



# Akut lymfoblastær leukæmi

## Version 2.1

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

4. januar 2022 (ALG)

#### **Administrativ godkendelse**

28. september 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 4 januar 2024

### **INDEKSERING**

ALL, akut lymfoblastær leukæmi, Philadelphia kromosom positiv ALL, Ph + ALL, NOPHO, HyperCVAD, TKI

## Indholdsfortegnelse

|  |    |
|--|----|
| Nyt siden sidst (ændringslog).....   | 3  |
| 1. anbefalinger (Quick guide).....   | 4  |
| Screening/diagnostik af ALL.....   | 4  |
| ALL Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne 18-45 år.....                     | 5  |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år uden betydende komorbiditet.....   | 5  |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne med betydende komorbiditet....              | 6  |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 65 år uden betydende komorbiditet..... | 6  |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL.....   | 6  |
| Behandling af primært refraktær B-ALL.....   | 7  |
| Behandling af relaps.....  | 7  |
| Behandling af CNS leukæmi.....   | 8  |
| Stamcelletransplantation.....  | 8  |
| Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi.....   | 8  |
| Understøttende behandling.....   | 9  |
| Varianter af akut lymfatisk leukæmi.....   | 10 |
| Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter.....  | 10 |
| 2. Introduktion.....   | 11 |
| 3. Grundlag.....   | 12 |
| Screening/diagnostik af ALL.....   | 12 |
| ALL Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne 18-45 år.....                     | 13 |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år uden betydende komorbiditet.....   | 14 |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne med betydende komorbiditet...16             |    |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 65 år uden betydende komorbiditet..... | 17 |
| Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL.....   | 18 |
| Behandling af primært refraktær B-ALL.....   | 21 |
| Behandling af relaps.....  | 22 |
| Behandling af CNS leukæmi.....   | 24 |

|   |    |
|---|----|
| Stamcelletransplantation .....  | 25 |
| Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi ..... | 26 |
| Understøttende behandling .....                                       | 26 |
| Varianter af akut lymfatisk leukæmi .....                             | 28 |
| Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter .....    | 29 |
| 4. Referencer .....   | 31 |
| 5. Metode .....   | 33 |
| 6. Monitorering .....   | 34 |
| 7. Bilag .....  | 34 |
| 8. Om denne kliniske retningslinje .....                              | 35 |

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring   |
|---------------------|--|
| Anbefalinger        | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Alltogether har afløst NOPHO 2008 som standardbehandling for Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne ( 18-45 års alder)</li> <li>-Præciseret anbefaling i forhold til optimalt MRD niveau forud for allogen knoglemarvstransplantation.</li> <li>-For Philadelphia positiv ALL vejledes beslutning om indikation for allogen knoglemarvstransplantation af hvorvidt patienten opnår MRD negativitet efter 3 måneders behandling.</li> <li>-Præcisering i forhold til varigheden af tyrosinkinasehæmmer behandling for Philadelphia kromosom positiv ALL for hhv transplanterede og ikke transplanterede patienter.</li> <li>-Indikationen for CART celle behandling, som siden sidste version er blevet godkendt af Medicinrådet</li> <li>-Præcisering af behandlingsvalg ved lymfoblastlymfom i forhold til risikostratificering ved evaluerende PET-CT dag 29.</li> <li>-Mulighed for afkortet kontrolforløb for T-ALL efter afsluttet behandling.</li> <li>-Forslag til fertilitetsbevarende foranstaltninger</li> </ul> |
| Referencer          | <p>Opdaterede referencer og udvidet reference liste.</p> <p>OBS – version 2.0 blev opdateret til version 2.1 da referencelisten ikke var genereret korrekt.</p>  |

