinib 400–800 mg/zi)

Dasatinib

- cu leucemie acută limfoblastică cu pH+ cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, 140 mg/zi

Ponatinib

- 45 mg/zi
- Pentru pacienții cu mutație T315I și/sau pacienții pentru care niciun alt ITK nu este indicat (intoleranță sau rezistență).

- Atenție la efectele vasculare frecvente; se poate reduce doza la 30 sau 15 mg la pacienții cu răspuns molecular complet.

Blinatumomab

- Este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, CD19 pozitivă.
- Pacienții cu LAL cu precursor de celulă B și cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eșec la tratamentul cu cel puțin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) și să nu aibă opțiuni alternative de tratament.

Inotuzumab ozogamicin

- Este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.
- Pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (pH+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.

Tratamentul leucemiei acute limfoblastice pH pozitive la recădere/refractare –

Protocol PhALLCON

Prefaza

Dexametazonă 10 mg/zi	Z7–Z3
------------------------------	-------

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

Inducția – cicluri de 28 de zile, 3 cicluri

Ponatinib 30 mg/zi	Z1–28
Vincristină 2 mg iv	Z1 și Z14
Dexametazonă 40 mg/zi la pacienți < 60 de ani, 20 mg/zi la pacienți > 60 de ani	Zilele 1–4, 11–14

- Puncții lombare profilactice, cu administrare intratecală triplă (Metotrexat, Citarabină, Dexametazonă) în Z1 și 14 ale ciclurilor de inducție și primele 3 consolidări (total: 6 cicluri, 12 puncții lombare).

Consolidarea – cicluri de 28 de zile, ciclurile 4–9

Ponatinib START cu ultima doză folosită la ultima inducție	Z1–28 din fiecare ciclu
---	-------------------------

- Doza de Ponatinib va fi ajustată în funcție de rezultatele MRD de la inducție.

Ciclurile 1, 3, 5

- Pacienți ≤ 60 de ani

Metotrexat 1.000 mg/m ² pev 24h, calciu folinat începând cu H36	Z1
---	----

- Pacienți ≥ 60 de ani

Metotrexat 250 mg/m ² pev 24h, calciu folinat începând cu H36	Z1
---	----

Ciclurile 2, 4, 6

- Pacienți ≤ 60 de ani

Citarabină 1.000 mg/m ² la 12h	Z1, 3, 5
--	----------

- Pacienți ≥ 60 de ani

Citarabină 250 mg/m ² la 12h	Z1, 3, 5
--	----------

Menținerea – ciclurile 10–20, 28 de zile/ciclu

Vincristină 1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	Z1 a fiecărui ciclu
Prednison – în funcție de vârstă: • Pacienți < 60 de ani 200 mg/zi PO • Pacienți ≥ 60 –69 de ani 100 mg/zi PO • Pacienți ≥ 70 de ani 50 mg/zi PO	Zilele 1–5

După Ciclul 20 de menținere pacienții vor continua doza de Ponatinib din faza de menținere până la efectuarea allotransplantului medular, progresia bolii, deces.

Tratamentul leucemiei acute limfoblastice pH pozitiv la recădere/refractare la pacienții > 60 ani – PROTOCOL EWALL-PH01

Prefaza

Dexametazonă 10 mg/zi	Z7–Z3
------------------------------	-------

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

Inducție (Z1–56)

Dasatinib 140 mg/zi (100 mg/zi pentru pacienții > 70 de ani)	Z1 până la consolidare (S8)
Vincristină 2 mg iv bolus lent (1 mg pentru pacienții > 70 de ani)	Z1, 8, 15, 22
Dexametazonă 40 mg/zi	Z1–2, 8–9, 15–16, 22–23

- PL2 (triple) în Z9, PL 3 în Z16, 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.

