

Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut lymfatisk leukæmi (ALL)

AKUT LEUKÆMI GRUPPEN I DANMARK

2018

ARBEJDSGRUPPE:

ULRIK OVERGAARD, RIGSHOSPITALET

CLAUDIA SCHÖLLKOPF, HERLEV UNIVERSITETSSYGEHUS

METTE SKOV HOLM, ÅRHUS UNIVERSITETSSYGEHUS

RIE SANDER BECH, AALBORG UNIVERSITETSSYGEHUS

ANDREJA DIMITRIJEVIC, ODENSE UNIVERSITETSHOSPITAL

NINA TOFT, RIGSHOSPITALET

TOVE-CHRISTINA KRISTENSEN, AALBORG UNIVERSITETSSYGEHUS

1 INDHOLD

2	Resumé	2
3	Formål.....	2
4	Definitioner.....	2
5	Diagnose	2
6	Behandling af Philadelphia kromosom negativ ALL	3
6.1	Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne 18-45 år ifølge NOPHO 2008.....	3
6.2	Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år uden betydende komorbiditet.....	4
6.3	Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år med betydende komorbiditet.....	5
6.4	Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 65 år uden betydende komorbiditet	5
7	Behandling af Philadelphia-kromosom positiv ALL	6
7.1	Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL hos yngre voksne (<60 år)	7
7.2	Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL hos ældre (>60 år) samt svækkede yngre patienter	8
8	Behandling af primært refraktær B-ALL	8
9	Behandling af relaps	9
9.1	B-ALL hos yngre	9
9.2	T-ALL hos yngre.....	10
9.3	ALL hos ældre >60 år	10
10	CNS leukæmi ved ALL	10
11	Stamcelletransplantation	10
12	Understøttende behandling	10
13	Varianter af akut lymfatisk leukæmi	11
13.1	B- og T-lymfoblastlymfomer	11
13.2	Leukæmiseret Burkitt Lymfom	11
14	Efterkontrol	11
15	Litteratur.....	12

2 RESUMÉ

Denne rekommandation beskriver kriterier for udredning, behandling og efterkontrol af patienter med akut lymfatisk leukæmi (ALL).

3 FORMÅL

At sikre ensartet og rationel udredning og behandling af patienter med akut lymfatisk leukæmi i Danmark.

4 DEFINITIONER

Denne rekommandation angår akut lymfatisk leukæmi som defineret i seneste WHO klassifikation (2017)¹.

5 DIAGNOSE

Incidens: ca. 50 nye tilfælde i DK/år hos voksne over 18 år.

Diagnostik: Knoglemarvsundersøgelse inkl. cytogenetik.

1. Morfologisk undersøgelse: På Patologisk Institut konfirmeres ALL-diagnosen endegyldigt af hæmatopatolog¹.

2. Markørundersøgelse: Den diagnostiske sikkerhed af den immunfænotypiske klassifikation er meget høj, idet identifikation af en lymfatisk fænotype, hhv. B-ALL (TdT, CD34+/-, cytoplasmatisk CD22, CD10, CD19, CD79a) og T-ALL (cytoplasmatisk CD3, CD7, TdT) tillader information af patient og pårørende og start på intensiv kemoterapi om nødvendigt samme dag.

3. Kromosomundersøgelse: Påvisning af eventuelle cytogenetiske abnormiteter samt behandlingsrespons vurderet ud fra Minimal Residual Disease (MRD) indgår som et vigtigt element blandt andet i vurdering af transplantationsindikation.

Den prognostiske betydning af kromosomforandringer ved ALL hos voksne:

Gunstige cytogenetiske forandringer:

_ Hyperdiploidi

_ 9p-

Intermediære cytogenetiske forandringer:

_ Normal

Ugunstige cytogenetiske forandringer:

_ t(4;11)

_ t(9;22)

_ t(8;14)

_ nærtriploidi

_ hypoploidi

_ komplekse forandringer (>5 forskellige kromosom abnormiteter)

4. Anden væsentlig diagnostik: Hasteanalyser (FISH eller PCR) for t(9;22) skal så hurtigt som muligt sikre diagnostik af Philadelphia kromosom positiv ALL (Ph+ ALL). Ph+ ALL udgør ca. 30 % af alle B-ALL, og der er stigende incidens med alderen. Ph+ T-ALL er beskrevet, men sjældent forekommende.

Der skal hos den yngre patient under 65-70 år ved sygdomsdebut foretages vævstype bestemmelse før indtræden af kemoterapiinduceret leukopeni, ligesom søskendeforholdene må afklares.

Vævstypetestning af helsøskende kan normalt afvente cytogenetiske undersøgelser og initialt respons på kemoterapi vurderet ca. dag 29.

Karakterisering af ALL-patienters hjertefunktion, herunder EF ved MUGA eller ekkokardiografi og evt. måling af lungefunktion (FEV og diffusionskapacitet), kan være indiceret forud for behandling med antracyclin, som inducerer dosisafhængig kardiotoxicitet, og er obligatorisk i forbindelse med udarbejdelse af komorbiditets-indeks for patienter, der skal gennemgå allogene stamcelle-transplantation.