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Screening/diagnostik af ALL

1. Alle patienter med mistænkt akut lymfoblastær leukæmi (ALL) bør gennemgå knoglemarvsundersøgelse mhp diagnostik og nærmere klassifikation. Hos patienter, hvor der grundet høj alder og ledsagende komorbiditet ikke påtænkes behandling, kan knoglemarvsundersøgelse erstattes af flowcytometri på perifert blod, hvis der er cirkulerende blaster bedømt ved differentialtælling eller mikroskopi af blodudstrygningspræparat. (A)
2. Knoglemarvsbiopsien bør vurderes morfologisk af hæmatopatolog.
3. Der bør suppleres med immunhistokemiske og flowcytometriske analyser. Den diagnostiske sikkerhed af den immunfænotypiske klassifikation er meget høj, idet identifikation af en lymfatisk fænotype, hhv. B-ALL (TdT, CD34+/-, cytoplasmatisk CD22, CD10, CD19, CD79a) og T-ALL (cytoplasmatisk CD3, CD7, TdT) tillader information af patient og pårørende og start på intensiv kemoterapi om nødvendigt samme dag.
4. Ligeledes bør der hurtigst muligt undersøges for tilstedeværelsen af Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse og/eller tilstedeværelsen af BCR/ABL1 fusionsprotein ved molekylærbiologisk undersøgelse. Hvis der påvises Philadelphia kromosom og/eller BCR/ABL1 fusionsprotein, kan man stille diagnosen Philadelphia positiv ALL (Ph+ ALL). (A)
5. Der bør undersøges parallelt for andre kromosomafvigelser, og hos yngre voksne (18-45 år) for andre fusionsproteiner af klassen ABL like mutationer. (A)
6. Alle patienter som ikke behandles palliativt, skal undersøges for CNS involvering med lumbalpunktur og samtidig installation af intratekal methotrexat. (A)
7. Hjerterpumpefunktion bør undersøges med MUGA eller ekkokardiografi i forbindelse med opstart af intensivt kemoterapiregime som indeholder antracyclin. (D)
8. Blodprøverne til vævstypebestemmelse af patienter under 67-70 år bør foretages inden indtræden af kemoterapiinduceret leukopeni, ligesom søskendeforhold bør afklares i løbet af den første kur. Vævstypeundersøgelsen af søskende kan normalt

afvente cytogenetiske specialundersøgelser og initialt respons på kemoterapi vurderet omkring dag 29. (D)

## ALL Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne 18-45 år

9. Alle nydiagnosticerede Philadelphia kromosom negative ALL (Ph- ALL) patienter mellem 18 og 45 år skal tilbydes inklusion i en fælles børne- og voksen protokol. Aktuelt anvendes primært Alltogether protokollen, som har afløst NOPHO 2008,. (B)

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år uden betydende komorbiditet

10. Til Philadelphia kromosom negativ ALL hos patienter i alderen 46-65 tilbydes behandling iht. NOPHO 2008 protokol i modificerede versioner med følgende aldersinddeling: (B)
  - 46-55 år uden væsentlig komorbiditet: Tilnærmelsesvis fuld NOPHO 2008 behandling
  - 56-65 år uden væsentlig komorbiditet: Reduceret NOPHO 2008 behandling.
11. Som alternativ kan anvendes MD Anderson regime til patienter, som er kandidater til intensiv kemobehandling.. Hyper-CVAD blokke gives alternerende med HD Cytarabin + HD Methotrexat. Der gives 8 serier i alt. Ved præ-B ALL tillægges Rituximab i de fire første kure, hvis der er mere end 20 % CD20 positive lymfoblaster i marven. Der gives i forbindelse med hver af de fire første kure to intratekale kemoterapi-behandlinger. (B)
12. Patienter, som modtager behandling med Alltogether, NOPHO 2008 og MD Anderson regimerne, skal tilbydes langvarig vedligeholdelsesbehandling med peroral Purinethol dagligt og Methotrexat ugentligt, så den samlede behandlingsvarighed er på ca. 2- 2.5 år. (B) Desuden tilbydes udvalgte patienter supplerende intensive kure jf. protokollen.

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne med betydende komorbiditet

13. Voksne med Philadelphia kromosom negativ ALL og betydende komorbiditet kan behandles med reduceret Hyper-CVAD, evt. med behov for at fjerne komponenter i behandlingen såsom antracykliner til patienter med hjerteinsufficiens. Det vil også være muligt at give antracykliner med forlænget infusionstid hos patienter med mildere hjerteinsufficiens (B).
14. Ældre patienter over ca. 65-70 år med Philadelphia kromosom negativ ALL med betydelig komorbiditet kan behandles pallierende med Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon eller Vincristin+Prednisolon. Behandlingen kan gentages med ca. 3 ugers interval, så længe der er respons og ingen væsentlig vincristin-relateret neuropati. (B)
15. Ved B-ALL kan behandlingen suppleres med Rituximab ved høj ekspresion af CD20 (>20%) i lymfoblasterne. Ofte kan vedvarende vedligehold med Methotrexat og Purinethol (indtil progression) efter godt respons på induktionsbehandling være værd at overveje. (B)

