

AKÚTNA LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIA

ŠTANDARDNÉ DIAGNOSTICKÉ A TERAPEUTICKÉ POSTUPY

OBSAH:

1. Definícia, incidencia a patofyziológia ALL
2. Diagnostické kritériá ALL
3. ALL klasifikácia
4. Prognostické skupiny ALL
5. Liečba ALL- zásady a ciele
 - 5.A Chemoterapia
 - 5.A.1 Prefáza
 - 5.A.2 Indukčná chemoterapia
 - 5.A.3 Konsolidačná chemoterapia
 - 5.A.4 Transplantácie kmeňových krvotvorných buniek
 - 5.A.5 Udržovacia chemoterapia
 - 5.B Radioterapia
 - 5.B.1 profylaktická RT na CNS
 - 5.B.2. terapeutická RT na CNS
 - 5.B.3. RT na mediastínium
 - 5.B.4.
 - 5.C Podporná liečba
 - Rastové faktory (sú súčasťou chemoterapeutických blokov)
 - Transfúzie Er/Tr
6. Definícia odpovede na liečbu

1. Definícia, incidencia a patofyziológia ALL

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je ochorenie, ktoré vzniká malígnou transformáciou kmeňovej hemopoetickej bunky K vzniku malígneho klónu dochádza na rôznych stupňoch diferenciácie lymfoidných blastov, čo sa dá zistiť vyšetrením expresie membránových a cytoplazmatických antigénov na bunkách rôznych typov ALL. Prolifерácia blastov sa vymyká fyziologickej regulácii, diferenciácia je zastavená na úrovni lymfoblastov. Časté chromozómové translokácie či iné aberácie vedú k aktivácii onkogénov v blízkosti génov pre gamaglobulíny alebo pre receptor T buniek (TCR). ALL je ochorením kostnej drene, sekundárne býva infiltrovaná pečeň, slezina, lymfatické uzliny. &Klinicky významné je postihnutie mediastína (14% chorých) a CNS (7%). Vzácnnejšie je postihnutie testes a pleury.

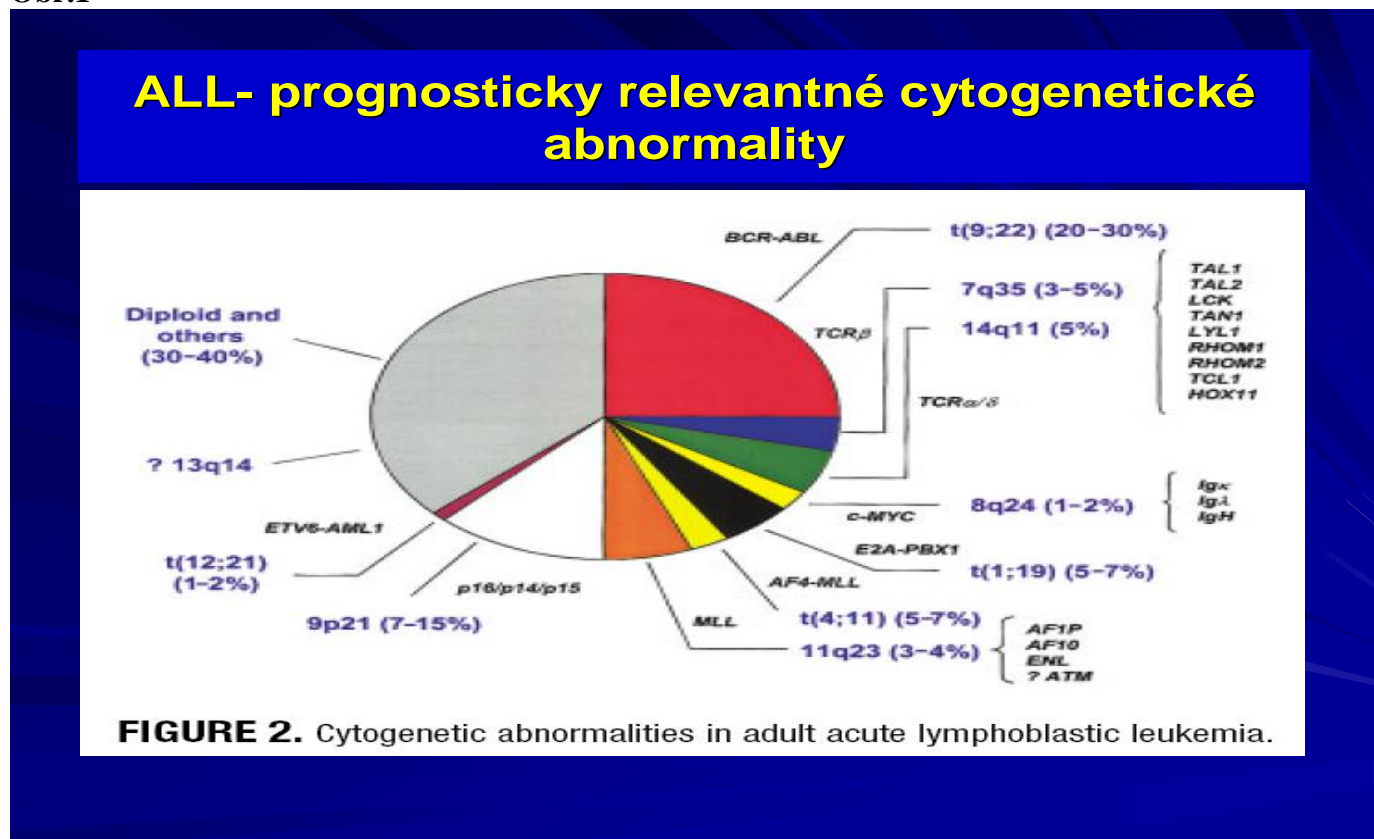
Incidencia: u dospelých 1,1-1,4/100 000 ovyteteľov s vekom stúpa.

