Nationella riktlinjer för behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna patienter VALL (NR) 1303

Version 130415

uppdateras senast mars 2016

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SVENSKA VUXEN ALL GRUPPEN SVALL 4

FÖRORD 7
Uppdatering 2013 7
Evidensgradering 8
Jävsförhållanden 8
Praktisk information gällande de nationella riktlinjerna 8

ÖVERSIKT ÖVER REKOMMENDERADE BEHANDLINGAR VID ALL 9

BEHANDLING AV UNGA VUXNA PATIENTER (≤45 ÅR) MED PHILADELPHIA-NEGATIV PREB ALL OCH T-ALL 10

REGISTRERING, UTREDNING OCH MRD FÖR PATIENTER MED PHILADELPHIA-POSITIV ALL OCH BURKITT LEUKEMI SAMT PATIENTER > 45 ÅR MED PHILADELPHIA-NEGATIV ALL 13
Patientregistrering 13
Utredning 13
Minimal residual disease (MRD) 15
Målsättning med analys av MRD 16
Rekommendationer för MRD analys vid olika typer av ALL 16

FÖRBEHANDLING 17

PHILADELPHIAPOSITIV PREB ALL SAMT T-ALL OCH PHILADELPHIANEGATIV PREB ALL > 45 ÅR 18
Inledning 18

GEMENSAMMA REKOMMENDATIONER PHILADELPHIA-POSITIV OCH -NEGATIV PREB ALL SAMT T-ALL 18
CNS-profylax 18
CNS-leukemi 18
Behandling av testisengagemang 19
Mediastinal ”bulky disease” 19

PHILADELPHIA-NEGATIV PREB ALL OCH T-ALL 20
Flödesschema 20
Bakgrund 20
Högriskkriterier 21
MRD 21
CNS-profylax 21
Behandling 22
Recidivbehandling 24

PHILADELPHIA-POSITIV PREB ALL 25
Flödesschema 25

Bakgrund....25
Högriskkriterier....26
MRD....26
CNS-profylax....26
Behandling....26
Recidivbehandling....28

BEHANDLING AV ÄLDRE PATIENTER (ÖVER CA 60 ÅR BIOLOGISKT) 29
Introduktion....29

BEHANDLING AV PH- PATIENTER CA 60-75 ÅR (BIOLOGISKT) 31
EWALL basbehandling....31
Relapsbehandling....33

BEHANDLING AV PH+ PATIENTER CA 60-75 ÅR (BIOLOGISKT) 34
Modifierad EWALL basbehandling + imatinib....34
Relapsbehandling....37

BEHANDLING AV PH- PATIENTER CA >75 ÅR (BIOLOGISKT) 38

BEHANDLING AV PH+ PATIENTER CA >75 ÅR (BIOLOGISKT).... 38

BURKITT LEUKEMI.... 39
Flödesschema....39
GMALL-B-ALL/NHL 2002....40
Bakgrund....40
Riskkriterier....40
MRD....40
Behandlingsprotokoll Burkitt leukemi....41
Strålbehandling....41

REFERENSER.... 42

BILAGA 1.... 45
Jävsförhållanden....45

BILAGA 2.... 46
Regionala representanter....46

BILAGA 3.... 47
Evidensgradering....47

Svenska vuxen ALL gruppen SVALL

NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS

Alicja Markuszewska Kuczynska
Hematologisektionen
Cancercentrum
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå
telefon: 090-7850000
e-post: alicja.markuszewska.kuczynska(a)vll.se

Holger Karbach
Hematologisektionen
Cancercentrum
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå
telefon: 090-7850000
e-post: holger.karbech(a)vll.se

UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO

Maria Åström
Hematologisektionen
Medicinkliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro
telefon: 019-6021000
e-post: maria.astrom(a)orebroll.se

Piotr Kozlowski
Hematologisektionen
Medicinkliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro
telefon: 019-6021000
e-post: piotr.kozlowski(a) orebroll.se

UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING

Lucia Ahlberg
Hematologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping
Tel: 013-222000
e-post: lucia.ahlberg(a)lio.se

SKÅNES UNIVERSITETSJUKHUS

Beata Tomaszewska-Toporska
Hematologi- och koagulationskliniken
Skånes Universitetssjukhus
221 85 Lund
Tel 046-170000
e-post: Beata.Tomaszewska-Toporska(a)skane.se

Tomas Ahlgren
Hematologi- och koagulationskliniken
Skånes Universitetssjukhus
205 02 Malmö
telefon: 040-33 10 00
e-post:tomas.ahlgren(a)skane.se

Karin Karlsson
Hematologi- och koagulationskliniken
Skånes Universitetssjukhus
221 85 Lund
Tel 046-170000
e-post Karin.Ag.Karlsson(a)skane.se

UPPSALA AKADEMISKA SJUKHUSET

Helene Hallböök (sammankallande)
Sektionen för hematologi, 50C
Akademiska Sjukhuset
751 85 Uppsala
telefon: 018-6112731
e-post: helene.hallbook(a)medsci.uu.se

Bengt Smedmyr
Sektionen för hematologi, 50C
Akademiska Sjukhuset
751 85 Uppsala
telefon: 018-6110000
e-post: bengt.smedmyr(a)akademiska.se

Emma Bergfelt
Sektionen för hematologi, 50C
Akademiska Sjukhuset
751 85 Uppsala
telefon: 018-6114426
e-post: emma.bergfelt(a)medsci.uu.se

KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, Huddinge

Hans Hägglund
Hematologiskt Centrum
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, Huddinge
141 86 Stockholm
telefon: 08-58580000
e-post: hans.hagglund(a)ki.se

KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET Solna

Per Bernell
Hematologiskt Centrum
Karolinska-Solna
171 76 Stockholm
telefon: 08-51770000
e-post: per.bernell(a)karolinska.se

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET I GÖTEBORG

Erik Hulegårdh
Sektionen för hematologi och koagulation
Medicinkliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg
telefon: 031-3421000
e-post: erik.hulegardh(a)vgregion.se

REGRISTERHÅLLARE

Karin Karlsson
Hematologi- och koagulationskliniken
Skånes Universitetssjukhus
221 85 Lund
telefon: 046-170000
e-post: Karin.Ag.Karlsson(a)skane.se

REPRESENTANT I BIOBANKSGRUPPEN

Holger Karbach
Hematologisektionen
Cancercentrum
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå
telefon: 090-7850000
e-post: holger.karbech(a)vll.se

Förord

I likhet med flera andra blodsjukdomar ställer den initiala handläggningen av akut lymfatisk leukemi (ALL) stora krav på snabbt utförd och allt mer avancerad molekylär diagnostik. Det räcker inte med enbart snabb och säker diagnos utan prognostiska faktorer, markörer för MRD-bestämning och i viss mån också målstrukturer för riktad terapi ska identifieras. Även behandlingen har blivit allt mer komplicerad.

Svenska ALL-gruppen bildades 1984 och dess främsta uppgift är att ta fram riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av vuxen-ALL. Gruppen ansvarar i samarbete med Regionala Cancer Centra också för ALL-registret inom Blodcancerregistret. Diagnosgruppen består av en styrgrupp med 1-2 representanter från varje region men är också öppen för alla med intresse att driva frågor rörande ALL.
De nationella riktlinjerna har framtagits av diagnosgruppen. Arbetet har fördelats på mindre grupper var och en med ansvar att gå igenom publicerade data.
Riktlinjerna grundar sig på internationella studier samt egna erfarenheter och behandlingsresultat.

ALL är en ovanlig sjukdom vilket medför att patienttalet för de olika subgrupperingarna blir allt för litet för att behandlingsstudier ska kunna bedrivas inom landet på ett meningsfullt sätt. Gruppen har därför etablerat/vidareutvecklat kontakter med NOPHO (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology), ansvariga för vuxen-ALL i Norge, Danmark och Tyskland samt EWALL (European Working Group on Adult ALL). Dessa kontakter och samarbeten har resulterat i differentierade behandlingsrekommendationer där hänsyn har tagits till patienternas ålder, förekomst av Philadelphia-kromosom samt Burkitt leukemi.

Uppdatering 2013

Nyheter i de reviderade nationella riktlinjerna finns gällande rekommendation vid stamcellstransplantation vid både Philadelphia-positiv och negativ ALL. För dessa delar av riktlinjerna har synpunkter inhämtats från Svenska BMT gruppen innan beslut. Bland nyheterna noteras rekommendationer gällande:

- Målnivåer för MRD innan stamcellstransplantation
- Val av konditionering inkluderande möjlighet till reducerad konditionering för äldre patienter eller patienter med komorbiditet i CR1
- Autolog HSCT som möjlig behandling för de patienter med MRD-negativ Philadelphiapositiv ALL där allogen HSCT inte kan genomföras
- Följande av MRD efter stamcellstransplantation för Philadelphianegativa patienter

I övrigt har också rekommendationerna uppdaterats gällande:

- Riskfaktorer och transplantationsrekommendationer gällande behandling av T-ALL för patienter över 45 år
- Förslag till recidivbehandling

Evidensgradering

ALL är en ovanlig sjukdom som kräver en långdragen och komplicerad behandling. Stora framsteg har gjorts gällande behandlingsresultat under de gångna åren. Detta har skett trots att få randomiserade studier finns och att flertalet internationella studier jämför sina resultat med historiska kontroller. Publicerade studier utgår från olika ”back-bone” cytostatikaprotokoll vilket är en ytterligare försvårande faktor. Dessa faktorer gör att evidensgraden huvudsakligen blir II och III för behandling av ALL. Vi har i dessa uppdaterade riktlinjer evidensgraderat de förändringar som införts i protokollet. För definitioner, var god se bilaga 2

Potentiella intressekonflikter: Arbetet med de nationella riktlinjerna har bedrivits helt utan stöd från läkemedelsindustrin.

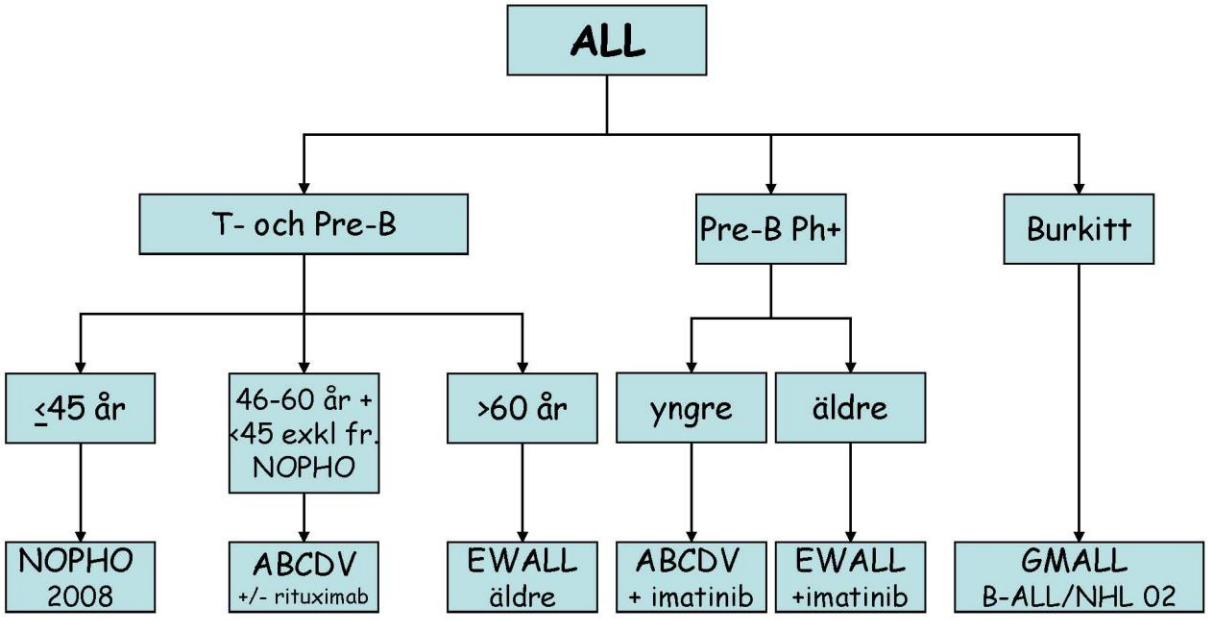
Jävsförhållanden

Se bilaga 1.

Praktisk information gällande de nationella riktlinjerna

I detta dokument återfinns rekommendationer för olika undergrupper av ALL. Själva behandlingsprotokollen återfinns i Appendix (med undantag för NOPHO protokollet som finns på NOPHOs hemsida för medlemmar). Appendix innehåller behandlingsprotokoll som kommer från andra Europeiska grupper och som vi därför inte har rättighet att lägga ut fritt sökbart på nätet. Vi har inte heller längre möjlighet att lägga det lösenordsskyddat på SFHem.se. Istället tillhandahålls det via er regionala representant (eller annan medlem i gruppen) via mail. Aktuella kontaktuppgifter återfinns på sidan 4-6.