Ca. 7 % af alle ALL patienter har CNS involvering ved sygdomsdebut, og undersøgelse af spinalvæsken for CNS leukæmi er derfor nødvendig.

Profylaktisk instilleres Methotrexat eller Triple- IT (Cytarabin og Metrotrexat og Methylprednisolon) intratekalt (IT) i forbindelse med den første diagnostiske lumbalpunktur.

6 BEHANDLING AF PHILADELPHIA KROMOSOM NEGATIV ALL

6.1 STANDARDBEHANDLING AF PHILADELPHIA KROMOSOM NEGATIV ALL HOS YNGRE VOKSNE 18-45 ÅR IFØLGE NOPHO 2008

Alle nydiagnosticerede Philadelphia kromosom negative ALL patienter mellem 1 og 45 år tilbydes i Norden inklusion i en fælles børne- og voksen protokol. NOPHO 2008 protokollen blev indført gradvist fra 2008 i Danmark, Sverige, Norge, Finland, Litauen og Estland. I Danmark gives behandlingen i Århus og på Rigshospitalet og anses som standardbehandling.

Der henvises til protokolteksten, hvoraf behandlinger fremgår (www.nopho.org).

NOPHO står for Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology og har lavet fælles børne ALL protokoller siden 1990'erne.

NOPHO-08 risikogrupper:

- Standardrisiko
- Intermediær risiko
- Høj risiko +/- SCT

Patienterne risiko-stratificeres initialt i følge subtype (B-/T-ALL), leukocytal ved debut for B-ALL (leukocytter over/under $100 \times 10^9/L$) og cytogenetiske forandringer. Protokollen er i høj grad MRD styret, og patienterne tildeles bestemte risikogrupper undervejs i behandlingsforløbet i overensstemmelse med respons efter de enkelte NOPHO-behandlingsblokke, og kan senest skifte risikogruppe dag 79/post Blok B1, hvor inferiørt respons (målt ved MRD) medfører SCT indikation. Ved T-ALL anvendes T celle receptor gen-rearrangement (PCR for TCR-gen-rearrangement) eller flowcytometri som markør for sygdomsaktivitet, og ved B-ALL monitoreres graden af restleukæmi ved flow samt evt. PCR. MRD monitoreres dag 0, dag 15, dag 29 og endelig dag 79 samt i NOPHO HR efter hver Blok indtil MRD negativitet.

NOPHO-08 ALL regimet medfører CR hos næsten alle patienter, og langtidsoverlevelsen (5 års EFS) er for alle voksne patienter 74%² og dermed signifikant bedre end tidligere danske resultater med 5-års EFS på 42%³

Behandlingsintensiteten afstemmes i øvrigt efter især alder og konkurrerende sygdomme, ikke mindst kardiopulmonal status samt evt. toxicitet, som udvikles undervejs.

Patienter som modtager behandling med NOPHO-2008 gennemgår langvarig vedligeholdelsesbehandling med peroral Purinethol dagligt og Methotrexat ugentligt så den samlede behandlingsvarighed er på ca. 2,5 år.

En efterfølger til NOPHO 2008 (Alltogether) er under udarbejdelse og forventes indført i løbet af 2018 på ovennævnte afdelinger som del af et internationalt forskningssamarbejde.

Monitorering af ALL patient under NOPHO behandling

Under behandling skal ALL patienter initialt i den første uges tid monitoreres dagligt for bl.a. tumorlyse, DIC, ændringer i levertal, nyretal, elektrolytstatus og p-urat.

ALL patienter, som modtager pegyleret (PEG) Asparaginase, er særligt udsatte for trombotiske komplikationer. På grund af dette bør det overvejes at give profylaktisk AK-behandling med lavmolekylært Heparin (fx Innohep 4500 IE dgl. sc.) i de faser af NOPHO-regimerne, hvor der gives PEG-Asparaginase og indtil 14 dage efter sidste PEG-Asparaginase administration.

6.2 STANDARDBEHANDLING AF PHILADELPHIA KROMOSOM NEGATIV ALL HOS VOKSNE 46-65 ÅR UDEN BETYDENDE KOMORBIDITET

Til patienter i denne aldersgruppe foreslås en af følgende to regimer baseret på om der er erfaring med behandling med NOPHO regimet:

For afdelinger som benytter NOPHO regimet, kan dette anvendes til patienter i en modificeret form udarbejdet af NOPHO gruppen (behandlingsskemaer findes på www.NOPHO.org) Resultater fra NOPHO 2008 har ikke vist signifikant overlevelsesforskel på de yngste voksne (18-25 år) sammenlignet med de ældste voksne (26-45 år)². Andre grupper har publiceret brug af pædiatriske protokoller til patienter over 45 år^{4,5,6} også med acceptable resultater. Derfor er man i voksen NOPHO gruppen blevet enige om at anbefale NOPHO 2008 som standard behandling i modificerede versioner med følgende aldersinddeling:

- A. 48-55 år uden væsentlig komorbiditet: Tilnærmelsesvis fuld NOPHO 2008 behandling.
- B. 56-65 år uden væsentlig komorbiditet: reduceret NOPHO 2008 behandling.