2.Diagnostické kritériá

Laboratórne vyšetrenia

- PK- náter, cytochémia, imunofenotypizácia
- KD- aspiračná punkcia ± trepanobiopsia
- Morfológia, Cytochémia
- Imunofenotypizácia: vid' tab.1
- Cytogenetika: prognosticky významné: t(9;22) , t(4;11) a MLL gén(11q23). Ďalšie typické ALL aberácie:: t(8;14),t(2;8),t(11;14), t(1;19), t (17;19),t(8;22) (obr.1)
- Molekulárna biológia/genetika
- Vyšetrenie liquoru – počet elementov, morfológia, p.p. aj imunofenotypizácia
- Hemokoagulačné vyšetrenie
- FW, kompletná biochémia, ionogram,ELFO, imunoglobulíny kvantitatívne, KS

Obr.1



Imunofenotypizácia

tab.1

1. **B – bunkové znaky** CD19, CD24, CD20, cyCD22, cyIg, sIg
2. **T – bunkové znaky** CD7, CD5, CD2, CD1a, cyCD3, sCD3, CD4, CD8
3. **Myeloický rad** CD33, CD13, CD65s, CD117, cyMPO
4. **Progenitorové Ag** CD10, CD34, HLA-DR, TdT
5. **Bifenotypická AL** Lymfoidná aj myeloidná diferenciácia: cyCD3+, CD7+, cyMPO+, CD13+

Interpretácia výsledkov

Antigén	<i>B</i> -prekurzorová ALL			<i>B</i> -ALL	T	AML
	Pro-B	common	Pre-B	B		
cyCD22	+	+	+	+	-	-
CD19	+	+	+	+	-	-/(+)
CD24	+/-	+	+	+	-	-
CD20	-/+	+/-	+/-	+	-	-
sIg	-	-	-	+	-	-
cyIg	-	-	+	+	-	-
CyCD3	-	-	-	-	+	-
CD7	-	-	-	-	+	-/+
CD5	-	-	-	-	+/-	-/(+)
CD2	-	-	-	-	+/-	-/(+)
CD1a	-	-	-	-	+/-	-
CD4	-	-	-	-	+/-	-/+
CD8	-	-	-	-	+/-	-
CD10	-	+	+	+	-/+	-/(+)
HLA-DR	+	+	+	+	-	+/(-)
TdT	+	+	+	-/(+)	+	-/(+)
CD33	-/(+)	-/(+)	-/(+)	-/(+)	-/(+)	+
CD13	-/(+)	-/(+)	-/(+)	-/(+)	-/(+)	+
CD65s	-/+	-/(+)	-/(+)	-/(+)	-/(+)	+
CD117	-/(+)	-/(+)	-/(+)	-/(+)	-/(+)	+
cyMPO	-	-	-	-	-	+