Översikt över rekommenderade behandlingar vid ALL



Behandling av unga vuxna patienter (≤45 år) med Philadelphia-negativ preB ALL och T-ALL.

Inledning
Flera jämförande studier har genomförts internationellt samt i Sverige där man funnit att prognosen vid ALL för patienter i de övre tonåren förbättras om behandlingen sker enligt barnprotokoll istället för vuxenprotokoll[1-5]. Detta är bakgrunden till att man i flera studiegrupper påbörjat behandling enligt barn- eller barninspirerade protokoll för yngre vuxna. Vi har i Sverige behandlat ett 20-tal patienter enligt det pediatriska protokollet NOPHO 1992 och funnit en med övriga vuxenprotokoll jämförbar remissionsfrekvens och en acceptabel toxicitet (opublicerade data). GRAAL-gruppen har publicerat behandlingsresultat för patienter mellan 18-60 år som behandlats enligt ett barninspirerat protokoll[6]. Man fann en förbättrad överlevnad jämfört med historisk kontroll. Toxiciteten var acceptabel upp till 45 års ålder men steg sedan. Detta sammantaget utgör bakgrunden till rekommendationen för behandling av unga vuxna enligt det pediatriska protokollet NOPHO 2008. (Evidensgrad II.)

För möjlighet till behandling enligt NOPHO 2008 **måste** följande vara uppfyllt:

- Philadelphia-negativ preB ALL eller T-ALL
- Klinik som deltar i behandlingsprotokollet ska skriftligen ha konfirmerat detta med NOPHO.

Patienterna bör vara ≤45 år och inte ha någon svårare komorbiditet (t.ex. svår hjärt- eller lungsjukdom, diabetes mellitus med organskada). Vid tveksamhet rekommenderas diskussion med den regionala representanten i ALL-gruppen.

NOPHO-protokollet föreskriver att den klinik som initierar, ansvarar och rapporterar behandlingen skall ha ingått ett skiftligt avtal med NOPHO även om behandlingen utgör en rekommendation i nationella riktlinjer. Denna regel är den samma i alla nordiska länder och omfattar både centra som behandlar såväl barn som vuxna. För enheter som behandlar ett fåtal ALL-patienter föreslås att utredning och behandling initieras på regionklinik. Därefter finns mycket goda möjligheter att praktiskt sköta stora delar av behandlingen på hemorten i samråd med regionklinik. Till skillnad från de flesta protokoll som används vid hematologiska avdelningar innehåller detta upprepade 24 timmars infusioner av methotrexate 5 g/m^2. Behandlingen innebär risk för bl.a. njurtoxicitet och rekommenderas därför att ges av enheter med tidigare praktisk erfarenhet, tillgång till hematolog jourtid och laboratorium med möjlighet till akut analys av methotrexatekoncentration.
Vid behandlande enheter bör minst en person vara medlem i NOPHO så att information om uppdateringar säkerställs!

Behandling
Behandling sker enligt NOPHO 2008 protokollet som finns tillgängligt på www.nopho.org samt på regionklinikerna. För att nå protokollet via NOPHOs hemsida måste man vara medlem i NOPHO. Ansökan om medlemskap görs via samma hemsida.

Förbehandling
Förbehandling bör inte ges till patienter som planeras för behandling enligt NOPHO 2008. De två första tidpunkterna för MRD-analys (dag 15 och 29) är stratifierande för fortsatt behandling. En förbehandling kan försvåra bedömningen då ”falskt” låg MRD nivå inte kan uteslutas.
Om en patient planeras för behandling enligt NOPHO protokollet men cytogenetik (molekylärgenetik BCR-ABL) inte är färdig kan behandling enligt NOPHO påbörjas. Om patienten visar sig ha en Philadelphia-positiv ALL övergår man direkt till behandlingsprotokollet för Philadelphia-positiv ALL och i ABCDV-kuren reduceras doserna av vinkristin och daunorubicin motsvarande de doser som redan givits.
Om förbehandling är given kan behandling enligt NOPHO-protokollet ändå ske men patienten kan komma att bli utesluten från möjlighet till behandling enligt standardriskarmen. Varje patient får då diskuteras med nationell studieansvarig (helene.hallbook(a)medsci.uu.se) eller med studieledning (Kjeld Schmiegelow, Pediatric Oncology Research Unit, Rigshospitalet, Copenhagen).

Utredning
Utredning framgår av protokollet. Eftersom avsaknad av nödvändiga data kan komma att utesluta patienten från behandling enligt standardriskarmen är det av största vikt att allt utförs vid diagnos. För information se sektion 10 på sidan 37 samt sektion 12 på sidan 46 i protokollet!
Några punkter i utredningen skiljer sig från vår vanliga utredning och kommenteras därför nedan:

- Prov gällande genotyp TPMT skall tas. Analys sker bl.a. vid avdelningen för klinisk farmakologi i Linköping samt i Göteborg.

- Den cytogenetiska utredningen är något mer omfattande än vad som rekommenderas för de äldre vuxna patienterna. På avdelningarna för klinisk genetik finns redan framtaget utredningspaket för de barn som behandlas enligt NOPHO 2008 och som går att ansluta till. På remissen bör det framgå att analys enligt NOPHO 2008 protokoll önskas.

- DNA-index skall analyseras.

Observera att prov för att följa MRD måste sändas till godkänt laboratorium vid diagnos annars försvåras de följande MRD analyserna och i värsta fall omöjliggörs behandlingen som framöver styrs av MRD-nivåerna! För preB ALL följs MRD med flödescytometrisk metod och vid T-ALL används RT-PCR baserad metod. För övrig information gällande MRD hänvisas till protokollet.

Uppföljning och rapportering
Patienterna rapporteras på vanligt sätt till blodcancerregistret men **skall också rapporteras till NOPHO**. Den sistnämda rapporteringen är web-baserad. Uppföljande rapportering sker var 3:e månad och innehåller bl.a. en toxicitetsregistrering. Den som initierar behandling och anmäler patienten ansvarar också för att rapportering sker.

Randomisering
I protokollet finns randomiserade studier som är aktuella för barn. Vuxna patienter behandlas enligt grundprotokoll och är inte aktuella för några randomiserade studier.

Studier och etikgodkännande
Ansökan till etikkommitté är skriven för uppföljning av vårdprogrammet för att bl.a. kunna utvärdera toxicitet och komplikationer, behandlingsutfall jämfört med tidigare vårdprogram samt

om frekvensen av stamcellstransplantation kommer att förändras med den MRD-styrda behandlingen. Patientinformation finns. Vissa regioner deltar i tilläggsstudier innefattande bl.a. farmakogenetik..

Registrering, utredning och MRD för patienter med Philadelphia-positiv ALL och Burkitt leukemi samt patienter > 45 år med Philadelphia-negativ ALL

Patientregistrering

Registrering och rapportering sker via det webbaserade Blodcancerregistret. Detta gäller både initial och uppföljande rapportering.

Utredning

Benmärg

- **Morfologi**: flera utstryk, ev. kula för snittning och/eller cristabiopsi.
- **Immunfenotypning:** Vid all misstänkt akut leukemi, **säkra ca 2-3 ml benmärg** i heparinrör för flödes-cytometrisk analys. Provet skickas enligt särskild instruktion till något av de lab. som kan göra MRD-analyser (se appendix I). Om ALL diagnostiseras och flödescytometri ej utförts måste ny benmärgsaspiration göras (undantag om blaster påvisas i perifert blod och LPK > $4x10^9$/L då perifert blod är tillräckligt).
- **Cytogenetik:** Karyotypering av benmärgs- och/eller blodprov.
- **Molekylärgenetik:** Undersökning med avseende på förekomst av BCR-ABL med FISH eller PCR rekommenderas starkt för samtliga patienter då det har direkt betydelse för val av behandling. Undersökning med avseende på MLL kan övervägas då konventionell karyotypering misslyckats.
  Vid misstanke på Burkitt leukemi rekommenderas analys av c-myc.
- **MRD:** Vid pre-B ALL är vanligen immunfenotypen vid diagnos underlaget för fortsatta MRD-analyser. Vid T-cell ALL bör lab kontakta så att prov säkras för MRD analyser med RQ-PCR (DNA). Ofta kan det göras på befintligt material, i annat fall bör ny benmärgsaspiration övervägas.

Blod

- SR, CRP, Hb, retikulocyter, LPK, differentialräkning, TPK, Na, K, kreatinin, Ca, albumin, bilirubin, ALP, ASAT, ALAT, LD, urat, b-glukos, APTT, PK (INR), blodgruppering.
- Vävnadstypning på patienter aktuella för allogen SCT. Kan tas redan vid diagnos.
- Serologi: HSV, CMV, hepatit A, B, C och HIV.

Likvor

- Cellräkning och cytologi ev. med flödescytometrisk analys. I samband med provtagning ges methotrexate 10 mg/m^2 (max 15 mg) it. För tidpunkt för lumbalpunktion se respektive behandlingsprotokoll.

Radiologi

- Lungröntgen
- CT thorax rekommenderas vid T-ALL, i övrigt individuell bedömning av behov av CT thorax/buk. Undvik kontrast vid risk för njurpåverkan eller tumörlyssyndrom.

- ev. MR vid neurologiska symptom förenat med tumorförändringar inom CNS
- U-ljud testiklar vid misstanke om testisengagemang.

Vid Burkitt leukemi rekommenderas CT thorax och buk samt CT eller MRT hjärna om CNS symtom eller patologisk liquor (se även behandlingsprotokoll GMALL-B-ALL/NHL 2002)

Hjärtundersökning

- EKG
- Önskvärt med bestämning av vänster kammares ejektionsfraktion.

Fertilitet

Män i reproduktiv ålder bör, om leukemisjukdom och allmäntillstånd så tillåter, erbjudas att frysa sperma före start av cytostatikabehandlingen. Kvinnor bör ges tillfälle att tidigt i sjukdomsförloppet diskutera fertilitetsfrågan med gynekolog, även om möjligheterna att frysa embryon, ägg eller ovarievävnad i denna situation i praktiken brukar vara begränsade.

Allogen stamcellstransplantation med myeloablativ konditionering leder oftast till bestående infertilitet (>80%). Annan cytostatikabehandling och strålbehandling ger varierande risker för fertilitetsproblem. Naturliga graviditeter efter ALL-behandling med konventionella cytostatika finns rapporterade, både från litteraturen och från svensk erfarenhet. I allmänhet anses ALL-behandling utan transplantation innebära låg eller medelhög risk för bestående infertilitet. Förutom typ av cytostatika och dos påverkar faktorer som kön, ålder och fertilitetsstatus före behandling denna risk.

Minimal residual disease (MRD)

För att minska risk for återfall rekommenderas för patienter med kända riskfaktorer intensifierad behandling med tillägg av t.ex. stamcellstransplantation (SCT). Även hos patienter med standarrisk ALL ses många återfall. En möjlighet att kunna prediktera återfall är bestämning av kvarvarande tumörbörda i benmärg under morfologisk detektionsgrans, s.k. minimal residual disease (MRD). MRD kan bestämmas med både molekylärbiologiska och flödescytometriska metoder som sinsemellan har god konkordans [7-11]. Ett flertal stora studier har genomförts på barn-ALL där man funnit att MRD är en stark och oberoende riskfaktor för återfall. För barnpatienter har de tidiga mätpunkterna (efter induktionsbehandling) högst prediktivt värde. Antalet publikationer och storlek på studier är fortfarande mindre för vuxna patienter[12-17] men flera samstämmiga publicerade studier bekräftar MRD som en oberoende riskfaktor vid vuxen ALL[18-23]. Evidensgrad I. Ett flertal internationella studiegrupper har infört MRD i sina vårdprogram både för att föra patienter till SCT alternativt för att kunna avstå från SCT.

MRD-analyser i Sverige
Flödescytometri
Flödescytometri är en väl etablerad metod som kan användas för att först definiera fenotyp av leukemiska blaster och sedan att kvantifiera MRD i uppföljningen. I Sverige är flödescytometrisk metod för MRD uppsatt på minst 7 laboratorier. Multiparameter flödescytometri medger att man kan upptäcka celler med avvikande (leukemisk) fenotyp på en nivå så låg som 10^{-4} (en leukemisk cell på 10000 av analyserade celler).