Der er gode erfaringer fra samtlige nordiske lande i forhold til toxicitet og respons med den aldersjusterede dosering (personlig kommunikation Overgaard U, Hallböök H, Paulsen P, Griskevicius L, Wartiovaara U), og løbende monitorering pågår via NOPHO databasen i forhold til toxicitet og effekt. SCT kriterier vil som udgangspunkt følge de gængse i NOPHO regimet, forudsat at det skønnes, at patienten kan gennemføre konditionering og transplantation (enten standard konditionering eller reduceret intensitet/mini transplantation). Blinatumomab, et bispecifikt CD3/CD19 antistof, kan benyttes som bro hos patienter, der ikke bliver MRD negative efter Blok C1 eller er behandlingsrefraktære, forudsat at de skønnes egnede til transplantation, og der findes egnet donor. Der vil ske prospektiv dataindsamling fra patienter, som behandles med det modificerede NOPHO regime i disse aldersgrupper for at kunne sammenligne med nedennævnte alternativ.

Som alternativ kan benyttes MD Anderson regimet til patienter, som er kandidater til intensiv kemobehandling⁷. Hyper CVAD blokke gives alternerende med HD Cytarabin + HD Methotrexat. Der gives 8 serier i alt. Ved præ-B ALL tillægges Rituximab i de fire første kure, hvis der er mere end 20 % CD20 positive

lymfoblaster i marven. Der gives i forbindelse med hver af de fire første kure to intrathekale kemoterapi-behandlinger.

Danske resultater viser en fem-års overlevelse for denne gruppe på omkring 60 %⁸.

Patienter, som modtager behandling med NOPHO 2008 og MD Anderson regimet, gennemgår langvarig vedligeholdelsesbehandling med peroral Purinethol dagligt og Methotrexat ugentligt, så den samlede behandlingsvarighed er på ca. 2.5 år. Desuden tilbydes udvalgte patienter supplerende intensive kure jf. protokollen.

Tilstedeværelse af MRD er den vigtigste uafhængige prognostiske faktor for overlevelse hos ALL patienter⁹. MRD monitorering gennemføres ved hjælp af PCR metode eller flowcytometri. Det er vigtigt at opnå en sensitivitet på mindst 0,01 %, uanset hvilken metode der bruges. B-ALL patienter, som har højere MRD i knoglemarven end 0,1 % forud for fjerde HyperCVAD kur (omkring dag 79), vil være kandidater til Blinatumomab behandling med henblik på efterfølgende allogen SCT, såfremt de er egnede til transplantation¹⁰.

6.3 STANDARDBEHANDLING AF PHILADELPHIA KROMOSOM NEGATIV ALL HOS VOKSNE 46-65 ÅR MED BETYDENDE KOMORBIDITET

I 2013-16 har medianalderen for ALL-patienter i Danmark ligget på 55 år, og mere end 75% af patienterne under og over 60 år har modtaget remissionsinducerende behandling. 5-års overlevelsen falder dog fra 79,8% for patienter under 45 år til 47,7% for patienter over 45 år¹¹, og er yderligere faldende for patienter >55 år til 21%¹². Årsagen til den dårligere overlevelse hos ældre patienter tilskrives til dels en med alderen stigende forekomst af ugunstige (fx Ph+) og komplekse cytogenetiske forandringer, en øget forekomst af behandlingsrelaterede komplikationer samt komorbiditet, som begrænser de behandlingsmæssige muligheder¹². En anden årsag er, at der har været et meget begrænset, og aktuelt ikke et protokolleret behandlingstilbud til denne patientgruppe.

Der findes ingen standardiseret behandling for ældre og svækkede ALL patienter. Behandlingen er livsforlængende for langt de fleste patienter, også selvom mange patienter opnår komplet remission og i en del tilfælde en relativ langvarig overlevelse (mange måneder).

I mange tilfælde vil det være muligt at behandle patienter med reduceret HyperCVAD eller NOPHO regime, evt. med behov for at fjerne komponenter i behandlingen så som antracykliner til patienter med hjerteinsufficiens.

Hos ældre patienter over ca. 65-70 år med betydelig komorbiditet har behandlingen traditionelt været pallierende med Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon eller Vincristin+Prednisolon. Behandlingen kan gentages med ca. 3 ugers interval, så længe der er respons og ingen væsentlig vincristin-relateret neuropati. Ved B-ALL suppleres med Rituximab ved høj ekspression af CD20 (>20%) i lymfoblasterne. Ofte kan vedvarende vedligehold med Methotrexat og Purinethol (indtil progression) efter godt respons på induktionsbehandling være værd at overveje.

6.4 STANDARDBEHANDLING AF PHILADELPHIA KROMOSOM NEGATIV ALL HOS VOKSNE OVER 65 ÅR UDEN BETYDENDE KOMORBIDITET

Hos mange patienter vil det være muligt at starte med HyperCVAD i fuld eller reduceret dosis, og senere i forløbet evt. skifte til CHOP behandling og til sidst peroral vedligeholdelses behandling. Denne behandling

kan give langvarige remissioner. Rituximab kan benyttes hos patienter med mere end 20% CD20 positive blaster i knoglemarven, som beskrevet tidligere.

