

# **Akut lymfatisk leukemi (ALL)**

Nationella riktlinjer

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2016-03-07	Final version

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Svenska Vuxen-ALL-gruppen 2017-03-07.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på [www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)

Nationella riktlinjer Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Mars, 2017

# Innehållsförteckning

1.	Sammanfattning .....	8
2.	Inledning .....	9
2.1	Riktlinjernas giltighetsområde.....	9
2.2	Förändringar jämfört med tidigare version.....	9
2.3	Standardiserat vårdförlopp .....	9
2.4	Riktlinjernas förankring.....	9
2.5	Evidensgradering .....	10
3.	Riktlinjernas mål .....	11
4.	Bakgrund och orsaker .....	12
5.	Primär prevention .....	14
5.1	Livsstilsfaktorer .....	14
6.	Symtom och tidig utredning.....	15
6.1	Ärftlighet .....	15
6.2	Symtom och kliniska fynd .....	15
6.3	Ingång till standardiserat vårdförlopp .....	15
6.3.1	Misstanke.....	15
6.4	Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp .....	16
7.	Diagnostik.....	17
7.1	Utredning enligt standardiserat vårdförlopp .....	17
7.2	Utredning av ALL .....	17
7.2.1	Blodprover .....	17
7.2.2	Benmärgsundersökning .....	17
7.2.3	Likvorundersökning .....	18
7.2.4	Klinisk undersökning.....	18
7.2.5	Radiologi.....	18
7.2.6	Klinisk fysiologi .....	19
7.2.7	Tandläkarbedömning .....	19
7.2.8	Fertilitetsbevarande åtgärder.....	19
7.2.9	Samsjuklighet och funktionsstatus .....	19
7.2.10	Behandling enligt NOPHO-protokoll .....	19
7.2.11	Biobank .....	19
7.3	Diagnosbesked .....	19
8.	Kategorisering av tumören .....	21

8.1	Klassificering av tumören .....	21
8.1.1	Morfologi.....	21
8.1.2	Immunfenotyp.....	21
8.1.3	Genetik.....	21
8.1.4	CNS leukemi.....	22
8.2	Anvisningar vid benmärgsprovtagning .....	22
8.2.1	Benmärg .....	22
9.	Prognosfaktorer .....	24
9.1	Minimal residual disease (MRD) .....	24
9.1.1	Metoder för MRD-analyser.....	24
9.1.2	Målsättning med analys av MRD.....	25
9.2	Förekomst av Philadelphiakromosom .....	25
10.	Multidisciplinär konferens (MDK) .....	26
11.	Primär behandling .....	27
11.1	Val av behandling.....	27
11.2	Förbehandling.....	27
11.3	Tumörlyssyndrom .....	27
12.	Philadelphia-negativ B- och T-ALL .....	28
12.1	Behandling av patienter ≤ 45 år .....	28
12.1.1	Inledning .....	28
12.1.2	Villkor för behandling enligt NOPHO ALL 2008.....	28
12.1.3	Studier och etikgodkännande.....	29
12.1.4	Förbehandling.....	29
12.1.5	Avsaknad av svar på Ph-status och omgående behandlingsbehov .....	29
12.1.6	Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal "bulky disease" .....	29
12.2	Behandling av patienter med biologisk ålder 46–65 år .....	30
12.2.1	Inledning .....	30
12.2.2	Behandlingsöversikt .....	31
12.2.3	Studier och etikgodkännande.....	32
12.2.4	Utvärdering med MRD.....	32
12.2.5	Riskgruppering vid behandlingsstart .....	32
12.2.6	Riskgruppering efter behandlingsstart.....	32
12.2.7	Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal "bulky disease" .....	33

12.3	Behandling av patienter med biologisk ålder > 65 år och kurativ intention .....	33
12.3.1	Inledning .....	33
12.3.2	Behandlingsöversikt .....	34
12.3.3	Patientregistrering.....	34
12.3.4	Studier och etikgodkännande.....	34
12.3.5	Utvärdering med MRD.....	34
12.3.6	Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal "bulky disease" .....	34
12.4	Behandling av patienter med biologisk ålder >75 år eller yngre med icke kurativ intention .....	34
12.4.1	Inledning .....	34
12.4.2	Behandlingsöversikt .....	35
12.4.3	Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal "bulky disease" .....	35
13.	Philadelphia-positiv ALL.....	36
13.1	Inledning .....	37
13.2	Patienter med biologisk ålder < 60 år .....	37
13.2.1	Behandlingsprotokoll .....	37
13.2.2	Remissionsbedömning .....	38
13.2.3	MRD –monitorering .....	38
13.2.4	CNS-profylax .....	39
13.2.5	Tidpunkt för hSCT .....	39
13.3	Patienter med biologisk ålder 60–75 år .....	39
13.3.1	Behandlingsprotokoll .....	39
13.3.2	Remissionsbedömning .....	40
13.3.3	MRD-monitorering .....	40
13.3.4	CNS-profylax .....	40
13.4	Patienter med biologisk ålder > 75 år .....	40
13.4.1	Behandlingsprotokoll .....	41
14.	Burkitt leukemi .....	42
14.1	Inledning .....	42
14.2	Behandlingsprotokoll .....	43
14.3	MRD-monitorering .....	44
14.4	Strålbehandling .....	44
15.	Allogen stamcellstransplantation (Allo-hSCT) .....	45
15.1	Bakgrund .....	45

15.2	Betydelse av MRD inför allo-hSCT .....	46
15.2.1	Ph-negativ B-ALL eller T-ALL .....	46
15.2.2	Ph-positiv ALL.....	46
15.2.3	Monitorering av MRD efter allo-hSCT .....	47
15.3	Klinisk betydelse av MRD efter allo-hSCT .....	47
15.3.1	Ph-negativ B-ALL eller T-ALL .....	47
15.3.2	Ph – positiv ALL .....	47
15.4	Behandling med TKI efter allo-hSCT .....	48
16.	Autolog stamcellstransplantation .....	49
17.	Behandling av återfall .....	50
17.1	Philadelphia-negativ B- och T-ALL .....	50
17.1.1	Induktionsbehandling och hSCT i CR2 .....	50
17.1.2	Konsolideringsbehandling vid uppnådd CR efter recidiv .....	51
17.1.3	Nya läkemedel och nya användningsområden för registrerade läkemedel .....	51
17.2	Philadelphia-positiv ALL .....	51
17.2.1	Primär behandlingssvikt ABCDV/VABA + Imatinib .....	51
17.2.2	Primär behandlingssvikt SVALL/EWALL + Imatinib.....	52
17.2.3	Relapsbehandling .....	52
17.2.4	Behandlingssvikt vid ålder > 75 år.....	52
18.	Understödjande vård .....	53
18.1	Blodprodukter.....	53
18.2	Virusprofylax .....	53
18.3	Svampprofylax .....	53
18.4	Pneumocystis jiroveci pneumoni (PCP) – profylax.....	53
18.5	Antibiotikaprofylax .....	53
19.	Palliativ vård och insatser.....	54
20.	Omvårdnad och rehabilitering .....	55
20.1	Lagstöd.....	55
20.2	Kontaktsjuksköterska .....	55
20.3	Min vårdplan .....	55
20.4	Aktiva överlämningar.....	55
20.5	Fertilitetsbevarande åtgärder.....	55
21.	Egenvård .....	57
21.1	Nationella riktlinjer.....	57
21.2	Rökning .....	57

21.3	Komplementär och alternativ medicin .....	57
21.4	Alkohol .....	57
22.	Uppföljning .....	58
23.	Underlag för nivåstrukturerings .....	59
24.	Kvalitetsregister .....	60
25.	Kvalitetsindikatorer och målnivåer .....	61
26.	Referenser .....	62
27.	Arbetsgruppen .....	69
27.1	Arbetsgruppens sammansättning .....	69
27.2	Arbetsgruppens medlemmar .....	69
27.3	Jäv och andra bindningar .....	70
Bilaga 1 – Förbehandling .....		71
Bilaga 2 – Riktlinjer för dosreduktion av NOPHO ALL 2008 för .....		72
	"Induction" (NOPHO 2008, sid 56 respektive sid 81) .....	72
	"Standard risk, SR" (NOPHO 2008, sid 56–66) .....	73
	"Intermediate risk, IR" (NOPHO 2008, sid 67–79) .....	75
	"High risk, HR" (NOPHO 2008, sid 80–96) .....	77
Bilaga 3 – Riktlinjer för äldre (>65 år) Ph-neg ALL med kurativ behandlingsintention .....		79
Bilaga 4 – Riktlinjer för Philadelphiapositiv ALL, yngre .....		83
Bilaga 5 – Riktlinjer för Philadelphiapositiv ALL, SVALL/EWALL, äldre .....		85
Bilaga 6 – Riktlinjer vid behandlingssvikt/recidiv med remissionssyfte .....		89
Bilaga 7 – Burkitt leukemi – GMALL B-ALL NHL 2002 – yngre .....		90
Bilaga 8 – Burkitt leukemi – GMALL B-ALL NHL 2002 – yngre .....		92
Bilaga 9 – CNS-leukemi .....		94
Bilaga 10 – Behandling av testisengagemang .....		95
Bilaga 11 – Mediastinal "bulky disease" .....		96
BILAGA 12 – Behandling med högdos methotrexat (0,5–5g/m <sup>2</sup> /24h) .....		97

# 1. SAMMANFATTNING

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancersjukdom som utgår från lymfocyter i tidigt utvecklingsstadium (lymfoblaster) i benmärgen. I Sverige insjuknar cirka 50 vuxna personer per år i sjukdomen. Medianåldern är drygt 50 år, det vill säga cirka hälften av de vuxna som insjuknar är under 50 års ålder. Symptomen kan vara vaga med trötthet och infektionsbenägenhet till dramatiska och direkt livshotande. Obehandlad har sjukdomen vanligen ett snabbt förlopp.

Diagnosen ställs via benmärgsundersökning där immunfenotypning av de sjuka lymfoblasterna krävs för korrekt diagnostik och identifiering av sjukdomens undergrupper B-ALL, T-ALL och Burkitt leukemi.

3-års-överlevnaden för vuxna patienter med ALL är knappt 50 % men prognosen är starkt kopplad till ålder. Återfall i sjukdomen är svårbehandlade och frekvensen återfall ökar med stigande ålder.

Behandlingsprotokollen är komplicerade med användande av många olika läkemedel och med behandlingstid upp till två och ett halvt års tid. Till patienter med hög risk för återfall rekommenderas allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-hSCT) där så är möjligt med hänsyn tagen till ålder och samsjuklighet. Behandlingsrekommendationerna i riktlinjerna är rådgivande.



## 2. INLEDNING

### 2.1 Riktlinjernas giltighetsområde

Riktlinjerna är skrivna för alla patienter med ALL som är 18 år eller äldre. Riktlinjerna omfattar även yngre patienter, 16 – 18 år om dessa behandlas vid vuxenklirik. ALL innefattar B-ALL, T-ALL och Burkittleukemi. Behandlingsprotokollen kan även användas för lymfoblastlymfom, bifenotypisk leukemi och ambiguous leukemia enligt behandlande klinikers beslut. Observera att särskilt ställningstagande till riskgruppering i så fall måste göras.

### 2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

- I enlighet med internationell konsensus delas ALL nu upp i B-ALL (tidigare benämnt pre-B-ALL/BCP-ALL), T-ALL och Burkittleukemi.
- Förändrad behandling för patienter > 45 år med Philadelphia (Ph)-negativ B-ALL och T-ALL i form av dosreducerad NOPHO ALL 2008 (samarbetsprojekt mellan de Nordiska och Baltiska länderna).
- Förändrad behandling för äldre patienter (> 65 år) både gällande Ph-positiv och Ph-negativ ALL.
- Ny rekommendation gällande konditionering vid allo-hSCT (i samråd med Svensk-Norska BMT-gruppen, SNBMTG).
- Införande av 1 års behandling med imatinib efter allo-hSCT vid Ph-positiv ALL.

### 2.3 Standardiserat vårdförlopp

ALL ingår i standardiserat vårdförlopp för akut leukemi gällande från och med år 2017.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i riktlinjerna och det standardiserade vårdförloppet.

### 2.4 Riktlinjernas förankring

Som led i den nationella cancerstrategin har RCC i Samverkan utsett nationella arbetsgrupper med uppdrag att skriva Nationella Vårdprogram. För ALL har inte något sådant uppdrag givits.

Den nationella ALL-gruppen, med förankring i landets alla regioner, har ändå i sin uppdatering av Nationella riktlinjer valt att följa mallen för Nationella Vårdprogram, vilket också förankrats hos den nationella samordnaren för vårdprogram. Arbetet har bedrivits utan ekonomiskt stöd vare sig från RCC eller från andra. Arbetsgruppen har därför hållits begränsad och inte haft någon omvårdnadskompetens eller någon patientrepresentant knuten till gruppen. Några remissrundor har heller inte genomförts.

ALL är en ovanlig sjukdom och patienttalet är 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, Finland, Litauen, Estland samt EWALL (European Working Group on Adult ALL) och den tyska GMALL gruppen. Dessa kontakter och samarbeten har resulterat i differentierade behandlingsrekommendationer där hänsyn har tagits till patienternas ålder, förekomst av Philadelphia-kromosom samt förekomst av Burkitt leukemi.

## 2.5 Evidensgradering

Få randomiserade studier finns och flertalet internationella studier jämför sina resultat med historiska kontroller. Publicerade studier utgår från olika ”backbone” cytostatikaprotokoll vilket ytterligare försvårar graderingen. Evidensgraden blir därför huvudsakligen (++) och (+++) för behandling av ALL.

Evidensgraderingssystemet GRADE har använts För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela riktlinjerna.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:

[http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok\\_Kapitel10.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf)

### 3. RIKTLINJERNAS MÅL

- Att definiera utredning och standardbehandling för patienter med ALL
- Att säkra en nationellt likvärdig handläggning av patienterna
- Att följa upp behandlingens resultat och med utgångspunkt från kvalitetsregistrets data förändra och förbättra behandlingen
- Riktlinjerna riktar sig främst till vårdpersonal som handlägger patienter med ALL

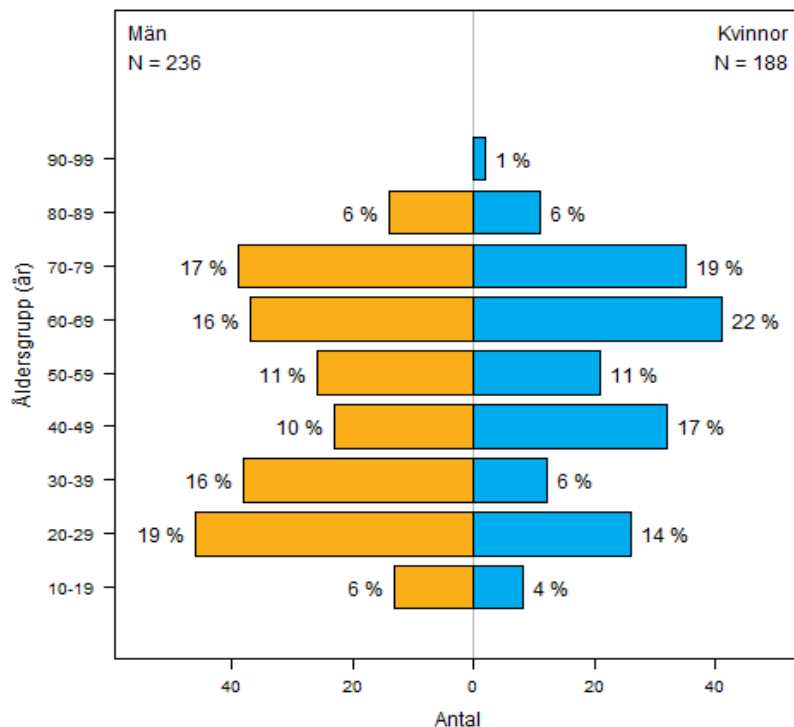
## 4. BAKGRUND OCH ORSAKER

Akut lymfatisk leukemi är en cancersjukdom som utgår från omogna celler, lymfoblaster i benmärgen och leder till en kraftig ökning av dessa celler. Sjukdomen är ovanlig, incidensen ligger stabilt och bland vuxna insjuknar cirka 50 personer per år i Sverige. Medianålder för vuxna vid insjuknandet är drygt 50 år. Beroende på vilken cellinje, B- eller T-lymfoblastlinje, och mognadsgrad indelas sjukdomen i B-ALL, T-ALL respektive Burkitt leukemi. B-ALL är vanligast och relativt jämt fördelad över åldrarna, T ses framför allt hos män mellan 20–40 års ålder, och Burkitt leukemi, den ovanligaste formen, ses framför allt hos de äldre (1).

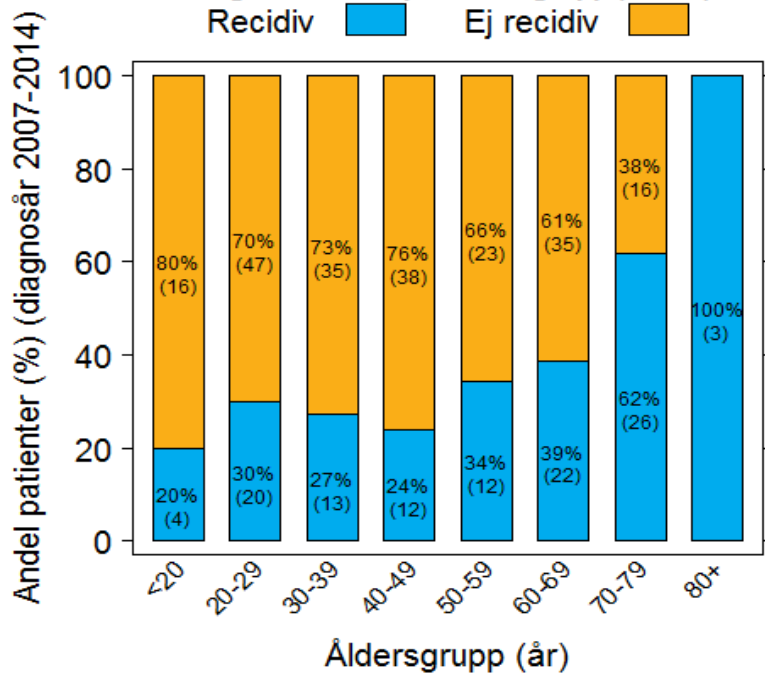
Orsaken till sjukdomen är inte känd för den absoluta merparten av fallen.

Överlevnaden är starkt åldersberoende och dödligheten beror huvudsakligen på återfall i sjukdomen.

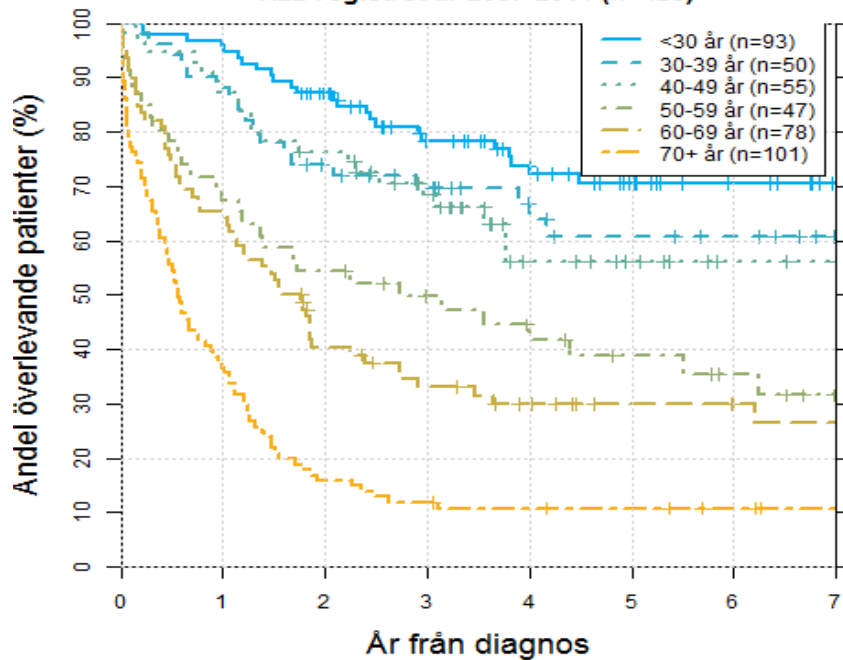
**Svenska ALL-registret (n=424): ålder och kön, diagnosår 2007-2014**



**Recidiv-status: Andel/antal patienter med kurativt syftande behandling och 1:a CR per åldersgrupp (n=322)**



**Överlevnad från diagnostidpunkt per åldersgrupp  
ALL-registret år 2007-2014 (n=423)**



## 5. PRIMÄR PREVENTION

### 5.1 Livsstilsfaktorer

Det finns inga kända samband mellan livsstilsfaktorer och insjuknande i akut lymfatisk leukemi.