Consolidarea (Săptămâna 8 pentru pacienții cu RC) – 6 cicluri

Dasatinib 100 mg	Z14–27 a fiecărui ciclu dacă $PLT > 50.000/mm^3$
-------------------------	--

Ciclurile 1, 3, 5

Metotrexat 1.000 mg/m ² pev 24h, calciu folinat începând cu H36	Z1
Asparaginază 10.000 UI/m ²	Z2

- G-CSF dacă neutrofile $< 1.000/mm^3$

Ciclurile 2, 4, 6

Citarabină 1.000 mg/m ² 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.

Cazuri particulare

1. LAL în sarcină

Se recomandă managerierea acestor cazuri în centre cu experiență și în strânsă legătură cu Departamentul de Obstetrică și Medicină Fetală.

Atitudinea terapeutică este influențată de cazurile raportate și de analizele retrospective din literatura de specialitate.

Managementul acestor cazuri depinde de trimestrul de sarcină.

În primul trimestru se ia în considerare întreruperea sarcinii.

Se recomandă evitarea terapiei sistemice antifolat.

Administrarea Asparaginazei este controversată având în vedere efectele adverse asupra coagulării.

2. LAL și Sindromul Down

Deși acești pacienți sunt tratați cu terapii standard, sunt recomandate modificări, cum ar fi reducerea dozelor de Antraciclină și de Metotrexat.

Acești pacienți au risc crescut de infecții și mortalitate crescută legată de tratament.

Boala minimă reziduală (MRD – *minimal residual disease*)

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 definire a răspunsului bazat pe nivelul MRD

Metode de evaluare a MRD

	Rearanjamente clonale genice	Gene de fuziune	Imunofenotipare
Metoda	Real time-PCR • gene IG/TCR	Real time RT-PCR • BCR-ABL1 • ETV-RUNX1 • KMT2A-MLL • TCF3-PBX1 • SIL-TAL1 • ABL1	Flowcitometrie – antigene de suprafață CD10, CD19, CD20, CD34, CD38, CD45
Material	ADN	ARN	Celule măduvă, proaspete
Aplicabilitate	> 90%	20–30%	> 90%
Sensibilitate	10^{-4} – 10^{-5}	10^{-4} – 10^{-6}	10^{-4} – 10^{-5}
Avantaje	• înalt standardizată • stabilitate ADN	• aplicabilitate ușoară • rapidă	• rezultate rapide
Dezavantaje	• pot apărea rezultate fals negative din cauza clonalității • tehnica este de durată până la obținerea rezultatelor	• există riscul unor rezultate fals pozitive (contaminare)	• există riscul unor rezultate fals pozitive din cauza metodologiei încă insuficiente

Definiția răspunsului bazat pe MRD

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

Nivelul MRD postconsolidare are semnificație prognostică și caracter decizional, oferind posibilitatea de a decide opțiunea terapeutică ulterioară.

Atât imunofenotiparea, cât și tehnica PCR pot detecta celule leucemice cu o sensibilitate $\leq 1 \times 10^{-4}$ ($< 0,01\%$) din celulele mononucleare din măduvă.