Relativt nye lægemidler til behandling af primær refraktær/relaps ALL er også blevet undersøgt for deres anvendelighed i en ældre patient population. I en samlet analyse af i alt 261 patienter med r/r B-ALL, behandlet med Blinatumomab, indgik 36 patienter (14%) \geq 65år, og 225 (86%) $<$ 65år. OS var 5,5 måneder i den ældre og 7,6 måneder i den yngre patientgruppe. DFS var 7,4 måneder i begge grupper. Der var ingen signifikant forskel i grad 3 eller højere adverse events (AE) (86% vs 80%), undtagen en højere rate af neurologisk toksicitet (28% vs 13%)¹³. Et aktuelt fase II forsøg undersøger effekten af Blinatumomab i kombination med fire serier Hyper-CVAD til ny-diagnosticerede ALL-patienter i alderen 14+ år uden øvre aldersgrænse. Formålet er blandt andet at undersøge, om kombinationsbehandling med et mindre antal kemoterapi serier kan være et behandlingsalternativ også til ældre eller svækkede patienter¹⁴.

Inotuzumab Ozogamicin (anti-CD22 antistof) i kombination med lav-dosis Hyper-CVD som førstelinje behandling til ældre Ph- ALL-patienter (\geq 60år, PS=3 eller lavere), blev undersøgt i et fase II studie¹⁵. Interim analyser af 47 patienter viste efter 12 uger CR hos 84% og CR hos 12%; 3års PFS og OS var henholdsvis 87% og 70%¹⁶. Overlevelsen var bedre end ved historiske data for lignende patienter behandlet med standard Hyper-CVAD. Grad 3 eller højere AE var trombocytopeni (79%), infektioner (74%), transaminase stigning (19%) og hyperbilirubinæmi (17%). Fire patienter udviklede veno-occlusive disease (VOD), hvoraf to patienter døde af komplikationer relateret til VOD.

Foreløbige studieresultater tyder på, at nævnte lægemidler kan være et muligt behandlingstilbud til ældre patienter i fremtiden. Hverken Blinatumomab eller Inotuzumab er dog aktuelt godkendt til førstelinje behandling.

7 BEHANDLING AF PHILADELPHIA-KROMOSOM POSITIV ALL

Philadelphia kromosom positiv ALL (Ph+ ALL) opfattes oftest som en selvstændig undergruppe, hvorfor patienter med påvist t(9;22) og/eller BCR-ABL1 transkript behandles efter andre principper end patienter med Philadelphia kromosom negativ ALL. Incidensen af t(9;22) øges med alderen, og ses hos omkring 30 % af voksne ALL patienter. Det er den cytogenetiske forandring, der har den største betydning for prognose og behandling af ALL^{16,17}. Ph+ T-ALL er beskrevet, men er sjældent forekommende.

Tidligere betød påvisning af Philadelphia kromosom en meget dårlig prognose, med kun kortvarigt respons på kemoterapi, og eneste kurative behandling var således allogen SCT. Udviklingen og indførelsen af tyrosinkinasehæmmere (TKI-hæmmere) i behandlingen har forbedret prognosen væsentligt, og der ses nu i højere grad fastholdelse af komplet remission forud for allogen SCT¹⁸. Kontinuerlig behandling med TKI-hæmmer er derfor en vigtig del af behandlingsregimet og bør opstartes så tidligt i forløbet som muligt - helst allerede i kombination med induktionsregimet. Desværre er der stadigvæk utilstrækkelig viden om den optimale kombination af TKI-hæmmer og kemoterapi. Der ses gode resultater med Imatinib og Dasatinib. Nilotinib er ikke godkendt til brug i første linje behandling i Danmark, men man har set lovende resultater i et koreansk studie¹⁹.

Det er uafklaret, hvor ofte man skal undersøge for resistente mutationer, men der anbefales, som minimum, screening for mutationer ved vedvarende høj MRD tre måneder efter opstart af behandling samt ved stigende BCR-ABL transkript²⁰. Vedvarende MRD opfølgning med PCR målinger af BCR-ABL transkript-niveauet er nødvendigt. Der kan suppleres med MRD ved flowcytometri og/eller PCR for IgH/TCR.

Behandlingsmålet er MRD negativitet. For at opnå dette mål, kan det være nødvendigt at skifte TKI-hæmmer eller kemoterapi undervejs i forløbet.

Behandling ved relaps af sygdommen er en udfordring, idet der hos ca. 75% af patienterne ses T315I mutation medførende resistens overfor 1. og 2. generations TKI-hæmmere. Ved sent relaps har Hyper-CVAD i kombination med Ponatinib vist sig at være ganske effektiv, også ved T315I mutation. Der er observeret flere kardiovaskulære bivirkninger ved Ponatinib, hvorfor studier med reduceret dosis af Ponatinib afventes. Helt generelt savnes flere multicenter studier, og en direkte sammenligning af TKI-hæmmere og kemoterapi vil være interessant.