RQ-PCR DNA amplifiering
Leukemiska blaster har specifika rearrangemang i gener som kodar för immunoglobuliner (B-cells leukemier) eller TCR proteiner (T-cell leukemier). Sådana förändringar kan detekteras med realtids PCR. Varje cell har en kopia av rearrangerad gen och PCR amplifierad produkt blir proportionell till antalet leukemiska celler. På det sättet man kan använda RQ-PCR metod för att kvantifiera antalet blaster på en nivå som motsvarar 10^{-4} till 10^{-5} (en avvikande cell av 10000 resp. 100000 analyserade celler)

RT-PCR (RNA)
Vissa leukemiska celler har cytogenetiska avvikelser. Ett exempel är Philadelphia positiv ALL där en onkogen (ABL) kopplas ihop med en annan gen (BCR). Sådan genfusion leder till produktion av avvikande sjukdomsspecifikt RNA som kan detekteras med reverse transcriptase PCR (omvänd transkription). I den metoden syntetiserar man först cDNA med hjälp av enzymet som kallas för omvänt transkriptas (utifrån en sjukdomsspecifikt RNA) och sedan använder man detta cDNA i en vanlig RQ-PCR. Tekniken är vanlig för att undersöka genuttryck på RNA-nivå. Detektions nivå ligger på 10^{-3} till 10^{-5} vilket innebär att man identifierar en leukemisk cell på 1000 resp 100000 normala celler.

För Philadelphiapositiv ALL finns analys av RT-PCR BCR-ABL för MRD tillgänglig på flera laboratorier.

I tabellen sammanfattas metoder som används att upptäcka MRD[24]

Metod	**% av ALL med positiv markör**	**känslighet**
Flödescytometri – detektion av celler med avvikande fenotyp	98	10^{-4}
Kvantitativ analys (RQ-PCR DNA amplifiering) av klonspecifika gener för antigenreceptorer (Ig och TCR)	90	$10^{-4} – 10^{-5}$
RT-PCR (RNA) amplifiering av leukemispecifika fusioner (fusion transcripts)	<50	$10^{-3} – 10^{-5}$

Målsättning med analys av MRD

Patienter med standardrisk pre-B och T ALL
MRD används för att identifiera ALL patienter med hög risk for återfall. För att minska återfallsrisken rekommenderas intensifiering av behandling som vid övrig högrisk ALL. På sikt kan MRD resultat även ge underlag att minska behandlingsintensiteten för utvalda patienter.

Philadelphia-positiv ALL
MRD analys med RT-PCR BCR-ABL används för att styra behandlingen med b1.a. tyrosinkinashämmare.

Övriga ALL patienter
MRD-analys kan vara av värde vid remissionbedömningar där tidigare diagnostiska svårigheter förelegat t.ex. p.g.a. regenerativt utseende med viss blastökning.
MRD-analys innan planerad SCT kan ge information om kvaliteten av patientens remission och ge vägledning inför beslut om fortsatt behandling.

Rekommendationer för MRD analys vid olika typer av ALL

- Philadelphia-positiv preB ALL RT-PCR (RNA) BCR-ABL
- Philadelphia-negativ preB ALL Flödescytometri
- T-cells ALL RQ-PCR (DNA)

För information om tidpunkter för MRD-analys hänvisas till behandlingsavsnitten och för tolkning av MRD-nivåer hänvisas till appendix I.

Förbehandling

Behandling vid nydiagnostiserad ALL, förutom den enligt NOPHO 2008 protokoll inleds med en förbehandling innehållande steroider och cyklofosfamid. Denna behandling ger tid för adekvat diagnostik (inkluderande molekylärgenetik) och val av fortsatt behandling. För de patienter under 45 år där behandling enligt NOPHO 2008 kan bli aktuell bör inte förbehandling ges. Det beror på att de tidiga mätpunkterna för MRD är avgörande för vilken behandlingsarm patienten ska följa och en eventuell förbehandling kan komma att påverka MRD-nivåerna.

Vid behandlingsstart måste patienten vara väl hydrerad och ha erhållit allopurinol. Ge adekvat vätsketillförsel under cytostatikadygnen! Behandlingsschema återfinns i appendix II.

Förhöjd risk för tumörlyssyndrom föreligger vid högproliferativ leukemi, högt LPK och LD vid diagnos, hyperurikemi, hyperfosfatemi eller njurpåverkan. Patienter med Burkitt leukemi anses ha en extra hög risk för tumörlyssyndrom. För patienter med något av ovanstående kriterier bör man tillse en mycket god hydrering och diures samt överväga att ersätta allopurinol med rasburikas (Fasturtec®) under den inledande behandlingen.
.

Philadelphiapositiv preB ALL samt T-ALL och Philadelphianegativ PreB ALL > 45 år

Inledning

Denna del av riktlinjerna gäller patienter med Philadelphiapositiv ALL samt de patienter med preB och T-ALL som är över 45 år eller av annan anledning (t.ex. komorbiditet) inte är aktuella för behandling enligt NOPHO 2008. Gemensamt för samtliga patienter är att behandlingen skall ha en kurativ intention. Någon strikt övre åldersgräns finns inte men för de patienter som inte bedöms klara intensiv cytostatikaterapi hänvisas till ”behandling av äldre”.
Förbättrade möjligheter till diagnostik och tillgång till behandling med tyrosinkinashämmare har kommit att påverka handläggandet av patienter med ALL. Två huvudgrupper har uppkommit: Philadelphia-negativ ALL och Philadelphia-positiv ALL. Då både behandling och MRD diagnostik skiljer mellan dessa grupper kommer de att behandlas separat i riktlinjerna. Först följer dock de delar av rekommendationerna som är gemensamma för båda undergrupper.

Gemensamma rekommendationer Philadelphia-positiv och -negativ preB ALL samt T-ALL

CNS-profylax

Methotrexate 10 mg/m^2 (max 15 mg) intratekalt ges obligatoriskt vid den diagnostiska lumbalpunktionen. Därefter ges ytterligare 5 intratekala injektioner. Injektionerna bör initialt ges en gång/vecka. För att utföra lumbalpunktion bör TPK vara >50 x 10^9/L (trombocyttransfusion ges vb). Ökad risk för recidiv har rapporterats när lp utförts vid högt blastantal i blod och om undersökningen varit traumatisk[25]. Därför rekommenderas att diagnostisk lp med methotrexate görs efter förbehandlingen men före start av remissionssyftande kemoterapi. Om CNS symptom förekommer rekommenderas att utredningen kompletteras med magnetröntgenundersökning . Ingen profylaktisk strålbehandling ges mot CNS.

CNS-leukemi

Diagnosen CNS-leukemi ställs vid påvisande av leukemiceller i cytocentrifugerat liquorprov (cytologi) där stickblödning ej förelegat. Diagnosen CNS-leukemi kan även ställas vid neurologiska symptom förenat med tumorförändringar inom CNS vid radiologisk undersökning. Methotrexateinjektion10 mg/m^2 (max 15 mg) ges intratekalt initialt 1 gång/vecka tills likvor är fri från blastceller. Därefter ges it methotrexate i samma dos 1 gång/vecka ytterligare 4 gånger och därefter 1 gång/månad under ett år (gäller även efter utförd SCT).
Om patienten ej blir aktuell för stamcellstransplantation bör strålbehandling 24 Gy i fraktioner om 2 Gy/dag ges mot skallen t.o.m. C2.

Behandling av testisengagemang

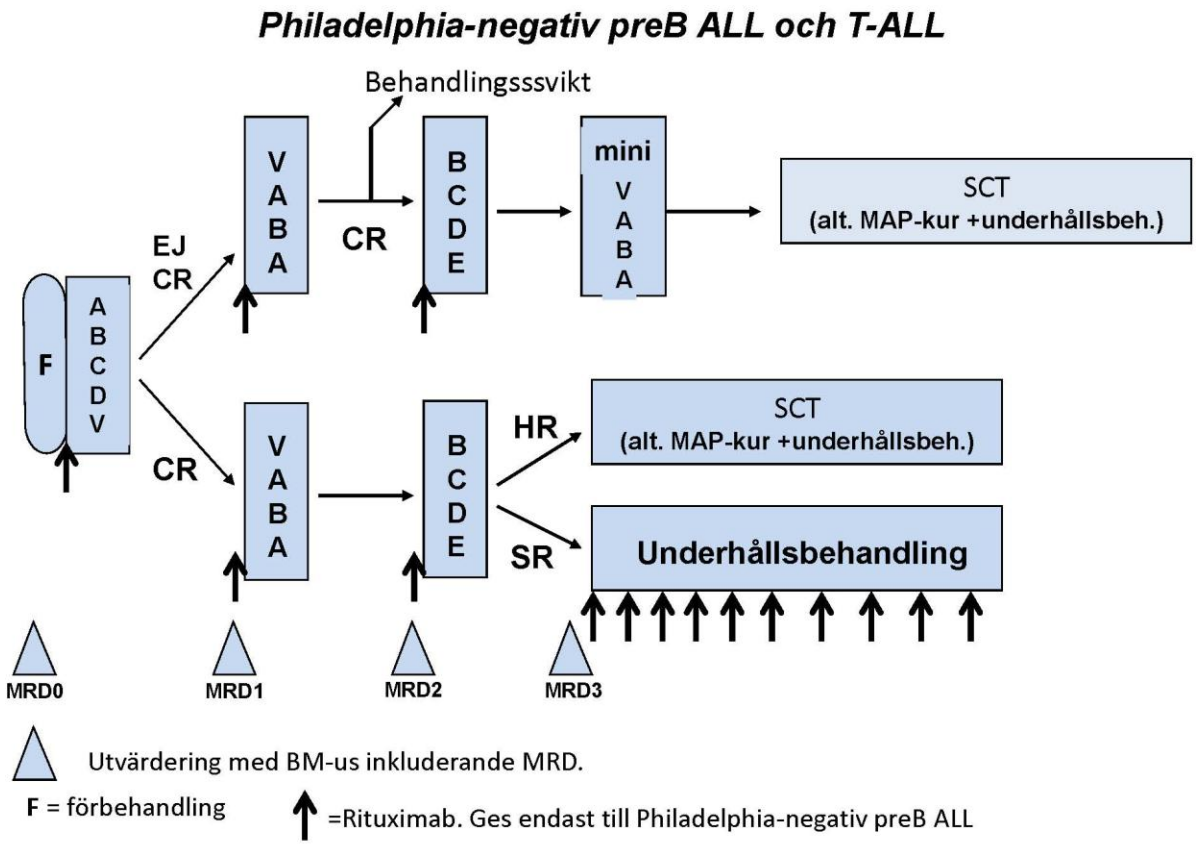
Vid testisleukemi ges i tillägg till övrig terapi strålbehandling 24 Gy mot testis bilateralt. Koordinera med ev helkroppsbestrålning (TBI) inför SCT.

Mediastinal ”bulky disease”

Vid så kallad ”bulky disease”/bulkig sjukdom (definierat som enskild körtel eller konglomerat av körtlar > 10 cm eller körtlar i mediastinum överstigande 1/3 av thoraxdiametern i nivå Th5-Th6) med restlymfom och/eller där kvarvarande aktivitet ses med PET-undersökning efter avslutad behandling bör strålbehandling övervägas. Överväg möjligheten att utföra en konfirmerande biopsi. Koordinera med ev. helkroppsstrålning (TBI) inför SCT.

Philadelphia-negativ preB ALL och T-ALL

Flödesschema



Bakgrund

Tidigare har olika behandlingar rekommenderats för preB och T-ALL. ALL gruppen har under 2009 granskat behandlingsresultaten för T-ALL behandlad enligt tidigare rekommendation (hyper-CVAD) och funnit en sjukdomsfri överlevnad i nivå med historiska data då patienterna behandlades enligt ABCDV/VABA (ännu opublicerade data). Av denna anledning rekommenderas inte längre behandling enligt hyper-CVAD protokollet och en återgång har skett till tidigare rekommendation till behandling enligt ABCDV protokollet har skett. Vid uppdateringen 2013 införs en differentierad riskgradering av T-ALL då fr.a. pro/pre (även kallat early T-ALL) samt mature T-ALL har en sämre prognos än kortikal (CD 1a-positiv) T-ALL om ej stamcellstransplantation utförs[26-28]. Evidensgrad III.

Högriskkriterier

preB ALL

- t (4;11)
- LPK >30x10^9/L vid diagnos .
- Remission först efter mer än en induktionskur
- Hög MRD-nivå enl. appendix I

T-ALL

- LPK >100x10^9/L vid diagnos,
- CD1a- (”early” and ”mature”), CD13+, komplex eller hypodiploid/nära triploid karyotyp eller t(11;14)
- Remission först efter mer än en induktionskur
- Hög MRD-nivå enl. appendix I

Högrisk ALL innebär att patienten har en förhöjd risk för återfall. För att försöka minska denna risk rekommenderas intensifierad behandling. I första hand bör behandlande läkare för patienter med något högriskkriterium överväga allogen stamcellstransplantation. I beslutet måste en samlad bedömning av recidivrisk vägas mot transplantationsrisker (patientålder, kliniskt status, typ av stamcellsgivare, grad av match, etc.).