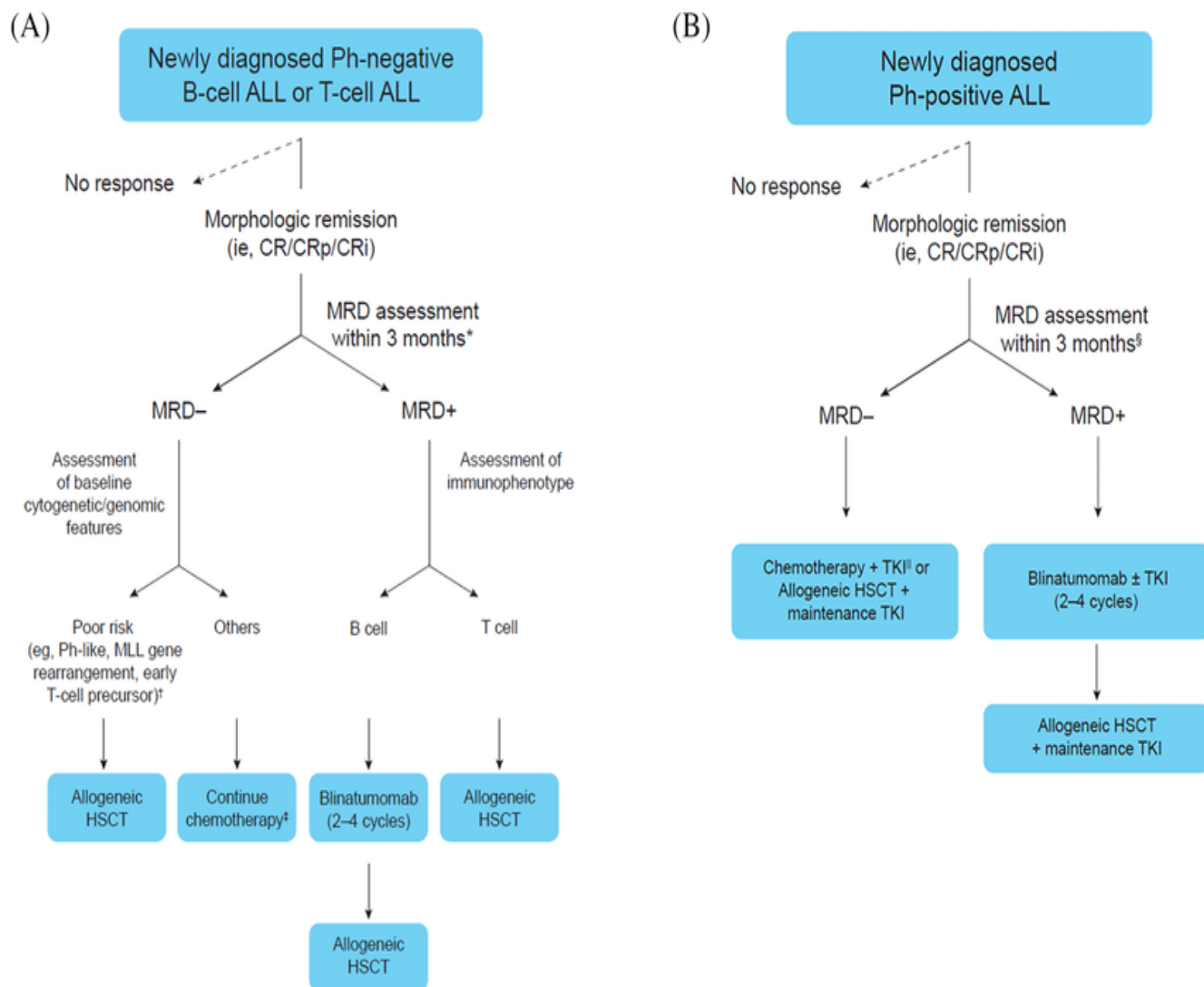
MRD negativ înseamnă $MRD < 10^{-4}$ ($0,01\%$).

Recomandările tehnice minime necesare pentru evaluare MRD (atât prin PCR, cât și prin IFT) 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.

* Bruggemann M., Schrandt 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, pp. 521-535.

Consensul experților din America de Nord privind MRD



Sursa: Short N.J. *et al.*, „Recommendations for the Assessment and Management of Measurable Residual Disease in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Consensus of North American Experts“, 2019, *American Journal of Hematology*, 94.10.1002/ajh.25338.

Reguli de prescripție Asparaginază și toxicități

- Scăderea dozelor de Asparaginază în timpul inducției la pacienții > 45 de ani: cu ajustarea dozelor.
- 50% dintre pacienți dezvoltă anticorpi anti-Asparaginază, ce rămân silențioși în > 50% din cazuri sau sunt asociați cu reacții alergice tardive și 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 25.000 UI/m ² (Doza totală 200.000 UI/m ² , cu omiterea Z26 și 28 la pacienții > 45 de ani.)	Z8, 10, 12, 22, 24, 26, 28
---	----------------------------

Modalități practice de prevenție a trombozei și hemoragiei

Se opresc estroprogestativele și se înlocuiesc cu progestative.