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 65 år uden betydende komorbiditet

16. Hos mange patienter vil det være muligt at starte med Hyper-CVAD i fuld eller reduceret dosis, og senere i forløbet evt. skifte til CHOP behandling og til sidst peroral vedligeholdelsesbehandling. Denne behandling kan give langvarige remissioner. Rituximab kan benyttes hos patienter med mere end 20% CD20 positive blaster i knoglemarven (D)

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL

17. Standardbehandling af Ph+ALL hos yngre voksne (<60-65 år) bør bestå af TKI behandling i kombinationen med intensiv kemobehandling, efterfølgende allogene stamcelletransplantation (SCT) skal overvejes. (B)
18. Standardbehandling af Ph+ALL hos ældre (>60-65 år), samt svækkede yngre patienter bør bestå af TKI behandling i kombinationen med individuelt tilpasset kemobehandling (intensiv, semiintensiv eller mild kemobehandling). Det er sjældent muligt at gennemføre allogene SCT. (B)

## Behandling af primært refraktær B-ALL

19. Som salvage-behandling kan overvejes behandling med Blinatumomab, som dog kun giver korte remissioner og som derfor primært vælges som bro ved mulighed for allogene SCT. Inotuzumab Ozogamicin kan anvendes på samme indikation (til patienter med høj CD22-ekspression)(B)
20. Alternativt kan vælges f.eks. Mitoxantrone + høj dosis Cytarabin, FLAG-Ida, NOPHO High RISK blokke eller GIMEMA (Idarubicin + Cytarabin) under hensyntagen til, hvilke kemoterapeutika patienten har været eksponeret for i sin induktionsbehandling. For Ph+ ALL patienter overvejes, foruden ovenstående, evt. skift af TKI-hæmmer vejledt af BCR/ABL mutationsstatus og afhængigt af, hvilken TKI-hæmmer, som er anvendt under induktionsfasen (B).
21. Hvis patienten er yngre end 70 år, og der foreligger en velegnet donor (enten søskende-, ubeslægtet), bør der overvejes allogene SCT så tidligt som muligt, efter at der er opnået en stabil 2. CR med salvage-regime. (B)

## Behandling af relaps

### *Relaps af B-ALL hos yngre voksne*

22. Såfremt det er muligt, bør patienten behandles i protokol, og for yngre patienter med donor stiles imod allogene SCT i kurativt øjemed. (B)
23. Ved sent relaps over 12 mdr. efter afsluttet kemoterapi kan forsøges reinduktion med FLAG-ida (Fludarabinphosphat, Cytarabin, G-CSF og Idarubicin), GIMEMA-regime, Mitoxantrone og Cytarabin eller NOPHO High Risk Blok behandlinger. Der kan tillægges Rituximab ved CD20 positiv ALL og TKI ved Ph+ ALL. (B)
24. Blinatumomab og Inotuzumab ozogamicin har vist lovende resultater i fase II og III studier for såvel Philadelphia positiv, som negativ B-ALL med høje CR rater. Selvom de to midler hos de fleste kan inducere remission, er responset ofte kortvarigt, hvorfor de primært bør anvendes som en bro til konsolidering med allogene SCT. (B)

### *Relaps af T-ALL hos yngre voksne*

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



*Relaps af ALL hos ældre >60 år*

26. Behandlingen er hos de fleste patienter i denne aldersgruppe af palliativ karakter. Allogen SCT vil som udgangspunkt ikke være mulig, men kan dog overvejes i enkelte tilfælde i samråd med transplantationsudvalget. Da behandlingen er livsforlængende, vælges oftest et lempeligt regime, som kan foregå længst muligt i et ambulant forløb: som f.eks. Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon /Vincristin + Prednisolon /monoterapi med prednisolon. (D)

## Behandling af CNS leukæmi

27. Ved mistanke om CNS involvering udføres diagnostisk lumbalpunktur, og der skal i den forbindelse installeres intratekal (IT) kemoterapi i form af Methotrexat eller Cytarabin iht. kurskema. (B)
28. Ved verificeret CNS-leukæmi skal triple-IT behandling (Cytarabin + Methotrexat + Methylprednisolon) installeres. IT-behandlingen gives 2 gange ugentligt indtil spinalvæsken er clearet. Herefter gives yderligere IT-behandling 2 gange med 1 uges interval. (B). Derefter fortsættes IT-behandling en gang om måneden i de næste 6 - 12 måneder.
29. Optræder CNS-afektion som isoleret recidiv, skal der gives systemisk re-induktion med HD-Cytarabin og HD-Methotrexat udover IT-behandlingerne. Der gives typisk to højdosis kure. Patienten bør om muligt bringes til allogen SCT (B)