7.1 STANDARDBEHANDLING AF PHILADELPHIA KROMOSOM POSITIV ALL HOS YNGRE VOKSNE (<60 ÅR)

Yngre patienter med Ph+ ALL (18-45 år) er også omfattet af denne instruks, da de er ekskluderet fra NOPHO-protokollen.

Standardbehandlingen er intenderet kurativ og inkluderer intensiv kemoterapi samt allogene SCT, hvilket stadig viser den bedste langtidsoverlevelse¹⁸. Som standardbehandling tilbydes MD Anderson-regime som tidligere beskrevet frem mod allogene SCT. Der suppleres med TKI-hæmmer kontinuerligt, hvor Imatinib og Dasatinib er ligeværdige²²⁻²⁴. Valget af TKI-hæmmer vil være afhængigt af comorbiditet^{19,25}. Som CNS-profylakse gives to intrathekale behandlinger med henholdsvis Methotrexat og Cytarabin i forbindelse med hver af de første fire kure. Ved CNS-involvering gives **i stedet** Triple-IT to gange ugentligt, indtil spinalvæsken er fri for tumorceller to på hinanden følgende gange. Derefter gives yderligere Triple-IT to gange med en uges interval. Herefter følges vanligt "MD Anderson-regime". Ved præ-B-ALL tillægges Rituximab, såfremt der er >20% CD20 positive lymfoblaster i marven, idet der gives to doser i hver af de første fire serier.

Ved højt celletal/stor tumorbyrde bør der gives forfase-behandling med Prednisolon med evt. tillæg af Cyclophosphamid eller Vincristin. Der suppleres med væsketerapi og Allopurinol/Rasburicase for at forhindre tumorlysesyndrom. Opstart af TKI-hæmmer afventes indtil, der er påvist Philadelphia kromosom.

Ved nedsat almen tilstand kan intensiv kemobehandling indledes med ugentligt Vincristin (2 mg i.v.) i op til fire uger, hvilket erstatter den første serie Hyper-CVAD. Vincristin gives sammen med Dexamethason 40 mg dagligt (dag 1 og 2) samt Triple-IT ugentligt i de første tre uger og Imatinib i høj dosis (600-800 mg). Behandlingen suppleres med G-CSF fra dag 15²⁶.

Allogene SCT (søskendedonor eller MUD) er indiceret i første solide remission hos yngre, egnede patienter med en donor, da der trods remission, efter induktions- og konsolideringsterapi, er en betydelig risiko for relaps. Typisk vil man henvise patienten lige så snart man har egnet donor, så patienten kan gennemføre transplantation tre-seks måneder efter, at diagnosen er stillet. Det tilstræbes at patienten er MRD negativ på transplantationstidspunktet, og hvis det ikke kan opnås med forudgående regime kan konsolidering med Blinatumomab forud for SCT overvejes. Vedligeholdelsesbehandling med Imatinib er anbefalet i 1-5 år for MRD negative patienter^{22,23}.

Såfremt der ikke er en egnet donor, iværksættes vedligeholdelsesbehandling efter endt induktions- og konsoliderings-behandling i form af daglig Purinethol og TKI-hæmmer samt ugentlig Methotrexat, månedlig Vincristin (2 mg i.v.) og Dexamethason (40 mg p.o. dag 1-4) eller Prednisolon (200 mg dag 1-5). Efter lægens valg kan behandlingen intensiveres med Hyper-CVAD kure måned 6 og 13 i vedligeholdelsesbehandlingens forløb, men også reduceres ved fravalg af de daglige og/eller ugentlige behandlinger. Derefter fortsættes TKI behandling livslangt (indtil evt. progression)^{22,23}.

7.2 STANDARDBEHANDLING AF PHILADELPHIA KROMOSOM POSITIV ALL HOS ÆLDRE (>60 ÅR) SAMT SVÆKKEDE YNGRE PATIENTER

Patienter over 60 år, som er i god almen tilstand uden væsentlig komorbiditet, kan tilbydes MD Anderson-regimet sammen med TKI-hæmmer som beskrevet ovenfor ved yngre patienter. Man kan med fordel vælge at reducere dosis af kemoterapien efter individuel vurdering.

Hos skrøbelige patienter kan der alene gives lav-intensiv kemoterapi i form af fx CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin samt Prednisolon) eller "Plan B" (Vincristin + Prednisolon +/- Cyclophosphamid og intratekal Methotrexat). Der tillægges Rituximab ved mere end 20% CD20 positive lymfoblaster, og der suppleres altid med en TKI-hæmmer, idet der er valgfrihed mellem Imatinib eller Dasatinib. Ved højt celletal/stor tumorbyrde anvendes ALL-forfase, som beskrevet ovenfor ved yngre patienter, for at undgå tumorlysesyndrom.

Ved remission efter induktion gives konsolidering med TKI +/- corticosteroid eller +/- kemoterapi. Vedligeholdelsesbehandling som beskrevet ved yngre patienter anbefales²¹.

Ved respons mindre end komplet remission efter induktionsbehandling, behandles patienten som ved relaps/refraktær sygdom.