## 6. SYMTOM OCH TIDIG UTREDNING

### 6.1 Ärftlighet

Ingen säkerställd direkt ärftlighet finns för sjukdomen. Nylig forskning har dock visat att vissa ärftliga genetiska förändringar kan öka känsligheten att utveckla ytterligare kromosomförändringar som i sin tur kan ge upphov till ALL (2).

### 6.2 Symtom och kliniska fynd

Tidsperioden med symptom är oftast kort, dagar till veckor men längre symptomduration kan förekomma.

De vanligaste symptomen är:

- Trötthet
- Sjukdomskänsla
- Nattsvettningar
- Låggradig feber
- Blåmärken/blödningstendens
- Värk och ömhet i skelettet
- Infektion/återkommande, långdragna infektioner

### 6.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

#### 6.3.1 Misstanke

Följande fynd utan rimlig förklaring ska föranleda misstanke (enskilt eller tillsammans):

- nytillkommen trötthet och allmän sjukdomskänsla
- blåmärken eller blödningstendens
- infektioner, med eller utan feber, återkommande eller under lång tid (mer än 2 veckor).

Misstanke ska föranleda snar kontroll av

- blodstatus och differentialräkning av vita blodkroppar
- fysikalisk status, särskilt lymfkörtel- och bukpalpation
- om patienten har blödningssymtom: koagulationsprover

## 6.4 Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- Omogna vita blodkroppar i perifert blod (till exempel blaster).
- Anemi i kombination med avvikande mängd vita blodkroppar eller trombocytopeni utan annan förklaring.
- Avvikande koagulationsprover i kombination med avvikande blodstatus.

Observera: Vid påverkat allmäntillstånd eller alarmerande provsvar ska hematologjour eller motsvarande kontaktas omedelbart för akut bedömning.



## 7. DIAGNOSTIK

### 7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Se standardiserat vårdförlopp för akut leukemi.

### 7.2 Utredning av ALL

Nedan beskrivs vad som ingår i utredningen för ALL. För patienter där behandling enligt NOPHO 2008 planeras hänvisas också till sektion 10 samt sektion 12 i protokollet NOPHO 2008!

#### 7.2.1 Blodprover

- SR, CRP, Hb, retikulocyter, LPK, differentialräkning, TPK, Na, K, kreatinin, Ca, albumin, bilirubin, ALP, ASAT, ALAT, LD, urat, P-glukos, proBNP, APTT, PK (INR), fibrinogen, blodgruppering.
- Vävnadstypning tas redan vid diagnos på patienter som kan bli aktuella för allo-hSCT.
- Serologi: HSV, CMV, hepatit A, B, C och HIV. EBV bör övervägas vid Burkittleukemi.
- TPMT genotyp (innefattande G460A and A719G polymorfismer) för adekvat dosering av purinanaloger. Analys sker på flera platser i landet bl.a. vid avdelningen för klinisk farmakologi i Linköping samt i Göteborg.
- AMH (Anti-Mülleriskt hormon) kan övervägas för bedömning av ovariefunktion hos yngre kvinnor.

#### 7.2.2 Benmärgsundersökning

- Mikroskopi (morfologisk undersökning)
- Immunfenotypning inklusive bestämning av MRD-profil (se avsnitt 9.1). Observera att prov för MRD-profil måste sändas till godkänt laboratorium vid diagnos för patienter i NOPHO 2008.
- DNA-index
- Genetiska analyser innefattar karyotypering, FISH och molekyलगenetiska analyser. Metodval kan beslutas lokalt.

Nedan beskrivs de cytogenetiska avvikelser som är väsentliga att detektera.

- Samtliga B-ALL patienter (oavsett ålder och behandlingsintention) bör undersökas gällande förekomst BCR-ABL
- Patienter < 45 år med Ph-negativ ALL (B och T) utreds enligt NOPHO 2008. På remissen bör det framgå att analys enligt NOPHO 2008 protokoll önskas. Utredning innefattar karyotypering, dic(9;20), t(1;19), ic21amp (=AML1 (RUNX1),

11q23- (=MLL), t(12;21) (p13;q22) (= TEL/AML1 = ETV6/RUNX1), t(9;22) (BCR/ABL1).

- För patienter > 45 år med Ph-negativ ALL (B och T) bör samma utredning göras som för de yngre när remissionssyftande behandling planeras. Absolut minimikrav är karyotypering, 11q23- (=MLL) och t(9;22) (BCR-ABL1)
- Vid misstanke Burkitt leukemi ska utredningen innefatta MYC (8q24).

Inom en snar framtid kommer bestämning av IKAROS och troligen även BCR-ABL1-like ALL att ingå i diagnostiken. Analys av dessa kan starkt övervägas om metodik finns tillgänglig där patientens prover analyseras.

### 7.2.3 Likvorundersökning

- cellräkning
- cytologi eventuellt med flödescytometrisk analys

Trombocytnivå > 50 x 10<sup>9</sup>/L rekommenderas inför undersökningen. Vid trombocytopeni ges inför undersökningen 1–2 trombocytkoncentrat. Om annan koagulationsstörning föreligger överväg att uppskjuta undersökningen tills tillståndet stabiliserats/korrigerats.

I samband med provtagning ska intrathekal (i.t.) cytostatika ges, vanligen metotrexat. För tidpunkter utöver den diagnostiska lumbalpunktionen se respektive behandlingsprotokoll.

Blaster i perifert blod är inte en kontraindikation för diagnostisk lumbalpunktion men i.t. cytostatika måste alltid ges. Ökad risk för recidiv har rapporterats när punktion utförts vid högt blastantal i blod och om undersökningen varit traumatisk (3) men sannolikt förhindras detta då i.t. cytostatika samtidigt ges.

### 7.2.4 Klinisk undersökning

Klinisk undersökning bör innefatta palpation av lymfkörtlar, lever, mjälte och testiklar. Vid kliniskt misstänkt testikelengagemang bör ultraljud av testiklarna utföras.

### 7.2.5 Radiologi

- Lungröntgen.
- CT thorax bör utföras vid T-ALL, i övrigt individuell bedömning av behov av CT thorax/buk. Undvik intravenös kontrast vid risk för njurpåverkan eller tumörlyssyndrom.
- MRT hjärna bör utföras vid neurologiska symptom för utredning av tumörförändringar inom centrala nervsystemet.
- Ultraljud testiklar bör utföras vid misstanke om testikelengagemang.

### **7.2.6 Klinisk fysiologi**

- EKG
- HjärtEKO kan övervägas framför allt vid samsjuklighet och hos äldre och/eller vid förhöjt proBNP.

### **7.2.7 Tandläkarbedömning**

Tandläkarbedömning bör utföras så tidigt som möjligt. Planering av eventuella ingrepp får ske efter samråd mellan tandläkare och hematolog.

### **7.2.8 Fertilitetsbevarande åtgärder**

Ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder ska ske innan/vid behandlingsstart. Var god se avsnitt 20.5.

### **7.2.9 Samsjuklighet och funktionsstatus**

Vid diagnos bör samsjuklighet och funktionsstatus enligt ECOG/WHO värderas och dokumenteras i journalen samt i ALL-registret.

### **7.2.10 Behandling enligt NOPHO-protokoll**

- Skriftligt avtal med NOPHO ska finnas vid behandlande klinik.
- Samtycke ska inhämtas för utvärdering av behandling. Patientinformation (< 45 år resp. 46–65 år).
- Vissa regioner deltar i tilläggsstudier innefattande bl.a. farmakogenetik, för deltagande finns speciell forskningspersoninformation.

### **7.2.11 Biobank**

Prover till nationell biobank för ALL bör sändas vid diagnos, förutsatt att patienten samtycker till detta. Förutom den nationella biobanken kan regionala biobankar finnas.

## **7.3 Diagnosbesked**

Beslut om utredning och behandling ska ske i samråd med patienten, och även med de närstående om patienten så önskar. Professionell tolk ska erbjudas patienter med otillräckliga kunskaper i svenska.

Patienten ska informeras i enlighet med patientlagen, vilket bl.a. innebär att ge information om vilka behandlingsstrategier som kan vara aktuella och vilken strategi man rekommenderar, inklusive behandlingens syfte och biverkningar.

Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att mottagaren har förstått innehållet i och betydelsen av den lämnade informationen.

Besked om bekräftad diagnos ska ges i samband med läkarbesök, om möjligt med närstående och kontaktsjuksköterska närvarande. Patienten bör också få skriftlig information om diagnos och planerad behandling, liksom

kontaktuppgifter. Patienten kan med fördel få information om lokal patientförening och om webbaserad information såsom 1177.se samt patientföreningens hemsida [www.blodcancerforbundet.se](http://www.blodcancerforbundet.se).

## 8. KATEGORISERING AV TUMÖREN

### 8.1 Klassificering av tumören

Klassificering av ALL görs enligt WHO-klassifikationen (4) och är beroende av immunfenotyp och genetiska förändringar.

Vid sjukdomen föreligger en klonal expansion av lymfoblaster i benmärgen. Extramedullärt engagemang ses med lokalisation till lymfkörtlar, lever, mjälte, centrala nervsystemet, hud och hos män testiklar. Lymfoblasterna skiljer sig inte från de vid lymfoblastlymfom där förutom lymfkörtlar även mjukdelar och skelett ofta engageras. Understiger blastandelen i benmärg 20 % bör tillståndet klassificeras som lymfoblastlymfom respektive Burkitt lymfom.

#### 8.1.1 Morfologi

Morfologiskt kan B-ALL och T-ALL inte med säkerhet särskiljas.

Burkitt leukemi tumörcellerna är medelstora, har basofil cytoplasma och innehåller ofta rikligt med vakuoler.

#### 8.1.2 Immunfenotyp

##### **B-ALL**

Blasterna är positiva för CD19, cytoplasmiskt CD79a och cytoplasmiskt CD22 och TdT i de flesta fall men negativa för sIg. De tidigaste stadierna är negativa för CD10 och cytoplasmiskt IgM (cIgM). Mellanstadier uttrycker CD10 men är fortsatt negativa för cIgM och de mest mogna är positiva för cIgM. Uttryck av CD34 och CD45 kan variera.

##### **T-ALL**

Blasterna är positiva för cytoplasmiskt CD3 och vanligen för TdT och CD7. T-ALL med kortikal thymocytlik fenotyp är CD1a+.

##### **Burkitt leukemi**

Tumörcellerna uttrycker CD19, CD20, CD22, CD20, BCL6, CD38, CD77 och CD43. Uttryck av TdT saknas.

#### 8.1.3 Genetik

B-ALL indelas i 7 separata entiteter (4) grundat på genetiska avvikelser associerade med klinik, immunfenotyp och/eller prognostisk innebörd. B-ALL som saknar någon av dessa genetiska avvikelser klassas vid ICD diagnosättning som B-ALL UNS.

- B-ALL UNS
- B-ALL med t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
- B-ALL med t(v;11q23); *MLL* rearrangemang (*KMT2A*)
- B-ALL med t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
- B-ALL med hyperdiploidi
- B-ALL med hypodiploidi
- B-ALL med t(5;14)(q31;q32) *IL3-IGH*
- B-ALL med t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

## **T-ALL**

Avvikande karyotyp ses i 50–70 % vid T-ALL (4). De vanligaste förändringarna engagerar 14q11.2, 7q35 och 7p14–15.

Några riskstratifierande avvikelser för T-ALL föreligger för närvarande inte.

## **Burkitt**

t(8;14)(q24;q32) [IGH/MYC] är karakteristisk för Burkitt leukemi och ses i 85 % av fallen med 8q24/MYC-rearrangemang – de övriga utgörs av t(2;8)(p11;q24) eller t(8;22)(q24;q11). I Burkitt leukemi är t(8;14) den enda avvikelserna i cirka 40 % av fallen (4). Ingen av förändringarna är patognomon för Burkitt leukemi.

Vanliga sekundäravvikelse inkluderar dup(1q), +7, +12 och olika 13q-rearrangemang som leder till 13q-förlust. Vissa av dessa avvikelser har angivits ha en negativ prognostisk betydelse men de är inte riskgrupperande i klinisk rutin.

För en sammanställning av genetiska förändringar vid ALL hänvisas till svensk förening för medicinsk genetik ([www.sfmng.se](http://www.sfmng.se)).

### **8.1.4 CNS leukemi**

För att en korrekt diagnostik av CNS leukemi ska kunna göras bör stickblödning vid lumbalpunktionen undvikas. CNS 2 definieras som  $>0$ – $<5$  leukemiska blaster per  $\mu\text{l}$  ( $= \times 10^6/\text{L}$ ), utan andra tecken till CNS-leukemi. CNS 3 definieras som  $\geq 5$  leukemiska blaster per  $\mu\text{l}$  ( $= \times 10^6/\text{L}$ ), eller kranialnervspares, eller MRT fynd talande för leukemiskt infiltrat/expansivitet i hjärna/öga. Ovanstående definition används i protokollet NOPHO 2008 och där skiljer sig behandlingen mellan CNS2 och CNS3 (där patienter med stickblödning handläggs som CNS2). För övriga patienter, det vill säga, som ej behandlas enligt NOPHO 2008 i någon version, behandlas både CNS2 och CNS 3 som CNS leukemi.

Flödescytometri kan vara en hjälp i diagnostik, men enbart fynd av leukemiska blaster i flödescytometri utan samtidig förekomst av blaster i liquorcytologin kvalificerar ej för diagnosen CNS leukemi.

## **8.2 Anvisningar vid benmärgsprovtagning**

### **8.2.1 Benmärg**

Material till benmärgsutstryk/morfologi ska prioriteras. Undantag är MRD-analys vid behandlingsutvärdering, då den första portionen av aspiratet bör användas för att undvika blodtillblandning.

Vid provtagning för immunologisk diagnostik med flödescytometri sprutas 2 – 3 ml benmärgsaspirat i heparinrör eller EDTA-rör. Innan benmärgsaspiratet nedsprutas i rören tillsätts cirka 2 ml fysiologisk koksaltlösning eller odlingsmedium t ex RPMI ([www.svfp.se](http://www.svfp.se)).

Lokala överenskommelser kan finnas om hur prov lämpligen ska tas men de måste analyseras inom 24 timmar.

Om benmärg inte kan aspireras ("dry tap") kan en benmärgsbiopsi på 2 cm läggas i odlingsmedium till exempel RPMI i ett sterilt rör. Kvaliteten på sådana undersökningar blir dock sämre på grund av större mängd celldebris och döda celler ([www.svfp.se](http://www.svfp.se)).

Om blaster påvisas i perifert blod och LPK  $> 4 \times 10^9/L$  kan perifert blod vara tillräckligt för analys.

Prov vid diagnos och för uppföljande MRD-analyser för patienter som behandlas enligt NOPHO ALL 2008-protokollet ( $\leq 45$  år) måste sändas till ett av NOPHO godkänt laboratorium. För att adekvat riskklassificering ska ske bör detta även gälla patienter mellan 46–65 som behandlas enligt dosreducerat NOPHO protokoll.

## 9. PROGNOFAKTORER

Ett flertal prognosfaktorer finns och används för Philadelphia-negativ B- och T-ALL. Riskklassificering beror av sammanvägd bedömning av dessa. En detaljerad beskrivning återfinns i protokollet NOPHO ALL 2008. Nedan beskrivs de viktigaste riskfaktorerna som, vad gäller Philadelphia-kromosomen, också har betydelse för val av behandlingsprotokoll.

### 9.1 Minimal residual disease (MRD)

MRD kan bestämmas med både molekylärbiologiska och flödescytometriska metoder som sinsemellan har god konkordans (5-9). 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 (10-14) men flera samstämmiga publicerade studier bekräftar MRD som en oberoende riskfaktor vid vuxen ALL (15-20). Evidensgrad ++++.

#### 9.1.1 Metoder för MRD-analyser

##### **Rekommenderade metoder för att följa MRD**

- Ph-negativ B-ALL: flödescytometrisk metod\*
- T-ALL: RQ-PCR\*\*
- Ph-positiv ALL: RT-PCR *BCR-ABL1*

\*För patienter med MLL rearrangemang kan val göras att följa med RT-PCR för MLL (gäller dock inte NOPHO ALL 2008 där flödescytometri alltid är förstahandsmetod för B-ALL och RQ-PCR för T-ALL).

\*\*För de patienter där inte RQ-PCR markörer kan följas p.g.a. att klonspecifika gener för antigenreceptorer inte kunnat identifieras (cirka 10 % av T-ALL) kan istället patienten följas med flödescytometrisk metod. Möjligen fås en lägre känslighet i analysen för dessa patienter och byte mellan metoderna för T-ALL bör endast ske då RQ-PCR misslyckats

För tidpunkt för provtagning och tolkning av MRD-resultat hänvisas till varje behandlingsavsnitt.



### 9.1.2 Målsättning med analys av MRD

#### **Rekommendation**

##### **Ph-negativ B- och T-ALL med kurativ behandlingsintention**

- Används för att styra behandlingsintensiteten
- Avgörande roll för att avgöra vilka patienter som skall rekommenderas behandling med allo-hSCT

##### **Ph-positiv ALL**

- Används för att styra behandlingen med bl.a. tyrosinkinashämmare.

##### **Vid remissionsvärderingar**

- Avgörande vid svårbedömd morfologi till exempel vid regeneration med viss blastökning.
- Vägledande inför och vid uppföljning efter allo-hSCT där kvaliteten av patientens remission kan vara avgörande för beslut om fortsatt behandling.

## 9.2 Förekomst av Philadelphiakromosom

Samtliga patienter med Ph-positiv ALL anses ha högrisk ALL. Var god se speciellt behandlingsavsnitt för vidare information.

## 10. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS (MDK)

Akut diagnostik görs i samråd mellan ansvarig hematolog, hematopatolog och eventuellt en klinisk genetiker. MDK genomförs först efter start av behandling.

MDK sammanfattar final diagnostik, riskstratifiering och resultat av primär behandling, och baserat på detta ges en rekommendation om fortsatt behandling. Följande personalkategorier bör medverka:

- eventuellt kontaktsjuksköterska
- primärt ansvarig hematolog
- hematopatolog
- ansvarig för genetikutredning

Alla beslut om behandling fattas av den ansvariga hematologen i samråd med patienten, och tillsammans med de närstående om patienten önskar det

# 11. PRIMÄR BEHANDLING

## 11.1 Val av behandling

ALL-behandling består av kombinationer av multipla läkemedel som ges enligt komplicerade protokoll och under lång tid. För flera av läkemedlen som ingår i behandlingarna vet man att dessa tolereras sämre och ger en klart ökad risk för biverkningar vid stigande ålder och samtida andra sjukdomar. Behandlingarna är därför uppdelade efter ålder men gränserna är inte absoluta och hänsyn måste tas till biologisk ålder och förekomst av annan sjuklighet i valet av behandling.

## 11.2 Förbehandling

Vid förbehandling ges kortison ensamt eller i kombination med cyklofosamid. Behandlingen ges för att stabilisera sjukdom som är högproliferativ och där hög risk för tumörlys föreligger. Till patienter med stabil sjukdom och framför allt äldre kan man avstå från förbehandling och därmed minska expositionen för höga doser steroider. Begränsning av förbehandling finns vid behandling enligt NOPHO ALL 2008-protokoll. Förbehandlingsschema återfinns på sidan 71.

Patienten bör vara väl hydrerad och ha erhållit allopurinol inför start av behandling inklusive förbehandling. Ge vätsketillförsel, 2–3L/m<sup>2</sup> under behandling med cytostatika och även om behandlingen inleds med enbart steroider.

## 11.3 Tumörlyssyndrom

- Hög risk
  - högproliferativ leukemi
  - högt LPK, LD, hyperurikemi, hyperfosfatemi, njurpåverkan.
- Mycket hög risk
  - Burkitt leukemi

För patienter med något av ovanstående kriterier bör man tillse en mycket god hydrering och diures samt mycket starkt överväga att ersätta allopurinol med rasburikas under den inledande behandlingen. Se även internationella rekommendationer (21, 22).

## 12. PHILADELPHIA-NEGATIV B- OCH T-ALL

### Rekommendation

- ≤ 45 år – NOPHO ALL 2008
- 46–65 år – Dosreducerad NOPHO, två nivåer beroende på biologisk ålder. MRD-styrd eskalering till blockterapi
- > 65 år med kurativ intention – Dosreducerad NOPHO utan eskalering till blockterapi
- > 75 år eller icke kurativ intention – Steroidbaserad behandling med tillägg av vincristin och/eller cyklofosamid

### 12.1 Behandling av patienter ≤ 45 år

#### 12.1.1 Inledning

Prognosen för ALL-patienter i de övre tonåren förbättras om behandlingen sker enligt barnprotokoll istället för vuxenprotokoll (23-27). Patienter mellan 18–60 år som följt ett barninspirerat protokoll hade en förbättrad överlevnad jämfört med historisk kontroll (28). Toxiciteten var acceptabel upp till 45 års ålder men steg sedan. I Sverige behandlades ett 20-tal patienter enligt NOPHO 1992 med goda resultat (opublicerade data). Sedan 2009 rekommenderas därför unga vuxna att behandlas enligt det pediatrika protokollet NOPHO 2008. Fler patienter i ålder 18–45 år stratifieras till högre riskgrupper, fr.a. jämfört med barn upp till 10 år. De vuxna patienterna har i huvudsak tolererat behandlingsprotokollet lika väl som barn undantaget något högre frekvens av trombosor och osteonekrosor (29, 30). För 221 patienter i Norden/Baltikum 18–45 år som behandlas enligt protokollet sågs 1.4 % primärt refraktär sjukdom och 6 % dog i CR1. Event-free survival vid 5 år var 73 %. Standard- och högriskpatienterna hade likvärdig prognos som barn i motsvarande riskgrupp medan det gick något sämre för intermediäriskgruppen (31).