För patienter med högriskleukemi där lämplig allogen givare ej hittats eller där riskerna med allogen transplantation bedöms för stora, rekommenderas underhållsbehandling, eventuellt föregånget en tredje konsolideringsbehandling (MAP) om patientens kliniska status så tillåter.

MRD

MRD följs med flödescytometrisk metod för Philadelphia-negativ preB ALL samt med rearrangemangsanalys av TCR med RQ-PCR för T-ALL.

Diagnosprov (MRD_0)
För att kunna följa MRD är det viktigt att vid diagnos identifiera en för patienten specifik leukemiprofil, se utredning sid. 11.

Senare provtagningstillfällen (MRD1-3)
För de patienter där en för patienten specifik leukemiprofil kunnat identifieras vid diagnosprovet följs MRD efter induktion i samband med remissionsbedömning (dag 25 ± 2, MRD_1), samt efter konsolidering 1 (MRD_2) och 2 (MRD_3). Vid återfall rekommenderas nytt prov för att bedöma förekomst av ev. förändringar av leukemins fenotyp.
För tolkning och riskvärdering av MRD-nivåer se appendix I.

CNS-profylax

Se sid 16 under huvudrubrik ” Gemensamma rekommendationer Philadelphia-positiv och -negativ preB ALL samt T-ALL”

Behandling

Behandlingen består av förbehandling, en induktionskur, två konsolideringskurer samt två års underhållsbehandling med reinduktionskurer. Högriskleukemi utgör indikation för intensifierad behandling, inkluderande ev. allogen stamcellstransplantation. Från och med oktober 2011 rekommenderas tillägg med rituximab till alla patienter med Philadelphia-negativ preB ALL som behandlas enligt denna behandlingsarm. För patienter som inte ska transplanteras ges rituximab både vid induktion, konsolideringar och reinduktionskurerna vid underhållsbehandlingen. För patienter som planeras genomgå stamcellstransplantation rekommenderas tre doser rituximab vid den inledande behandlingen. Se flödesschema ovan.

För- och induktionsbehandling
Förbehandling ges med cyklofosfamid och prednisolon (appendix II). Induktionsbehandlingen (ABCDV) startas dagen efter avslutad förbehandling (appendix III).
Före start av förbehandling är det viktigt att behandling med allopurinol har inletts och att patienten är väl hydrerad.

Remissionsbedömning
Benmärgsundersökning inkluderande prov för MRD-undersökning utföres 25 (± 2) dagar efter start av cytostatikabehandlingen. Om hypoplasi föreligger vid denna tidpunkt göres ny undersökning en vecka senare.

• Om komplett remission (CR) föreligger ges konsolideringsbehandling enligt nedan.
• Om CR ej uppnåtts ges omgående ny induktionsbehandling VABA (appendix III).

Vid behandlingssvikt (utebliven CR efter två induktionskurer) föreslås FLA-asparaginas (appendix V) som tredje induktionskur.
Vid utebliven komplett remission för patienter med T-ALL kan nelarabin (ara-G, Atriance®) prövas (appendix V). Preparatet, registrerat under 2007, kan användas t.ex. som remissionsinduktion inför stamcellstransplantation[29]. Nelarabin är förknippat med risk för allvarliga neurotoxiska biverkningar vilket kräver särskild observans (se FASS). Flertal studier pågår där Nelarabine kombineras med andra cytostatika men endast ett par är publicerade. Kombinationsbehandling kan övervägas för T-ALL patienter som sviktat på flera linjers behandling[30]. . Försiktighet vid kombination med intratekal behandling och vid CNS-bestrålning rekommenderas.

Konsolideringsbehandlling
Konsolideringsbehandlingen startas när neutrofila > 1,0 x 10^9/L samt TPK > 80 x 10^9/L.

Vid CR efter en induktionskur utgörs konsolideringsbehandlingen av VABA som första kur och BCDE som den andra kuren (appendix III).

Vid CR först efter två induktionskurer, ABCDV och VABA, ges konsolideringsbehandling med BCDE och miniVABA (appendix III).

En tredje konsolideringskur i form av MAP (appendix III) kan övervägas för högriskpatienter som inte är aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Underhållsbehandling
Patienter utan högriskkriterium (se sid. 19) samt patienter vilka trots förekomst av något högriskkriterium ej blir aktuella för stamcellstransplantation ges två års underhållsbehandling i kombination med reinduktionskurer (appendix IV). Underhållsbehandlingen startas när patienten återfått normala blodvärden efter sista konsolideringskur i respektive protokoll.

Allogen stamcellstransplantation
Allogen stamcellstransplantation rekommenderas vid förekomst av högrisk kriterier. Val av donator (besläktad, obesläktad eller grad av HLA-mismatch) och stamcellskälla (benmärg, perifera stamceller eller navelsträngsblod) får diskuteras vid respektive transplantationcentra. Myeloablativ, vanligen TBI innehållande, konditionering (MAC) rekommenderas internationellt då minst två studier visat bättre resultat med TBI-innehållande än Busulfan baserad konditionering[31-32], även om randomiserade studier saknas. För något äldre patienter (>50-55 år) finns flera mindre studier med reducerad konditionering (RIC) för patienter i första remission och god sjukdomskontroll, och genomgångar av både EBMT och CIBMTR data har visat jämförbara data för MAC och RIC gällande leukemifri överlevnad[33-34]. Konklusionen av EBMT genomgången blev att RIC kan övervägas för patienter > 45 år i remission där MAC anses olämpligt.Genomgång av svenska resultat av stamcellstransplantation vid Ph+ ALL har visat hög transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) för patienter >50 år (31% TRM vid 1 år).

Nivå av MRD före allogen HSCT har visat sig vara direkt förknippad med recidivfrekvens och överlevnad i pediatriska studier[35-36], men har inte säkert visats för vuxna.

Vid transplantationstillfället bör patienten bör vara i en stabil remission, med MRD nivå <0.1% (evidensgrad III).
I första hand förordas myeloablativ konditionering med cyklofosfamid och fraktionerad TBI med tillägg av ATG om obesläktad donator (evidensgrad II). För patienter >60 år med komorbiditet föreslås reducerad konditionering med Fludarabin, Busulfan samt tillägg av ATG om obesläktad donator (evidensgrad III). Val av reducerad konditionering förutsätter att patienten är i första remission och att en mycket god sjukdomskontroll föreligger.

Efter transplantationen föreslås mätning av MRD åtminstone vid tidpunkterna 3, 6 och 12 månader. Flera studier[37-39] har visat att detekterbar MRD ,fr.a.vid ca.3 månader post HSCT, indikerar ökad risk för återfall. Evidens saknas för om intervention kan minska återfallsrisken men snabb uttrappning av immunsuppresiv behandling och DLI kan övervägas.

Autolog stamcellstransplantation
Autolog stamcellstransplantation rekommenderas för närvarande ej vid Ph-negativ ALL.

Recidivbehandling

Efter uppdateringen av riktlinjerna 2013 rekommenderas inte längre recidivbehandling med samma behandlingsprotokoll som vid diagnos. Detta baseras på våra egna data[40] där man kunde konstatera att MEA och FLA-Asparaginase som användes vid tidiga recidiv hade högre CR frekvens (67 % resp. 63 %) än man erhöll vid behandling med ABCDV (43 %) vid sena recidiv (ej statistiskt signifikant skillnad). MEA rekommenderas speciellt vid ALL som recidiverat efter behandling med asparaginase innehållande kurer.

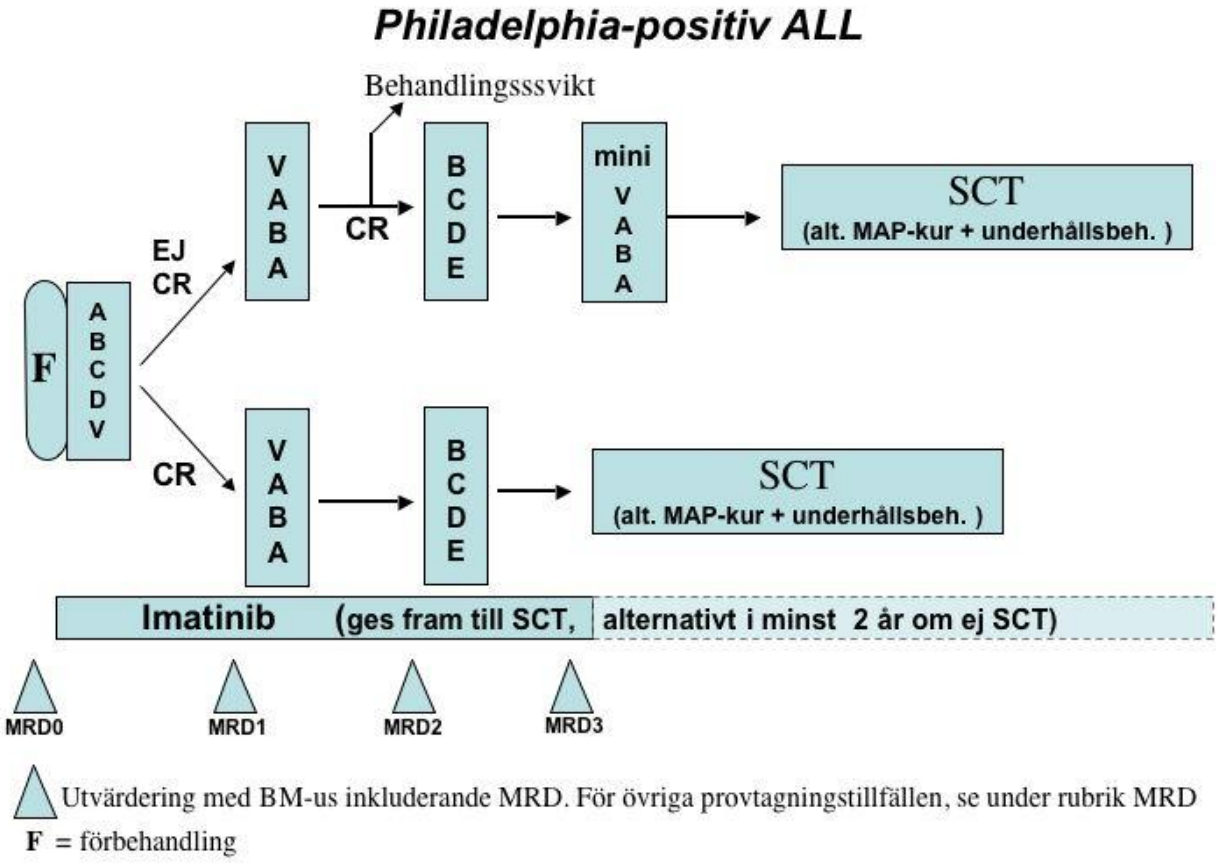
Vid återfall i sjukdom bör yngre patienter som tidigare inte genomgått allogen stamcellstransplantation värderas med avseende på detta.
Vävnadstypning och sökning efter lämplig givare bör då startas omgående. Egna data[40] visade att allogen SCT i andra remission gav förbättrad överlevnad enbart för patienter som var yngre än 35 år vid diagnos.

Vid återfall sjukdom rekommenderas i första hand behandling med MEA. FLA-asparaginas ges som andra alternativ (kan även övervägas i första hand för patienter som inte tidigare fått behandling med asparaginase) . För patienter med T-ALL kan även nelarabin (ara-G, Atriance®) övervägas ensamt eller i kombination med annan cytostatika[30] (appendix V). Om patienten uppnår CR upprepas samma kur som konsolidering inför allogen stamcellstransplantation. Myeloablativ konditionering rekommenderas vid allogen stamcellstransplantation efter recidiv.

Flera nya läkemedel är under utveckling och en del har nått kliniska prövningar. Efterhör med regional representant om möjlighet finns till deltagande i studie.

Philadelphia-positiv preB ALL

Flödesschema



Bakgrund

Förekomst av Philadelphia-kromosomen, d.v.s. BCR-ABL fusionen (t(9;22) (q34;q11)) ökar med stigande ålder hos patienter med ALL. Philadelphia-positiv ALL är ovanlig hos barn men förekommer hos vuxna i cirka 25-50 % [41].
Historiskt har prognosen varit dålig och långtidsöverlevanden var endast 0-10%vid cytostatikabehandling utan efterföljande stamcellstransplantation. [42].

Flera studier har visat att prognosen vid Philadelphia-positiv ALL kan förbättras med imatinib (Glivec®) som tilläggsbehandling till kemoterapi [43-44]. Det finns förnärvarande inga studier som visar att andra generationens TKI ger en bättre prognos vid användande i primärterapi.