## Stamcelletransplantation

30. Yngre ALL patienter i Alltogether eller NOPHO-08 ALL protokol skal behandles efter særlige retningslinjer for transplantation, se protokoltekst. (B)
31. For ikke-protokollerede ALL patienter skal rekommandationerne for allogen stamcelletransplantation, udarbejdet af DHS, følges. Se [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk).
32. Philadelphia kromosom positiv ALL patienter, som er MRD positive i blod eller knoglemarv efter 3 måneders ALL induktion/konsolidering med HyperCVAD regime + TKI, søges konsolideret med allogen SCT. (B)

## Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi

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

urat. TPMT (thiopurinmethyltransferase) genotype bør klarlægges for patienter hvor behandlingen vil inkludere 6-Mercaptopurin(D)

## Understøttende behandling

34. Patienter i kemobehandling skal tilbydes understøttende behandling i form af transfusion og/eller antibiotika.
35. Der tilstræbes som profylakse mod blødning at transfundere trombocyt koncentrat ved et trombocytaltal under 15 mia/l, ved indlæggelse vil grænsen oftest være 10 mia/l. (B)
36. Blodtransfusion skal gives efter individuelt tilpassede grænser under hensyntagen til eventuel comorbiditet hos patienten. Hos kandidater til allogen transplantation udvises tilbageholdenhed. (B).
37. Det bør sikres, at patienter får bestrålede blodprodukter når der er givet kemoterapiregimer som indeholder fludarabin eller patienten er knoglemarvstranplanteret.
38. Antibiotikaprofylakse bør gives i neutropeniperioden i form af flouquinolon- og azol-holdigt regime. (B)
39. Hos patienter som behandles med intensiv blok behandling i NOPHO/Alltogether bør overvejes azol som har effekt overfor skimmelsvamp, forsigtighed bør dog udvises overfor kombinationen af Vinkristin og azol som giver øget risiko for neuropati. (D)
40. Profylakse mod pneumocystis Jirovecii med sulfotrim bør som udgangspunkt tilbydes patienter som behandles med intensiv remission-inducerende kemoterapi frem til lavdosis vedligeholdelsesterapi starter. (B)
41. Patienter i vedligeholdelsesbehandling med svær sekundær hypogammaglobulinæmi og recidiverende infektioner, kan være kandidater til immunglobulin behandling. Immunglobulin behandling følger de gængse retningslinjer på området. (B)
42. Fertilitetsbevarende foranstaltninger

Se opdateret vejledning på [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk) under *diverse*.

- Mænd i reproduktiv alder bør så vidt muligt med hensyn til leukæmisygdommen og almentilstanden tilbydes sæddeponering inden start af intensiv kemoterapi.
- Kvinder i fertil alder skal informeres om at fertiliteten kan forringes af intensiv kemoterapi og bør tidlig i behandlingen tilbydes fertilitetsrådgivning i fertilitetsklinikkerne på Århus, Odense og Rigshospitalet

## Varianter af akut lymfatisk leukæmi

43. B- og T-lymfoblastlymfomer betragtes som varianter af hhv. B- og T-ALL, og kan behandles som højrisiko ALL ifølge NOPHO-08 regimet eller iht den enkelte afdelings sædvanlige B- og T-lymfoblast lymfom-regime. Der tilstræbes PET-CT ved debut og kontrolscanninger dag ca. 29. Ved god effekt af NOPHO højrisiko induktion (komplet metabolisk remission) kan fortsættes med NOPHO intermediær risiko regime. PET/CT må betragtes som den bedste markør for minimal restsygdom (A). Ved fortsat metabolisk aktivitet dag 29 stiles mod konsolidering med NOPHO High risk blok behandling og allogent SCT. Leukæmiseret Burkitt Lymfom t(8;14) behandles med gældende lymfomregime (B).

## Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter

44. Alle ALL patienter skal følges hver måned de første 6 måneder efter afsluttet behandling. Herefter med større intervaller og patienten kan afsluttes efter 3 år, hvis der ikke har været tegn til recidiv. Patienter med T-ALL får hyppigst relaps under pågående behandling og sene relapser er sjældne. Her kan monitoreringsperioden eventuelt afkortes til 1 år efter afsluttet vedligeholdelsesbehandling.
45. Transplanterede patienter følges efter behov. (D)

## 2. Introduktion

Denne kliniske retningslinje beskriver kriterier for udredning, behandling og efterkontrol af patienter med akut lymfatisk leukæmi (ALL) eller lymfoblastær leukæmi/lymfom som defineret i seneste WHO klassifikation (2017) (1). Incidens: ca. 30 nye tilfælde i DK/år hos voksne over 18 år. Hyppigste cancerform hos børn.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med denne kliniske retningslinje er at sikre ensartet og rationel udredning og behandling af patienter med akut lymfatisk leukæmi i Danmark.

### Patientgruppe

Denne patientgruppe er præcis afgrænset af diagnostiske kriterier. Der findes ingen stadie inddeling og sygdommen må aldrig betragtes som lokaliseret sygdom (ej heller ved isoleret relaps i f.eks. CNS eller testis). Behandlingen vil altid tilpasses alder og komorbiditet.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle, som beskæftiger sig med behandlingen af patienter med akut lymfoblastær leukæmi i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Screening/diagnostik af ALL

1. Alle patienter med mistænkt akut lymfoblastær leukæmi (ALL) bør gennemgå knoglemarvsundersøgelse mhp diagnostik og nærmere klassifikation. Hos patienter, hvor der grundet høj alder og ledsagende komorbiditet ikke påtænkes behandling, kan knoglemarvsundersøgelse erstattes af flowcytometri på perifert blod, hvis der er cirkulerende blaster bedømt ved differentialtælling eller mikroskopi af blodudstrygningspræparat. (A)
2. Knoglemarvsbiopsien bør vurderes morfologisk af hæmatopatolog.
3. Der bør suppleres med immunhistokemiske og flowcytometriske analyser. Den diagnostiske sikkerhed af den immunfænotypiske klassifikation er meget høj, idet identifikation af en lymfatisk fænotype, hhv. B-ALL (TdT, CD34+/-, cytoplasmatisk CD22, CD10, CD19, CD79a) og T-ALL (cytoplasmatisk CD3, CD7, TdT) tillader information af patient og pårørende og start på intensiv kemoterapi om nødvendigt samme dag.
4. Ligeledes bør der hurtigst muligt undersøges for tilstedeværelsen af Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse og/eller tilstedeværelsen af BCR/ABL1 fusionsprotein ved molekylærbiologisk undersøgelse. Hvis der påvises Philadelphia kromosom og/eller BCR/ABL1 fusionsprotein, kan man stille diagnosen Philadelphia positiv ALL (Ph+ ALL). (A)
5. Der bør undersøges parallelt for andre kromosomafvigelser, og hos yngre voksne (1-45 år) for andre fusionsproteiner af klassen ABL like mutationer. (A)
6. Alle patienter som ikke behandles palliativt skal undersøges for CNS involvering med lumbalpunktur og samtidig installation af intratekal methotrexat. (A)
7. Hjerterpumpefunktion bør undersøges med MUGA eller ekkokardiografi i forbindelse med opstart af intensivt kemoterapiregime som indeholder antracyclin. (D)
8. Blodprøverne til vævstypebestemmelse af patienter under 67-70 år bør foretages inden indtræden af kemoterapiinduceret leukopeni, ligesom søskendeforhold bør afklares i løbet af den første kur. Vævstypeundersøgelsen af søskende kan normalt

## afvente cytogenetiske specialundersøgelser og initialt respons på kemoterapi vurderet omkring dag 29. (D)

### Litteratur og evidensgennemgang

Ph+ ALL udgør ca. 30 % af alle B-ALL, og der er stigende incidens med alderen. Ph+ T-ALL er beskrevet, men sjældent forekommende.

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

Den prognostiske betydning af kromosomforandringer ved ALL hos voksne (2) [2b].