#### 12.1.2 Villkor för behandling enligt NOPHO ALL 2008

Behandling sker enligt NOPHO ALL 2008 protokollet som finns tillgängligt på [www.nopho.org](http://www.nopho.org) samt på regionklinikerna. Medlemskap i NOPHO krävs för tillgång till hemsida och protokoll.

Förutsättningar för behandling enligt NOPHO ALL 2008 protokoll som rekommendation i nationella riktlinjer

Nedanstående villkor ska vara uppfyllda

- Klinik som deltar i behandlingsprotokollet ska skriftligen ha konfirmerat detta med NOPHO
- Förbindelsen med NOPHO innebär åtagande av ansvar för behandling och uppföljning samt rapportering i NOPHO:s databas
- Ph-negativ B-ALL eller T-ALL ska föreligga

- Förekomst av Philadelphiakromosom och Burkitt-leukemi ska ha uteslutits.

Dessutom bör

- patienterna ha en biologisk ålder  $\leq 45$  år
- samsjuklighet till exempel svår hjärt- eller lungsjukdom eller diabetes mellitus med organskada ska inte föreligga.
- minst en person vid behandlande klinik ska vara medlem i NOPHO för att säkerställa tillgång till säkerhetsinformation och protokolluppdateringar då dessa ligger lösenordskyddade på NOPHO:s hemsida ([www.nopho.org](http://www.nopho.org)).

För enheter som behandlar ett fåtal ALL-patienter rekommenderas att utredning och behandling initieras på regionklinik. Därefter finns goda möjligheter att praktiskt sköta delar av behandlingen på hemorten i samråd med regionklinik.

### 12.1.3 Studier och etikgodkännande

Godkännande från etikkommitté finns för uppföljning och utvärdering av toxicitet och komplikationer, behandlingsresultat jämfört med tidigare riktlinjer samt om MRD-styrd behandling påverkar frekvensen av stamcellstransplantation.

Patientinformation finns hos deltagande kliniker och patienten tillfrågas om deltagande vid behandlingsstart. Vissa regioner deltar i tilläggsstudier innefattande bl.a. farmakogenetik, för deltagande finns speciell forskningspersoninformation.

### 12.1.4 Förbehandling

Förbehandling kan ges men inte med annat än steroider och högst i 7 dagar. Längre behandling och tillägg av cytostatika förhindrar att patient kan stratifieras till standardrisk. Patienter med B-ALL eller T-ALL och LPK  $> 100 \times 10^9/L$  vid diagnos kan inte bli standardrisk och förbehandling med steroider kan ges till dem, ofta är det dock inte nödvändigt och start av behandlingsprotokoll direkt kan rekommenderas för flertalet.

### 12.1.5 Avsaknad av svar på Ph-status och omgående behandlingsbehov

Om behandling inte kan vänta och svar avseende Ph-status saknas kan enbart steroider ges eller induktion enligt NOPHO påbörjas. Om patienten visar sig ha en Ph-positiv ALL övergår man direkt till riktlinjerna för Ph-positiv ALL och i ABCDV-kuren reduceras doserna av vinkristin och daunorubicin motsvarande de doser som redan har givits.

### 12.1.6 Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal "bulky disease"

Se information i protokollet NOPHO ALL 2008

## 12.2 Behandling av patienter med biologisk ålder 46–65 år

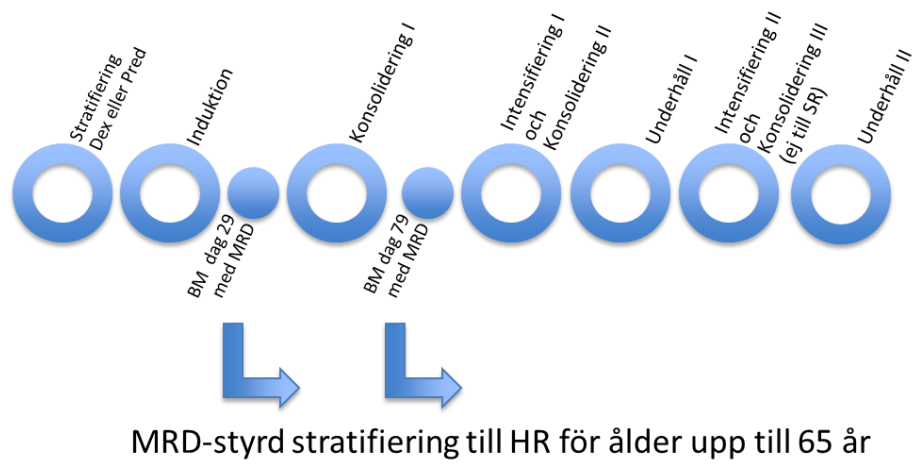
### 12.2.1 Inledning

Då mycket goda behandlingsresultat uppnåtts för patienter upp till 45 år med protokollet NOPHO ALL 2008 (31) och då ringa förbättring under de gångna åren skett för patienter över 55 år (framför allt för män) införs nu ett dosreducerat NOPHO ALL 2008-protokoll gemensamt för Norden och de Baltiska länderna. Protokollet är modifierat med dosreduktioner för att minska toxicitet och tillägg av rituximab vid CD20 positivitet hos > 20 % av lymfoblasterna. GRAALL gruppen har visat cirka 10 % förbättrade resultat med tillägg av rituximab (32), överensstämmande med tidigare retrospektiva jämförelser (++).

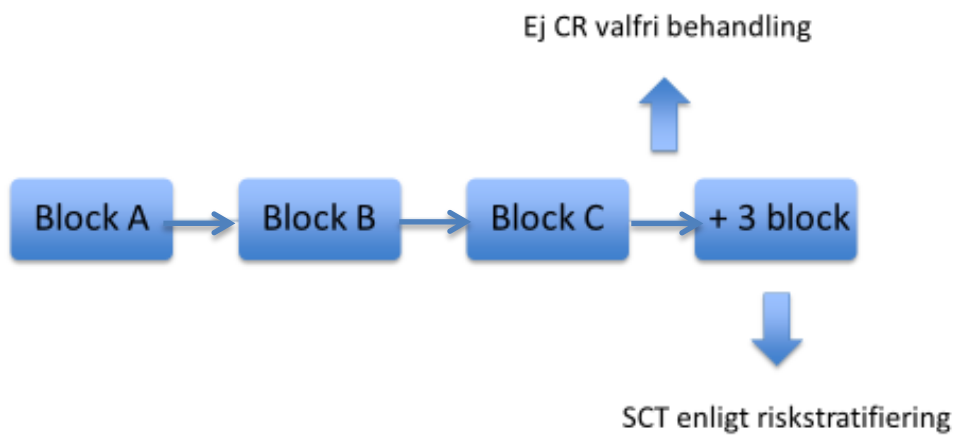
Fyra behandlingsarmar finns: standard risk (SR), intermediärrisk (IR), högrisk (HR) och högrisk med allo-hSCT (HR-hSCT). Val av behandlingsprotokoll är oförändrat jämfört med NOPHO 2008 upp till 45 år och är beroende av fenotyp, leukocyttal vid diagnos, cytogenetiska avvikelser och MRD. Behandlingsprotokoll återfinns i bilaga 2, sidan 72.

För specifik information gällande bl.a. läkemedel, toxicitet mm. hänvisas till NOPHO ALL 2008.

## 12.2.2 Behandlingsöversikt



Blockbehandling vid högrisk



### 12.2.3 Studier och etikgodkännande

Ansökan till etikkommitté ska skrivas för uppföljning av riktlinjerna för att bl.a. kunna utvärdera toxicitet, komplikationer och behandlingsutfall. Patientinformation kommer, etikansökan insänd.

### 12.2.4 Utvärdering med MRD

Utvärdering med MRD sker dag 29 och 79. Utfallet av MRD är avgörande för riskgruppering och val av behandlingsprotokoll. Provtagning bör också göras dag 15, även om det endast är riskklassificerande för patienter som erhåller högrisk induktion.

### 12.2.5 Riskgruppering vid behandlingsstart

Rekommendation
B-ALL med LPK < 100 x 10 <sup>9</sup> /L = <b>icke högrisk induktion</b> (Prednisolon)
T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10 <sup>9</sup> /L = <b>högrisk (HR) induktion</b> (Dexametason)

### 12.2.6 Riskgruppering efter behandlingsstart

Val av behandlingsprotokoll sker efter värdering av nedanstående parametrar (ett kriterium är tillräckligt för eskalerad risk)

#### B-ALL med LPK < 100 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlings- protokoll	SR	IR	HR	HR-SCT
MRD d 29	< 0.1%	0.1–4.99 %		> 5 %
CNS sjukdom	Nej	Ja		
Dic (9;20)	Nej	Ja (alt. ej utfört)		
t(1;19)	Nej	Ja (alt. ej utfört)		
Ic21 amp	Nej	Ja (alt. ej utfört)		
MLL	Nej	Ej utfört	Ja*	(Ja)*
Hypodiploidi	Nej	Ej utfört	Ja*	(Ja)*
Förfas given**	Nej	Ja		
MRD d 79	< 0.1 %	< 0.1 %		≥ 0.1 %



## T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlings- protokoll	IR	HR	HR-SCT
MRD d 15		≥25%***	≥25%***
MRD d 29***	< 0.1 %	0.1–4.99 %	≥ 5 %
MLL	Nej (alt. ej utfört)	Ja*	(Ja)*
Hypodiploidi	Nej (alt. ej utfört)	Ja	(Ja)*
MRD d 79	< 0.1 %	< 0.1 %	≥ 0.1 %

\*vid MLL och hypodiploidi kan val göras mellan HR och HR-SCT om låg MRD.

\*\*steroider < 7 dagar är tillåtet

\*\*\* för T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10<sup>9</sup>/L vid diagnos med MRD d 15 ≥ 25 % avbryts induktionsbehandling och block A startas, MRD post block A ≥ 5 % innebär då allo-hSCT indikation.

### 12.2.7 Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal "bulky disease"

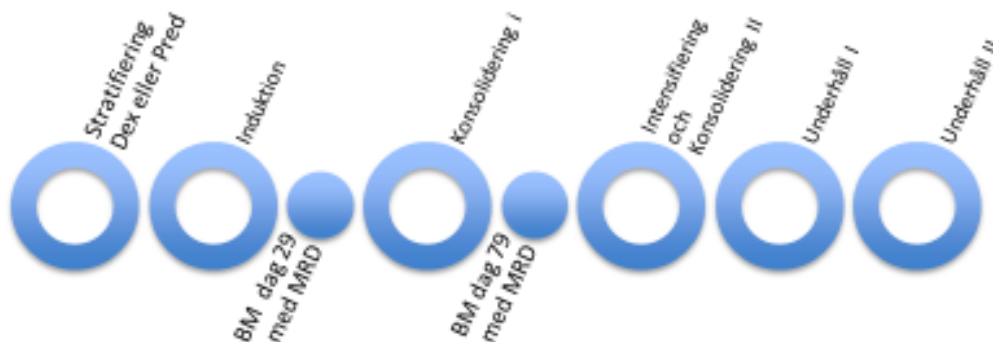
se information i protokollet NOPHO ALL 2008.

## 12.3 Behandling av patienter med biologisk ålder > 65 år och kurativ intention

### 12.3.1 Inledning

Bakgrunden till en ny behandlingsrekommendation är våra data (33) som visar att övergång från tidigare intensiv cytostatikaterapi (ABCDV/VABA) till ett åldersanpassat protokoll (EWALL-backbone) inte gav någon överlevnadsvinst och att frekvensen av död de första 60 dagarna var fortsatt hög. En fraktion av patienter med ALL i denna åldersgrupp uppnådde lång responsduration. Målsättningen är att fortsatt kunna ge en kurativt syftande behandling men samtidig minska frekvensen av tidig behandlingsrelaterad död.

### 12.3.2 Behandlingsöversikt



Förekomst av högriskkriterier eller kvarstående sjukdom föranleder inte nödvändigtvis eskalering av behandling och eventuell stamcellstransplantation får värderas individuellt.

Behandlingsprotokoll återfinns i bilaga 3, sidan 79.

### 12.3.3 Patientregistrering

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

### 12.3.4 Studier och etikgodkännande

Inga kliniska behandlingsstudier pågår, utvärdering kommer att ske via INCA.

### 12.3.5 Utvärdering med MRD

Utvärdering med MRD rekommenderas dag 29 och 79. Vid hög MRD nivå kan övergång till palliativ behandling övervägas.

### 12.3.6 Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal ”bulky disease”

Se bilagorna 9, 10 och 11, sidorna 94–96.

## 12.4 Behandling av patienter med biologisk ålder >75 år eller yngre med icke kurativ intention

### 12.4.1 Inledning

För patienter i de äldsta åldersgrupperna bör man värdera risk mot nytta med måttligt intensiv kemoterapi då egna data har visat att behandlingsresultaten är likvärdiga mellan mer intensiv remissionsinducerande och pallierande behandling (33). Till dessa patienter får behandlingen individualiseras och endast begränsade råd kan ges.

### 12.4.2 Behandlingsöversikt

Tänkbara behandlingsalternativ är:

- CHOP, dosreducerad till cirka 75 %
- VAD
- vinkristin + metylprednisolon (total dos vinkristin 1 mg iv + metylprednisolon 40 mg/m<sup>2</sup> iv en gång/vecka i 6 veckor (34)).

Ett fåtal patienter kan förväntas uppnå komplett remission med sådan behandling, och försiktig konsolidering och/eller underhållsbehandling kan då ges. I övriga fall förordas palliativ behandling såsom enbart steroider.

### 12.4.3 Behandling av CNS-leukemi, testisengagemang och mediastinal "bulky disease"

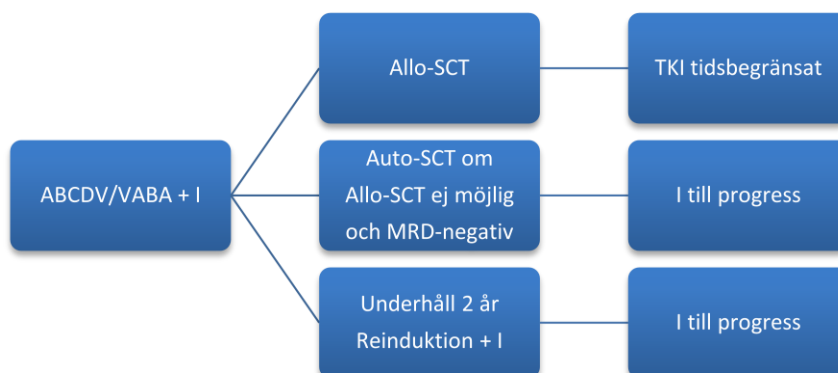
Se bilagorna 9, 10 och 11, sidorna 94–96.

## 13. PHILADELPHIA-POSITIV ALL

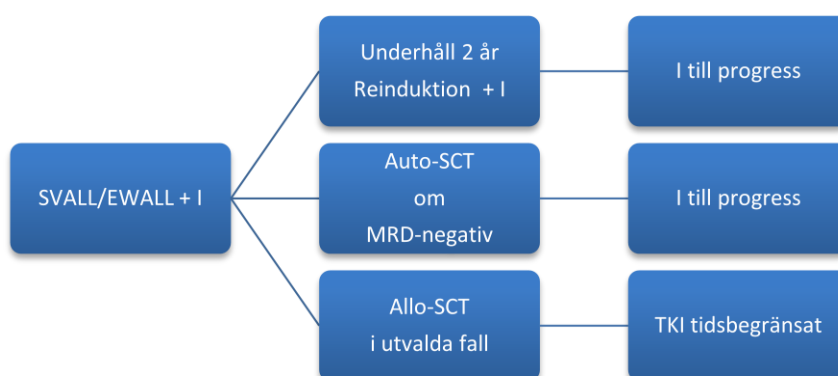
### Rekommendation

Behandlingsplan för Ph-positiv ALL med hänsyn tagen till biologisk ålder och samsjuklighet

#### Patient < 60 år och utan samsjuklighet



#### Patient < 60 år med viss samsjuklighet eller 60-75 års ålder



#### Patient > 75 år

Imatinib 600 mg x 1 och om tolererbart i kombination med prednisolon och vincristin enligt SVALL/EWALL

## 13.1 Inledning

Förekomst av Philadelphiakromosomen, d.v.s. BCR-ABL1 fusionen (t(9;22) (q34;q11)) ökar med stigande ålder och återfinns huvudsakligen hos patienter med B-ALL. Ph-positiv ALL är ovanlig hos barn men förekommer hos vuxna i cirka 25–50 % (35). I en nylig, nationell, svensk studie var frekvensen 35 % vid B- och T-ALL gällande patienter mellan 55–85 år (33).

Innan tillgång till tyrosinkinasiinhibitorer (TKI) var prognosen dålig med långtidsöverlevnad från 0–10 % vid cytostatikabehandling utan efterföljande stamcellstransplantation (36).

Prognosen vid Ph-positiv ALL kan förbättras med tillägg av imatinib till kemoterapi (37, 38). Ännu finns inga randomiserade studier som visar att andra eller tredje generationens TKI ger en bättre prognos i primärterapi.

Hög remissionsfrekvens kan nås med steroider och TKI och GRAALL-gruppen har visat att mindre intensiv cytostatika tillsammans med TKI som induktionsbehandling gav minskad frekvens av tidig död och signifikant högre CR frekvens (39). Detta är bakgrunden till att vi nu gjort en begränsad dosreduktion av cytostatika för patienter < 60 år som fortsatt rekommenderas induktionsbehandling med ABCDV/VABA.

Samtliga patienter med Ph-positiv ALL anses ha högrisk ALL. Nyliga studier har visat att prognosen är sämre för patienter med samtidiga andra kromosomavvikelse (framför allt i avsaknad av monosomi 7, denna samtidiga avvikelse har något bättre prognos än andra kombinationer) (40) och att i pediatrik population har patienter med samtidig IKZF-1 deletion en sämre prognos (41). Högt LPK-tal vid diagnos och lång tid till allo-hSCT har också förknippats med sämre prognos (42). I nuläget används inte dessa faktorer kliniskt då bekräftande studier behövs.

## 13.2 Patienter med biologisk ålder < 60 år

### Rekommendation

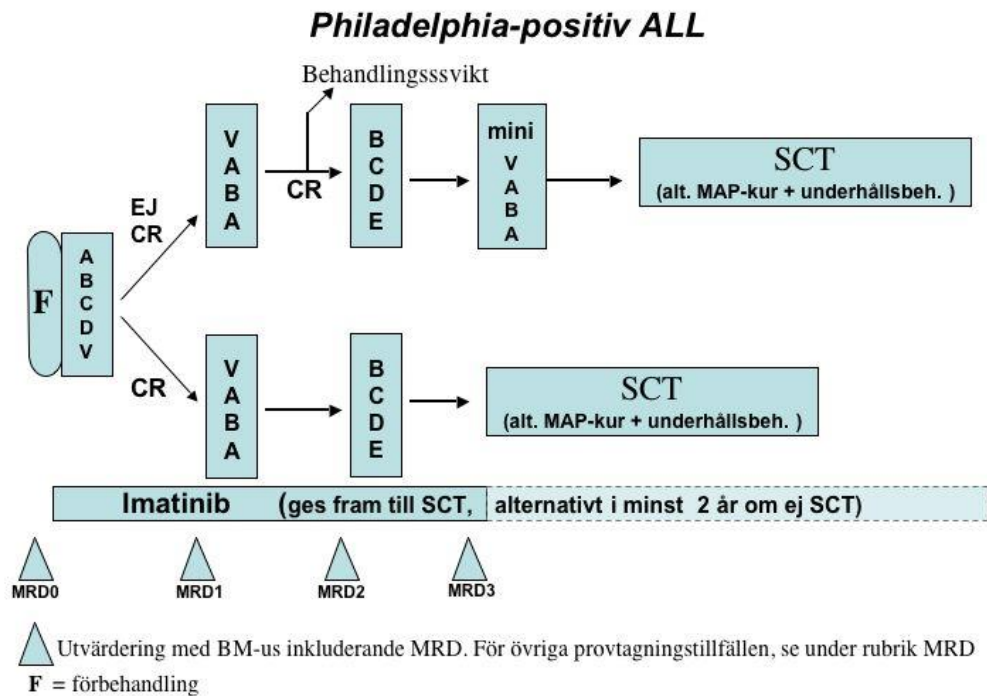
ABCDV/ VABA + Imatinib

### 13.2.1 Behandlingsprotokoll

Behandlingen utgörs av en icke obligatorisk förbehandling, 1–2 induktionskurer och 2–3 konsolideringskurer. Så snart BCR-ABL1 påvisats startas kontinuerlig behandling med imatinib. CNS-profylax intratekalt ges vid 6 tillfällen, se 13.2.4 och sidan 83.