Högriskkriterier

Samtliga patienter med Philadelphia-positiv ALL anses ha högrisk ALL.

MRD

Vid Ph+ ALL rekommenderas att man följer MRD med RT-PCR BCR-ABL i benmärgsprov vid remissionsbedömning (MRD_1) samt efter första (MRD_2) och andra konsolidering (MRD_3).
För de patienter som genomgår allogen SCT rekommenderas ytterligare ett provtagningstillfälle före SCT. MRD status efter SCT följes enligt lokala rutiner, dock rekommenderas MRD provtagning i benmärg vid 3 resp. 6 månaders kontrollerna. Dessutom rekommenderas kontroll av BCR-ABL i perifert blod vid 1,2, 4 och 5 månader Provtagning sker därefter enligt lokala rutiner.
För de patienter som ej genomgår SCT kan inte en generell rekommendation ges för provtagningsintervall under imatinibterapi. Provtagning bör övervägas med 2-3 månaders intervall.
Anledningen till att RT-PCR BCR-ABL delvis rekommenderas att utföras på benmärgprov är att man sannolikt får en högre känslighet än vid analys på perifert blod.

CNS-profylax

Se sid. 16 under huvudrubrik ” Gemensamma rekommendationer Philadelphia-positiv och -negativ preB ALL samt T-ALL”

Behandling

Behandlingen består av imatinib kontinuerligt tillsammans med cytostatika intermittent. Cytostatikabehandlingen utgörs av förbehandling, en induktionskur och två konsolideringskurer. Målsättningen hos denna patientgrupp är allogen stamcellstransplantation med besläktad eller obesläktad givare. Autolog SCT rekommenderas inte som förstahandsval, men kan övervägas för de patienter som inte kan genomgå allogen stamcellstransplantation (p.g.a. komorbiditet eller avsaknad av lämplig donator) och som samtidigt uppnått MRD negativitet. För patienter som inte är aktuella för transplantation rekommenderas underhållsbehandling innehållande imatinib.

För patienter i ålder ca 60-65 år (samt patienter mellan 50-60 med komorbiditet) där man bedömer att allogen stamcellstransplantation är genomförbar bör en mindre intensiv cytostatikaregim övervägas. EWALL protokollet i kombination med imatinib (Appendix s 11) föreslås som remissionsinducerande behandling och kan följas fram till stamcellstransplantation.

För- och induktionsbehandling
Förbehandling ges med cyklofosfamid och prednisolon (appendix II). Så snart som BCR-ABL detekteras insätts kontinuerlig behandling med **imatinib 600 mg** dagligen.
Induktionsbehandlingen (ABCDV) startas dagen efter avslutad förbehandling (appendix III).

Före start av förbehandling är det viktigt att behandling med allopurinol har inletts och att patienten är väl hydrerad.

Remissionsbedömning
Benmärgsundersökning inkluderande prov för MRD-undersökning utföres 25 (± 2) dagar (MRD_1) efter start av cytostatikabehandlingen. Om hypoplasi föreligger vid denna tidpunkt göres ny undersökning en vecka senare.

• Om komplett remission (CR) föreligger ges konsolideringsbehandling enligt nedan.
• Om CR ej uppnåtts ges omgående ny induktionsbehandling VABA (appendix III).

Vid behandlingssvikt (utebliven CR efter två induktionskurer) får behandling med andra tyrosinkinashämmare såsom dasatinib övervägas. Utredning med mutationsanalys rekommenderas och kan ge ytterligare vägledning.

Konsolideringsbehandling
Imatinib 600 mg dagligen bibehålls under hela behandlingen. Konsolideringsbehandlingen startas när neutrofila > 1,0 x 10^9/L samt TPK > 80 x 10^9/L.

Vid CR efter en induktionskur utgörs konsolideringsbehandlingen av VABA följt av BCDE (appendix III).

Vid CR först efter två induktionskurer, ABCDV och VABA, ges konsolideringsbehandling med BCDE och miniVABA (appendix III).

En tredje konsolideringskur i form av MAP (appendix III**)** kan övervägas för patienter som inte är aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Allogen stamcellstransplantation (Allogen-SCT)
Allogen-SCT är första linjens behandling hos yngre patienter i första remission. Val av donator (besläktad, obesläktad eller grad av HLA-mismatch) och stamcellskälla (benmärg, perifera stamceller eller navelsträngsblod) får diskuteras vid respektive transplantationcentra. Myeloablativ, vanligen TBI innehållande, konditionering (MAC) rekommenderas internationellt då minst två studier visat bättre resultat med TBI-innehållande än Busulfan baserad konditionering[31-32], även om randomiserade studier saknas. För något äldre patienter (>50-55 år) finns flera mindre studier med reducerad konditionering (RIC) för patienter i första remission och god sjukdomskontroll, och genomgång av EBMT data har visat jämförbara data för MAC och RIC gällande leukemifri överlevnad[33]. Konklusionen av EBMT genomgången blev att RIC kan övervägas för patienter > 45 år, i remission där MAC anses olämpligt. Genomgång av svenska resultat av stamcellstransplantation vid Ph+ ALL har visat hög transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) för patienter >50 år (31 % TRM vid 1 år).
Vid transplantationstillfället bör patienten bör vara i en stabil remission, men MRD nivå före transplantation har inte kunnat bevisas vara av signifikant betydelse för återfallsrisk.

I första hand förordas myeloablativ konditionering med cyklofosfamid och fraktionerad TBI med tillägg av ATG om obesläktad donator (evidensgrad II). För patienter >60 år samt patienter som bedöms ha komorbiditet föreslås reducerad konditionering med Fludarabin, Busulfan samt tillägg

av ATG om obesläktad donator (evidensgrad III). Val av reducerad konditionering förutsätter att patienten är i första remission och att sjukdomskontroll föreligger.

Behandling med TKI efter allogen SCT
Behandling med TKI rekommenderas för närvarande endast vid MRD positivitet efter allogen SCT då inga randomiserade studier har visat att upfront behandling är överlägsen MRD triggad behandling.

MRD positivitet efter allogen SCT
Philadelphia-positiva patienter som blir MRD positiva efter transplantation har en mycket hög risk för återfall. Behandling med imatinib efter transplantationen föreslås därför enligt s.k. ”MRD-triggered treatment” (enligt en prospektiv, randomiserad EBMT-studie, O.Ottmann et al), som preliminärt visat likvärdiga resultat för MRD triggad och upfront behandling med imatinib.
Vid MRD positivitet i blod eller benmärg (tidpunkter för provtagning se MRD sid. 23) startas behandling med imatinib 600 mg dagligen i 2 månader. Om uppföljande provtagning visar MRD negativitet fortsätter behandlingen i minst 1 år. Vid kvarstående MRD positivitet avslutas behandlingen och byte till annan tyrosinkinashämmare bör starkt övervägas, helst föregånget mutationsanalys. DLI i kombination med imatinib vid MRD positivitet får diskuteras i varje enskilt fall, beroende på typ av donator, tidigare GVHD etc.

Autolog stamcellstransplantation
För enstaka patienter med uppnådd MRD negativitet och samtidig avsaknad av lämplig donator kan autolog stamcellstransplantation efterföljt av imatinib-behandling övervägas.

Underhållsbehandling
För patienter som inte är aktuella för transplantation (t ex. pga. ålder, komorbiditet eller avsaknad av donator) är rekommendationen två års underhållsbehandling bestående av imatinib samt reinduktionskurer. Observera att PuriNethol och Methotrexat inte skall ingå i denna underhållsbehandling och att imatinib skall ges kontinuerligt, d.v.s. även under reinduktionskurerna. I nuläget är rekommendationen att fortsatt behandling med imatinib kan övervägas, för de patienter som är i fortsatt remission vid avslutad underhållsbehandling (2 år efter behandlingsstart).

Recidivbehandling

Vid återfall efter allogen SCT är antalet effektiva behandlingsalternativen begränsade.

Oavsett om patienten tidigare genomgått SCT kan behandling med imatinib eller dasatinib övervägas, eventuellt i kombination med cytostatika. Därefter kan DLI övervägas. Mutationsanalys kan ge ytterligare vägledning. Tillgång till annan tyrosinkinashämmare (via pågående studier) bör undersökas. En re-transplantation kan vara ett alternativ men är förenat med hög transplantationsrelaterad mortalitet. Undersök även möjlighet till deltagande i studie!

Behandling av äldre patienter (över ca 60 år biologiskt)

Introduktion

Medianåldern för ALL patienter i ”Blodcancerregistret Akut Leukemi hos Vuxna” diagnostiserade januari 1997 - september 2005 var 53 år, med ca 42% över 60 år[45]. Trots relativt hög andel äldre patienter med ALL har behandlingsstudier för denna kategori varit sällsynt förekommande. De data som finns talar för att prognosen är dålig, med sämre respons efter kemoterapi, högre tidig mortalitet, och högre relapsrisk än för yngre patienter[46].

Arbetsgruppen European Working Group on Adult ALL (EWALL), som grundades 2001 av nationella europeiska studiegrupper för vuxen ALL, fokuserar på att utveckla rationella behandlingsmetoder för äldre patienter. Man har nyligen enats om att använda en ”basbehandling” av typen måttligt intensiv, remissionssyftande kemoterapi för patienter > 55 år i flera europeiska länder. Denna behandling bygger huvudsakligen på tidigare behandlingsprotokoll för äldre ALL från Frankrike och Tyskland. Tanken är att denna basbehandling även ska användas som stomme för olika tilläggsbehandlingar i kliniska studier, där en studie som rör Ph+ ALL med dasatinib har påbörjats hittills.

De första resultaten för EWALL basbehandling till Ph- patienter[47] respektive för modifierad basbehandling med tillägg av dasatinib till Ph+ patienter[48] sammanfattas nedan tillsammans med egna data från Blodcancerregistret[45, 49]. Vid jämförelsen bör beaktas att Blodcancerregistret är väsentligen oselekterat till skillnad från behandlingsstudierna och att uppföljningstiden för EWALL än så länge är kort.

<u>EWALL abstract 2008, basbehandling, Ph- ALL</u>[47]
Antal patienter 54
Medianålder 66 år (range 56-73 år, 22% över 70 år)
CR frekvens efter induktion 85%
Överlevnad efter 1 år 61%
Fortsatt CR efter 1 år 49%
Överlevnad efter 8 månader 85%

<u>EWALL abstract 2012, modifierad basbehandling + dasatinib, Ph+ ALL[50]</u>
Antal patienter 71
Medianålder 69 år (range 58-83 år)
Komplett hematologisk respons 94%
Komplett molekylär respons 22%, BCR-ABL $\leq$0.1% hos 54%
84% fick konsolideringskurer
Relaps 41% efter median 9 månader (range 3-34 månader)
Relapsfri överlevnad efter 3 år 42.7%
Total överlevnad efter 3 år 44.7%
Allogen BMT har utförts hos 5 patienter (7%), RICT hos 3 av dessa

Blodcancerregistrets rapport 5 (1997-2005) Ph- och Ph+ ALL 60-69 år varav ca 90% fick remissionssyftande behandling[45]
CR frekvens bland dem med remissionsintention knappt 70%
Överlevnad för alla efter 1 år ca 45%
Överlevnad för alla efter 8 månader ca 55 %

Blodcancerregistrets rapport 5 (1997-2005) Ph- och Ph+ ALL 70-79 år varav ca 75% fick remissionssyftande behandling[45]
CR frekvens bland dem med remissionsintention knappt 60%
Överlevnad för alla efter 1 år ca 27%
Överlevnad för alla efter 8 månader ca 32%

Behandlingsstudie (1994-1998) "High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia" [49]
Antal patienter 33 Ph- över 60 år
CR frekvens patienter över 60 år efter 2 kurer 70%
CR duration median beträffande pre-B ALL ca 11 månader både för standardrisk och högrisk över 60 år, allmänt något sämre resultat för T-ALL
Saknas överlevnadsdata för äldre patienter specifikt