Allogen SCT er som udgangspunkt ikke gennemførligt hos disse ældre eller svækkede patienter. Dog kan man altid konferere med det lokale transplantationsudvalg, om der vil være mulighed for non-myeloablative SCT.

8 BEHANDLING AF PRIMÆRT REFRAKTÆR B-ALL

Relaps af ALL eller refraktær sygdom har en overordentlig dårlig prognose med en median overlevelse på 2-7,5 måneder og den eneste kurative behandling er allogen SCT²⁷.

Hvis patienten har over 15 % blaster efter 1. induktionskur eller ikke er i CR efter 2. induktionsterapi med MD Anderson regime, foreligger henholdsvis primært resistent og refraktær ALL, hvor prognosen under alle omstændigheder er dårlig.

Ved behandling med NOPHO regimet: se protokol for detaljer og definition af primært refraktær ALL

Først overvejes om 1) patientens somatiske tilstand samt alder er forenelig med yderligere intensiv kemoterapi; 2) om patienten fortsat er motiveret for intensiv kemoterapi med kun et spinkelt håb om væsentligt behandlingsrespons; 3) For Ph+ patienter undersøges, om der er BCR/ABL mutationer såsom T315I.

Som salvage-behandling kan overvejes behandling med Blinatumomab, som dog kun giver korte remissioner og som derfor primært vælges som bro ved mulighed for allogen SCT. Inotuzumab Ozogamicin kan anvendes på samme indikation. Alternativt kan vælges f.eks. Mitoxantrone + høj dosis Cytarabin, FLAG-Ida, NOPHO High RISK blokke eller GIMEMA (Idarubicin + Cytarabin) under hensyntagen til, hvilke kemoterapeutika patienten har været eksponeret for i sin induktionsbehandling.

For Ph+ ALL patienter overvejes, foruden ovenstående, evt. skift af TKI-hæmmer vejledt af BCR/ABL mutationsstatus og afhængigt af, hvilken TKI-hæmmer, som er anvendt under induktionsfasen.

Hvis patienten er yngre end 70 år, og der foreligger en velegnet donor (enten søskende-, ubeslægtet), stiles mod allogen SCT så tidligt som muligt, efter at der er opnået en stabil 2. CR med salvage-regime.

9 BEHANDLING AF RELAPS

9.1 B-ALL HOS YNGRE

Inden start af re-induktionsbehandling, bør 1) terapi-udløst sekundær AML udelukkes, 2) patienten evalueres i forhold til patient- og sygdomsspecifikke faktorer (alder, Performance Status, cytogenetiske forandringer udover Philadelphia kromosom, CNS-involvering, B-ALL/T-ALL (ekstrem sjælden), BCR-ABL1 type, mutations status med Sanger sekventering eller NGS, etc.) samt 3) inddrage vurdering af tidligere behandlingsregime (toksicitet, resistens), idet mange patienter ikke tåler intensiv kemoterapi efter den primære behandling.

Såfremt det er muligt, bør patienten behandles i protokol, og for yngre patienter med donor stiles imod allogene SCT i kurativt øjemed, hvis der etableres en solid 2. remission efter ny induktionsbehandling. Ved relaps efter SCT er der kasuistiske meddelelser om behandling med donor lymfocyt infusion (DLI), men der er begrænset evidens for dette. Der er rapporteret positiv effekt af behandlingen med Blinatumomab samtidig med DLI til patienter med B-ALL relaps efter allogene SCT²¹, hvilket dog falder udenfor den aktuelle anbefaling fra Koordineringsrådet for ibrugtagning af ny sygehusmedicin (KRIS) for lægemidlet.

Endvidere afventes multicenter studie af effekten af CAR-T cells²²

For Philadelphia positiv ALL: Ved sent relaps (> 2 år efter 1. remission) kan patienten stadig være sensitiv for det primære behandlingsregime, der i så fald kan gentages.

Der er ingen konsensus om, hvilket kemoterapi regime, der skal tilbydes ved relaps af B-ALL²², men forslag til regimer er FLAG-ida (Fludarabinphosphat, Cytarabin, G-CSF og Idarubicin), GIMEMA-regime, Mitoxantrone og Cytarabin eller NOPHO High Risk Blok behandlinger.

Der kan tillægges Rituximab ved CD20 positiv ALL.

Blinatumomab og Inotuzumab ozogamicin har vist lovende resultater i fase II og III studier for såvel Philadelphia positiv som negativ B-ALL. Selv om såvel Blinatumomab som Inotuzumab kan inducere remission, er responset ofte kortvarigt, og anbefalingen fra henholdsvis Koordineringsrådet for ibrugtagning af ny sygehusmedicin (KRIS) og Medicinrådet er at lægemidlerne alene overvejes anvendt, hvor efterfølgende konsolidering med allogene SCT er en mulighed. Bivirkninger til Blinatumomab inkluderer cytokine release syndrom, neurotoksicitet og hypogammaglobulinæmi. Bivirkninger til Inotuzumab inkluderer tromboserisiko og leverpåvirkning (VOD)^{18,22,28,29}