Allo-hSCT kan planeras till efter 2–3 kurer, det vill säga, induktion samt 1–2 konsolideringar. För de som inte kan genomgå allo-hSCT bör fortsatt tillsvidarebehandling med imatinib i normalfallet ges efter underhållets slut efter 2 år. Autolog-hSCT rekommenderas inte som förhandsval men kan övervägas för de patienter som inte kan genomgå allo-hSCT på grund av

samsjuklighet eller avsaknad av lämplig donator och som samtidigt uppnått MRD-negativitet. För patienter som genomgår autolog-hSCT förordas tillvidarebehandling med imatinib eller annan TKI efter genomförd transplantation.



### 13.2.2 Remissionsbedömning

Benmärgsundersökning inkluderande prov för MRD-undersökning utförs 25 ( $\pm$  2) dagar (MRD1) efter start av cytostatikabehandlingen. Vid hypoplasi utförs ny undersökning efter en vecka.

### 13.2.3 MRD –monitorering

RT-PCR för BCR-ABL1 på **benmärgsprov**

- Vid remissionsbedömning (MRD1)
- Inför start av konsolidering II (MRD2)
- Inför start av konsolidering III (MRD3)
- Inför allo-hSCT

För patienter som går till underhåll kan fortsatt MRD-monitorering på blodprov övervägas. Om stigande eller kvarstående hög MRD-nivå bör mutationsanalys och byte av TKI starkt övervägas.

Efter avslutat underhåll då fortsatt imatinibbehandling (eller annan TKI-behandling) ges är generella rekommendationer svåra att ge, men även här kan monitorering i blod övervägas med 2–3 månaders intervall. Stigande

nivåer RT-PCR BCR-ABL kan föranleda byte till andra och tredje generationens TKI. Inför ett terapibyte rekommenderas mutationsanalys.

#### 13.2.4 CNS-profylax

Metotrexat 10 mg/m<sup>2</sup> (max 15 mg) intratekalt ges obligatoriskt vid den diagnostiska lumbalpunktionen. Därefter ges ytterligare 5 intratekala injektioner. Injektionerna bör initialt ges en gång/vecka. Ingen profylaktisk strålbehandling ges mot CNS.

#### 13.2.5 Tidpunkt för hSCT

hSCT kan genomföras efter att patienten nått en stabil remission, vanligen efter 1–2 konsolideringar.

### 13.3 Patienter med biologisk ålder 60–75 år

#### 13.3.1 Behandlingsprotokoll

#### **Rekommendation**

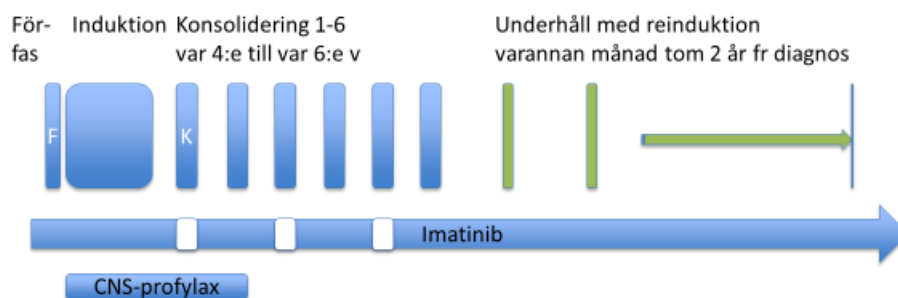
EWALL/SVALL + Imatinib

En utvärderande studie där EWALL-protokollet, som infördes 2009, jämfördes med tidigare ABCDV/VABA visade en fortsatt hög toxicitet, och ingen överlevnadsvinst kunde ses. Den höga toxiciteten inkluderade hög mortalitet under de inledande 60 dagarna av behandlingen (33).

Ett modifierat och dosreducerat EWALL/SVALL protokoll införs nu för patienter > 60 år med Ph-positiv ALL. Behandlingen består av en förbehandling och induktionsbehandling efterföljt av 6 konsolideringar. Reinduktionskuror fortsätter varannan månad under 2 år. Imatinib insätts så snart som Philadelphia-positivitet konstaterats och fortsätter som tillsvidare behandling. Om remission inte uppnås efter induktion används de 2 första konsolideringarna som fortsatt induktionsbehandling. Protokollet återfinns i bilaga 5, sidan 85.

Upphåll med TKI görs dag 1–3 under HDMTX/asparaginas konsolideringarna. Kombinationen av TKI och asparaginas kan orsaka levertoxicitet, om detta uppkommer bör individuellt övervägande om till exempel uteslutande av asparaginas göras för nästkommande kuror.

För enskilda patienter kan allo- eller autolog-hSCT övervägas varvid antalet konsolideringar kan minskas. För att autolog-hSCT ska komma i fråga ska MRD-negativitet i benmärg ha uppnåtts.



Kontinuerlig imatinib, uppehåll vid konsolidering 1,3,5  
 Induktion med pulsad dexametason och vincristin  
 Konsolidering med omväxlande HDMtx/Asp och Cytosar  
 Underhåll med reinduktion dexametason och vincristin

### 13.3.2 Remissionsbedömning

Benmärgsundersökning inkluderande prov för MRD-undersökning utförs 25 ( $\pm$  2) dagar (MRD1) efter start av induktion. För patienter som inte nått morfologisk remission innan start av konsolidering görs nytt benmärgsprov och MRD analys efter 2 ”konsolideringsbehandlingar”.

### 13.3.3 MRD-monitorering

RT PCR för BCR-ABL på **benmärgsprov**

- Vid remissionsbedömning (MRD1)
- Inför start av konsolidering III (MRD2)
- Inför start av underhåll (MRD3)
- Inför allo-hSCT (MRD3) (i förekommande fall)

Under underhållsbehandlingen kan fortsatt MRD-monitorering på blodprov övervägas med 2–3 månaders intervall. Vid kvarstående höga ( $>$  0.05 %) eller stigande MRD nivåer bör byte till andra och tredje generationens TKI starkt övervägas och samtidigt rekommenderas att prov tas för mutationsanalys.

### 13.3.4 CNS-profylax

Metotrexat 12 mg intratekalt ges obligatoriskt vid den diagnostiska lumbalpunktionen. Därefter ges i.t. behandling enligt cytotatikaschemat vilket innebär ytterligare 9 intratekala injektioner.

## 13.4 Patienter med biologisk ålder $>$ 75 år

### Rekommendation

Imatinib + steroider (+vincristin)



### **13.4.1 Behandlingsprotokoll**

Vid Ph-positiv ALL i denna åldersgrupp kan, kortsiktigt, goda behandlingsresultat uppnås med TKI, i första hand imatinib i kombination med steroider (43).

Imatinib 600 mg x1 kombineras med steroider i samma dosering som beskrivs i ”Behandling av Ph-positiv ALL hos patienter cirka 60–75 år, SVALL/EWALL basbehandling + imatinib”. Tillägg av vinkristin enligt samma protokoll kan övervägas.

## 14. BURKITT LEUKEMI

### Rekommendation

GMALL-B-ALL/NHL 02 (44)

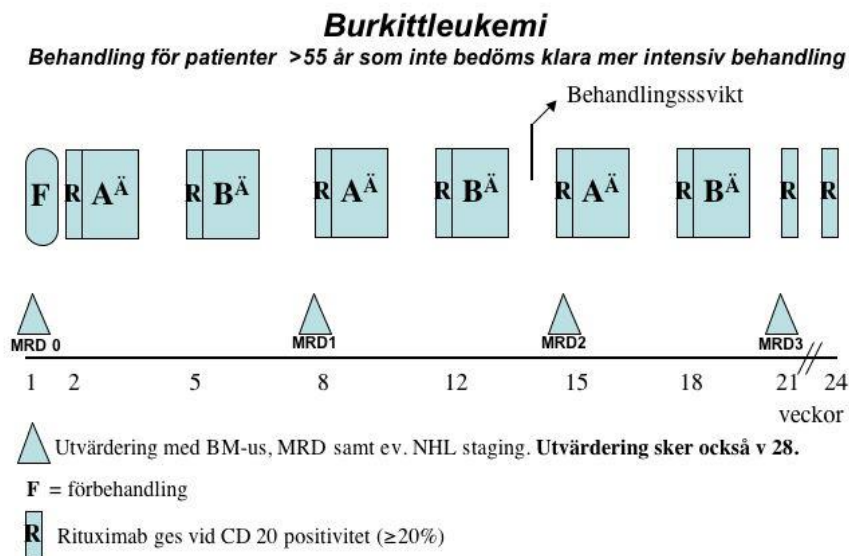
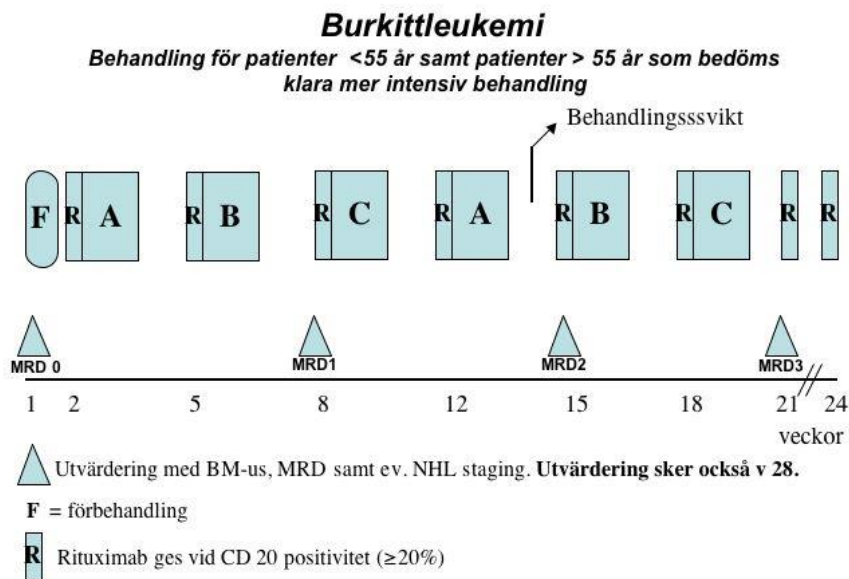
### 14.1 Inledning

Med tidigare konventionell ALL behandling var behandlingsresultaten för Burkitt leukemi dåliga. Nya behandlingsprotokoll med ursprung från barnprotokoll där cyklofosamid, cytarabin och högdos metotrexat ingår har gett förbättrade behandlingsresultat med 3-års överlevnad på cirka 40–50 % (45, 46). Fortfarande är resultaten inte i nivå med de studier som endast inkluderade patienter med Burkitt lymfom med OS 2–4 år 71–82 % (47).

Tillägg av rituximab har vid behandling av diffust storcelligt B-cellslymfom visat sig ge förbättrade behandlingsresultat (48). Vid Burkitt leukemi förekommer CD20-positivitet (> 20 % av blasterna) hos cirka 85 % av patienterna. I en population bestående av både patienter med Burkittlymfom och leukemi sågs förbättring av 3-års OS från 53 till 89 % jämfört med historiska kontroller (49). Rituximab adderad till kemoterapi visade överlevnadsvinst utan ökad toxicitet i en metaanalys av behandling vid Burkitt lymfom (50).

Sedan 2007 ges behandling enligt GMALL-B-ALL/NHL 02 där rituximab ingår. Dosen av metotrexat har sänkts och ett s.k. C-block innehållande högdos cytarabin rekommenderas till samtliga patienter. Ett dosjusterat protokoll för äldre patienter finns. Behandlingen är beskriven i nylig publikation (44).

## 14.2 Behandlingsprotokoll



Behandling ges enligt protokoll GMALL-B-ALL/NHL 02 (50) och omfattar upprepade block med polykemoterapi kombinerat med rituximab. Originalprotokoll (engelsk version) finns att tillgå via SVALL gruppens medlemmar. Den svenska versionen av behandlingsprotokollet innefattar endast behandling av Burkitt leukemi och inte Burkitt lymfom. Observera att protokollet innehåller en version för patienter med biologisk ålder upp till 55 år och en för över 55 år. Protokollet återfinns i bilaga 7 (sidan 90) respektive bilaga 8 (sidan 92).

### 14.3 MRD-monitorering

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

### 14.4 Strålbehandling

Vid CNS-engagemang ges strålbehandling efter 6 behandlingscykler (24 Gy), var god se även originalprotokoll.

Vid initial mediastinal tumör alternativt misstänkt resttumör oavsett lokal rekommenderas att PET utförs efter 6 kurer. Vid misstanke on kvarvarande tumör ges strålbehandling. Strålning kan påbörjas tidigast 3 (-6) veckor efter kur. Som differentialdiagnos bör man överväga thymushyperplasi vilket kan ses efter cytostatikabehandling. För detaljerad information, var god se originalprotokoll.

## 15. ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION (ALLO-HSCT)

### Rekommendation

Allo-hSCT i CR1

Ph-negativ T- och B-ALL

- ≤ 55 år enligt riskstratifiering i NOPHO 2008 protokoll
  - med stabil remission med MRD < 0.1 % (+++)
  - myeloablativ konditionering
    - < 45 år VP-16/TBI
    - 45–55 år CyTBI
- 55–65 år eller yngre med samsjuklighet
  - med stabil remission med MRD < 0.1 %
  - reducerad konditionering

Ph-positiv ALL

- ≤ 50 år
  - Remission, MRD-negativ ej krav
  - myeloablativ konditionering
- 51–65 år eller yngre med samsjuklighet
  - Remission, MRD-negativ ej krav
  - reducerad konditionering

Burkittleukemi

- Rekommenderas ej

### 15.1 Bakgrund

Allo-hSCT rekommenderas vid högrisk ALL i första remission till patienter upp till 65 år. Allo-hSCT rekommenderas till Ph-negativ B-ALL och T-ALL som behandlas i armen HR-hSCT enligt riskstratifieringen i NOPHO-protokollet samt till Ph-positiv ALL som i sig innebär högrisksjukdom. Val av donator och stamcellskälla får diskuteras vid respektive transplantationscentra. Myeloablativ, vanligen TBI innehållande, konditionering (MAC) rekommenderas internationellt då minst två studier visat bättre resultat med TBI-innehållande än Busulfan baserad konditionering (51, 52), även om randomiserade studier saknas. Etoposidinnehållande konditionering, VP16/TBI, anses vara mer effektiv

men också mer toxisk (53-55). För något äldre patienter, > 50 år, finns flera mindre studier med reducerad konditionering (RIC) till patienter i första remission och god sjukdomskontroll (56-58). Genomgång av både EBMT och CIBMTR data har visat jämförbara data för MAC och RIC gällande leukemifri överlevnad (59, 60).

Egna data gällande stamcellstransplantation vid Ph-positiv ALL har visat hög transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) för patienter > 50 år (31 % TRM vid 1 år). Behandlingsresultaten var likvärdiga för patienter med och utan allo-hSCT mellan åldrarna 55–85 år, trots att merparten av de transplanterade patienterna var mellan 55–65 år (Kozlowski opubl data).

## 15.2 Betydelse av MRD inför allo-hSCT

### 15.2.1 Ph-negativ B-ALL eller T-ALL

Nivå av MRD före allo-hSCT har visat sig vara direkt förknippad med recidivfrekvens och överlevnad i pediatrika studier (61, 62), samt för vuxna som transplanteras efter recidiv (63), men har inte säkert visats för vuxna i första remission.

### 15.2.2 Ph-positiv ALL

Vid transplantationstillfället bör patienten vara i en stabil remission, men MRD nivå före transplantation har inte kunnat bevisas vara av signifikant betydelse för återfallsrisk. MRD negativitet är därför inte krav inför allo-hSCT.

## Rekommenderad konditionering vid allo-hSCT

### Myeloablativ konditionering

- VP16-fTBI (< 45 år)
  - fraktionerad TBI (++)
  - Etoposid 60 mg/kg (dosen beräknas efter korrigerad idealvikt. Etoposidfosfat dos får inte överskrida 1800 mg/m<sup>2</sup>. Den absoluta maxdosen, oavsett kroppsvikt/yta, är 3600 mg.)
  - tillägg av ATG om obesläktad donator (+++)
- CyfTBI (45–55 år), tillägg av ATG om obesläktad donator (+++).

### Reducerad konditionering

- Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> per dag ges dag -7 till -2 (totalt 180 mg/m<sup>2</sup>)  
Cyklofosamid 30 mg/kg per dag ges dag -3 och -2 (totalt 60 mg/kg),  
Fraktionerad TBI 3 Gy dag -1 och 3 Gy dag 0 tillägg av ATG om obesläktad donator (+++).

### 15.2.3 Monitorering av MRD efter allo-hSCT

#### **Rekommendation**

##### **Ph-negativ B-ALL eller T-ALL**

##### **Analys av MRD i benmärg:**

3, 6, 12 månader efter transplantation

##### **Ph-positiv ALL**

##### **Analys av MRD:**

- Benmärg: 3, 6, 9 och 12 månader efter transplantation
- Blod: 1, 2, 4 och 5 månader efter transplantation
- Senare tidpunkter efter lokal rutin

## 15.3 Klinisk betydelse av MRD efter allo-hSCT

### 15.3.1 Ph-negativ B-ALL eller T-ALL

Påvisad MRD framför allt cirka 3 månader efter allo-hSCT innebär ökad risk för återfall (64-66). Evidens saknas för om intervention kan minska återfallsrisken men snabbt utsättande av immunsuppressiv behandling och DLI kan övervägas.

### 15.3.2 Ph – positiv ALL

MRD-positivitet efter transplantation medför mycket hög risk för återfall.

Vid kvarstående MRD positivitet efter 2 månaders behandling med TKI eller stigande nivå av BCR-ABL1 bör byte till annan tyrosinkinashämmare starkt övervägas, och mutationsanalys göras. DLI i kombination med imatinib vid MRD positivitet får diskuteras i varje enskilt fall, beroende på typ av donator, tidigare GVHD etc. Tidpunkter för analys av MRD görs enligt ovan föreslagen rutin. Vid MRD positivitet efter 6 månader bör tätare provtagning än föreslaget starkt övervägas, då resultat kan avgöra fortsatt behandling.

## 15.4 Behandling med TKI efter allo-hSCT

### Rekommendation

#### Ej tidigare påvisad mutation med resistens mot imatinib

Vid MRD-negativitet

- **Imatinib 400 mg x 1** insätts vid 1.5–2 månader efter allo SCT (stabil benmärgsfunktion bör föreligga)
- Dosökning till **Imatinib 600 mg x 1** efter några veckor vid god tolerans
- Behandlingsduration 1 år

Vid MRD-positivitet

- **Imatinib 600 mg x 1** så snart som möjligt efter allo-hSCT se ovan
- Behandlingsduration 1 år efter uppnådd MRD-negativitet

Återkomst av MRD-positivitet efter avslutad behandling

- Överväg återinsättande av Imatinib 600 mg x 1, eller annan TKI beroende av mutationsanalys, som långtidsbehandling

Behandling med TKI efter allo-hSCT görs rutinmässigt på allt fler centra internationellt, men stark evidens saknas för att upfront behandling är överlägsen MRD triggad behandling om tät monitorering sker. Endast en randomiserad studie föreligger (och det är osannolikt att fler kommer) som visat att upfront behandling signifikant minskar risk för molekyllärt recidiv samt att molekyllärt recidiv ger ökad risk för återfall, men leukemifri överlevnad och total överlevnad var likvärdig i båda grupperna (67). I en retrospektiv EBMT studie fann man signifikant högre leukemifri och total överlevnad, samt att den kumulativa incidensen av aGVHD var signifikant lägre då TKI gavs efter allo-hSCT (42). Studien jämför dock inte upfront behandling med MRD triggad TKI behandling.

Mot bakgrund av ovanstående rekommenderas behandling med imatinib efter allo-hSCT. Den sammantagna effekten bedöms kunna bli positiv (möjlig minskad risk för recidiv och sannolikt minskad risk för aGVHD). I rekommendationen har också vägts in att detta redan görs vid flera centra och vi eftersträvar likvärdigt handläggning i hela landet. Evidensgrad saknas.



## 16. AUTOLOG STAMCELLSTRANSPLANTATION

### **Rekommendation**

Ph-negativ B-ALL eller T-ALL

- Ej rekommenderat

### **Ph-positiv ALL förutsatt MRD-negativitet**

- Vid avsaknad av lämplig donator för allo-hSCT
- Äldre patient eller samtidig samsjuklighet där allo-hSCT bedöms olämplig

För patienter med uppnådd MRD negativitet och samtidig avsaknad av lämplig donator kan autolog-hSCT efterföljt av tillsvidarebehandling med imatinib övervägas. Denna behandling kan även övervägas för något äldre patienter, eller patienter med samsjuklighet under förutsättning att MRD negativitet uppnåtts. Vid positiv MRD, oavsett nivå, rekommenderas inte autolog-hSCT.