Antigen	Early-T	Mature-T	Thymic-T
CyCD3	+	+	+
CD7	+	+	+
CD5	+/-	+/(-)	+
CD2	-/(+)	+	+
CD1a	-	-	+
CD4	-	+/-	+
CD8	-/(+)	-/+	+
sCD3	-	+/-	-/+

Zobrazovacie vyšetrenia

- EKG
- RTG hrudníka
- CT-hrudníka - u všetkých pacientov s T-ALL a ak je podozrenie na tumor mediastína
- CT- mozgu pri nejasnej neurologickej symptomatológii
- USG testes obligátne u všetkých pacientov
- ECHOKG

HLA-typizácia

- Obligátne u všetkých pacientov v čase zahájenia liečby
- U pacientov s HR a VHR čo najskôr HLA typizácia pacienta a súrodencov, ak súrodencov nemá, alebo nie sú zhodní čo najskôr kontaktovať transplantáčné pracovisko pre nepríbuzenské alogénne transplantácie a zahájiť vyhľadávanie nepríbuzného darcu

3. ALL klasifikácia

- Morfológická FAB (L1, L2, L3)
- Imunologická (Benet,1995)

Výšetrenia KD (podľa príslušného protokolu)

Zásady:

1.rok liečby

- Počas Indukcie: po ukončení ICHT za účelom dôkazu dosiahnutia remisie
- Pred Konsolidáciou I ,
- Pred Konsolidáciou II
- Pred konsolidáciou III a V ,
- Na konci prvého roku liečby, T 52

Po prvom roku liečby

- Počas intenzifikovanej udržiavacej liečby (2. rok liečby): pred začiatkom intenzifikovanej udržiavacej liečby M 13, M 17, M 21 a na konci druhého roku liečby M 24, potom každých 6 mesiacov, následne jeden krát ročne
- **Pacienti po transplantácii:** každé 4 mesiace

Výšetrenie liquoru (súčasne je vždy podaná aj IT CHT)- ak to protokol neurčí inak

1. rok liečby

- Počas Indukcie: D1, D28, D35, D42
- Pred konsolidáciou I :
- Pred konsolidáciou II - len pacienti s HR
- Pred FI a FII Reindukcie: T22, T24
- Pred Konsolidáciou IV a V
- Na konci prvého roku liečby: T 52

Po prvom roku liečby

- Pred začiatkom a počas intenzifikovanej udržiavacej liečby: M13, M15, M19, M21

4. Prognostické skupiny ALL

I. Štandardné riziko SR

B prekuzorová ALL

- KR D26 Indukcie (po Indukcii fáza I) **a**
- Le < 30.000/ μ l
- neprítomnosť pro B-ALL
- neprítomnosť t(4;11)/ALL1-AF4
- neprítomnosť t(9;22)/BCR-Abl
- Tymická ALL (CD1a+)**

**II. Vysoké riziko
HR**

B-prekurzorová ALL

- KR až D46 Indukcie (po Indukcii fáza II) **alebo**
- Le 30.000/μl **alebo**
- pro B-ALL
- prítomnosť t(4;11)/ALL1-AF4
- neprítomnosť t(9;22)/BCR-Abl
- „Early“ T-ALL alebo „Mature“ T-ALL**