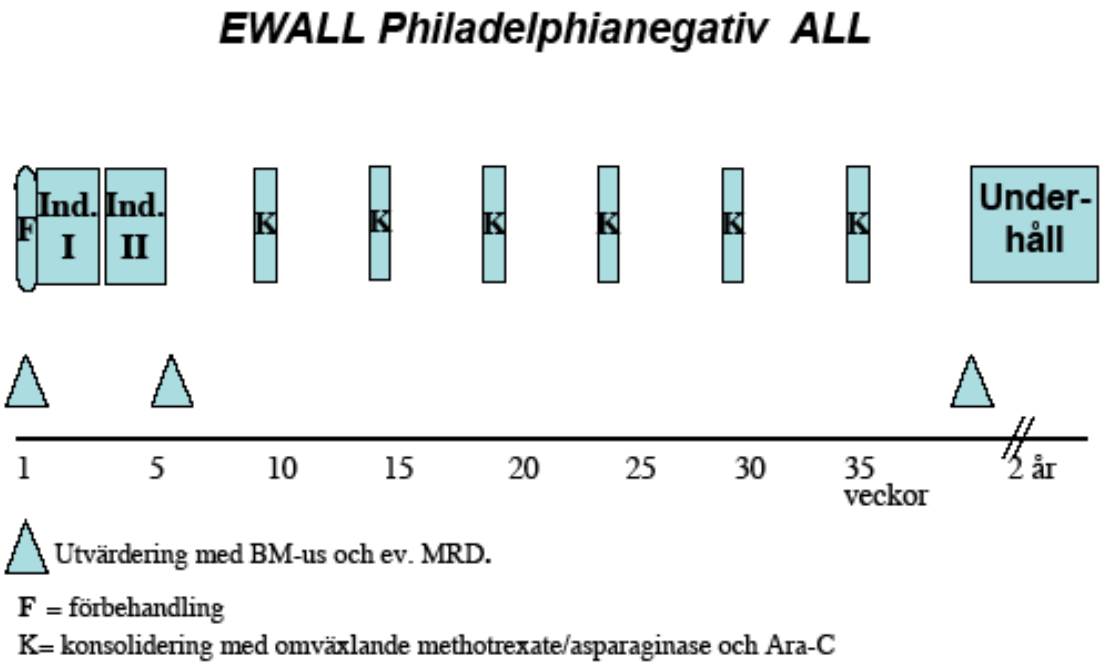
Då resultaten för EWALL protokollen hittills åtminstone inte varit sämre än motsvarande svenska resultat för åldersgruppen över 60 år rekommenderas nu för svenska patienter ca 60-75 år (biologiskt) som bedöms tåla måttligt intensiv remissionssyftande kemoterapi

- EWALL basbehandling för Ph- ALL
- Modifierad EWALL basbehandling i kombination med imatinib för Ph+ ALL

I det följande kommer riktlinjer för behandlingen av Ph- ALL respektive Ph+ ALL hos äldre över 60 år (biologiskt) att ges. För respektive sjukdomsentitet kommer såväl måttligt intensiv kemoterapi enligt EWALL (med tillägg av imatinib till Ph+ ALL) som mer palliativt inriktad terapi att beskrivas.

Behandling av Ph- patienter ca 60-75 år (biologiskt)

EWALL basbehandling



Behandlingsöversikt

Behandlingen består av förbehandling, induktionskur I och II, 6 konsolideringskurer samt underhållsbehandling (till 2 år från behandlingsstart). Benmärgsprov (förslagsvis inkluderande analys av MRD med flödescytometri) rekommenderas efter induktionskur II samt före start av underhållsbehandlingen, för övrigt endast vid klinisk indikation såsom främst vid misstanke om relaps.

För- och induktionsbehandling

Innan behandlingstart är det viktigt att behandling med allopurinol har inletts och att patienten är väl hydrerad.

Förbehandling ges med dexametason och intratekalt methotrexate (appendix VI).
För att utföra lumbalpunktion bör TPK vara >50 x 10^9/l (trombocyttransfusion ges vb). Ökad risk för recidiv har rapporterats när lp utförts vid högt blastantal i blod och om undersökningen varit

traumatisk[25]. Därför rekommenderas att diagnostisk lp med methotrexate görs efter förbehandlingen men före start av remissionssyftande kemoterapi om högt blastantal i perifert blod föreligger vid diagnos. Om CNS symptom förekommer rekommenderas att utredningen kompletteras med magnetröntgenundersökning alternativt datortomografi.

Induktionsbehandling I startas dagen efter avslutad förbehandling och består av dexametason, vinkristin och idarubicin. Här ingår även den 2:a intratekala behandlingen som är en trippelbehandling med methotrexate, ara-C och prednisolon (appendix VI).

Induktionsbehandling II påbörjas när startkriterier är uppfyllda och består av cyklofosfamid och ara-C, samt 3-6:e intratekala behandlingarna som är trippelbehandlingar med methotrexate, ara-C och prednisolon) (appendix VI).

Remissionsbedömning
Benmärgsundersökning föreslås dag 35 eller så snart patientens blodvärden har återhämtat sig efter induktionskur II. Om hypoplasi föreligger vid benmärgsprovet efter induktionskur II görs ny undersökning en vecka senare.

Om komplett remission (CR) föreligger efter andra induktionskuren ges konsolideringsbehandlingar enligt nedan vid återhämtade blodvärden. Konsolideringen bör om möjligt startas senast dag 56 (8 veckor efter start av förbehandlingen).

Om CR ej uppnåtts efter andra induktionskuren får behandlande läkare avgöra fortsatt behandlingsintention och intensitet. Konsolideringskurerna i protokollet kan prövas som rescuebehandling.

Konsolideringsbehandling

Om komplett remisson uppnåtts startas konsolideringsbehandling när neutrofila > 1,0 x 10^9/L samt TPK > 80 x 10^9/L. Denna behandling består av omväxlande kurer **HDMTX/ASP (kur 1,3,5)** och **HDAC (kur 2,4,6)** och ges var 4-6:e vecka (appendix VI). Se även schema för Leukovorinrescue i samband med HDMTX (appendix X).

Under konsolideringsfasen måste resurser finnas för methotrexate-koncentrations bestämningar med akutsvar och för tolkning av resultatet, även nattetid och helger. I vissa fall kan taxitransport av prover vara tillfyllest om sjukhuset inte själv klarar detta krav, sådana frågor kan vid behov diskuteras förslagsvis med regionansvarig ALL hematolog.

Som ovan nämnts kan kurerna avsedda som konsolideringsbehandling även försökas som rescuebehandling vid eventuellt dåligt svar på induktionsbehandlingen. I dessa fall rekommenderas benmärgsprov för remissionsbedömning i återhämtningsfasen efter varje kur tills CR uppnåtts.

Benmärgsprov under konsolideringsfasen rekommenderas endast på klinisk indikation men alltid inför start av underhållsbehandlingen.

Vid recidiv under konsolideringsfasen får individuellt ställningstagande till fortsatt behandling göras. Prognosen är i sådana fall dålig.

Underhållsbehandling

Underhållsbehandling med purinethol och methotrexate startas när patienten återfått normala blodvärden efter sista konsolideringskuren och ges i kombination med reinduktionskurer tills två år har gått från behandlingsstart (appendix VI).

CNS-leukemi

Om CNS-leukemi konstateras vid första intratekala behandlingen intensifieras denna behandling så att intratekala trippelbehandlingar med methotrexate, ara-C och prednisolon ges 2 gånger per vecka istället för 1 gång/vecka tills blasterna i likvor försvunnit, därefter glesare men flera ytterligare intratekala behandlingar bör ges för att sjukdomskontroll ska kunna uppnås för längre tid. Avslutande strålbehandling 24 Gy i fraktioner om 2 Gy/dag bör i sådana fall även ges mot skallen till och med C2.

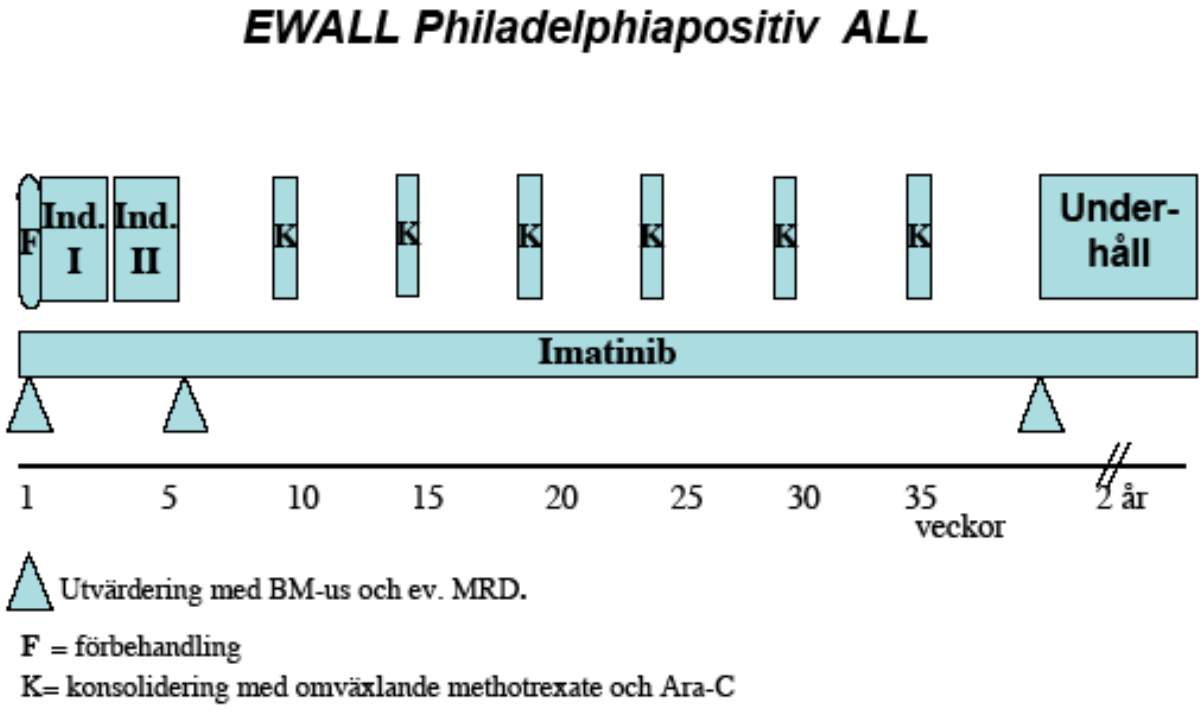
Relapsbehandling

Beroende på patientens tillstånd och hur mycket behandling som redan har getts kan förnyad induktionsbehandling försökas i utvalda fall. Då knappast någon möjlighet finns till varaktig bot i dessa situationer bör behandlingen oftast ha en palliativ inriktning, se för detta rekommendationerna för behandling av Ph- patienter ca > 75 år (biologiskt).

Behandling av Ph+ patienter ca 60-75 år (biologiskt)

Bland patienter med pre-B-ALL i åldersgruppen över 60 år ses Philadelphiakromosom positivitet hos ca 30-50%[46]. En europeisk studie pågår där modifierad EWALL basbehandling kombineras med dasatinib[48]. Denna studie är ännu ej avslutad och publicerad. Dasatinib är inte registrerat för primär behandling av Philadelphiapositiv ALL. Detta sammantaget gör att vi för denna patientgrupp föreslår en något annorlunda modifikation av behandling enligt EWALL basprotokoll med tillägg av kontinuerlig imatinibbehandling enligt följande beskrivning.

Modifierad EWALL basbehandling + imatinib



Behandlingsöversikt

Behandlingen består av förbehandling, induktionskur I och II, 6 konsolideringskurer samt underhållsbehandling upp till 2 år med reinduktionskurer. Imatinib 600 mg x 1 dagligen läggs till övrig behandling så snart Philadelphiakromosomen / BCR-ABL konstaterats, och fortsätts kontinuerligt under såväl induktionsbehandlingar som konsolideringar och underhållsbehandling.

Föreslagna tidpunkter för benmärgsprov lämpligen inklusive MRD i form av PCR för BCR-ABL överensstämmer med dem som rekommenderas för Ph- ALL, således efter induktionskur II samt före start av underhållsbehandlingen, för övrigt endast vid klinisk indikation såsom främst vid

misstanke om relaps. PCR för BCR-ABL på blod rekommenderas var 3:e månad under underhållsbehandlingen så länge behandling med imatinib pågår.

För- och induktionsbehandling

Innan behandlingsstart är det viktigt att behandling med allopurinol har inletts och att patienten är väl hydrerad.

Förbehandling ges med dexametason och intratekalt methotrexate, med tillägg av imatinib så snart Philadelphiakromosom positivitet har konstaterats (appendix VII). För att utföra lumbalpunktion bör TPK vara >50 x 10^9/L(trombocyttransfusion ges vb). Ökad risk för recidiv har rapporterats när lp utförts vid högt blastantal i blod och om undersökningen varit traumatisk[25]. Därför rekommenderas att diagnostisk lp med methotrexate görs efter förbehandlingen men före start av remissionssyftande kemoterapi om högt blastantal i perifert blod föreligger vid diagnos. Om CNS **symptom** förekommer rekommenderas att utredningen kompletteras med magnetröntgenundersökning alternativt datortomografi. Ingen profylaktisk strålbehandling ges mot CNS.