## 17. BEHANDLING AV ÅTERFALL

### 17.1 Philadelphia-negativ B- och T-ALL

#### **Rekommendation**

##### **B-ALL**

Undersök möjlighet till deltagande i klinisk studie

- MEA
- FLAG-Asparaginas
- Blinatumomab\* (kan övervägas om ej respons på konventionell relapsterapi, då som brygga till allo-hSCT)

FLA-asparaginas ges som andra alternativ efter MEA (kan även övervägas i första hand för patienter som inte tidigare fått behandling med asparaginas).

##### **T-ALL**

Undersök möjlighet till deltagande i klinisk studie

- MEA
- FLAG-Asparaginas
- Nelarabin ensamt eller i kombination med andra cytostatika (68) (tredjehands alternativ)

#### **17.1.1 Induktionsbehandling och hSCT i CR2**

Rekommendationerna baseras på svenska data (69) där MEA och FLAG-Asparaginas som användes vid tidiga recidiv gav en hög frekvens av komplett remission (67 % respektive 63 %). Kurerna återfinns i bilaga 6, sidan 89.

Vid recidiv bör yngre patienter som tidigare inte genomgått allo-hSCT värderas med avseende på detta. Vävnadstypning och sökning efter lämplig givare bör i så fall startas omgående. Allo-hSCT i andra remission gav förbättrad överlevnad för patienter som var yngre än 35 år vid diagnos (69). Allo-hSCT kan övervägas även till äldre, fr.a. vid recidiv efter avslutad underhållsbehandling då prognosen är bättre vid sena än vid tidiga recidiv. Observera att en god remission bör föreligga vid allo-hSCT i andra remission, MRD-negativitet eller mycket låg MRD bör eftersträvas (63). Myeloablativ konditionering rekommenderas i första hand.

\*SVALL-gruppen har konsulterat och förankrat med NAC/NT-rådet gällande Blinatumomab vid användande som brygga till allogen hSCT för patienter som inte svarar på konventionell kemoterapi. Endast ett fåtal patienter per år beräknas ha denna indikation varför NT-rådet ej tar upp frågan till bedömning. I samråd med NAC förordas att de fall där behandling bedöms kunna bli aktuell lyfts till nationell nivå för bedömning och vid samsyn inom professionen (SVALL-gruppen) får behandling anses vara rekommenderad. I aktuella fall kontaktas SVALL-representant som ombesörjer att frågan lyfts nationellt.

### 17.1.2 Konsolideringsbehandling vid uppnådd CR efter recidiv

#### Rekommendation

Vid uppnådd CR

- Upprepa induktionskur

Om allo-SCT är aktuell i CR2

- Eftersträva MRD < 0.1 % om möjligt negativ MRD
- Myeloablative konditionering.

### 17.1.3 Nya läkemedel och nya användningsområden för registrerade läkemedel

Blinatumomab är en bispecifik (CD3/CD19) T-cellsengagerande antikropp som är registrerad för behandling av Ph-negativ B-ALL vid återfall eller refraktär sjukdom. Behandlingen förutsätter CD19+ sjukdom. Högst svarsfrekvens sågs då patienterna hade < 50 % blaster i benmärgen (70). Långtidsdata saknas än så länge för läkemedlets effekt utan efterföljande stamcellstransplantation.

Behandling kan övervägas då komplett remission inte nåtts med konventionell sviktbehandling, eller då hög MRD-positivitet kvarstår, som en brygga till allo-hSCT. Se s 50 vad gäller diskussion med NAC/NT-råd.

Flera nya läkemedel är under utveckling, en del har nått kliniska prövningar och ett läkemedel närmar sig sannolikt godkännande (Inotuzumab ozogamicin, FDA breakthrough therapy designation). Efterhör med regional representant om möjlighet finns till deltagande i studie eller om möjlighet finns att få läkemedel via ”compassionate use” vid refraktär sjukdom.

Förbättrad cytogenetisk diagnostik är på väg att kunna identifiera så kallad BCR-ABL1 like B-ALL. För några av dessa patienter kan, beroende på vilken variant av BCR-ABL1 like som detekteras, behandling med till exempel TKI i kombination med cytostatika övervägas.

## 17.2 Philadelphia-positiv ALL

### 17.2.1 Primär behandlingssvikt ABCDV/VABA + Imatinib

Definieras som utebliven CR efter två induktionskur.

#### Rekommendation

- Mutationsanalys
- Byte av tyrosinkinashämmare
  - Kombinera med cytostatika (och/eller steroider)

### 17.2.2 Primär behandlingssvikt SVALL/EWALL + Imatinib

Definieras som utebliven CR efter induktion + 2 konsolideringsblock (HDMTX + Cytarabin) som ges som andra induktion.

#### Rekommendation

- Mutationsanalys
- Byte av tyrosinkinashämmare
  - Eventuellt kombinerat med cytostatika och/eller steroider

### 17.2.3 Relapsbehandling

#### Rekommendation biologisk ålder < 75 år

Undersök möjlighet till deltagande i studie

- Mutationsanalys
- Tyrosinkinashämmare (imatinib, dasatinib eller ponatinib)
  - Kombinera med cytostatika och/eller steroider

Patient som genomgått tidigare allo-SCT

- DLI i kombination med TKI kan övervägas vid ny CR
- Re-transplantation (dock förenat med hög transplantationsrelaterad mortalitet)

### 17.2.4 Behandlingsvikt vid ålder > 75 år

#### Rekommendation

- Byte av tyrosinkinashämmare
- Understödjande vård

## 18. UNDERSTÖDJANDE VÅRD

### 18.1 Blodprodukter

Användning av filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter innebär lägre risk för feberreaktioner, HLA-immunisering samt CMV-överföring och är idag rutin vid svenska sjukhus

Användning av bestrålade blodprodukter (för att inaktivera kvarvarande lymfocyter) rekommenderas en månad före planerad allo-hSCT samt minst ett år efter allo-hSCT. Vid kronisk GvHD med immunsuppression ges alltid bestrålade blodprodukter. Vid behandling med immunsuppressiva cytostatika såsom fludarabin bör bestrålade blodprodukter ges.

### 18.2 Virusprofylax

Aciclovir (eller valaciclovir 500mgx2) ges under neutropen fas (neutrofila  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). Dosering enligt lokal rutin, vanligen aciclovir 400 mg x 2–3. Kan även övervägas under perioder med högdos steroider.

### 18.3 Svampprofylax

Posakonazol, tablett eller mixtur, rekommenderas till patienter efter intensiv kemoterapi, under neutropen fas (med granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). Posakonazol bör inte generellt ersättas med annat läkemedel iv om patienten inte kan ta perorala läkemedel.

Posakonazol skall utsättas 3 dagar före och 3 dagar efter vinkristin (risk för neurologisk toxicitet på grund av interaktion). Generellt bör samtidig administration med kemoterapi undvikas på grund av risk för interaktioner.

Under perioder med högdos steroider bör svampprofylax med fluconazol, för att minska ytliga infektioner, ges enligt lokala rutiner.

### 18.4 Pneumocystis jiroveci pneumoni (PCP) – profylax

För samtliga patienter som behandlas enligt NOPHO-protokoll (SR/IR/HR) rekommenderas profylax från behandlingsstart till avslutande av cytostatikabehandling. Trimetoprim-sulfametoxazol ges enligt lokala rutiner (Bactrim forte®/Eusaprim forte® 800mg/160mg; 1x1, 3 dagar per vecka eller 1x2, 2 dagar per vecka). Observera att uppehåll SKALL göras 24 timmar innan HD-MTX och behandlingen återupptas först då MTX eliminerats.

### 18.5 Antibiotikaprofylax

Ciprofloxacin kan övervägas under neutropeniperioder enligt lokala rutiner.

## 19. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER

Här anges endast de insatser som är speciella för patienter med ALL-sjukdom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för palliativ vård <http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-vard/>

Patienter som inte anses tåla remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ vård. I denna ingår bromsande behandling för att lindra sjukdomssymptom, infektionsbehandling, blodprodukter och psykosocialt stöd med syfte att förlänga liv och främja livskvalitet. Palliativ vård i livets slutskede bör erbjudas när döden anses oundviklig inom en överskådlig framtid. Inför övergång till palliativ vård i livets slutskede bör patient och närstående erbjudas brytpunktssamtal.

Vården kan ges via hematolog- eller medicinmottagning, hemsjukvård eller avancerad sjukvård i hemmet. Lokala rutiner får gälla.

## 20. OMVÅRDNAD OCH REHABILITERING

### 20.1 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (patientlagen 2014:821) (71). Där anges till exempel att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

### 20.2 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11) (72). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763) (73).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska>.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

### 20.3 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) (72) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan>.

### 20.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten.

### 20.5 Fertilitetsbevarande åtgärder

Män i reproduktiv ålder bör om möjligt, med hänsyn till leukemisjukdom och allmäntillstånd erbjudas att frysa sperma innan start av cytostatikabehandling. I annat fall bör det erbjudas så snart som möjligt. Kvinnor bör ges tillfälle att tidigt i sjukdomsförloppet diskutera fertilitet med reproduktionsmedicinsk

specialist, även om möjligheterna att frysa embryon, ägg eller ovarievävnad i denna situation i praktiken brukar vara begränsade.

Allo-hSCT med myeloablätiv 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.



## 21. EGENVÅRD

### 21.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

### 21.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens sannolikt negativa effekter vid allogen hSCT och strålbehandling (74-78).

### 21.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel (79).

### 21.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar till exempel vid allo-hSCT även om det vetenskapliga underlaget i nuläget är begränsat (80).

## 22. UPPFÖLJNING

Nedanstående uppföljning föreslås för patienter i remission efter avslutad primärbehandling. För patienter med Ph-positiv sjukdom, se avsnitt 13.2.3, sidan 38.

För patienter med kvarvarande sjukdom får uppföljningen anpassas efter individuellt behov.

Förslaget innefattar inte transplanterade patienter, det följs upp enligt rutin på respektive transplantationscentra.

Patienter som ingår i kliniska studier följs enligt studieprotokollet.

### **1: året**

Blodstatus, differentialräkning (B-celler) en gång per månad

### **2:a året**

Blodstatus, differentialräkning (B-celler) varannan månad

### **3:e året**

Blodstatus, differentialräkning (B-celler) var tredje månad

Fortsatt uppföljning sker enligt lokala rutiner. När höga antracyklindoser getts bör kardiell övervakning (med proBNP eller EKO) övervägas enligt lokala rutiner.

## 23. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

För att bedriva kurativt syftande behandling av patienter med ALL

Minst 2 specialister i hematologi

Tillgång till hematologisk specialistkompetens dygnet runt veckans alla dagar

Hög andel sjuksköterskor med fortbildning inom hematologi och/eller erfarenhet av hematologisk intensivvård

Tillgång till kurator och sjukgymnast

Tillgång till intensivvårdsavdelning på det egna sjukhuset

Möjlighet att säkra att patienter som genomgår hematologisk intensivvård inte vårdas som överbeläggning eller satellitpatienter

Möjlighet att ge cytostatika samt transfusioner av erythrocyter och trombocyter under helger

Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål dygnet runt veckans alla dagar. Dessa patienter bör kunna vårdas på isoleringsrum

En organisation som säkrar tillgång till centralvenös infart inom ett dygn

Tillgång till laboratorium som kan utföra koncentrationsbestämning av metotrexat och tillhandahålla akutsvar dygnet runt veckans alla dagar

Etablerad samverkan med infektionsspecialist, lungspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår hematologisk intensivvård

Tillgång till hög mikrobiologisk kompetens med avseende på diagnostik av bakterier, virus och svampar

Möjlighet att genomföra diagnostisk bronkoskopi med bronkioalveolärt lavage (BAL) inom 24 timmar

Rutiner för regelbundna diagnostiska konferenser med hematopatolog och klinisk genetiker

Upparbetade rutiner för att kunna frysa spermier från nydiagnosticerade manliga patienter

Fungerande rutiner för inledande utredning inför eventuell stamcellstransplantation

Resurser och rutiner för rapportering till kvalitetsregister samt uppföljning av den egna vårdkvaliteten

## 24. KVALITETSREGISTER

Registrering av ALL startade 1997. Fram till 2007 skedde registreringen tillsammans med AML i nationellt register för akut leukemi hos vuxna (NRALV) och herefter i ALL-registret, ett av Blodcancerregistrets delregister.

Samtliga fall med nyupptäckt ALL ska anmälas till ALL-registret. Rapporteringen görs elektroniskt till RCC:s INCA-databas (<http://www.cancercentrum.se/INCA>) så snart diagnosen är fastställd.

Kvalitetsregisteranmälan ersätter den lagstadgade anmälan till Cancerregistret.

Rapporteringen består av anmälan med basdata från diagnostillfället, en behandlingsblankett för primärbehandling, en årlig uppföljningsblankett samt i förekommande fall en transplantationsblankett.

December 2014 startade inom ramen för ALL- och AML-registren, försöksvis och som led i ett forskningsprojekt, registrering av patientrelaterade utfallsmått (PROM).

ALL-registret publicerar regelbundet rapporter med data från registret, tillgängligt via <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-lymfatiskt-leukemi-all/kvalitetsregister/>

Sedan 2015 finns onlinerapporter tillgängliga via INCA. Där kan inrapportörer via upplagda rapportmallar få ut data i realtid för sin klinik, regionen samt hela riket. Man kan själv begränsa sin sökning avseende bl.a. tidsperiod och åldersgrupp. Då patientantalet är lågt per år gällande ALL kan vissa data endast fås för hela riket för att minska risk för identifiering av enskilda patienter.

## 25. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

Andel patienter registrerade i ALL-registret inom 3 månader efter diagnos  
70 %.

Andel patienter registrerade i ALL-registret inom 12 månader efter diagnos  
95 %.

Andel patienter med kurativ behandlingsintention med cytogenetisk analys  
vid diagnos 100 %.

Överlevnad 30 dagar efter diagnos för patienter med kurativ  
behandlingsintention > 95 %.

## 26. REFERENSER

1. ALL Rapport 2, 2013, diagnosår 2007-2012 2013. Available from: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-lymfatiskt-leukemi-all/kvalitetsregister/>.
2. Yokota T, Kanakura Y. Genetic abnormalities associated with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer science*. 2016;107(6):721-5.
3. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3381-4.
4. Swerdlow SH, Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition 2008.
5. Malec M, Bjorklund E, Soderhall S, Mazur J, Sjogren AM, Pisa P, et al. Flow cytometry and allele-specific oligonucleotide PCR are equally effective in detection of minimal residual disease in ALL. *Leukemia*. 2001;15(5):716-27.
6. Neale GA, Coustan-Smith E, Pan Q, Chen X, Gruhn B, Stow P, 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):1221-6.
7. Thorn I, Botling J, Hermansson M, Lonnerholm G, Sundstrom C, Rosenquist R, 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):1047-54.
8. van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER, 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):604-11.
9. van der Velden VH, Panzer-Grumayer ER, Cazzaniga G, Flohr T, Sutton R, Schrauder A, et al. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia*. 2007;21(4):706-13.
10. Ciudad J, San Miguel JF, Lopez-Berges MC, Vidriales B, Valverde B, Ocqueteau M, et al. Prognostic value of immunophenotypic detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3774-81.
11. Foroni L, Coyle LA, Papaioannou M, Yaxley JC, Sinclair MF, Chim JS, et al. Molecular detection of minimal residual disease in adult and childhood acute lymphoblastic leukaemia reveals differences in treatment response. *Leukemia*. 1997;11(10):1732-41.
12. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, Coyle LA, Gameiro P, Gandini D, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1094-104.
13. Sanchez J, Serrano J, Gomez P, Martinez F, Martin C, Madero L, et al. Clinical value of immunological monitoring of minimal residual disease

- in acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic transplantation. *Br J Haematol.* 2002;116(3):686-94.
14. Vidriales MB, Perez JJ, Lopez-Berges C, Gutierrez N, Ciudad J, Lucio P, 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;13:13.
  15. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, Gokbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006;107(3):1116-23.
  16. Rowe JM, Buck G, Fielding A, Tallman MS, Burnett AK, Chopra R, 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).
  17. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, 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):4153-62.
  18. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, 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):227-37.
  19. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, 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):1868-76.
  20. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Kamimura T, Taniguchi S, Okamura T, 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):14.
  21. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578-86.
  22. Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. *Ann Pharmacother.* 2010;44(10):1529-37.
  23. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, 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):774-80.
  24. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for

- adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia*. 2004;18(12):2032-5.
25. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S, Heyman M. 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):1551-61.
  26. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, 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):1646-54.
  27. Stock W, Sather H, Dodge RK, Bloomfield CD, Larson RA, Nachman J. 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;96:467a.
  28. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):911-8.
  29. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griskevicius L, Hallbook H, et al. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *European journal of haematology*. 2013;90(5):404-12.
  30. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008-comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *European journal of haematology*. 2016;96(2):160-9.
  31. Toft, Birgier, Abrahamsson, Griskevičius, Hallböök, Heyman, et al. Adults and children (1-45 years) with PH-negative ALL have almost identical outcome in risk-stratified analysis of NOPHO All 2008. *Haematologica*; 2016.
  32. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2016;375(11):1044-53.
  33. Bergfelt, Kozłowski, Åström, Ahlberg, Bernell, Heulegårdh, et al. Prognosis in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia diagnosed 2005-2012: Results from a swedish population-based study. *Haematologica*2015.
  34. Pagano L, Mele L, Casorelli I, Fianchi L, Di Febo A, Leone G. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. A twelve-year retrospective, single center study. *Haematologica*. 2000;85(12):1327-9.
  35. Appelbaum FR, editor Impact of age on the biology of acute leukemia. . American Society of clinical oncology educational book 2005.
  36. Ottmann O. Hematology Education: The education program for the annual congress of EHA. *EHA Proc*. 2007;1:161-7.
  37. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, 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):1469-77.



38. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, 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):460-6.
39. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(24):3711-9.
40. Aldoss I, Stiller T, Cao TM, Palmer JM, Thomas SH, Forman SJ, et al. Impact of Additional Cytogenetic Abnormalities in Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1326-9.
41. van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, De Lorenzo P, Te Kronnie G, Harrison CJ, et al. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood*. 2014;123(11):1691-8.
42. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, Socie G, Rambaldi A, Volin L, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(3):392-9.
43. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, 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):3676-8.
44. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-9.
45. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Loffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996;87(2):495-508.
46. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2461-70.
47. Kasamon YL, Swinnen LJ. Treatment advances in adult Burkitt lymphoma and leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2004;16(5):429-35.
48. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2002;346(4):235-42.
49. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, 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):1569-80.
50. Nie M, Wang Y, Bi XW, Xia Y, Sun P, Liu PP, et al. Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016;95(1):19-26.

51. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, 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):2816-25.
52. Yanada M, Naoe T, Iida H, Sakamaki H, Sakura T, Kanamori H, 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):867-72.
53. Bruserud O, Reikvam H, Kittang AO, Ahmed AB, Tvedt TH, Sjo M, et al. High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2012;70(6):765-82.
54. Jamieson CH, Amylon MD, Wong RM, Blume KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Exp Hematol.* 2003;31(10):981-6.
55. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, Perez WS, Weisdorf DJ, Keating A, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(4):438-53.
56. Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, Wang H, de Lima M, Aljurf MD, et al. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia.* 2014;28(3):658-65.
57. Hwang YY, Mohty M, Chim CS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia-negative adult ALL: myeloablative, non-myeloablative, and beyond. *Hematology.* 2015;20(2):61-71.
58. Speziali C, Paulson K, Seftel M. Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Current hematologic malignancy reports.* 2016;11(3):175-84.
59. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socie G, Esteve J, 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):4439-43.
60. Marks DI, Wang T, Perez WS, Antin JH, Copelan E, Gale RP, 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):366-74.
61. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A, 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):377-84.

62. Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, Yang J, Pei D, Gan K, 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):468-72.
63. Jabbour E, Short NJ, Jorgensen JL, Yilmaz M, Ravandi F, Wang SA, et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2016.
64. Zhao XS, Liu YR, Zhu HH, Xu LP, Liu DH, Liu KY, 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):183-92.
65. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, 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):612-8.
66. Uzunel M, Jaksch M, Mattsson J, Ringden O. 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):788-94.
67. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhauser M, Stadler M, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(6):1254-62.
68. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, Rheingold SR. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(3):345-51.
69. Kozłowski P, Astrom M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegardh E, Hagglund H, 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):1414-21.
70. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57-66.
71. Patientlag 2014:821. In: Socialdepartementet, editor.
72. Socialdepartementet. SOU 2009:11, En nationell cancerstrategi för framtiden. 2009.
73. Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763). In: Socialdepartementet, editor.
74. Chang G, Orav EJ, McNamara T, Tong MY, Antin JH. Depression, cigarette smoking, and hematopoietic stem cell transplantation outcome. *Cancer*. 2004;101(4):782-9.
75. Ehlers SL, Gastineau DA, Patten CA, Decker PA, Rausch SM, Cerhan JR, et al. The impact of smoking on outcomes among patients undergoing hematopoietic SCT for the treatment of acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(2):285-90.