**III. Veľmi vysoké riziko
VHR**

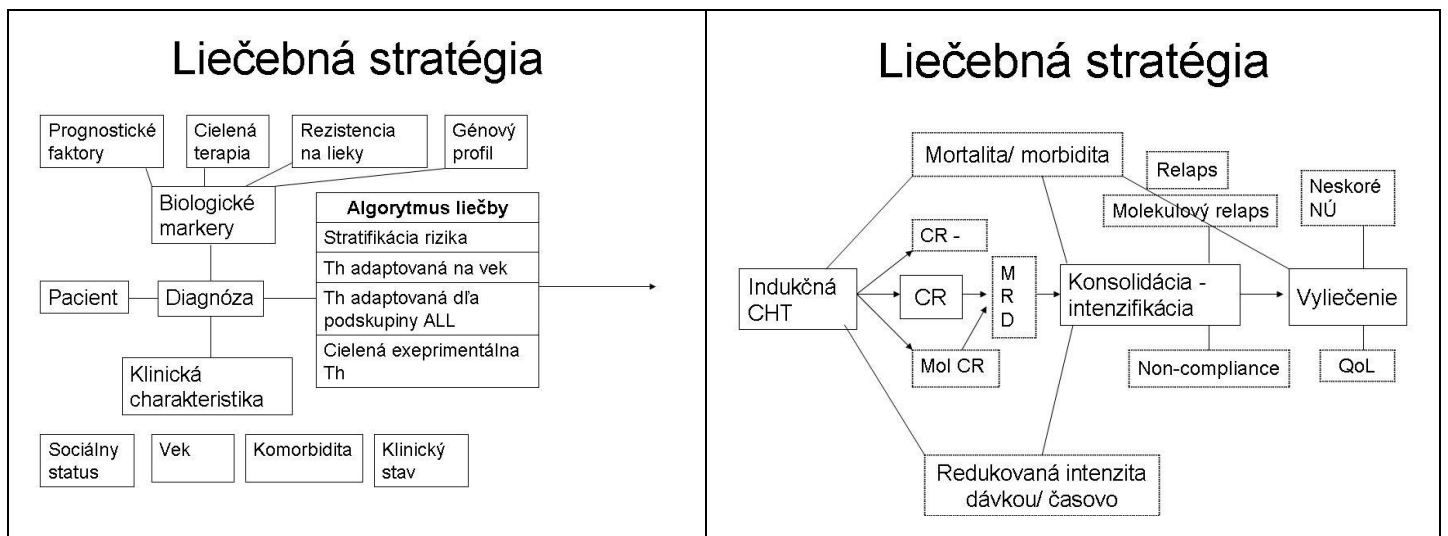
- prítomnosť t(9;22)/BCR-Abl

Dokázané rizikové faktory

Vek	> 55 r, >65 r
Cytogenetika/molekulárna biológia	t(9;22)/BCR-Abl t(4;11)/ALL1-AF4 Komplexný aberantný karyotyp
Počet leukocytov	>30.000/μl (B-prekurzor. ALL) >100.000/μl (T-prekurz. ALL)
Imunofenotyp	Pro-B-ALL Early T-ALL Mature T-ALL
Čas do dosiahnutia KR	>4 týždne
MRD po indukcii	>10 ⁻⁴

6. Liečba ALL- zásady a ciele

- **zásady**



1. Indukcia

Zásady	Podľa možnosti bez odkladov a prerušení liečby Výnimky: <ul style="list-style-type: none">• Závažná toxicita, infekcie• Pacienti s počtom granulocytov < 500/μl v čase diagnózy alebo do D5: ak je v <u>D11 v KD KR/PR</u> (efektívna redukcia blastov) odklad liečby kým Gra > 500/μl./ maximálne o 1 týždeň V prípade <u>progresie</u> ochorenia/ minim. odpovede pokračovať v liečbe bez ohľadu na počet Gra
---------------	---

- Ak sa liečba preruší, treba naraz vysadiť všetky cytostatiká a následne všetky cytostatiká v plných dávkach opäť naraz nasadiť, to platí aj pre ICHT.
- RT na CNS sa realizuje podľa možnosti bez prerušenia

Podmienky pre zahájenie CHT	<ul style="list-style-type: none">• Neprítomnosť závažnej toxicity, predovšetkým hepatálnej, a infekcie• Dobrý celkový stav• Gra > 500/μl• Tr > 50.000/μl
------------------------------------	--