Se realizează monitorizarea biologică:

- Zilnică sau la 2 zile a nivelului de AT III din Z8 până la 48h după sfârșitul inducției, fără întreruperea administrării între Z12 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 100 U/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 AT III dacă nivelul < 60%: 25 U/kg (500 U în solvent 5 ml în 5 min). Dacă nivelul AT III nu crește peste 60%, se poate crește doza la 50 U/kg.
- **ATENȚIE:** Riscul de tromboză cerebrală în timpul terapiei cu Asparaginază necesită monitorizare strictă: în cazul sindromului cefalgic persistent cu înfîrmarea unui sindrom cefalgic post-administrare intratecală necesită efectuarea unui examen imagistic.
- Nu se vor efectua administrări intratecale în timpul terapiei cu Asparaginază.
- Riscul hemoragic legat de hipofibrinogenemia indusă de AT III 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 coagulării și/sau CIVD, nu se va administra Asparaginază. Se va administra PPC 20 ml/kg pev 1–2h pentru fiecare PPC.
- **ATENȚIE:** În timpul analizei intermediare a protocolului GRAALL 2005 s-a observat un risc crescut de tromboză la pacienții care au primit concentrat de fibrinogen, fiind astfel indicată în cazul pacienților cu sindrom hemoragic.

Toxicitate hepatică

Inducția și intensificarea tardivă pot 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 Z28, ultima administrare de Asparaginază înainte de Z15 ar trebui să fie cel târziu în Z13.

Toxicitate pancreatică

Se monitorizează lipazemia 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 va fi oprită.

Apariția de pseudochisturi 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 > 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/m² pentru fiecare administrare, fără compensarea administrărilor omise. Diluție în 100 ml soluție salină, pev 60 minute.

Se va ține cont de:

- Ultima doză de L-Asparaginază nu trebuie administrată după Z30 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 4 ml apă.
- Soluția reconstituită/obținută trebuie ținută la temperatura camerei și administrată în decursul primelor 6 ore.
- IM dacă doza a fost diluată în 4 ml administrarea intramusculară se va desfășura în 2 zone diferite, în fiecare 2 ml.
- Efecte adverse: șoc anafilactic, pancreatită severă, disfuncție hepatică, hipercalcemie, hipercoagulabilitate, trombofilie indusă.
- Testare cu 1.000 UI intradermic înaintea de începerea tratamentului.

Afectarea SNC

Toxicitate/ Grad	1	2	3/4
Fără tromboza SNC	Dacă nu există simptomatologie clinică, ci doar modificări biologice, se continuă infuzia de Asparaginază.	STOP tratamentului cu Asparaginază până la remiterea simptomatologiei/continuarea tratamentului anticoagulant.	Se va opri definitiv administrarea de Asparaginază.
Fără hemoragie în SNC		Nu se va opri tratamentul în caz de parametri biologici modificați în absența simptomatologiei.	
Tromboza SNC		În caz de asociere sângerare + FBG ↓ se oprește administrarea Asparaginazei până la dispariția simptomatologiei și corectarea valorii FBG.	
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.	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 anafilactic/ alergie	STOP! Se va încerca înlocuirea cu <i>Erwinia chrysanthemi</i> .		
Pancreatită	În caz de amilază și/sau lipază > 3 x ULN (pancreatită chimică) sau modificări imagistice se va continua tratamentul fără modificări. Se va monitoriza atent pacientul pentru ca, în caz de pancreatită simptomatică, să se intervină medicamentos.	STOP în caz de pancreatită simptomatică (vărsături, greață, durere abdominală) însoțită de valori crescute ale amilazei și/sau lipazei, pe o perioadă > 3 zile.	
Hepatocitoliză	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 < 5 x ULN.	La transaminaze > 20 x ULN se va întrerupe administrarea până la toxicitate < gradul 2.
Hiperbilirubinemie	Se continuă tratamentul în caz de BD < 3 mg/dl.	În caz de BD 3,1-5 mg/dl STOP, se va relua tratamentul la BD < 2 mg/dl.	