76. Hanajiri R, Kakihana K, Kobayashi T, Doki N, Sakamaki H, Ohashi K. Tobacco smoking is associated with infectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1141-3.
77. Marks DI, Ballen K, Logan BR, Wang Z, Sobocinski KA, Bacigalupo A, et al. The effect of smoking on allogeneic transplant outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1277-87.
78. Tran BT, Halperin A, Chien JW. Cigarette smoking and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(7):1004-11.
79. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
80. Stagno S, Busby K, Shapiro A, Kotz M. Patients at risk: addressing addiction in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(4):221-6.

## 27. ARBETSGRUPPEN

### 27.1 Arbetsgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av valda representanter från samtliga sjukvårdsregioner samt läkare med särskilt intresse för ALL-sjukdomen

### 27.2 Arbetsgruppens medlemmar

Helene Hallböök (ordförande), Sektionen för hematologi, 50C, Akademiska Sjukhuset, 751 85 Uppsala, telefon: 018-611 27 31,  
e-post: [helene.hallbook@medsci.uu.se](mailto:helene.hallbook@medsci.uu.se)

Antonio Izarra, Hematologisektionen, Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå, telefon: 090-785 00 00,  
e-post: [Antonio.Izarra.Santamaria@vll.se](mailto:Antonio.Izarra.Santamaria@vll.se)

Maria Åström, Hematologisektionen, Medicinkliniken, Universitetssjukhuset, 701 85 Örebro, telefon: 019-602 10 00, e-post:  
[maria.astrom@regionorebrolan.se](mailto:maria.astrom@regionorebrolan.se)

Piotr Kozlowski, Hematologisektionen, Medicinkliniken, Universitetssjukhuset, 701 85 Örebro, telefon: 019-602 10 00,  
e-post: [piotr.kozlowski@regionorebrolan.se](mailto:piotr.kozlowski@regionorebrolan.se)

Lucia Ahlberg, Hematologiska Kliniken Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping, Tel: 013-22 20 00,  
e-post: [lucia.ahlberg@regionostergotland.se](mailto:lucia.ahlberg@regionostergotland.se)

Beata Tomaszewska-Toporska, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, 221 85 Lund,  
Tel 046-17 00 00, e-post: [Beata.Tomaszewska-Toporska@skane.se](mailto:Beata.Tomaszewska-Toporska@skane.se)

Anna Lübking, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, 221 85 Lund, Tel 046-17 00 00,  
e-post: [anna.lubking@skane.se](mailto:anna.lubking@skane.se)

Karin Karlsson, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, 221 85 Lund, Tel 046-17 00 00,  
e-post [Karin.Ag.Karlsson@skane.se](mailto:Karin.Ag.Karlsson@skane.se)

Emma (Bergfelt) Lennmyr, Sektionen för hematologi, 50C, Akademiska Sjukhuset, 751 85 Uppsala, telefon: 018-611 44 26  
e-post: [emma.lennmyr@medsci.uu.se](mailto:emma.lennmyr@medsci.uu.se)

Per Bernell, Hematologiskt Centrum, Karolinska Solna, 171 76 Stockholm, telefon: 08-517 700 00, e-post: [per.bernell@karolinska.se](mailto:per.bernell@karolinska.se)

Joel Joelsson, Hematologiskt Centrum, Karolinska Solna, 171 76 Stockholm telefon: 08-517 700 00, e-post: [joel.joelsson@karolinska.se](mailto:joel.joelsson@karolinska.se)

Erik Hulegårdh, Sektionen för hematologi och koagulation, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg, telefon: 031-342 10 00  
e-post: [erik.hulegardh@vgregion.se](mailto:erik.hulegardh@vgregion.se)

Andreea Moicean, Intermedicin, Skaraborgs Sjukhus Skövde, 541 85 Skövde,  
[andreea.moicean@vgregion.se](mailto:andreea.moicean@vgregion.se)

### 27.3 Jäv och andra bindningar

Namn	"Advisory board/consultant"	Föreläsningssarvode
Lucia Ahlberg	Nej	Nej
Emma Bergfelt	Nej	Nej
Per Bernell	Nej	Nej
Helene Hallböök	GSK, Pfizer	BMS, Roche
	Sigma-Tau, Incyte	Incyte
Erik Hulegårdh	Nej	Nej
Antoio Izarra	Nej	Nej
Joel Joelsson	Nej	Nej
Karin Karlsson	GSK	Bayer Schering Pharma
	Roche	BMS
	Baxalta	Mundipharma
	Janssen	Roche
Piotr Kozlowski	Nej	Nej
Anna Lubking	Nej	Nej
Andreea Moicean	Nej	Nej
Beata Tomaszewska-Toporska	Nej	Nej
Maria Åström	Nej	Nej

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

## Förbehandling

För patienter som följer NOPHO 2008 inkluderande dosreducerad NOPHO samt för äldre patienter (> 65år) ingår förbehandling i protokollen då det är aktuellt (vg se respektive kurschema).

För övriga ges förslagsvis förbehandling enligt nedan, i första hand alternativ 1.  
Vid misstanke om Burkitt-leukemi rekommenderas alternativ 2.

Observera vikten av god vätsketillförsel samt allopurinol eller rasburicas även under dessa dygn p.g.a. risk för tumörlyssyndrom!

### *Förbehandling alternativ 1.*

### *Dag*

T Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup> p.o. (fördelat på 3 doser)

d 1–5

### *Förbehandling alternativ 2.*

### *Dag*

Inf Cyklofosfamid 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. (1h)

d 1–5

T Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup> p.o. (fördelat på 3 doser)

d 1–5

**Riktlinjer för dosreduktion av NOPHO ALL 2008 för:**

- **Biologisk ålder 46–55 år eller 56–65 år**
- **B- ALL, Philadelphia-NEGativ**
- **T-ALL**

Behandlingen följer studieprotokollet NOPHO ALL 2008 med nedanstående dosreduktioner för äldre. För behandlingsprotokoll med ursprungsdosering, riskklassificering, utredning och toxicitetshantering hänvisas till NOPHO ALL 2008.

För behandlingsöversikt vg se NOPHO sid 54. Kurerna är benämnda på engelska med ” ”.

Nedanstående beskriver dosreduktion för SR, IR och HR protokollen.

OBS! Patienter med B-ALL och CD20 positivitet > 20 % ska erhålla rituximab.

**”Induction” (NOPHO 2008, sid 56 respektive sid 81)****”Non-HR” (B-ALL med LPK < 100 x 10<sup>9</sup>/l)****46–55 år**

Prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup> p.o. d 1–21, efterföljt av 9 dagars nedtrappning enl protokoll.

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar efter lumbalpunktion.

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> d 8 (B-ALL med CD 20pos > 20 %)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sid 56.

**56–65 år**

Prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup> p.o. d 1–21, efterföljt av 9 dagars nedtrappning enl protokoll.

Vincristine 2.0 mg i.v. d 1, 15, 29

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar efter lumbalpunktion.

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> d 8 (B-ALL med CD 20pos > 20 %)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sid 56.

**”HR” (T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10<sup>9</sup>/l)****45–55 år**

Dexamethasone 6 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1–21, efterföljt av 9 dagars nedtrappning enl protokoll.

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar efter lumbalpunktion.

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> d 8 (B-ALL med CD 20pos > 20 %)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sid 81.

**56–65 år**

Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1–4, 9–12, 17–20

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar efter lumbalpunktion.

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> d 8 (B-ALL med CD 20pos > 20 %)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008, sid 81.



**Efter riskklassificering (NOPHO 2008, översikt sid 14)****”Standard risk, SR” (NOPHO 2008, sid 56–66)**

Efter Metotrexat i.t. ges alltid engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller **ej vid högdos Mtx** då leukovorin redan ingår i behandlingsschemat). Observera att PEG-Asparaginase i NOPHO 2008 ges enligt ”experimentarmen”, dvs. med glesare intervall, numera standardbehandling för samtliga patienter i Sverige. Endast **dosreduktioner** för protokollen beskrivna nedan.

**”Consolidation I, SR, week 5–12” (NOPHO, sid 59)****46–55 år**

HD-MTX dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**

PEG-Asparaginase i.m. 1000 U/m<sup>2</sup> ges d **30, 43, 57, 71** (dvs. EJ d 85)

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges d 35, 64 (*B-ALL med CD 20pos > 20 %*)

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

HD-MTX dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**

PEG-Asparaginase i.m. 1000 U/m<sup>2</sup> ges d **30, 43, 57, 71** (dvs. EJ d 85)

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges d 35, 64 (*B-ALL med CD 20pos > 20 %*)

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**”Delayed intensification I and consolidation II, SR, w14–19” (NOPHO, sid 62)****46–55 år**

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges d 92, 120 (*B-ALL med CD 20pos > 20 %*)

PEG-Asparaginase i.m. **d 127** (dvs. oförändrat jmf yngre)

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Inj Ara C 75 mg/m<sup>2</sup>, d 115–**118** (dvs. sista 4 dagarna ges ej)

T Lanvis (6-TG) 60 mg/m<sup>2</sup> d 113–**119** (dvs. sista 7 dagarna ges ej)

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges d 92, 120 (*B-ALL med CD 20pos > 20 %*)

PEG-Asparaginase i.m. **d 127** (dvs. oförändrat jmf yngre)

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***”Maintenance I, SR, week 20–57” (NOPHO, sid 64)***

***46–55 år***

HD-MTX dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ges d 148 (*B-ALL med CD 20pos > 20 %*)

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***

HD-MTX dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**

Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ges d 148 (*B-ALL med CD 20pos >20 %*)

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***”Maintenance II, SR, week 58 until 2,5y from diagnosis” (NOPHO, sid 66)***

***46–55 och 56–65 år***

Oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**Efter riskklassificering (NOPHO 2008, översikt sid 14)****”Intermediate risk, IR” (NOPHO 2008, sid 67–79)**

Efter Metotrexat i.t. ges alltid engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller **ej vid högdos Mtx** då leukovorin redan ingår i behandlingsschemat). Observera att PEG-Asparaginase i NOPHO 2008 ges enligt ”experimentarmen”, dvs. med glesare intervall, numera standardbehandling för samtliga patienter i Sverige. Endast **dosreduktioner** för protokollen beskrivna nedan.

**”Consolidation I, IR” (NOPHO, sid 70)****46–55 år**

HD-MTX dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**  
 PEG-Asparaginase i.m. 1000 U/m<sup>2</sup> ges d **30, 43, 57, 71** (dvs. EJ d 85)  
 Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges d 35, 64 (*B-ALL med CD 20pos >20 %*)  
 Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion  
 I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

HD-MTX dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**  
 PEG-Asparaginase i.m. 1000 U/m<sup>2</sup> ges d **30, 43, 57, 71** (dvs. EJ d 85)  
 Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ges d 35, 64 (*B-ALL med CD 20pos >20 %*)  
 Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion  
 I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**”Delayed intensification I and consolidation II, IR” (NOPHO, sid 73)****46–55 år**

Inf Daunorubicin i.v. 30 mg/m<sup>2</sup> d **92, 99, 106** (ej d 113)  
 PEG-Asparaginase i.m. d **127** (dvs. oförändrat jmf yngre)  
 Ara-C i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> 129–**132** (dvs. sista 4 dagarna ges ej)  
 Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ges d 92, 120 (*B-ALL med CD 20pos >20 %*)  
 Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion  
 I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Dexamethasone, p.o., **6 mg/m<sup>2</sup>** d 92–98 och 106 – 113 nedtrappas sedan under 9 dagar  
 Vincristine 2 mg i.v. **92, 106** (dvs. ej d 99 och 113)  
 Daunorubicin i.v. 30 mg/m<sup>2</sup> d **92, 106** (dvs. ej d 99 och 113)  
 PEG-Asparaginase i.m. d **127** (dvs. oförändrat jmf yngre)  
 Ara-C i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> 129–**132** (dvs. sista 4 dagarna ges ej)  
 Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ges d 92, 120 (*B-ALL med CD 20pos >20 %*)  
 Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion  
 I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***”Maintenance I, IR, week 22–59” (NOPHO, sid 75)******46–55 år***HD-MTX dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ges d 148 (*B-ALL med CD 20pos >20 %*)Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***HD-MTX dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**Inf Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ges d 148 (*B-ALL med CD 20pos >20 %*)Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Delayed intensification II and consolidation III, IR, week 60–65”  
(NOPHO, sid 77)******46–55 år***Ara-C i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> v 63 dag 24–27 (dvs. sista 4 dagarna ges ej)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion***56–65 år***T Dexacortal p.o. **6 mg/m<sup>2</sup>** (v60 dag 1–7 samt v62 dag 15–21, nedtrappas sedan under 9 dagar)Vincristine 2 mg **v 60 och v 62** (2 doser ges ej)Ara-C i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> v 63 dag 24–27 (dvs. sista 4 dagarna ges ej)T Lanvis (6-TG) 60 mg/m<sup>2</sup> v 63 d 22–28 (dvs. sista 7 dagarna ges ej)Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***”Maintenance II, IR, week 66 until 2,5y from diagnosis” (NOPHO, sid 79)******46–55 och 56–65 år***Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

Oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**Efter riskklassificering (NOPHO 2008, översikt sid 14)****”High risk, HR” (NOPHO 2008, sid 80–96)****46–55år och 56–65 år**

6 blockbehandlingar ges om inte hSCT planeras. Starta med A1, B1, C1. De sista 3 blocken beslutas individuellt, där hänsyn tas till toxicitet och uppnådd MRD. Ett andra C-block bör endast övervägas till patienter som inte nått MRD < 0.1 % förrän efter block C1. hSCT kan övervägas för patienter utan co-morbiditet med HR-hSCT kriterier enligt NOPHO 2008 1–45 y protokollet. Efter Metotrexat i.t. ges alltid engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller ej vid högdos Mtx då leukovorin redan ingår i behandlingsschemat).

**Dosreduktioner görs inte för flertalet patienter förrän remission nåtts. Därefter kan dosreduktioner enligt nedan övervägas.**

**”HR-Block A” (NOPHO, sid 85)****46–55 år**

Oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Cyclophosphamide 440 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1–4

VP16 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1–4

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**”HR-Block B” (NOPHO, sid 87)****46–55 år**

HD-MTX dosreduceras till 3 g/m<sup>2</sup>

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

HD-MTX dosreduceras till 1,5 g/m<sup>2</sup>

T Dexamethason 20 mg/m<sup>2</sup> och T. 6-MP 100 mg/m<sup>2</sup> ges dag 1–4

HD-Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>x2 endast dag 5

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**”HR-Block C” (NOPHO, sid 90)****46–55 år**

Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 2–5

HD Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> i.v. d 2–5

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

**56–65 år**

Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 2–4

HD Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> i.v. d 2–4

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“HR-maintenance 1, week 36–102” (NOPHO, sid 92)***

***46–55 år***

HD-MTX dosreduceras till **3 g/m<sup>2</sup>**

Efter i.t. trippel ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***

HD-MTX dosreduceras till **1,5 g/m<sup>2</sup>**

Efter i.t. trippel ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“Delayed intensification, HR, week 99–104” (NOPHO, sid 94)***

Om svår toxicitet uppstått under blocken kan man överväga avstå från delar eller hela delayed intensification.

***46–55 år***

Ara-C i.v. **75 mg/m<sup>2</sup>** v 102 dag **24–27** (dvs. sista 4 dagarna ges ej)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***56–65 år***

Ara-C i.v. **75 mg/m<sup>2</sup>** v 102 dag **24–27** (dvs. sista 4 dagarna ges ej)

Dexamethasone **6 mg/m<sup>2</sup>**, samma dagar som för övriga patienter.

Vincristine **2 mg** totaldos v 99 and 101 (dvs. 2 doser ges ej)

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

***“HR-maintenance 2, week 105 until 2,5y from diagnosis” (NOPHO, sid 96)***

Efter Metotrexat i.t. ges engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion

I övrigt oförändrat enligt NOPHO ALL 2008

## Riktlinjer för äldre (>65 år) Ph-neg ALL med kurativ behandlingsintention

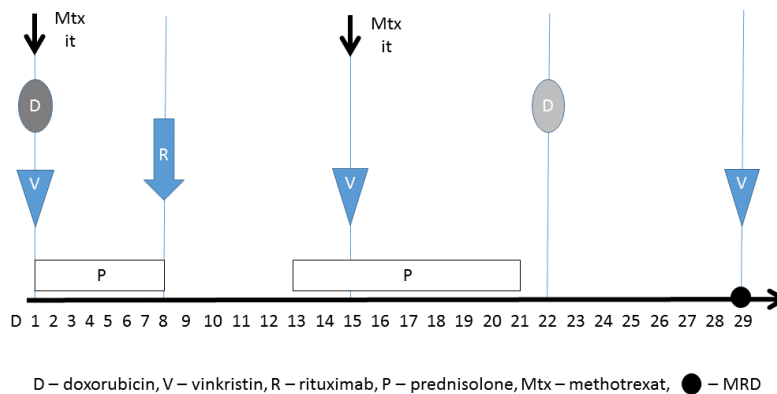
- **Biologisk 65–75 år**
- **B- ALL, Philadelphia-NEGativ**
- **T-ALL**

Detta protokoll är en kraftigt modifierad variant av NOPHO 2008 och därför skrivs **samtliga doser** nedan och har fått **svenska namn**. Behandlingen omfattar **dag 1 till vecka 130**.

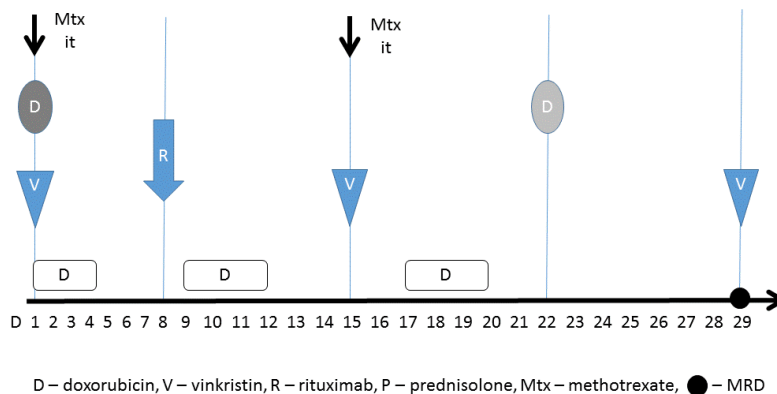
För toxicitetshandtering hänvisas till ursprungsprotokollet.

Efter Metotrexat i.t. ges alltid engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller ej vid högdos Mtx då leukovorin redan ingår i behandlingsschemat).