For Ph+ ALL patienter, som skal behandles udenfor protokol, og afhængig af patientevaluering (se ovenfor), overvejes TKI-behandling enten som monoterapi (2. eller 3. generations TKI-hæmmer afhængig af mutationsstatus og tidligere TKI-behandling), sammen med corticosteroid eller sammen med salvage-kemoterapi. TKI-behandlingsvalg: Ved relaps efter Imatinib-holdigt regime skiftes til Dasatinib, Nilotinib eller Ponatinib. Ponatinib bør altid bruges ved T315I-mutation, såfremt dette tåles. En retrospektiv opgørelse fra et enkelt center viste, at Ph+ ALL patienter med tilbagefald, som blev behandlet med Ponatinib (og Dasatinib) og Blinatumomab, kunne opnå godt respons og en høj et-års overlevelse. Et prospektivt studie er påkrævet til bedre at belyse effekten af denne kombinationsbehandling³⁰.

Rollen af CAR-T celler eller tillæg af små molekyler til hæmning af BCL2, RAS eller andre pathways vil forhåbentlig blive belyst i fremtiden.

9.2 T-ALL HOS YNGRE

I tilfælde, hvor sygdommen ikke har responderet på/er recidiveret efter behandling med mindst to regimer af kemoterapi kan overvejes monoterapi med Nelarabin, men sandsynligheden for ny remission er lav. Den langsigtede plan er om muligt allogen SCT i 2. CR.

9.3 ALL HOS ÆLDRE >60 ÅR

Behandlingen er hos de fleste patienter i denne aldersgruppe af palliativ karakter. Allogen SCT vil som udgangspunkt ikke være mulig, men kan dog overvejes i enkelte tilfælde i samråd med transplantationsudvalget.

Da behandlingen er livsforlængende vælges oftest et lempeligt regime som kan foregå længst muligt i et ambulat forløb: som f.eks. Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon /Vincristin + Prednisolon /monoterapi med prednisolon.

10 CNS LEUKÆMI VED ALL

Profylaktisk:

Ca 7% af alle ALL patienter har CNS involvering ved sygdomsdebut.

Allerede i forbindelse med den første (diagnostiske) lumbalpunktur instilleres intrathekal kemoterapi i form af Methotrexat eller Cytarabin iht. kurskema (se tidligere afsnit).

Terapeutisk:

Ved verificeret CNS-leukæmi instilleres såkaldt Triple-IT (Cytarabin + Methotrexat + Methylprednisolon). It-behandling gives x 2 ugentligt indtil spinalvæsken er clear. Når spinalvæsken er fri for lymfoblaster, gives yderligere it-behandling x 2 med 1 uges interval.

Derudover skal der i næste systemiske serie kemoterapi indgå HD-Cytarabin og HD-Methotrexat, som penetrerer godt til CNS. Optræder CNS-afektion som isoleret recidiv, skal der gives systemisk reinduktion med HD-Cytarabin og HD-Methotrexat, da CNS-recidiv oftest efterfølges af marvrecidiv.

11 STAMCELLETRANSPLANTATION

Ikke protokollerede ALL patienter.

Dansk Hæmatologisk Selskab har udarbejdet detaljerede retningslinjer for kriterierne for allogen stamcelletransplantation (standard- og non-myeloablative stamcelletransplantation) hos ALL patienter. Disse rekommandationer findes på www.hematology.dk.

Yngre ALL patienter i NOPHO-08 ALL protokol.

Særlige retningslinjer for stamcelletransplantation eksisterer for ALL patienter, som indgår i NOPHO-08 ALL-protokol. Der henvises til protokoltekst.

12 UNDERSTØTTENDE BEHANDLING

Behandling af leukæmipatienter i svær cytopeni kan ofte ske efter såkaldt semiambulante principper med tæt ambulant fremmøde.

Der gives i så fald profylaktiske trombocyttransfusioner ved trombocyt <15 mia/l (er patienten indlagt vil denne grænse være 10 mia/l). SAG-M transfusion gives efter individuelt tilpassede grænser under hensyntagen til patientens evt. komorbiditet. Hos patienter, der er kandidater til allogen SCT, udvises tilbageholdenhed med SAG-M. Ved semiambulant behandling gives i neutropeniperioden antibiotikaproylakse med et fluorquinolon-holdigt regime samt svampeproylakse med et azolpræparat afstemt efter lokale mikrobiologiske forhold. Forsigtighed skal udvises ved brug af Posaconazol, som kan medføre svære neuropatier, når der samtidigt gives Vincristin. Laksantia er obligatorisk i de perioder, hvor der gives Vincristin. Pneumocystis jirovecii (PC)- proylakse med Sulfamethoxazol med Trimetoprim kan overvejes for intensivt behandlede patienter (yder også beskyttelse mod Toxoplasma Gondii). Ved Sulfa-allergi gives proylakse med Dapson p.o. som dog er mindre effektivt end Sulfamethoxazol med Trimetoprim. Kalktilskud til forebyggelse af osteonekrose anbefales til NOPHO-patienter.