Gunstige cytogenetiske forandringer:

- Hyperdiploidi
- 9p-

Intermediære cytogenetiske forandringer:

- Normal

Ugunstige cytogenetiske forandringer:

- t(4;11)
- t(9;22)
- ABL like ALL (Ph-like ALL)
- t(8;14)
- nærtriploidi
- hypoploidi
- komplekse forandringer (≥5 forskellige kromosom abnormiteter)

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

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

## ALL Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne 18-45 år

9. **Alle nydiagnosticerede Philadelphia kromosom negative ALL (Ph- ALL) patienter mellem 18 og 45 år skal tilbydes inklusion i en fælles børne- og voksen protokol. Aktuelt anvendes Alltogether protokollen som har afløst NOPHO 2008 (B)**

## Litteratur og evidensgennemgang

NOPHO 2008 som har været standardbehandling de sidste 10 år i Norden er under udfasning og er afløst af Alltogether protokollen. I Danmark gives behandlingen i Århus og på Rigshospitalet og betragtes som standardbehandling.

Der henvises til protokolteksten, hvoraf behandlinger fremgår ([www.nopho.org](http://www.nopho.org)).

NOPHO står for Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology og har lavet fælles børne ALL protokoller siden 1990'erne. Med den nye protokol er samarbejdet udvidet til 14 europæiske lande og der forventes inklusion af ca. 1500 ALL patienter årligt.

Patienterne risiko-stratificeres initialt ifølge alder og subtype (B-/T-ALL), leukocyttal ved debut for B-ALL (leukocytter over/under 100 x 10<sup>9</sup>/L) og cytogenetiske forandringer. Protokollen er i høj grad MRD styret, og patienterne tildeles bestemte risikogrupper undervejs i behandlingsforløbet i overensstemmelse med respons efter de enkelte behandlingsfaser. Ved T-ALL anvendes T celle receptor gen-rearrangement (PCR for TCR-gen-rearrangement) og flowcytometri som markør for sygdomsaktivitet, og ved B-ALL monitoreres graden af restleukæmi ved flow samt PCR. MRD monitoreres dag 0, dag 15, dag 29 og endelig dag 79 samt i HR efter hver Blok indtil MRD negativitet.

På samme vis som for NOPHO 2008 regimet, forventes Alltogether protokollen at inducere CR hos næsten alle patienter. Langtidsoverlevelsen i NOPHO 2008 studiet (5 års EFS) er for alle voksne patienter 74% (3) [2c] og dermed signifikant bedre end tidligere danske resultater med 5-års EFS på 42% (4) [2c].

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

Patienter, som modtager behandling ifølge Alltogether regimet, gennemgår langvarig vedligeholdelsesbehandling med peroral Purinethol dagligt og Methotrexat ugentligt, så den samlede behandlingsvarighed er på ca. 2 år og 1 måned år.

## Patientværdier og – præferencer

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig inden for en kort tid (uger til få måneder). Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år uden betydelige komorbiditeter

**10. Til Philadelphia kromosom negativ ALL hos patienter i alderen 46-65 tilbydes behandling iht. NOPHO 2008 protokol i modificerede versioner med følgende aldersinddeling: (B)**

- **46-55 år uden væsentlig komorbiditet: Tilnærmelsesvis fuld NOPHO 2008 behandling**

- **56-65 år uden væsentlig komorbiditet: Reduceret NOPHO 2008 behandling.**

**11. Som alternativ kan anvendes MD Anderson regime til patienter, som er kandidater til intensiv kemobehandling (7). Hyper-CVAD blokke gives alternerende med HD Cytarabin + HD Methotrexat. Der gives 8 serier i alt. Ved præ-B ALL tillægges Rituximab i de fire første kure, hvis der er mere end 20 % CD20 positive lymfoblaster i marven. Der gives i forbindelse med hver af de fire første kure to intratekale kemoterapi-behandlinger. (B)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Danske resultater viser en 5-års overlevelse for denne gruppe på omkring 60 % (5) [2c].

For afdelinger som benytter NOPHO regimet, kan dette anvendes til patienter i en modificeret form udarbejdet af NOPHO gruppen (behandlingsskemaer findes på [www.NOPHO.org](http://www.NOPHO.org))

Resultater fra NOPHO 2008 har ikke vist signifikant forskel i overlevelse blandt de yngste voksne (18-25 år) sammenlignet med de ældste voksne (26-45 år) (3) [2c]. Andre grupper har publiceret brug af pædiatriske protokoller til patienter over 45 år (5-7) [2c, 1b, 2c] også med acceptable resultater. Derfor er man i voksen NOPHO gruppen blevet enige om at anbefale NOPHO 2008 som standard behandling i modificerede versioner.