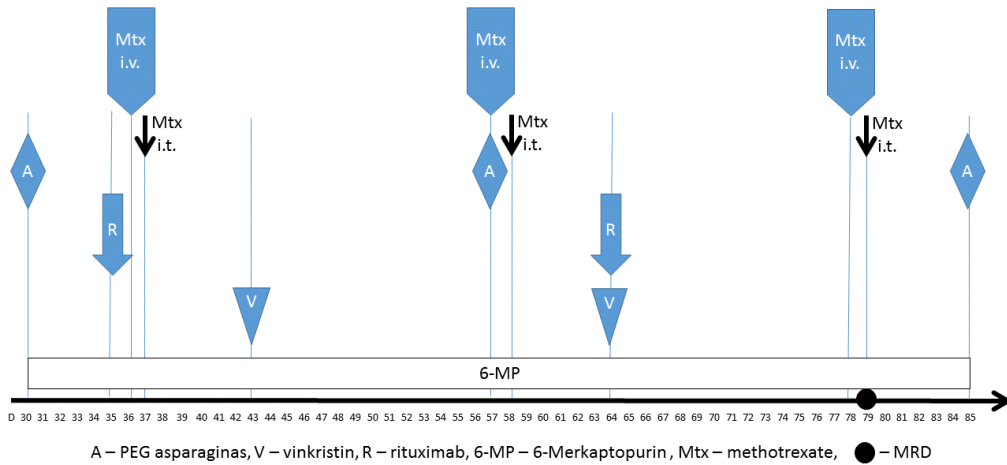
Ph- ALL hos patienter 65-75 år (biologiskt)  
Induktionsbehandling (B-ALL, WBC<30)



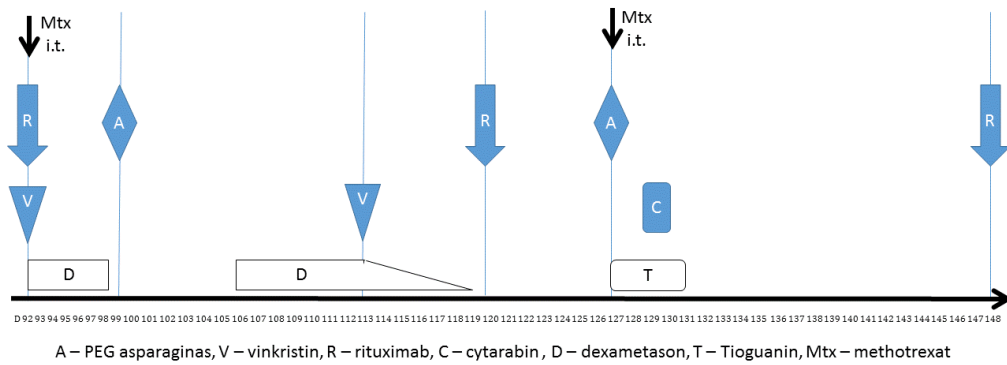
Ph- ALL hos patienter 65-75 år (biologiskt)  
Induktionsbehandling (T-ALL och B-ALL med WBC>30)



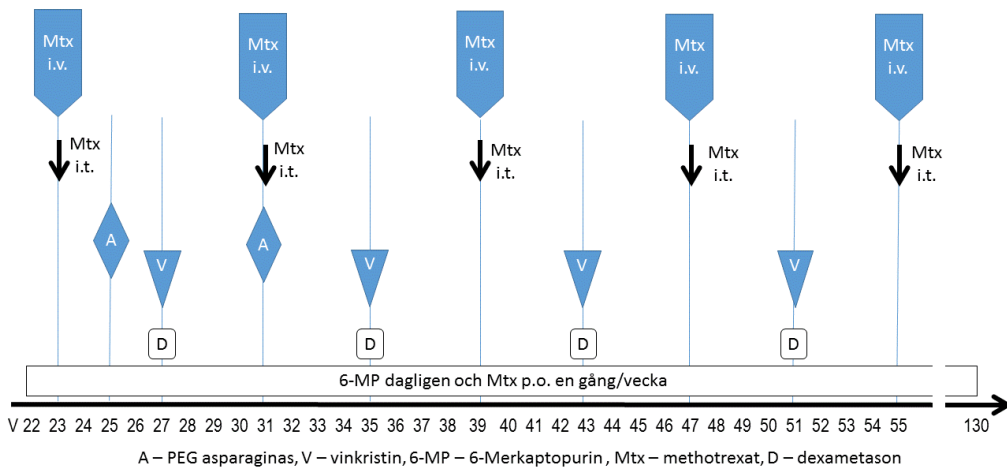
**Ph- ALL hos patienter ca 65-75 år (biologiskt)**  
**Konsolidering I**



**Ph- ALL hos patienter ca 65-75 år (biologiskt)**  
**Intensifiering och Konsolidering II**



**Ph- ALL hos patienter ca 65-75 år (biologiskt)**  
**Underhållsbehandling I och II**





**Induktion – äldre**

Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup> (fördelat på 3 doser) p.o. d 1–8, 13–21  
 Alternativt Dexametason 6 mg/m<sup>2</sup> p.o. (fördelat på 3 doser) d 1–4, 9–12, 17–20  
 för **T-ALL och B-ALL med LPK >100**.

Vinkristin 1 mg (totaldos) i.v. d 1, 15, 29  
 Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1, 22\*  
 Metotrexat 12 mg i.t. (+ leukovorin) d 1, 15  
 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 8 (**B-ALL med CD 20pos >20 %**)  
 \*doxorubicin dag 22 ges ej om neutrofila < 0.5 x 10<sup>9</sup>/l

**Konsolidering I – äldre**

Oncaspar (PEG-asparaginas) 500U/m<sup>2</sup> i.m. d 30, 57, 85  
 6-Merkaptopurin p.o. 25 mg/m<sup>2</sup> (reduceras vid TPMT-mutation) d 30–85  
 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 35, 64 (**B-ALL med CD 20pos >20 %**)  
 Inf Metotrexat 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. (24 h) \* d 36, 57, 78  
 samt i.t. Metotrexat 12 mg under pågående infusion.  
 (start av högdos Mtx när neutrofila >0,5 x 10<sup>9</sup>/l och TPK>50 x 10<sup>9</sup>/l)  
 Vinkristin 1 mg (totaldos) i.v. d 43, 64

\* **OBS** vid ålder >70 år eller nedsatt njurfunktion med GFR 30–70 ml/min görs dosreduktion till 500 mg/m<sup>2</sup> i.v., om GFR < 30 ml/min bör behandlingen ej genomföras.  
 Starta **Leukovorinrescue** efter 42 h.

**Intensifiering (dag 92) och konsolidering II (dag 127) – äldre**

*Konsolidering II startas vid neutrofila >1,0 x 10<sup>9</sup>/l och TPK>50 x 10<sup>9</sup>/l*

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 92, 120, 148 (**B-ALL med CD 20pos >20 %**)  
 Dexametason 6 mg/m<sup>2</sup> (delat på 3 doser) p.o. d 92–98 och d 106 – 113, nedtrappning till d 119  
 Vinkristin 1 mg (totaldos) i.v. d 92, 113  
 Metotrexat 12 mg i.t. (+ leukovorin) d 92 och 127  
 Oncaspar (PEG-asparaginas) 500U/m<sup>2</sup> i.m. d 99, 127  
 6-Tioguanin p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (reduceras vid TPMT mutation) d 127–131  
 Cytarabine (AraC) i.v. (1 tim) 75 mg/m<sup>2</sup> 129–130

**Underhållsbehandling I, vecka 22–52 – äldre**

Metotrexat 20 mg/m<sup>2</sup>\* p.o. en gång per vecka fr.o.m. v 22  
 6-merkaptopurin p.o. 75 mg/m<sup>2</sup>/d\* till **natten** (reduceras vid TPMT-mut) fr.o.m. v 22

Inf Metotrexat  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. (24 h) \*\* v 23, 31, 39, 47, 55  
 samt Metotrexat i.t. 12mg under pågående infusion.  
 (start högdos Mtx när neutrofila  $>1,0 \times 10^9/l$  och TPK  $>50 \times 10^9/l$ )  
 Oncaspar (PEG-asparaginas)  $500\text{U/m}^2$  i.m. v 25, 31  
 Dexametason p.o.  $6 \text{ mg/m}^2/d$  (fördelad på 3 doser) **i 5 dagar** v 27, 35, 43, 51  
 Inj Oncovin (vinkristin) 1 mg (totaldos) i.v. v 27, 35, 43, 51 \*\*\*

\* *Doserna av 6-merkaptopurin och methotrexat avpassas så att LPK-värdet vid underhållsbehandlingen är  $2-3 \times 10^9/L$ .*

*OBS – få patienter når upp till angivna doser, målvärden för LPK är viktigare än faktisk dos som ges! Ofta föreligger en lätt till måttlig stegring av transaminaser ( $2-5 \times$  referensvärde), vilken **inte** föranleder ändring i underhållsbehandlingen.*

\*\* *OBS vid ålder  $>70$  år eller nedsatt njurfunktion med GFR  $30-70 \text{ ml/min}$  görs dosreduktion till  $500 \text{ mg/m}^2$  i.v., om GFR  $< 30 \text{ ml/min}$  bör behandlingen ej genomföras.  
 Starta **Leukovorinrescue efter 42 h.***

\*\*\* *Vid uppkomst av neuropati: Om neuropati mer än grad 1, alltså med påverkan av funktioner, inträffar någon gång under behandlingen bör vinkristin bytas mot vindesin 2 mg intravenöst (absolut dos) eller etoposid 100 mg intravenöst (absolut dos) om neuropatin förvärras*

### **Underhållsbehandling II, vecka 53–130 – äldre**

Metotrexat  $20 \text{ mg/m}^2$ \*\* p.o. en gång per vecka t.o.m. v 130  
 6-merkaptopurin p.o.  $75 \text{ mg/m}^2/d$ \*\* till natten (reduceras vid TPMT-mut) t.o.m. v 130

## Riktlinjer för Philadelphiapositiv ALL, yngre

- **Biologisk ålder < ca 60 år**
- **Om patienten är kandidat för allogen SCT – kontakta regionalt transplantationscentrum tidigt.**

*T Imatinib 600 mg* ges dagligen under hela behandlingsperioden, vg se nästa sida.

*Methotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> (max 15 mg) intratekalt* ges alltid 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<sup>9</sup>/L (trombocytttransfusion ges vb).

### *ABCDV (Remissionsinduktionsbehandling)*

Preparat	dos	dagar
Ara-C <sup>#</sup>	3000 mg/m <sup>2</sup> var 12:e tim i.v. (2 tim)	1, 2, 3
Betametason	20 mg/m <sup>2</sup> p.o.	1, 2, 3, 4, 5
Cyklofosfamid	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	1
Daunorubicin	30 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	1, 2
Vinkristin	2 mg i.v. (bolus)	1

<sup>#</sup>Lokal steroidbehandling för ögonen dag 1–4.

### *VABA (konsolidering/reinduktionsbehandling)*

Preparat	dos	dagar
Vinkristin	2 mg i.v. (bolus)	1
Amekrin <sup>§</sup>	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (2 tim)	1, 2, (3*)
Betametason	20 mg/m <sup>2</sup> p.o.	1, 2, 3, 4, 5
Ara-C <sup>#</sup>	3000 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1 gång/dag (2 tim)	1, 2, 3, (4*)

<sup>§</sup> Observera risken för allvarliga hjärtarytmier i anslutning till amekrin-behandling.

<sup>#</sup>Lokal steroidbehandling för ögonen dag 1–5.

\* Den 3:e dosen Amekrin och 4:e dosen Ara-C ges **endast om patient EJ är i CR** vid start av konsolidering

### *BCDE (konsolidering)*

Preparat	dos	dagar
Betametason	20 mg/m <sup>2</sup> p.o.	1, 2, 3, 4, 5
Cyklofosfamid	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	1
Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	1, 2
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 tim)	1, 2, 3, 4, 5

### *Mini-VABA (konsolidering om reinduktionsbehandling givits)*

Som VABA (se ovan) med Amekrin dag 1–2 och ara-C dag 1–3.

### *MAP (konsolidering för vissa högriskpatienter)*

Preparat	dos	dagar
HD-Metotrexat	1500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 tim inf) (1/10 av dos under 1 tim och 9/10 under kommande 23 tim)	1, 15
Leukovorin-rescue	Start 42 tim efter början av Mtx-inf	
PEG-Asparaginas	1000 E/m <sup>2</sup> (2 tim i.v. inf alt i.m.)	2, 16
6-merkaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup> p.o. (reduktion om TPMT-mut)	1–21

***Underhållsbehandling vid Ph+ ALL tom 60 år.******Underhållsbehandling med T imatinib 600 mg dagligen.***

Observera att Metotrexat och 6-mercaptopurin inte ingår vid Ph+ ALL. Reinduktionskuror ges varannan månad under det första året samt var tredje månad under det andra året.

**Fortsatt behandling med imatinib kan övervägas** för de patienter som är i fortsatt remission vid avslutad underhållsbehandling (2 år efter behandlingsstart).

***Reinduktion första året i remission, ges varannan månad***

Daunorubicin	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	dag 1
Vinkristin	2 mg i.v. (bolus)	dag 1
Prednisolon	60 mg/m <sup>2</sup> p.o.	dag 1–7

***Reinduktion, andra året i remission, ges var tredje månad***

Ara-C	60 mg/m <sup>2</sup> x1 sc	dag 1–5
Thioguanin	80 mg/m <sup>2</sup> p.o.	dag 1–5
Prednisolon	60 mg/m <sup>2</sup> p.o.	dag 1–5

## Riktlinjer för Philadelphiapositiv ALL, SVALL/EWALL, äldre

- **Biologisk ålder ca 60–75 år**

Protokollet bygger på det gamla EWALL-protokollet så vi kallar det SVALL/EWALL. Efter Metotrexat i.t. ges alltid engångsdos **leukovorin 30 mg p.o. 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller ej vid högdos Mtx då leukovorin redan ingår i behandlingsschemat).

### Tillsvidarebehandling med imatinib

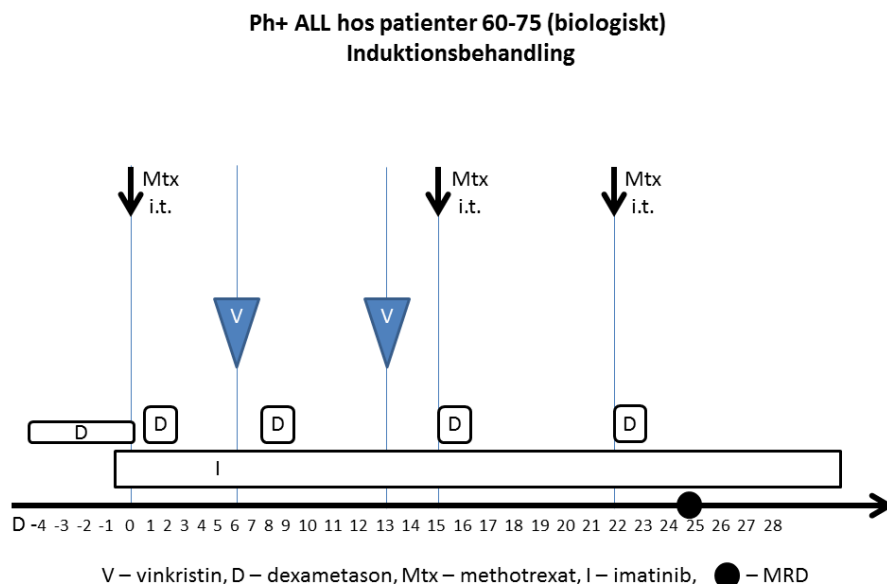
I nuläget är rekommendationen att fortsatt behandling med imatinib kan övervägas för de patienter som är i fortsatt remission vid avslutad underhållsbehandling (2 år efter behandlingsstart).

### Uppehåll eller dosreduktion vid toxicitet av imatinib

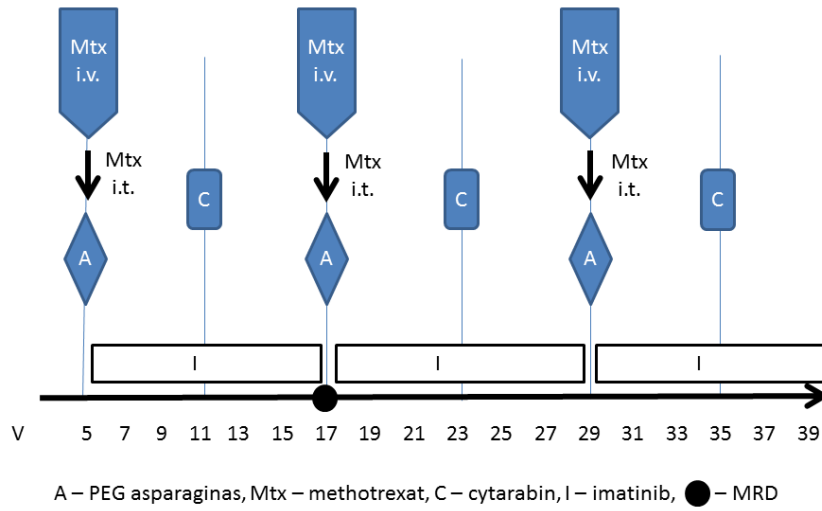
Under hela behandlingstiden med imatinib ska levervärden (transaminaser, bilirubin, ALP) kontrolleras regelbundet. Uppehåll med imatinib bör under olika faser av behandlingen göras vid allvarlig icke-hematologisk toxicitet (grad 3–4), med återinsättning i samma eller lägre dos såsom exempelvis 400 mg vid förbättring. Vid hematologisk toxicitet bör uppehåll med imatinib göras endast om förväntad cytopeniperiod efter senaste cytostatikabehandling har överskridits så att imatinib är trolig orsak.

### Neuropati

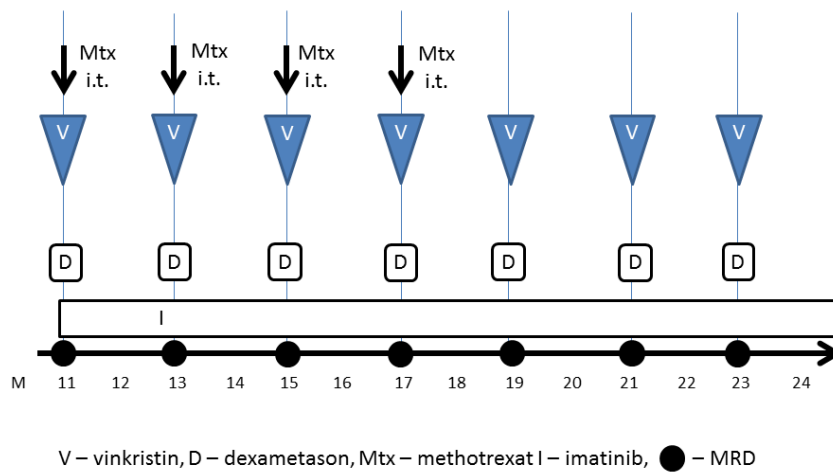
Om neuropati mer än grad 1, alltså med påverkan av funktioner, inträffar någon gång under behandlingen bör vinkristin bytas mot vindesin 2 mg intravenöst (absolut dos) eller etoposid 100 mg intravenöst (absolut dos) om neuropatin förvärras.



**Ph+ ALL hos patienter 60-75 (biologiskt)  
Konsolidering**



**Ph+ ALL hos patienter 60-75 (biologiskt)  
Underhåll**



**Förbehandling och induktionsbehandling, SVALL/EWALL**

Dexacortal (dexametason) 10 mg/m <sup>2</sup> p.o. (alt 5 dagar med annan steroid som givits i väntan på diagnostik)	d -4 till 0
Metotrexat 12 mg (totaldos) i.t. (+leukovorin)	d 0
Imatinib 600 mg x 1	Kontinuerlig behandling*
<i>Så snart Philadelphiakromosomen/BCR-ABL konstaterats startas imatinib 600 mg dagligen som fortsätts kontinuerligt.</i>	
<i>* uppehåll dag 1–3 i varje konsolidering med Oncaspar, vg se nedan</i>	
Dexametason 40 mg p.o. (> 70 år: 20 mg)	d 1–2, 8–9, 15–16, 22–23
Vincristine 1 mg (totaldos) i.v.	d 6, 13
Metotrexat 12 mg (totaldos) i.t. (+leukovorin)	d 15, 22

**Konsolidering, SWALL/EWALL****(omväxlande kurer HD MTX och HDAC, ges var 4–6:e vecka)**

Före start av konsolideringsterapi skall följande vara uppfyllt:

- Neutrofila >1.0 x 10<sup>9</sup>/l
- Trombocyter > 80–100 x 10<sup>9</sup>/l
- Ingen svår organ toxicitet eller infektioner
- Acceptabelt AT

Vid utebliven CR kan man i vissa fall välja att ge konsolideringskurerna i programmet som rescuebehandling även utan att hematologiska parametrar enligt ovan är uppfyllda, men hypoplasi ska då ha uteslutits som orsak.

Inj Neupogen 5 mg/kg sc dagligen efter konsolideringsbehandlingar rekommenderas för patienter som haft svår eller långdragen granulocytopeni efter tidigare kurer eller vid neutrofiler < 1.0 x 10<sup>9</sup>/l.

**Högdos Metotrexat, HD MTX (cykel 1,3,5)**

T Imatinib 600 mg x 1	Kontinuerlig behandling*
<i>*P.g.a risk för toxicitet vid kombination med Oncaspar görs <u>uppehåll med Imatinib dag 1–3 vid start av varje cykel.</u></i>	
Inf Metotrexat 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h)* (1/10 av dosen ges på 30 min, 9/10 på resterande 23.5 h)	d 1
Metotrexat i.t. 12 mg (totaldos) under pågående infusion.	
Inj Oncaspar (PEG-asparaginas) 500U/m <sup>2</sup> i.m.	d 2

*\* OBS vid ålder >70 år eller nedsatt njurfunktion med GFR 30–70 ml/min görs dosreduktion till 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. om GFR < 30 ml/min bör behandlingen ej genomföras.*

*Alkanisering av urin etc enligt sidan 97, bilaga 12 **Leukovorinrescue efter 42 h.***

**Högdos Ara-C, HDAC (cykel 2,4,6)**

T Imatinib 600 mg x 1  
 Inf Cytarabine (Ara-C) 1000 mg/m<sup>2</sup> \*\* i.v. (12 tim)

Kontinuerlig behandling\*  
 d 1, 3, 5

\*\* *OBS vid ålder >70 år dosreduktion till 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. Dosreduktion kan även övervägas vid nedsatt njurfunktion.*

**Underhållsbehandling vid Ph+ ALL >60 år, tom 2 år från diagnos**

**T Imatinib 600 mg x1** fortsätts kontinuerligt som underhållsbehandling.

Inget uppehåll görs i samband med reinduktionskurerna. Observera att 6-mercaptopurin och metotrexat inte ingår i underhållsbehandlingen för Ph+ patienter.