Kedy liečbu prerušiť (platí aj pre reindukciu II)	<ul style="list-style-type: none">• Závažná orgánová toxicita• Závažná infekcia alebo mukozitída• Gra < 200/μl• Tro < 20.000/μl/ napriek substitúcii
---	---

2. Konsolidácia a Reindukcia

Podmienky pre zahájenie	<ul style="list-style-type: none">• Neprítomnosť závažnej toxicity, predovšetkým hepatálnej• Neprítomnosť závažnej infekcie• Dobrý celkový stav• Gra > 1000/μl• Tro > 80-100.000/μl
--------------------------------	---

Indikácia podávania G-CSF

Indukcia	Podávanie G-CSF sa doporučuje od D6 indukčnej liečby, u pacientov s Gra < 500/μl v čase diagnózy už od D1 Dávka 5 μg/kg s.c.
Reindukcia	Doporuča sa paralelné podávanie G-CSF počas reindukcie, podobne ako počas indukcie Dávka 5 μg/kg s.c.
Konsolidačné bloky	Najmä u pacientov s opakovanými proťahovanými leukopéniami sa doporučuje profylaktické podávanie G-CSF po konsolidačných blokoch

5.A. CHEMOTERAPIA (sa riadi podľa príslušných protokolov- GMALL,GINEMA,UKALL, CALGB..)

Členenie je zvyčajne jednotné:

1. **Prefáza** (pri $Le > 30$ G/l)- 5 dní
2. **Indukčná chemoterapia- ICHT-** (21- 46 dní)- **klúčové cytostatiká:** Daunorubicin, Vincristin (Vindasin), Asparagináza (PEG Asparagináza, Dexametazon
3. **Konsolidačná chemoterapia- KCHT-**(10-12 mesiacov). **KLúčové cytostatiká:** HD MTX, HD AraC, VP 16, Vincristín, Cyklofosfamid
4. **autológna, alogénna (príbuzenská, nepříbuzenská TKB)** po K 1
5. **udržovania chemoterapia** (1. rok- štandardná udržiavacia chemoterapia, 2. rok intenzívna udržiavacia chemoterapia)
Podáva sa počas a medzi jednotlivými konsolidačnými blokmi. Dávkovanie závisí od aktuálnych hematologických parametrov. Podľa potreby sa udržiavacia liečba prechodne preruší, aby nedochádzalo k odkladom konsolidačných blokov.
Intenzívna udržiavacia terapia (2. rok liečby)
Táto fáza liečby pozostáva z konsolidačných blokov spolu so štandardnou udržiavacou liečbou 6-MP/MTX. Podávanie konsolidačných blokov nasleduje v cca 4-6 týždňových intervaloch.

5.B RADIOTERAPIA

Rádioterapia zohráva v liečbe akútnej lymfoblastovej leukémie dôležitú úlohu. Aplikuje sa na oblasti, do ktorých cytostatiká prenikajú len čiastočne alebo neprenikajú vôbec. Ožiarenie týchto oblastí je nevyhnutné, aby sa riziko recidívy ochorenia čo najviac znížilo. Odporúča sa konzultovať pacienta s rádioterapeutom už v čase zahájenia terapie (Indukcie), najmä u pacientov s prítomným mediastinálnym tumorom, s cieľom presnejšieho plánovania ožarovacieho poľa a tiež aby sa zabránilo oneskoreniu zahájenia profylaktického ožiarenia.

INDIKÁCIE RÁDIOTERAPIE A JEJ ZAČLENENIE

Počas liečby ALL je rádioterapia indikovaná v nasledujúcich situáciách:

- Profylaktická RT na CNS
- Terapeutická RT na CNS pri dokázanom CNS postihnutí
- RT na mediastínum pri tumore mediastína
- Celotelové ožiarenie (TBI) pred transplantáciou
- Lokálna RT na oblasť reziduálneho tumoru
- Lokálna RT na testes bilaterálne pri postihnutí testis/testes

5.B.1 Profylaktická RT na CNS

Pacienti, ktorí dosiahli KR po Indukčnej chemoterapii

U všetkých týchto pacientov sa uskutoční profylaktická RT na CNS v dávke 24 Gy nezávisle od toho, do ktorej rizikovej skupiny patria. RT na CNS má prebehnúť podľa možnosti presne podľa časového plánu, bez odkladu. Posun RT na CNS by spôsobil posun nasledujúcej fázy chemoterapie. Konsolidácia I a v rámci nej podávaný HD MTX by mala nasledovať najskôr 4 týždne po ukončení RT na CNS..