Regimul de administrare a dozelor mari de Metotrexat

- Se vor monitoriza la 2–3 zile parametrii: creatinină (GFR), bilirubină, transaminaze, K, Na.
- Pacienții nu trebuie să fi primit tratament cu Biseptol în săptămâna anterioară administrării Metotrexatului.
 - Clearance-ul creatininei înainte de prima administrare este de dorit să fie > 100 ml/min.
 - Reducerea dozelor proporțional cu reducerea clearance-ului creatininei: 85 ml/min $\rightarrow$ 85% din doză; 60 ml/min $\rightarrow$ 60% din doză etc.
 - Clearance-ul creatininei înainte de a treia administrare de Metotrexat trebuie să fie > 50 ml; în caz contrar, se întârzie administrarea Metotrexatului cu 1 săptămână.
 - Pre-hidratare: cu cel puțin 6 ore înainte de începerea administrării de MTX.
 - Hidratare: ~ 3.000 ml/m² ser glucozat + 50 ml bicarbonat/L + 20 ml KCl/L.
 - pH urinar: $> 7,5$.
 - Monitorizare G, diureză (în caz de câștig ponderal / diureză scăzută: Furosemid 20/40 mg la 6–12 ore).
 - Administrarea MTX *high doses* (10% în prima oră în 200 ml; 90% în următoarele 23 ore în 1.000 ml SF 0,9%).
 - **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 1.000 ml SG 5% + NaHCO₃ 50 ml + 20 ml Eq K.
 - Tratamentul de salvare cu acid 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 sindrom 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 din cauza scăderii clearance-ului la creatinină (doze mari de Penicilină, Biseptol, AINS).
 - Toxicitate: neurotoxicitate, disfuncție hepatică, mucozită, supresie medulară.
 - În caz de insuficiență hepatică: BT < 3 mg/dl sau AST $< 180 \rightarrow$ 100%.
 - BT între 3–5 sau AST $3 \times$ ULN $\rightarrow$ 75%; BT > 5 mg/dl – **STOP tratament.**

Ajustarea dozelor de citostatic și a dozelor de ITK

Vincristină

- Se poate înlocui cu Vindezină (4 mg doză totală) sau cu Etoposid (50 mg/m²) în caz de neuropatie periferică $\geq$ 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 bilirubina totală > 5 mg/dl și ALT/AST > 180 U/L.
- Se va dilua în 20 ml.
- iv. bolus. (**Atenție: administrarea să fie venoasă!**)
- Este letal în administrarea intratecală; în caz de extravazare, determină necroză locală; durere articulară, pareză, constipație, alopecie, neurotoxicitate sistemică.

Citarabină

- Se vor reduce dozele la 1 g/m² la clearance creatinină < 60 mL/min.
- Se vor reduce în egală măsură doza de Citarabină la 1 g/m² (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 pentru că disfuncția renală crește riscul de toxicitate cerebeloasă.
- Clearance creatinină:
 - 46–60 mL/min $\rightarrow$ 60% din doză
 - 31–45 mL/min $\rightarrow$ 50%
 - < 30 mL/min $\rightarrow$ STOP.
- Neurotoxicitate disfuncție cerebeloasă/cerebrală: tulburări 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, rash (cortizon + antihistaminic).

Daunorubicină

- 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 4 ml apă.
- Se va depozita în locuri întunecate, reci sau timp de 48 ore la întuneric (după diluare).
- Se va dizolva în **XXX** ml clorură de sodiu.
- $25 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 60 \text{ mg/m}^2$ în perfuzie iv. lentă.
- În caz de extravazare $\rightarrow$ necroză locală; cardiotoxicitate.