13 VARIANTER AF AKUT LYMFATISK LEUKÆMI

13.1 B- OG T-LYMFBLASTLYMFOMER

B- og T-lymfoblastlymfomer, hvor der overvejende er involvering af lymfekirtler (fx mediastinal involvering) og <25 % lymfoblaster i knoglemarven, er at betragte som varianter af hhv. B- og T-ALL.

Det er valgfrit for det enkelte hæmatologiske center enten at behandle disse patienter som en højrisiko ALL patient ifølge NOPHO-08 regime eller at behandle i overensstemmelse med afdelingens sædvanlige B- og T-lymfoblast lymfomregimer.

Hvis der gennemføres NOPHO-08 ALL regime kan patienterne ikke registreres i NOPHO-databasen, men skal behandles udenfor protokol.

Det terapeutiske mål ved B- og T-lymfoblast-lymfomerne er både strukturel og metabolisk komplet remission ved PET-CT scanning under NOPHO-regime. Der tilstræbes PET-CT scanning ved sygdomsdebut og kontrolscanning på dag 29 og dag 79.

13.2 LEUKÆMISERET BURKITT LYMFOM

Et leukæmiseret Burkitt lymfom, t(8;14) betragtes som et malignt lymfom og skal derfor behandles med lymfomregime fx R-CODOX-M/IVAC eller BFM regime.

14 EFTERKONTROL

Mere end 90 % af alle sygdomstilbagefald ved ALL forekommer indenfor de første 2-4 år efter afsluttet behandling. Ambulante kontroller ud over fem år efter afsluttet helbredende behandling er derfor ikke berettiget. En relativt tæt monitorering af patienten i de første år efter endt behandling tager sigte på at opfange tidlige tegn til sygdomstilbagefald, således at behandling af tilbagefald kan iværksættes hurtigt, og i denne forbindelse undersøges muligheder for allogen SCT i 2. CR.

Under den lange ambulante perorale vedligeholdelsesbehandling med Methotrexat og Purinethol måles hæmatologiske værdier (Hb, leukocyt $+ diff.tælling$, trombocyt tal) og levertal, CRP med ca. 2 ugers interval.

Der tilstræbes en dosering af Methotrexat og Purinethol, som medfører en moderat marv-suppression (totalleukocyt tal på mellem 1,5-3 mia/l, trombocyt $tal >80$ mia/l) og en transaminasestigning op til 5-10 x øvre referenceniveau er fuldt acceptabel.

Hvis dosisreduktion er nødvendig reduceres både Purinethol- og Methotrexatdosis.

Det anbefales af følge patienterne hver måned de første 6 måneder efter afsluttet behandling. Herefter med større intervaller og afslutning efter 5 år uden tegn til recidiv. Transplanterede patienter følges efter behov.

Grundet den meget intensive kemoterapi i NOPHO 2008 regimet bør man være særlig opmærksom på senfølger bl.a. i form af osteonekrose (ses hos voksne ofte sent i behandlingen/ved afsluttet behandling), hjertesvigt og sekundær cancer. Med en median opfølgning på fire år for voksne patienter i NOPHO regi er kun set ganske få sekundære cancere, mens langtidsopfølgning endnu mangler.

15 LITTERATUR

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Rev. 4 ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017
2. Toft, N., et al., Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2017.
3. Toft, N., et al, Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008, [Br J Haematol.](#) 2012 Apr;157(1):97-104.
4. DeAngelo et al, Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia* 2015 Mar;29(3):526-34.
5. Storrington, J.M., et al., Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol*, 2009. 146(1): p. 76-85.
6. Martell, M.P., et al., Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol*, 2013. 163(4): p. 458-64
7. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen JL, Bueso-Ramos C, Andreeff M, Pierce S, Garris R, Keating MJ, Cortes J, Kantarjian HM. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo
8. Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 20;28(24):3880-
9. ALG-årsrapport 2016
10. Brüggemann M, *Blood Adv.* 2017;1:2456-2466
11. Gökbuget N et al *Blood* 2018
12. Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes In Older Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results From the International MRC UKALL XII/ECOG2993 Trial. *Br J Haematol.* 2012 May;157(4): 463-471.
13. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: results from 2 phase 2 studies. *Cancer.*2016;122(14):2178-2185.
14. Clinicaltrials.gov Identifier: NCT02877303

15. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(2):240-248.
16. Sasaki K, Jabbour EJ, O'Brien SM. Inotuzumab Ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) as frontline therapy for older patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL): interim result of a phase II clinical trial. *ASH abstract 588. Blood*. 2016;128(6):774-782.
17. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577.
18. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003;98(7):1337-1354.
19. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1033-1050.
20. Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(6):746-756.
21. van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;125(26):3996-4009.
22. Ueda M, De Lima M, Caimi P, et al. Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 1253–1255.
23. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(10):1240-1279.
24. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
25. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(3):193-200.
26. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1(3):250-259.
27. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(24):3711-3719.
28. Tavernier E, Boiron JM, Huguot F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21(9):1907-1914.
29. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
30. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-753.
31. Assi R, Kantarjian H, Short NJ, et al. Safety and efficacy of blinatumomab in combination with a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of relapsed philadelphia chromosome-positive leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):897-901.