Časovanie: Profylaktická RT na CNS sa uskutoční paralelne s CHT počas , za súčasného podávania it MTX

Ožarovacie pole: Neurokranium po C2

Dávka: 24 Gy

Frakcie: 1,8 – 2 Gy, 5x týždenne

Cytopénia: V prípade poklesu krviniek počas RT a súčasne podávanej CHT sa CHT preruší (aj 6-MP), RT pokračuje. V podávaní CHT sa pokračuje v plných dávkach až po zregenerovaní krvotvorby.

Pacienti, ktorí nedosiahli KR po indukčnej chemoterapii

Pacienti, ktorí nedosiahli KR po indukčnej chemoterapii, v prípade, že dosiahli **aspoň PR**, pokračujú v podávaní a konkomitantnej RT na CNS rovnako ako pacienti, ktorí dosiahli KR.

Pacienti, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť aspoň PR, t.j. **nastalo zlyhanie liečby (>25% blastov v KD)** sa automaticky dostávajú do skupiny s najvyšším rizikom, ktorí by mali čo najskôr podstúpiť allogénnu transplantáciu. U týchto pacientov sa RT na CNS odloží a bude aplikovaná v rámci TBI pred transplantáciou.

V tom prípade bude plán RT: 6 x 2.0 Gy na CNS a následne 6 x 2.0Gy ako TBI

Pacienti s T-ALL a mediastinálnym tumorom, ktorí dosiahli po FI Indukcie KR v KD a dobrú PR v mediastíne, absolvujú RT na CNS počas FII Indukcie.

Pacienti, ktorí nedosiahli KR ani po FII Indukcie absolvujú RT na CNS individuálne, v závislosti od nasledujúcej liečby.

5.B.2 Terapeutická RT na CNS pri postihnutí CNS

U pacientov s postihnutím CNS je potrebné zahájiť najprv podávanie intratekálnej chemoterapie, následne sa zaháji RT na CNS.

Intratekálna CHT: Depocyte 50 mg CD it á 14 dní. Ak je liquor negatívny, pokračuje sa v 14 dňových intervaloch ďalšími 4-mi aplikáciami Depocytu 50 mg CD s následnou zabezpečovacou liečbou Depocytom 50 mg CD v mesačných intervaloch- spolu 3x.

Keď sa podávaním it CHT dosiahne vymiznutie blastov z liquoru v priebehu Indukcie, RT na CNS sa uskutoční za súčasného podávania it CHT.

Ak napriek podávaniu IT CHT perzistujú blasty v liquore, nasleduje terapeutická RT na CNS skôr. .

Ožarovacie pole: Neurokranium po C2

Dávka: 24 Gy

Frakcie: 1,8 – 2 Gy, 5x týždenne

Cytopénia: V prípade poklesu krviniek počas RT a súčasne podávanej CHT sa CHT preruší (aj 6-MP), RT pokračuje. V podávaní CHT sa pokračuje v plných dávkach až po zregenerovaní krvotvorby.

5.B.3 RT na mediastínum

Indikácia:

- T-ALL s mediastinálnym tumorom, ak má pacient po ICHT reziduálny tumor veľkosti >2 cm, RT v TD 24 Gy, frakcia 1,8-2 Gy, 5x týždenne
- T-LBL s mediastinálnym tumorom, všetci pacienti nezávisle od veľkosti reziduálneho tumoru, RT v TD 36 Gy . (U týchto pacientov sa odporúča podľa originálneho protokolu kontrolné PET vyšetrenie, v prípade pozitivity sa doplní RT na TD 46Gy), ak je PET vyš. negatívne pokračuje pacient v liečbe- Konsolidácia I.