Mercaptopurină

- Mare variabilitate individuală de absorbție și metabolizare.
- Toxicitate: disfuncție hepatică; supresie medulară.
- Atenție la administrarea concomitentă cu Allopurinol, care potențează efectul Mercaptopurinei (se reduce doza la 1/3).
- Administrarea per os cu 1h înainte de masă/3h după masă.
- $\text{BT} > 3 \text{ mg/dl}$ – **STOP** până la normalizarea bilirubinei și se reia tratamentul cu jumătate din doză cu creștere progresivă.
- **STOP** în caz de hepatocitoliză severă; $\text{ALT/AST} > 10 \times \text{ULN}$.

Etoposid (VP16)

- Se va dilua în 0,4 mg/ml, nu mai mult, de clorură de sodiu 0,9%.
- Stabilitate după diluare la temperatura camerei timp de 6 ore (0,25 mg/ml).
- Se vor administra doze reduse de Etoposid de 100 mg/m^2 intravenos în 500 ml clorură de sodiu mai mult de 1 oră.
- Doze mari administrare pe CVC; durata > 4 ore, nediluat; trebuie să ne asigurăm că medicamentul nu a stat mai mult de 24 ore în seringă.
- Ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei:
 - 50 ml/min – 100%
 - 15–50 ml/min – 75%
 - $< 15 \text{ ml/min}$ – **STOP**

Inhibitorii de tirozin kinază

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 $> 20.000/\text{mm}^3$.

Consolidarea:

- Sunt necesare $\text{PMN} > 1.000/\text{mm}^3$ și trombocite $> 100.000/\text{mm}^3$ pentru începerea tratamentului.

Imatinib

- Doza inițială este de 800 mg/zi.
- Se va reduce doza la 600 mg/zi în caz de hepatotoxicitate grad 3, 4.
- În timpul curei de întreținere pre-grefă doza de Imatinib va fi de 600 mg/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: chinidine (Quinamax, Serecor), procainamide, disopiramide (Isorhythm, Rythmodan), amiodarone (Cordarone), Sotalol (Sotalex).
- Glicozide de cardiotonice: digoxine.
- Macrolide: eritromicine, claritromicine (Zeclar, Mononaxy), telitromicine (Ketek), azitromicine (Azadose, Azyter, Ordipha, Zithromax).
- Anti-histamine: Terfenadine, Astemizole.
- Anti-psihotice: antidepressive triciclice Haloperidol (Haldol) sau alte butirofenone (Dipiperon, Haldol, Droleptan), fenotiazine (Largactil, Neuleptil, Nozinan, Piportil, Tercian, Moditen, Phenergan, Rhinatiol, Toplexil), tioridazine.
- Anti-neoplazice: Romidepsin, Sorafenib (Nexavar), Sunitinib (Sutent), Vorinostat.
- Inhibitori selectivi ai receptorilor de serotonină: (Fluoxetine) Risperidone, Methadone.
- Diuretice (via hipokaliemie).
- Antagonist 5 HT₃ – setrone.
- Motilice digestive: Domperidone, Cisapride, Metoclopramide, Droperidol.
- Inhibitori de protează HIV: Ritonavir.
- Trioxid de arsen (arsenic).
- Azoli: Voriconazole, Posaconazole, Fluconazole, Ketoconazole.
- Fluorochinolone: Levofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Moxifloxacin.
- Antimalarice: Chloroquine, Mefloquine, Halofantrine, Quinine.

Modificări admise în caz de toxicitate

Dozele de Prednisolon, 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 1 mg. 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 mențin, este indicată o nouă reducere a dozelor până la oprirea tratamentului.

MTX administrare intratecală la pacienții cu mielosupresie sau mucozită: nu se reduce doza administrată intratecal, dar la următoarea administrare MTX intratecal se va administra Calciu folinat 15 mg per os sau iv timp de 24–36 ore după MTX.