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

**12. Patienter, som modtager behandling med Alltogether, NOPHO 2008 og MD Anderson regimerne, skal tilbydes langvarig vedligeholdelsesbehandling med peroral Purinethol dagligt og Methotrexat ugentligt, så den samlede behandlingsvarighed er på ca. 2- 2.5 år. (B) Desuden tilbydes udvalgte patienter supplerende intensive kure jf. protokollen.**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Tilstedeværelse af MRD er den vigtigste uafhængige prognostiske faktor for overlevelse hos ALL patienter (8) [2b].

MRD monitorering gennemføres ved hjælp af PCR metode eller flowcytometri. Det er vigtigt at opnå en sensitivitet på mindst 0,01 %, uanset hvilken metode der bruges. B-ALL patienter, som har højere MRD i knoglemarven end 0,01 % forud for fjerde Hyper-CVAD kur (omkring dag 79), vil være kandidater til



Blinatumomab eller Inotuzumab Ozagamicin behandling med henblik på efterfølgende allogene SCT, såfremt de er egnede til transplantation (9) [5].

#### Patientværdier og – præferencer

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig inden for en kort tid. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne med betydende komorbiditet

13. **Voksne med Philadelphia kromosom negativ ALL og betydende komorbiditet kan behandles med reduceret Hyper-CVAD, evt. med behov for at fjerne komponenter i behandlingen såsom antracykliner til patienter med hjerteinsufficiens. Det vil også være muligt at give antracykliner med forlænget infusionstid hos patienter med mildere hjerteinsufficiens (B).**
14. **Ældre patienter over ca. 65-70 år med Philadelphia kromosom negativ ALL med betydelig komorbiditet kan behandles pallierende med Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon eller Vincristin+Prednisolon. Behandlingen kan gentages med ca. 3 ugers interval, så længe der er respons og ingen væsentlig vincristin-relateret neuropati. (B)**
15. **Ved B-ALL kan behandlingen suppleres med Rituximab ved høj ekspresion af CD20 (>20%) i lymfoblasterne. Ofte kan vedvarende vedligehold med Methotrexat og Purinethol (indtil progression) efter godt respons på induktionsbehandling være værd at overveje. (B)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

I 2017-2020 har medianalderen for ALL-patienter i Danmark ligget på 56 år, og mere end 75% af patienterne under og over 60 år har modtaget remissionsinducerende behandling. 5-års overlevelsen falder dog fra 82% for patienter under 45 år til 50% for patienter over 45 år (5) [2c], og er yderligere faldende for patienter >55 år til 21% (10) [1b].

Årsagen til den dårligere overlevelse hos ældre patienter tilskrives til dels en med alderen stigende forekomst af ugunstige (fx Ph+) og komplekse cytogenetiske forandringer, en øget forekomst af behandlingsrelaterede komplikationer samt komorbiditet, som begrænser de behandlingsmæssige muligheder inklusive mulighederne for konsolidering med allogene stamcelletransplantation (10) [1b].

En anden årsag er, at der har været et meget begrænset, og aktuelt ikke et protokolleret behandlingstilbud til denne patientgruppe.

Der findes ingen standardiseret behandling for ældre og svækkede ALL patienter. Behandlingen er livsforlængende for langt de fleste patienter, også selvom mange patienter opnår komplet remission og i en del tilfælde en relativ langvarig overlevelse (mange måneder) (9) [5].

### Patientværdier og – præferencer

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig inden for en kort tid (uger til få måneder). Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 65 år uden betydende komorbiditet

- 16. Hos mange patienter vil det være muligt at starte med Hyper-CVAD i fuld eller reduceret dosis, og senere i forløbet evt. skifte til CHOP behandling og til sidst peroral vedligeholdelsesbehandling. Denne behandling kan give langvarige remissioner. Rituximab kan benyttes hos patienter med mere end 20% CD20 positive blaster i knoglemarven (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Relativt nye lægemidler til behandling af primær refraktær/relaps ALL er også blevet undersøgt for deres anvendelighed i en ældre patient population. I en samlet analyse af i alt 261 patienter med r/r B-ALL, behandlet med Blinatumomab, indgik 36 patienter (14%)  $\geq$  65år, og 225 (86%)  $<$ 65år. OS var 5,5 måneder i den ældre og 7,6 måneder i den yngre patientgruppe. DFS var 7,4 måneder i begge grupper. Der var ingen signifikant forskel i grad 3 eller højere adverse events (AE) (86% vs 80%), undtagen en højere rate af neurologisk toksicitet (28% vs 13%) (11) [1b].