Kontrolné CT vyšetrenie hrudníka: Hneď po ukončení ICHT

5.B.4 Lokálna RT na oblasť reziduálneho tumoru

Lokálna RT na oblasť reziduálneho tumoru sa plánuje individuálne, ak je tento prítomný, ide najmä o pacientov s B-ALL.

5.C Podporná liečba

- **Rastové faktory (G-CSF)**- indikácie sú uvedené v texte
- **Transfúzie Er/Tr**- štandardné kritériá
- **Antimikrobiálna liečba**

6. HODNOTENIE ODPOVEDE

KRITÉRIÁ PRE HODNOTENIE ODPOVEDE

- **Včasnú hodnotenie odpovede počas Indukcie (KD,PK)**

Hodnotenie odpovede počas včasnej fázy liečby (počas ICHT) umožňuje ďalšiu stratifikáciu pacientov. Pacienti, ktorí majú D 26 v KD >5% blastov sa preraďujú do skupiny s vysokým rizikom (HR).

Včasná odpoveď počas Indukcie sa hodnotí podľa nasledovných kritérií:

Kompletná remisia – KR/Aplázia	0-5% blastov v KD (M0 alebo M1 KD) žiadne blasty v PK
Parciálna remisia - PR	6-25% blastov v KD (M2) žiadne blasty v PK
Zlyhanie liečby	> 25% blastov v KD (M3) > 50% blastov v KD (M4) V PK blasty

V tejto fáze sa regenerácia normálnej hemopoézy a počty krviniek v PK neberú do úvahy ako kritériá dosiahnutej remisie. Dôležitý je podiel blastov v KD a v PK.

- **Definitívne hodnotenie odpovede po ukončení indukcie (KD,PK)**

Definitívne hodnotenie odpovede sa uskutoční po ukončení Indukcie a kompletnej regenerácii krvotvorby , najneskôr pred I.Konsolidáciou .

Konečná odpoveď sa hodnotí podľa nasledovných kritérií:

Kompletná remisia – KR	0-5% blastov v KD (M0 alebo M1 KD) žiadne blasty v PK minimálne 15-25% normálnej erytro- a granulopoézy PK: Tr : >100 000/μl Gra: >1500/μl Hg: >10g/dl
Aplázia	To isté ako KR, ale nedostatočná regenerácia hematopoézy v KD, nízke počty krviniek v PK
Parciálna remisia - PR	6-25% blastov v KD (M2) žiadne blasty v PK minimálne 15-25% normálnej erytro- a granulopoézy
Zlyhanie liečby	> 25% blastov v KD (M3) > 50% blastov v KD (M4) V PK blasty

- **Hodnotenie odpovede po ukončení indukcie u pacientov s mediastinálnym tumorom**

U pacientov s prítomným mediastinálnym tumorom sa kontrolné CT vyšetrenie robí po ICHT. Pri reziduálnom alebo perzistujúcom tumore mediastína >2 cm nasleduje kontrolné CT vyšetrenie aj po ukončení RT na oblasť mediastína. Ak aj po RT pretrváva reziduálny tumor mediastína >2 cm, odporúča sa na posúdenie viability tumoru PET vyšetrenie.

Litaratúra

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2006;354:166-78
2. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for adult patients with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005;90:1346-56
3. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D et al. Chemotherapy compared with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med* 1991;115:13-18
4. Thomas X, Boiron JM et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075-86
5. Kantarjian HM, O'Brien et al. Results of treatment with hyper CVAD, a dose intensive regimen in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*;19:547-561
6. Goekbuget N, Hoelzer D et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14:1307-1325
7. Pui CH, Robison LL, Look AR. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371:1030-1043
8. Yang L, Panetta JC et al. Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26: 1932-1939
9. Apostolidou E, Swords R, Alvarado Y et al. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: a new era. *Drugs.* 2007;67:2153-2171
10. Mancini M, Scappaticci D et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia: analysis of the GINEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105: 3434-3441
11. Raff T, Goekbuget N et al. Molecular relapse in standard risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007;109:910-915
12. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H et al. Neurologic complication associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with ALL. *Blood* 2007;109:3214-3218