Induktionsbehandling I startas dagen efter avslutad förbehandling och består av dexametason, vinkristin och idarubicin samt fortsatt kontinuerlig imatinib behandling. Här ingår även den 2:a intratekala behandlingen som är en trippelbehandling med methotrexate, ara-C och prednisolon (appendix VII).

Induktionsbehandling II påböras när startkriterier är uppfyllda och består av cyklofosfamid och ara-C samt fortsatt kontinuerlig imatinib behandling. Här ingår även de 3-6:e intratekala behandlingarna som är trippelbehandlingar med methotrexate, ara-C och prednisolon (appendix VII).

Remissionsbedömning

Benmärgsundersökning inklusive analys av MRD-undersökning i form av PCR för BCR-ABL föreslås dag 35 eller så snart patientens blodvärden har återhämtat sig efter induktionskur II. Om hypoplasi föreligger vid benmärgsprovet efter induktionskur II görs ny undersökning en vecka senare.

Om komplett remission (CR) föreligger efter andra induktionskuren ges konsolideringsbehandlingar enligt nedan vid återhämtade blodvärden. Konsolideringen bör om möjligt startas senast dag 56 (8 veckor efter start av förbehandlingen).

Om CR ej uppnåtts efter andra induktionskuren får behandlande läkare avgöra fortsatt behandlingsintention och intensitet. Konsolideringskurerna i protokollet alternativt dasatinib kan prövas som rescuebehandling.

Konsolideringsbehandling

Om komplett remisson uppnåtts startas konsolideringsbehandling när neutrofila > 1,0 x 10^9/L samt TPK > 80 x 10^9/L. Denna behandling består, förutom av fortsatt kontinuerlig imatinibbehandling, av omväxlande kurer **HDMTX (kur 1,3,5)** och **HDAC (kur 2,4,6)** och ges

var 4-6:e vecka (appendix VII). Se även schema för Leukovorinrescue i samband med HDMTX (appendix X).

OBS att asparaginas här uteslutits från konsolideringskurerna 1,3 och 5 jämfört med EWALL basbehandling för Ph- ALL då allvarlig levertoxicitet har rapporterats kunna uppstå av kombinationen asparaginas och imatinib, samt då erfarenhet för Ph+ ALL finns från andra protokoll utan asparaginas[51-52].

Under konsolideringsfasen måste resurser finnas för methotrexate-koncentrations bestämningar med akutsvar och för tolkning av resultatet, även nattetid och helger. I vissa fall kan taxitransport av prover vara tillfyllest om sjukhuset inte själv klarar detta krav, sådana frågor kan vid behov diskuteras förslagsvis med regionansvarig ALL hematolog.

Som ovan nämnts kan kurerna avsedda som konsolideringsbehandling även försökas som rescuebehandling vid eventuellt dåligt svar på induktionsbehandlingen. I dessa fall rekommenderas benmärgsprov för remissionsbedömning i återhämtningsfasen efter varje kur tills CR uppnåtts.

Benmärgsprov under konsolideringsfasen rekommenderas endast på klinisk indikation men alltid inför start av underhållsbehandlingen (inklusive analys av MRD med PCR för BCR-ABL).

Vid recidiv under konsolideringsfasen får individuellt ställningstagande till fortsatt behandling göras. Prognosen är i sådana fall dålig.

Underhållsbehandling

Underhållsbehandlingen för Ph+ patienter består av fortsatt kontinuerlig behandling med imatinib i kombination med reinduktionskurer tills två år har gått från behandlingsstart (appendix VII). **OBS** att purinethol och methotrexate inte ingår i underhållsbehandlingen för dessa patienter. Som för yngre patienter gäller att fortsatt behandling med imatinib längre än 2 år kan övervägas för de patienter som är i fortsatt remission efter avslutad behandlingsperiod liksom att byte till dasatinib kan övervägas vid resistensutveckling.

Under den tid som underhållsbehandlingen med imatinib pågår rekommenderas som kontroll av behandlingseffekten PCR för BCR-ABL på blodprov var 3:e månad för att kunna avbryta behandlingen till förmån för andra åtgärder vid eventuell försämring.

CNS-leukemi

Om CNS-leukemi konstateras vid första intratekala behandlingen intensifieras denna behandling så att intratekala trippelbehandlingar med methotrexate, ara-C och prednisolon ges 2 gånger per vecka istället för 1 gång/vecka tills blasterna i likvor försvunnit, därefter glesare men flera ytterligare intratekala behandlingar bör ges för att sjukdomskontroll ska kunna uppnås för längre tid. Strålbehandling 24 Gy i fraktioner om 2 Gy/dag bör i sådana fall även ges mot skallen till och med C2.

Relapsbehandling

Beroende på patientens tillstånd och hur mycket behandling som redan har getts kan i utvalda fall relapsbehandling med dasatinib övervägas, eventuellt i kombination med cytostatika. Mutationsanalys kan då ge ytterligare vägledning, och tillgång till annan tyrosinkinashämmare (via pågående studier) kan eventuellt undersökas. För många patienter i denna situation är palliativ behandling, ev. med steroider eller cytostatika i lågdos, ett rimligt alternativ.

Behandling av Ph- patienter ca >75 år (biologiskt)

Vissa patienter i de äldsta åldersgrupperna är inte lämpliga för måttligt intensiv kemoterapi. I dessa fall får behandlingen individualiseras och endast begränsade råd kan ges. När försiktig cytostatikabehandling trots allt är aktuell kan till Ph- patienter exempelvis dosreducerad CHOP (ca 75%) övervägas, alternativt VAD, eller vinkristin 1.5 mg / m^2(total dos högst 2 mg) iv kombinerat med metylprednisolon (SoluMedrol) 40 mg / m^2 iv en dag under varje vecka i 6 veckor[53]. En mindre andel patienter kan förväntas uppnå komplett remission med sådan behandling och kan därefter även bli föremål för försiktig konsolidering och underhållsbehandling. I andra fall kan rent palliativ behandling förordas, såsom enbart steroider i måttlig dos för symptomlindring.

Behandling av Ph+ patienter ca >75 år (biologiskt)

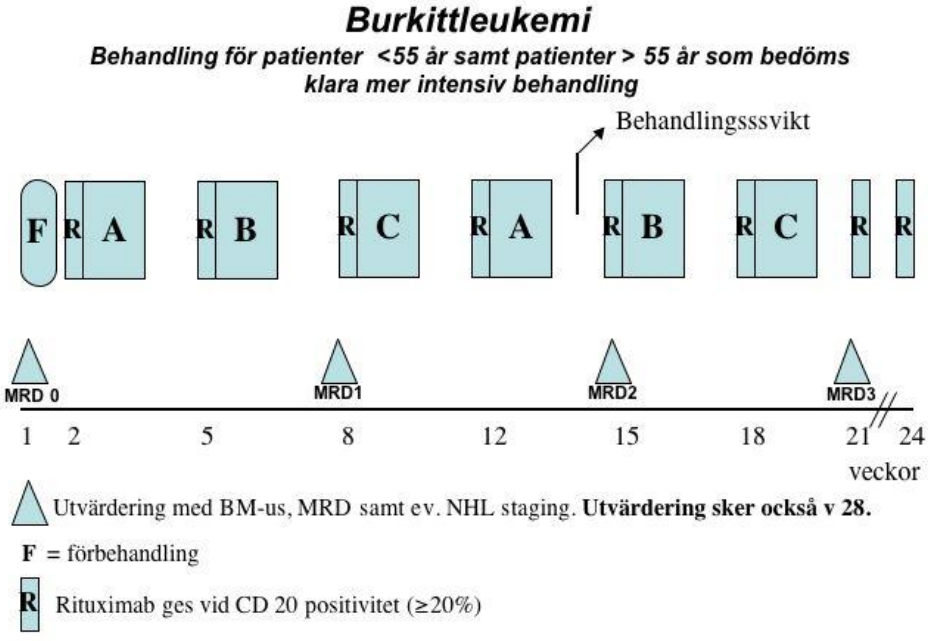
Vid Ph+ ALL i denna åldersgrupp kan (kortsiktigt) goda behandlingsresultat uppnås relativt skonsamt med imatinib i kombination med steroider. I en nyligen redovisad italiensk studie inkluderande 30 Ph+ patienter > 60 år gavs förbehandling med prednison peroralt i ökande doser från 10 till 40 mg/m2 per dag under 7 dagar följt av induktionsbehandling med imatinib 800 mg/d och prednison p.o. i dosen 40 mg/m^2/dag i 45 dagar. Man behöll därefter imatinibbehandlingen ensamt som konsolidering och underhåll för alla patienter som svarat på behandlingen tills uppkomst av svårare toxicitet eller relaps föranledde avbrytande. Komplett hematologisk respons sågs hos samtliga utvärderade patienter, komplett molekylär respons endast undantagsvis även om ordentlig reduktion av kvantiteten BCR-ABL var regel. Median durationen av hematologisk respons var 8 månader och medianöverlevnaden 20 månader [54].

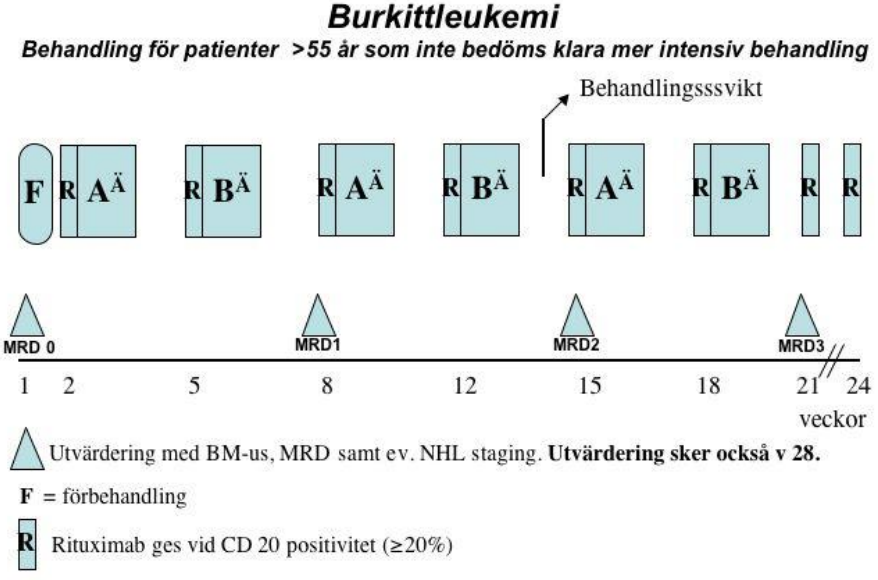
Då standarddosen för imatinib snarare är 600 mg än 800 mg rekommenderas för ”pigga” patienter i åldersgruppen ca > 75 år behandling med imatinib 600 mg dagligen, om möjligt i kombination med steroider enligt ovanstående. För synpunkter på eventuell relapsbehandling, se riktlinjerna för Ph+ ALL ca 60-75 år (biologiskt).

För patienter med svårare komorbiditet föreslås enbart palliation, såsom steroider i måttlig dos för symptomlindring.

Burkitt leukemi

Flödesschema





GMALL-B-ALL/NHL 2002

OBSERVERA! Detta är ett studieprotokoll som endast är tillgängligt för medlemmar i Svensk förening för hematologi

Bakgrund

Burkitt leukemi (tidigare benämnd mogen B-ALL) är en ovanlig sjukdom som omfattar <5 % av vuxna patienter med ALL. Sjukdomen karaktäriseras av en hög frekvens av CNS-engagemang samt extranodal sjukdom och ger en relativt hög risk för tumörlys syndrom[55]. Karyotypering påvisar ofta translokation involverande kromosom 8 som ger upphov till uttryck av proto-onkogenen c-myc (8q24)[56].
Tidigare, då konventionell ALL behandling användes, var behandlingsresultaten för Burkitt leukemi dåliga. Nya behandlingsprotokoll med ursprung från barnprotokoll innefattande cyklofosfamid, cytarabin och högdos methotrexate gav förbättrade behandlingsresultat med 3-års överlevnad på ca 40-50 %[57-58]. Fortfarande är dock behandlingsresultaten inte i nivå med de studier som endast inkluderade patienter med Burkitt lymfom med OS 2-4 år 71-82%[59].
Tillägg av rituximab (anti-CD20) har vid behandling av diffust storcelligt B-cellslymfom visat sig ge förbättrade behandlingsresultat[60]. Vid Burkitt leukemi förekommer CD-20 positivitet (>20% av blasterna) hos ca 85 % av patienterna. I en nylig publicerad studie fann man, i en population bestående av både patienter med Burkitt –lymfom och leukemi, en förbättring gällande 3-års OS från 53 till 89 % jämfört med historiska kontroller[61].