**Reinduktion vid underhållsbehandling, ges varannan månad tom 2år**

Dexacortal (dexametason) 40 mg (totaldos) p.o.  
 Vinkristin 1 mg (totaldos) i.v.  
 Metotrexat 12 MG (totaldos) i.t. (+leukovorin)

d 1–2  
 d 1  
 vid de första 4  
 reinduktionerna



**Riktlinjer vid behandlingssvikt/recidiv med remissionssyfte**

- **B-ALL, både Ph- och Ph+**
- **T-ALL**

Diskutera gärna med lokal eller regional ALL-representant

***FLA-asparaginas***

<b>Preparat</b>	<b>dos</b>	<b> dagar</b>
Fludarabin	30 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	1, 2, 3, 4, 5
Ara-C #	2000 mg/m <sup>2</sup> i.v. (2 tim)	1, 2, 3, 4, 5
PEG-Asparaginas	1000 E/m <sup>2</sup> (2 tim i.v. inf alti.m.)	2, 16

# Ara-C ges 4 tim. efter avslutad Fludara. Lokal steroidbehandling för ögonen dag 1–6. Ev. G-CSF ges enligt lokal tradition.

***MEA***

<b>Preparat</b>	<b>dos</b>	<b> dagar</b>
Mitoxantron	12 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 tim)	1, 2, 3, 4
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 tim)	1, 2, 3, 4
Ara-C	1000 mg/m <sup>2</sup> var 12:e tim i.v. (2 tim)	1, 2, 3, 4

***Nelarabin (OBS, endast vid T-ALL/LBL)***

<b>Preparat</b>	<b>dos</b>	<b> dagar</b>
Nelarabin	1500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (2 tim)	1, 3, 5

# Ny kur kan ges dag 21. Särskild kontroll av neurologiska biverkningar, se FASS.

Upp till två kurer efter komplett remission kan ges. Möjlighet finns även att ge Nelarabine i kombination med annan cytostatika, för referens var god se s 24 i de NR.

*Vid Ph+ ALL* kan även behandling nyare generations tyrosinkinashämmare i kombination med steroider eller cytostatika övervägas.

**Burkitt leukemi – GMALL B-ALL NHL 2002 – yngre**

**Behandling för patienter < 55 år samt för patienter >55 som bedöms klara mer intensiv behandling.** Alternativt schema finns för övriga patienter > 55 år. Se även sidan 42 i NR för behandlingsschema och s 11 i GMALL B-ALL NHL protokoll för ordning av kurer och tidpunkt för avslutande rituximab behandling.

**Förbehandling**

Inf Cyklofosfamid 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	d 1–5
T Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> p.o. (delat 3 doser)	d 1–5
Behandlingsuppehåll	d 6

<b>Cykel A</b>	<b>Kur A1</b>	<b>(Kur A2)</b>
Rituximab* 375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	d 7	(d 1)
Dexamethasone 10 mg/m <sup>2</sup> p.o. (delat 3 doser)	d 8–12	(d 2–6)
Vincristine 2 mg (total dos) i.v.	d 8	(d 2)
Metotrexat** 1500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h) (1/10 av dos under 30 min och 9/10 under kommande 23,5 tim) (alt dosreduktion till 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. enligt nedan) Start Leukovorinrescue efter 42 h	d 8	(d 2)
Ifosfamide 800 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	d 8–12	(d 2–6)
Uromitexan 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (x 3 dagligen) (Före samt 4 och 8 tim efter ifosfamid)	d 8–12	(d 2–6)
Cytarabine 150 mg/m <sup>2</sup> x 2 i.v. (1 h var 12e h)	d 11–12	(d 5–6)
VM26*** 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	d 11–12	(d 5–6)
It trippel Cytarabine 40 mg (totaldos) i.t. Metotrexat 15 mg (totaldos) i.t. Prednisolon 12,5 mg i.t.	d 8, 12	(d 2, 6)
Neupogen 5 µg/kg sc	start d 14	(d 8)

\* Rituximab ges om CD 20 positivitet föreligger hos ≥ 20 % av blasterna vid diagnos.

\*\*Dosreduktion av metotrexat görs vid ålder > 55 år eller nedsatt njurfunktion. Om pleuravätska eller ascites (eller annan s.k.3e kompartment) skall dosreduktion också göras alternativt skall mtx ej ges.

\*\*\* Eventuellt kan Etoposid i samma dos ges istället för VM26

**Cykel B****Kur B1 och B2**

Rituximab* 375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	d 1
Dexamethasone 10 mg/m <sup>2</sup> p.o. (delat 3 doser)	d 2–6
Vincristine 2 mg (totaldos) i.v.	d 2
Metotrexat** 1500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h) (1/10 av dos under 30 min och 9/10 under kommande 23,5 tim) (alt dosreduktion till 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. enligt nedan) Start Leukovorinrescue efter 42 h	d 2
Cyklofosfamide 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h)	d 2–6
Adriamycin 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. (15 min)	d 5–6

I.t. trippel d 2, 6

Cytarabine 40 mg (totaldos) i.t.  
Metotrexat 15 mg (totaldos) i.t.  
Prednisolon 12,5 mg i.t.

Neupogen 5 µg/kg sc start d 8

\* Rituximab ges om CD 20 positivitet föreligger hos ≥ 20 % av blasterna vid diagnos.

\*\*Dosreduktion av metotrexat görs vid ålder > 55 år eller nedsatt njurfunktion. Om pleuravätska eller ascites (eller annan s.k. 3e kompartment) skall dosreduktion också göras alternativt skall mtz ej ges.

**Cykel C****Kur C1 och C2**

Rituximab* 375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	d 1
Dexamethasone 10 mg/m <sup>2</sup> p.o. (delat 3 doser)	d 2–6
Vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max 5 mg totaldos)	d 2
Metotrexat** 1500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h) (1/10 av dos under 30 min och 9/10 under kommande 23,5 tim) (alt dosreduktion till 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. enligt nedan) Start Leukovorinrescue efter 42 h	d 2
Etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h)	d 5 och 6
Cytarabine*** 2000 mg/m <sup>2</sup> x 2 i.v. (3h var 12e h) (alt dosreduktion till 2 x 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v.)	d 6

Neupogen 5 µg/kg sc  
start d 8

\* Rituximab ges om CD 20 positivitet föreligger hos ≥ 20 % av blasterna vid diagnos.

\*\*Dosreduktion av metotrexat görs vid ålder > 55 år eller nedsatt njurfunktion. Om pleuravätska eller ascites (eller annan s.k. 3e kompartment) skall dosreduktion också göras alternativt skall mtz ej ges.

\*\*\* Dosreduktion av cytarabine görs vid ålder > 55 år.

Cytarabin ges morgon och kväll och etoposid ges mitt mellan dessa två infusioner.

**Burkitt leukemi – GMALL B-ALL NHL 2002 – äldre**

Avsett för patienter som inte anses klara en mer intensiv behandling, vid tveksamhet rekommenderas start enligt grundprotokoll och övergång till äldreprotokoll om för uttalad toxicitet fås. Se även s 39 i NR för behandlingsschema och s 13 i GMALL B-ALL NHL protokoll för ordning av kurer och tidpunkt för avslutande rituximab behandling.

**Förbehandling**

Inf Cyklofosamid 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	d 1–5
T Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> p.o. (delat 3 doser)	d 1–5
Behandlingsuppehåll	d 6

<i>Cykel A</i> <sup>Äldre</sup>	<i>Kur A</i> <sup>Ä1</sup>	<i>(Kur A</i> <sup>Ä2–3</sup> <i>)</i>
Rituximab* 375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	d 7	(d 1)
Dexamethasone 10 mg/m <sup>2</sup> p.o. (delat 3 doser)	d 8–12	(d 2–6)
Metotrexat** 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h) (1/10 av dos under 30 min och 9/10 under kommande 23,5 tim)	d 8	(d 2)
Start Leukovorinrescue efter 42 h		
Ifosfamide 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1h) ***	d 8–12	(d 2–6)
Uromitexan 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. (x 3 dagligen) (Före samt 4 och 8 tim efter ifosfamid)	d 8–12	(d 2–6)
Cytarabine 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 i.v. (1 h var 12e h)	d 11–12	(d 5–6)
VM26**** 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	d 11–12	(d 5–6)
Metotrexat 12 mg (totaldos) i.t.	d 8	(d 2)
Neupogen 5 µg/kg sc	start d 14	(d 8)

\* Rituximab ges om CD 20 positivitet föreligger hos ≥ 20 % av blasterna vid diagnos.

\*\*Dosreduktion av metotrexat görs vid nedsatt njurfunktion. Om pleuravätska eller ascites (eller annan s.k.3e kompartiment) skall dosreduktion också göras alternativt skall mtx ej ges.

\*\*\* Beh med Ifosfamid dag 9 och 11 respektive dag 3 och 5 i Kur A<sup>Ä</sup> 2–3 kan uteslutas beroende på vilken behandlingsintensitet patienten bedöms klara.

\*\*\*\* Eventuellt kan etoposid ges istället för VM26

**Cykel B**<sup>Äldre</sup>*Dag*

Rituximab* 375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	d 1
Dexamethasone 10 mg/m <sup>2</sup> p.o. (delat 3 doser)	d 2–6
Vincristine 1 mg (totaldos) i.v.	d 2
Metotrexat** 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h)	d 2
(1/10 av dos under 30 min och 9/10 under kommande 23,5 tim)	
Start Leukovorinrescue efter 42 h	
Cyklofosamid*** 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h)	d 2–6
Adriamycin 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. (15 min)	d 5–6
Metotrexat 12 mg (totaldos) i.t.	d 2
Neupogen 5 µg/kg s.c.	start d 8

\* Rituximab ges om CD 20 positivitet föreligger hos  $\geq 20$  % av blasterna vid diagnos.

\*\*Dosreduktion av metotrexat görs vid ålder  $> 55$  år eller nedsatt njurfunktion. Om pleuravätska eller ascites (eller annan s.k. 3e kompartiment) skall dosreduktion också göras alternativt skall mtx ej ges.

\*\*\* Behandling med cyklofosamid dag 3 och 5 kan uteslutas beroende på vilken behandlingsintensitet patienten bedöms klara.

## 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.

För patienter som behandlas enligt NOPHO 2008 inkl de med dosreducerat schema, föreskriver protokollet handhavande vid CNS leukemi. För övriga, eller vid CNS recidiv föreslås följande.

Intratekal trippel med Cytarabine 30 mg (totaldos) i.t., Metotrexat 10 mg/m<sup>2</sup> (max 12 mg) i.t. Prednisolon 20 mg i.t. (alternativt Metotrexatinjektion 10 mg/m<sup>2</sup>, max 15 mg, om högdos cytarabine ingår i systemterapi) ges intratekalt initialt 1–2 gång/vecka tills likvor är fri från blastceller (minst 4 dagar mellan injektioner). Därefter ges i.t. trippel i samma dos 1 gång/vecka ytterligare 4 gånger och därefter 1 gång/månad under ett år (kan övervägas även efter utförd SCT). Alternativt kan omväxlande i.t. trippel och i.t. metotrexate ges. 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. Överväg thymushyperplasi som differentialdiagnos, är beskrivet efter cytostatikabehandling hos fr.a. yngre patienter med lymfom efter cytostatika.



## Behandling med högdos methotrexat (0,5–5g/m<sup>2</sup>/24h)

### Bakgrund

LÄS HELA PM INFÖR START.

Högdos metotrexate (HD-Mtx) är potentiellt njur- och levertoxiskt och kan ge svår mucosit. Toxiciteten ökar vid förlångsammad Mtx-utsöndring och motverkas genom alkalisering av urinen, rikligt med vätska intravenöst och antidoten kalciumfolinat. Vid pleura- och pericardvätska eller ascites ansamlas Mtx i dessa vätskor och behandlingen blir mycket svårstyrd varför dessa tillstånd utgör kontraindikationer för HD-Mtx.

### Före start

- Undersökning av kreatininclearance (EGFR) bör beräknas före start. Vid GFR under **80 ml/min/1,73** bör dosreduktion av Mtx-dosen starkt övervägas.
- Njurtoxiska läkemedel, (t ex Bactrim/Eusaprim, NSAID) utsätts 24 timmar före Mtx-start.
- Flertal interaktioner finns med andra läkemedel. Så få läkemedel som möjligt ges under Mtx dygnet. Exempel på läkemedel där interaktion finns och som ger fördröjd utsöndring är t.ex. protonpumpshämmare såsom Omeprazol och antibiotika såsom Piperacillin-Tazobactam (dessa är kontraindicerade under behandling). Kontrollera läkemedel som patienten kvarstår på via interaktionsguide i läkemedelsmodul eller Sfinx interaktionstjänst.
- Antiemetika ges enligt rutin. Allopurinol skall EJ ges, dels då det sällan är indicerat och dels då interaktion finns med PuriNethol som ofta ges i samma behandlingscykel.
- Prehydrering (4 timmar före Mtx start) förslagsvis 2 liter 5 % Glukos med 20 mmol Kalium och 50 ml natriumbikarbonat 50 mg/ml ges (1 liter vid Mtx doser ≤ 1 g/m<sup>2</sup>).
- Patienten skall undvika intag av "sura" drycker (t.ex. juice) under MTX dygnet.

### Start:

- Urin-pH skall vara minst 7. Annars ges extra natriumbikarbonat 50 mg/ml 100 ml i.v. på 30 min.
- Kontinuerlig hydrering påbörjas samtidigt som mtx-infusion med mål minst 3 l/m<sup>2</sup> (varav minst 2 l/m<sup>2</sup> ges intravenöst)– som förslag omväxlande 1000 ml 0,9 % NaCl med 20 mmol Kalium och 50 ml natriumbikarbonat 50 mg/ml/6 timmar och 1000 ml 5 % Glukos med 20 mmol Kalium och 50 ml natriumbikarbonat 50 mg/ml/6 timmar. Mängden i.v. vätska får justeras kontra kroppsstorlek samt ökas om ej samtidigt adekvat intag per oralt sker.
- Vid Mtx doser ≤ 1 g/m<sup>2</sup> ges 1 liter vätska/8 timmar

### Provtagning:

- Mtx-koncentrationer (Mtx-konc) som beskrivet under leukovorin rescue med start timme 23 (vid timme 23 skall inte provtagning ske från samma infart som Mtx ges i)
- Elstatus (Na, K, krea) tas var 12:e timma.

### Kontroller:

- Urinvolyt mätts var fjärde timma med mål >600 ml/4 h, annars åtgärd enligt nedan.
- U-pH mäts efter varje gång patienten kastat vatten (mer än 7, annars åtgärd enl nedan).
- Vikt kontrolleras minst var 12:e timma. 20 – 40 mg furosemid ges i.v. om viktökning. Om svårighet hålla vikten kan den behöva kontrolleras var 6e timme och furosemid ges vid behov.

### Provhantering, logistik, ansvar och dokumentation

- Blodprov för Mtx-konc och elstatus ska utan dröjsmål lämnas till lab. Akutmärks.
- Ansvarig sjuksköterska ska bevaka provsvaren och rapportera dessa till ansvarig läkare.
- Ordinationer och åtgärder dokumenteras och signeras i LM-listan på vanligt sätt.

### Observera!

- Mtx-infusionen skall pågå exakt 24 timmar.
- Tidspassning och noggrannhet är avgörande för att undvika toxicitet.
- Extra natriumbikarbonat och diuretika skrivs in som vb-ordination
- Extra kalciumfolinat, vätska och elektrolyter ordinerar av läkare.

**Alkalinisering, hydrering och diuretika**

- Urin-pH skall vara minst 7 vid Mtx-start och vid varje kontroll av U-pH, tills Mtx-konc är under 0,2 µmol/L. Om U-pH är under 7 ges extra natriumbikarbonat 50 mg/ml 100 ml i.v. på 30 min.
- Natriumbikarbonat skall inte ges samtidigt som kalciumfolinat; spola venvägen med 20 ml NaCl före och efter.
- Hydrering: ges från start av Mtx och åtminstone till timme +72, eller längre om Mtx-konc då inte är under 0,2 µmol/L. Hydrering får aldrig avbrytas innan koncentrationen nått < 0.2 µmol/L.
- Ytterligare vätska, mål totalt 4.5 L/m<sup>2</sup> och dygn, får ordineras vid kreatininstegring eller om Mtx-koncentrationen är hög (se nedan).
- Diuretika. Tillräcklig urinmängd och stabil vikt upprätthålls med furosemid intravenöst om diures är mindre än 600 ml per 4 timmar.
- Kalciumfolinat avslutas när Mtx-konc är < 0,2 µmol/L.
- Extra kalciumfolinat-doser ges vid förhöjda Mtx-konc (se tabell 1 och 2)

**Extra åtgärder**

- Kalciumfolinatdoser >50 mg skall alltid ges intravenöst, och doser över 75 mg ges som i.v. infusion, i 100 NaCl på 1 timma. i.v.
- Vid dygnsdos leukovorin i.v. > 200 mg/m<sup>2</sup> måste man vid varje dos tillfälle övergå till 1 timmes i.v. infusion p.g.a. det höga Ca-innehållet.
- Vid behov av höga doser leukovorin (Calciumfolinat) kan man överväga att byta till Natriumlevofolinat som innehåller Na istället för Ca. Hälften av den beräknade dosen för Calciumfolinat ges då.

**Åtgärd vid stegrat kreatinin:**

Om kreatinin stiger 50 % från patientens eget utgångsvärde

**Hydreringen ökas till 4.5 L/m<sup>2</sup>/dygn. Detta gäller redan från timme 23 och startas direkt efter att provsvar ankommit (oavsett mtx koncentration). Den högre vätsketillförseln pågår till mtx konc < 0.2 µmol/L. Tills se att urinpH hela tiden är > 7. Ge vid behov furosemid så vikten hålls konstant. Mät timdiures, mål minst 200 ml/h, eftersträva 300 ml/h.**

Om kreatinin stiger 100 %

Öka diures enligt ovan. Behandling med karboxypeptidas (Voraxaze) bör starkt övervägas. För dosering se NOPHOs riktlinjer.

**Åtgärd vid mycket hög Mtx-koncentration:**

S-Mtx timme 23 >250 µmol/L (kontrollera att prov är taget på korrekt sätt)

S-Mtx timme 36 >30 µmol/L

S-Mtx timme 42 >10 µmol/L)

Öka hydreringen till 4.5 L/m<sup>2</sup>/dygn. Den högre vätsketillförseln pågår till mtx konc < 0.2 µmol/L. Tills se att urinpH hela tiden är > 7. Ge vid behov furosemid så vikten hålls konstant. Mät timdiures. Voraxaze kan övervägas, framför allt vid samtidig kreatininstegring (se ovan)

OBS! Om Voraxaze (glucarpidase) övervägs, kontrollera tillgänglighet och transporttid till sjukhuset. För god effektivitet bör läkemedlet ges tidigt i förloppet.

## Leukovorin-rescue

Varje behandlande klinik tillser att adekvat schema finns för ordination.

Prov för metotrexat-koncentration startar timma 23 (ej samma infart som infusion), tas timma 36 och sedan enligt nedan.

**Leukovorinadministrering startar timme 42 samtidigt som Mtx-koncentration tas. Leukovorinrescue och koncentrationsmätning fortsätter till minst timma 72 OCH Mtx-konc < 0,2  $\mu\text{mol/L}$ .**

Dos Leukovorin timme 42 är 15  $\text{mg/m}^2$ . Om timme 42 koncentrationen är hög ges ytterligare en dos leukovorin enligt schemat för timme 44 nedan. Därefter doseras leukovorin från timme 48 med utgångspunkt från närmast föregående S-Mtx koncentration (dvs. timme 42s S-Mtx bestämmer timme 48s dos osv).

Om S-koncentrationen överstiger 5  $\mu\text{mol/L}$  ges Leukovorin (dos i mg) = S-Mtx ( $\mu\text{mol/L}$ ) x kroppsvikt. Gäller från timme 44 dos och framåt. Säkerställ att nog med läkemedel finns tillgängligt för kommande dygn!

Leukovorindosering (från NOPHO-2008-protokollet)						
Timma 42	Leukovorin $\text{mg/m}^2$	15				
Timma 44	<i>Extrados Leukovorin att ge så fort Mtx-koncentration timme 42 kommit.</i>					
	S-Mtx timma 42 ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,0–1,9	2,0–2,9	3,0–3,9	4,0–4,9	
	Leukovorin $\text{mg/m}^2$	15	30	45	60	
<i>Dos beräknas på senaste koncentrationsmätning (timme 42 bestämmer dosen timme 48 osv)</i>						
Timma 48 och var 6:e timma därefter	S-Mtx ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 1,0	1,0–1,9	2,0–2,9	3,0–3,9	4,0–4,9
	Leukovorin $\text{mg/m}^2$	15	30	45	60	75