Nu se vor administra în aceeași zi MTX iv și intratecal (Citarabină).

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/săptămână.

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 leucemii acute 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).
- 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, greața, vărsăturile, mucozita pot duce la scăderea în greutate (nutriție parenterală la scăderea în G > 10%).
- Aport de lichide cel puțin 30 ml/kgc/zi.
- Reguli de igienă foarte stricte pentru pacient/vizitatori/personal medical.

Sprijin psihologic pentru pacient/familie

- Medicul și echipa care îl îngrijește pe pacient trebuie să aibă timp și răbdare pentru explicarea completă a diagnosticului și a diferitelor situații ce pot apărea pe parcursul tratamentului.

- Sunt esențiale empatia și modul atent în care comunicăm un diagnostic sever.
- Consiliere psihologică pacient/familie.

Sprijin fizic

- Imobilizare prelungită / tratament cotizonic – atrofie musculară.
- Menținerea unui status fizic bun.
- Consiliere fizio-kineto-terapeutică.
- Exerciții fizice ușoare (trombocite > 20.000/mcL și fără manifestări hemoragice) – bicicletă/stepper 10–15 minute/zi.
- În timpul perioadelor de aplazie severă trebuie încercată mobilizarea pasivă a membrilor.

Întrebări ale pacientului cu leucemie acută

(*consensus patient information: 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?

Terapia suportivă

- monitorizare timpul tratamentului de inducție/consolidare
- examen fizic și monitorizare semne vitale (G, TA, AV, FR, tranzit intestinal, diureză) zilnic
- hemogramă zilnic în aplazie / + FL la 2 zile până la GRN $> 1,0 \times 10^9/L$
- biochimie (ALT, AST, BT, glicemie, creatinină, ac.uric, ionograma) de cel puțin 2 ori/săptămână
- teste de coagulare 1 dată/săptămână (în timpul tratamentului cu Asparaginază: de 3 ori/săptămână cu – ATIII, Pc, Ps, FBG)
- examen urină: săptămânal
- evaluare microbiologică / bilanț bacteriologic: săptămânal
- EKG, ecografie cardiacă 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: *end point 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 16–24 mg per os / 8–12 mg iv.
- Palonosetron 0,5 mg per os/0,25 mg iv.
- Dexametazonă 12 mg per os/iv Ziua 1/8 mg per os/iv Zilele 2, 3
- terapie anxiolitică: Alprazolam 0,5–1 mg / Lorazepam 0,5–2 mg 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 500 mg x XXX/zi; Levofloxacin 500 mg/zi
- Aciclovir 200 mg x 3/zi → 800 mg x 2/zi per os (bolnavi HSV seropozitivi)
- Fluconazol 50–400 mg/zi; Posaconazol 200 mg x 3/zi (NU în asociere cu VCR)
- Trimethoprin/sulfomethoxazole 960 mg x 2/zi (x 2 săpt.) (NU în asociere cu MTX)

Neutropenie febrilă

- Antibiotice iv.

Transfuzii

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

- CTR 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 $\downarrow$)
- hidratare ~2–3 l/zi/24 ore
- de preferat fără diuretice
- Alopurinol 100 mg/m² la 8 ore cu 24–48 ore înainte de începerea chimioterapiei
- monitorizarea electroliților și corecție promptă a dezechilibrelor
- Rasburicaze 3–6 mg (Insuficiență Renală Acută; când nu se poate face hidratare adecvată, urgență de tratament la bolnav cu încărcătură tumorală mare)
- tratamentul paliativ al durerii
- profilaxia sângerărilor menstruale (contraceptive orale / agenți progestationali / DMPA – *depot medroxyprogesterone acetate* i.m.); consult ginecologic