I de föregående behandlingsprotokollen har behandling enligt ett modifierat BFM-NHL (Rhiem) protokoll rekommenderats. Vi rekommenderar sedan 2007 behandling enligt GMALL-B-ALL/NHL 02. Detta protokoll är i stora delar likt det föregående men har ett tillägg av rituximab. Dessutom är dosen av methotrexate lägre och ett s.k. C-block innehållande högdos cytarabin rekommenderas till samtliga patienter. Det finns även ett dosjusterat protokoll för äldre patienter.
Då detta är ett protokoll utarbetat av den tyska GMALL-gruppen har vi förbundit oss att ej sprida detta protokoll utanför medlemmar i Svensk förening för hematologi.

Riskkriterier

Patienter med Burkitt leukemi betraktas som standardrisk patienter. SCT rekommenderas endast vid behandlingssvikt.

MRD

Tidpunkter för MRD analys framgår av behandlingsprotokollet. MRD-nivåerna föranleder dock ej ändring av behandling i nuläget.

Behandlingsprotokoll Burkitt leukemi.

GMALL-B-ALL/NHL 02. Var god se flödesschema samt appendix VIII (yngre patienter) och IX (äldre patienter). Originalprotokoll (engelsk version) finns också att tillgå på SFHs hemsida och rekommenderas för genomläsning då man behandlar enskild patient.
Observera att flödesschema och den svenska versionen av behandlingsprotokoll endast innefattar behandling av Burkitt leukemi.

Strålbehandling

Vid CNS-engagemang ges strålbehandling efter 6 behandlingscykler (24 Gy).
Vid initial mediastinal tumor alternativt misstänkt resttumör oavsett lokal rekommenderas att PET utförs efter 6 kurer. Vid misstanke på kvarvarande tumör ges strålbehandling (36 Gy). Strålning kan påbörjas minst 3 (-6) veckor efter kur.

Referenser

1. Boissel, N., et al., *Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials.* J Clin Oncol, 2003. **21**(5): p. 774-80.
2. de Bont, J.M., et al., *Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands.* Leukemia, 2004. **18**(12): p. 2032-5.
3. Hallbook, H., et al., *Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol.* Cancer, 2006. **107**(7): p. 1551-61.
4. Stock, W., et al., *What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies.* Blood, 2008. **112**(5): p. 1646-54.
5. Stock, W., et al., *Outcome of adolescents and young adults with ALL: A comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens.* Blood, 2000. **96**: p. 467a.
6. Huguet, F., et al., *Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study.* J Clin Oncol, 2009. **27**(6): p. 911-8.
7. Malec, M., et al., *Flow cytometry and allele-specific oligonucleotide PCR are equally effective in detection of minimal residual disease in ALL.* Leukemia, 2001. **15**(5): p. 716-27.
8. Neale, G.A., et al., *Tandem application of flow cytometry and polymerase chain reaction for comprehensive detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia.* Leukemia, 1999. **13**(8): p. 1221-6.
9. Thorn, I., et al., *Monitoring minimal residual disease with flow cytometry, antigen-receptor gene rearrangements and fusion transcript quantification in Philadelphia-positive childhood acute lymphoblastic leukemia.* Leuk Res, 2009. **33**(8): p. 1047-54.
10. van der Velden, V.H., et al., *Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data.* Leukemia, 2007. **21**(4): p. 604-11.
11. van der Velden, V.H., et al., *Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting.* Leukemia, 2007. **21**(4): p. 706-13.
12. Brisco, J., et al., *Relationship between minimal residual disease and outcome in adult acute lymphoblastic leukemia.* Blood, 1996. **87**(12): p. 5251-6.
13. Ciudad, J., et al., *Prognostic value of immunophenotypic detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia.* J Clin Oncol, 1998. **16**(12): p. 3774-81.
14. Foroni, L., et al., *Molecular detection of minimal residual disease in adult and childhood acute lymphoblastic leukaemia reveals differences in treatment response.* Leukemia, 1997. **11**(10): p. 1732-41.
15. Mortuza, F.Y., et al., *Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia.* J Clin Oncol, 2002. **20**(4): p. 1094-104.
16. Sanchez, J., et al., *Clinical value of immunological monitoring of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic transplantation.* Br J Haematol, 2002. **116**(3): p. 686-94.
17. Vidriales, M.B., et al., *Minimal residual disease (MRD) in adolescent (> 14 years) and adult acute lymphoblastic leukaemias (ALL): Early immunophenotypical evaluation has high clinical value.* Blood, 2003. **13**: p. 13.
18. Bruggemann, M., et al., *Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia.* Blood, 2006. **107**(3): p. 1116-23.
19. Rowe, J.M., et al., *In Adults with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) the Greatest Benefit Is Achieved from an Allogeneic Transplant in First Complete Remission (CR) and an Autologous Transplant Is Less Effective Than Conventional Consolidation/Maintenance Chemotherapy: Final Results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993).* Blood, 2006. **108**(2).
20. Bassan, R., et al., *Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL).* Blood, 2009. **113**(18): p. 4153-62.
21. Holowiecki, J., et al., *Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study.* Br J Haematol, 2008. **142**(2): p. 227-37.

22. Gokbuget, N., et al., *Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies.* Blood, 2012. **120**(9): p. 1868-76.
23. Nagafuji, K., et al., *Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study).* J Hematol Oncol, 2013. **6**(1): p. 14.
24. Campana, D., *Status of minimal residual disease testing in childhood haematological malignancies.* Br J Haematol, 2008. **143**(4): p. 481-9.
25. Gajjar, A., et al., *Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia.* Blood, 2000. **96**(10): p. 3381-4.
26. Digel, W., et al., *Poor prognosis of prethymic phenotype acute lymphoblastic leukemia (pre-T-ALL).* Leukemia, 1994. **8**(8): p. 1406-8.
27. Thiel, E., et al., *Prethymic phenotype and genotype of pre-T (CD7+/ER-)-cell leukemia and its clinical significance within adult acute lymphoblastic leukemia.* Blood, 1989. **73**(5): p. 1247-58.
28. Fischer, L., et al., *CD56 expression in T-cell acute lymphoblastic leukemia is associated with non-thymic phenotype and resistance to induction therapy but no inferior survival after risk-adapted therapy.* Haematologica, 2009. **94**(2): p. 224-9.
29. 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**(12): p. 5136-42.
30. Commander, L.A., et al., *Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma.* Br J Haematol, 2010. **150**(3): p. 345-51.
31. Kiehl, M.G., et al., *Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission.* J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2816-25.
32. Yanada, M., et al., *Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease.* Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(10): p. 867-72.
33. Mohty, M., et al., *Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation.* Blood, 2010. **116**(22): p. 4439-43.
34. Marks, D.I., et al., *The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission.* Blood, 2010. **116**(3): p. 366-74.
35. Bader, P., et al., *Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group.* J Clin Oncol, 2009. **27**(3): p. 377-84.
36. Leung, W., et al., *Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia.* Blood, 2012. **120**(2): p. 468-72.
37. Zhao, X.S., et al., *Monitoring MRD with flow cytometry: an effective method to predict relapse for ALL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Ann Hematol, 2012. **91**(2): p. 183-92.
38. Spinelli, O., et al., *Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia.* Haematologica, 2007. **92**(5): p. 612-8.
39. Uzunel, M., et al., *Minimal residual disease detection after allogeneic stem cell transplantation is correlated to relapse in patients with acute lymphoblastic leukaemia.* Br J Haematol, 2003. **122**(5): p. 788-94.
40. Kozlowski, P., et al., *High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007.* Haematologica, 2012. **97**(9): p. 1414-21.
41. Appelbaum, F.R. *Impact of age on the biology of acute leukemia.* . in *American Society of clinical oncology educational book.* . 2005.
42. Ottmann, O., *Hematology Education: The education program for the annual congress of EHA.* EHA Proc., 2007. **1**: p. 161-167.
43. Wassmann, B., et al., *Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL).* Blood, 2006. **108**(5): p. 1469-77.

44. Yanada, M., et al., *High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group.* J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 460-6.
45. *Blodcancerregistret Akut Leukemi hos Vuxna. Rapport 5.* Svensk förening för Hematologi, Sveriges Onkologiska Centra. , 2008.
46. Larson, R.A., *Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients.* Semin Hematol, 2006. **43**(2): p. 126-33.
47. Goekbuget, N., et al., *First European Chemotherapy Schedule for Elderly Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Promising Remission Rate and Feasible Moderate Dose Intensity Consolidation. https://ash.confex.com/ash/2008/webprogram/Paper5809.html.* Blood, 2008. **112**(1927).
48. Rousselot, P., et al., *Dasatinib (Sprycel®) and Chemotherapy for First-Line Treatment in Elderly Patients with De Novo Philadelphia Positive ALL: Results of the First 22 Patients Included in the EWALL-Ph-01 Trial (on Behalf of the European Working Group on Adult ALL (EWALL)).* Blood, 2008. **112**(2920).
49. Hallbook, H., et al., *High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia.* Br J Haematol, 2002. **118**(3): p. 748-54.
50. Rousselot, P., 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. <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper52152.html>* Blood, Abstract, 2012. **120**(666).
51. (EMEA), P.f.G., *http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/glivec/glivec.htm*.
52. Ottmann, O.G., et al., *Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL).* Cancer, 2007. **109**(10): p. 2068-76.
53. Pagano, L., et al., *Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. A twelve-year retrospective, single center study.* Haematologica, 2000. **85**(12): p. 1327-9.
54. Vignetti, M., et al., *Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol.* Blood, 2007. **109**(9): p. 3676-8.
55. Levine, A.M., *Challenges in the management of Burkitt's lymphoma.* Clin Lymphoma, 2002. **3 Suppl 1**: p. S19-25.
56. Busch, K., et al., *Identification of two distinct MYC breakpoint clusters and their association with various IGH breakpoint regions in the t(8;14) translocations in sporadic Burkitt-lymphoma.* Leukemia, 2007. **21**(8): p. 1739-51.
57. Hoelzer, D., et al., *Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia.* Blood, 1996. **87**(2): p. 495-508.
58. Thomas, D.A., et al., *Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia.* J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2461-70.
59. Kasamon, Y.L. and L.J. Swinnen, *Treatment advances in adult Burkitt lymphoma and leukemia.* Curr Opin Oncol, 2004. **16**(5): p. 429-35.
60. Coiffier, B., et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.* N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 235-42.
61. Thomas, D.A., et al., *Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia.* Cancer, 2006. **106**(7): p. 1569-80.

Bilaga 1

Jävsförhållanden

Jävsförhållanden

Namn	*"Advisory board/consultant"*	*Föreläsningsarvode*
Lucia Ahlberg	Nej	Nej
Tomas Ahlgren	Nej	Vifor Pharma
Emma Bergfelt	Nej	Nej
Per Bernell	Nej	Nej
Helene Hallböök	GSK Sigma-Tau	BMS, Roche
Erik Hulegårdh	Nej	Nej
Hans Hägglund	Nej	Nej
Holger Karbach	Nej	Nej
Karin Karlsson	GSK Roche	Bayer Schering Pharma BMS Mundipharma Roche
Piotr Kozlowski	Nej	Nej
Alicja Markuszewska Kuczynska	Nej	Nej
Bengt Smedmyr	Nej	Nej
Beata Tomaszewska-Toporska	Nej	Nej
Maria Åström	Nej	Nej

Ingen av gruppens medlemmar har erhållit forskningsanslag eller oberoende utbildningsanslag från läkemedelsindustrin.

Bilaga 2

Regionala representanter

Norra regionen	**Alicja Markuszewska Kuczynska**
Sydöstra regionen	**Lucia Ahlberg**
Södra regionen	**Beata Tomaszewska-Toporska**
	Tomas Ahlgren (suppleant)
Uppsala / Örebro	**Helene Hallböök** (sammankallande) Uppsala
	Maria Åström Örebro
Stockholm	**Per Bernell**
	Hans Hägglund (SVALLs representant i SBMTG)
Västra Götaland	**Erik Hulegårdh**

Bilaga 3

Evidensgradering

Studiers bevisvärde

Högt bevisvärde Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad. Kan vara en stor, randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av en behandlingsform. För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier. **Medelhögt bevisvärde** Behandlingseffekter: Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande. För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier. **Lågt bevisvärde** Skall ej ligga som enda grund för slutsatser, t ex studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått respektive inte fått en viss behandling), stora bortfall eller andra osäkerheter. För övriga områden: Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier.

Gradering av slutsatsernas evidensstyrka

Evidensstyrka 1 - Starkt vetenskapligt underlag Minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.
Evidensstyrka 2 - Måttligt starkt vetenskapligt underlag En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt bevisvärde.
Evidensstyrka 3 - Begränsat vetenskapligt underlag Minst två studier med medelhögt bevisvärde.