Bibliografie

- Bruggemann, M. *et al.*, „Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patient with standard risk acute lymphoblastic leukemia“, *Blood*, 2006, 107, pp. 1116-1123
- 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, pp. 521-535
- Cortes, J.E. *et al.*, „A phase 2 trial of Ponatinib in Philadelphia chromosome – positive leukemias“, *New England Journal Medicine*, 2013, 369, pp. 1783-1796
- DeAngelo, D.J. *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, pp. 5136-5142
- Faderl, S. *et al.*, „Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy, Clinclal Lymphoma Myeloma“, *Leukemia*, 2011, 11, pp. 54-59
- Gokbuget, Nicola, *Recommendations of the Euepean Working Group for Adult ALL*, 1st Edition, Bremen, UNI-MED, 2011
- Gokbuget, N., Boissel, N., Chiaretti, S., „Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel“
- Jabbour, E., Martinelli, G., Vignetti, M., Ribera, Josep-Maria, „Phase 3 PhALLCON study: Ponatinib (PON) versus imatinib (IM) with reduced-intensity chemotherapy (CT in patients (pts) with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (pH+) ALL“
- 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, pp. 985-994
- 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
- Kantarjian, H. *et al.*, „Nilotinib in Imatinib-resistant CML and pH-positive ALL“, *New England Journal Medicine*, 2006, 354, pp. 2542-2551
- Lazarus, H.M. *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, pp. 465-472
- 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, pp. 345- 351
- Lilly, M.B. *et al.*, „Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with pH-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study“, *American Journal of Hematology*, 2010, 85, pp 164-170

- 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, nr. 9, pp. 1693-1698
- NCCN Guidelines Version 2.2018 – principles of chemotherapy – regimens for relapsed/refractory ALL; ALL-D 3 of 4
- 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, pp. 6043-6049
- 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, pp. 676-683
- Porkka, K. *et al.*, „Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for Central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia“, *Blood*, 112(4), pp. 1005-1012
- Pui, C.H., „Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment“, *American Society of Hematology Education Program*, 2006, pp 142-146
- 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, pp. 910-915
- 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, pp. 1741-1750
- Ribera, J.M., García, O., Abellán, P.F., „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“, *British Journal of Haematology*, 2012, 159, pp. 480-495
- Ribera, Josep-Maria, Chiaretti, Sabina, „Modern Management Options for pH+ ALL“, *Cancers*, 2022, 14(19), 4554, <https://doi.org/10.3390/cancers14194554>
- Rousselot, P., Coudé, M.M., Hugué, 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
- 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, pp. 195-199
- Short, N.J. *et al.*, „Recommendations for the Assessment and Management of Measurable Residual Disease in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Consensus of North American Experts“, *American Journal of Hematology*, 2019, 94. 10.1002/ajh.25338
- Tapan, Kantarjian, „Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOPAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia“, *Am J Hematol.*, 19 nov. 2014, 90(2), pp. 120–124
- Topp, M.S. *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
- Weiss, M.A. *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, pp. 581-587

Autori

Dr. Bogdan Ionescu, Departament Leucemii Acute, Institutul Clinic Fundeni. Contact: 021.2750500, interior 2280/2282, hematologie2@icfundeni.ro, ionescu.bogdan44@yahoo.com

Dr. Roxana Isabela Hirjan, Departament Leucemii Acute, Institutul Clinic Fundeni. Contact: 021.2750500, interior 2280/2282, hematologie2@icfundeni.ro, hirjan.roxana@gmail.com.

Dr. Maria-Camelia Stancioaica, Departament Leucemii Acute, Institutul Clinic Fundeni. Contact: 021.2750500, interior 2280/2282, hematologie2@icfundeni.ro, stancioaicamariacamelia@yahoo.com

Dr. Alexandra Elena Ghiaur, Departament Leucemii Acute, Institutul Clinic Fundeni. Contact: 021.2750500, interior 2280/2282, hematologie2@icfundeni.ro, ghiaur.alexandra@gmail.com

Dr. Aurelia Tatic, Departament Leucemii Acute, Institutul Clinic Fundeni. Contact: 021.2750500, interior 2280/2282, hematologie2@icfundeni.ro