Et aktuelt fase II forsøg undersøger effekten af Blinatumomab i kombination med fire serier Hyper-CVAD til ny-diagnosticerede ALL-patienter i alderen 14+ år uden øvre aldersgrænse. Formålet er blandt andet at undersøge, om kombinationsbehandling med et mindre antal kemoterapi serier kan være et behandlingsalternativ også til ældre eller svækkede patienter. Forsøget forventes færdiginkluderet ultimo 2021 (12).

Inotuzumab Ozogamicin (anti-CD22 antistof) i kombination med lav-dosis Hyper-CVD (minus antracyklin) som første-linje behandling til ældre Ph- ALL-patienter ( $\geq$ 60år, PS=3 eller lavere), blev undersøgt i et fase II studie (13) [1b]. CR+CRi blev opnået hos 98%; 3års PFS og OS var henholdsvis 49% og 56% (14) [1b].

Overlevelsen var bedre end ved historiske data for lignende patienter behandlet med standard Hyper-CVAD. Grad 3 eller højere AE var trombocytopeni (81%), infektioner (79%), transaminase stigning (17%) og hyperbilirubinæmi (17%). Fire patienter udviklede veno-occlusive disease (VOD), hvoraf to patienter døde af komplikationer relateret til VOD [1b].

Foreløbige studieresultater tyder på, at nævnte lægemidler kan være et muligt behandlingstilbud til ældre patienter i fremtiden, om end behandlingen fortsat er forbundet med en del bivirkninger

### Patientværdier og – præferencer

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig inden for en kort tid. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

### Bemærkninger og overvejelser

Hverken Blinatumomab eller Inotuzumab er dog aktuelt godkendt til førstelinje behandling.

## Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL

- 17. Standardbehandling af Ph+ALL hos yngre voksne (<60-65 år) bør bestå af TKI behandling i kombinationen med intensiv kemobehandling og efterfølgende allogen stamcelletransplantation skal overvejes. (B)**
- 18. Standardbehandling af Ph+ALL hos ældre (>60-65 år), samt svækkede yngre patienter bør bestå af TKI behandling i kombinationen med individuelt tilpasset kemobehandling (intensiv, semiintensiv eller mild kemobehandling). Det er sjældent muligt at gennemføre allogen SCT. (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Philadelphia kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL) opfattes som en selvstændig undergruppe, og patienter med påvist t(9;22) og/eller BCR-ABL1 transkript behandles efter andre principper end patienter med Philadelphia kromosom negativ ALL. Incidensen af t(9;22) øges med alderen, og ses hos omkring 30 % af voksne ALL patienter. Incidensen: ca. 15 nye tilfælde i DK/år hos voksne over 18 år. Ubehandlet er sygdommen dødelig indenfor meget kort tid (et par uger). Det er den cytogenetiske forandring, der har den største betydning for prognose og behandling af ALL (16,17) [2b,5]. Ph+ T-ALL er beskrevet, men er sjældent forekommende.

Tidligere betød påvisning af Philadelphia kromosom en meget dårlig prognose, med kun kortvarigt respons på kemoterapi, og eneste kurative behandling var således allogen SCT. Udviklingen og indførelsen af tyrosinkinasehæmmere (TKI-hæmmere) i behandlingen har forbedret prognosen væsentligt, og der ses nu i højere grad fastholdelse af komplet remission forud for allogen SCT (15) [5]. Allogen SCT anses dog stadig som standard of care for de patienter, som ikke opnår MRD negativitet indenfor 3 måneder på behandling med kemoterapi+TKI. Kontinuerlig behandling med TKI-hæmmer er en vigtig del af behandlingsregimet og bør opstartes så tidligt i forløbet som muligt - helst allerede i kombination med induktionsregimet. Der findes ingen randomiserede studier, som direkte sammenligner de forskellige TKI'er, men der er set gode resultater med både Imatinib og Dasatinib i kombination med HyperCVAD (16, 17) [2b,5]. Imatinib og Dasatinib er tidligere vurderet stort set ligeværdige (16-19) [2b, 2c, 5, 1a]. I nyere studier fra 2020 er 2. og 3. generations TKI fundet bedre i forhold til opnåelse af hurtigere og dybere molekylært respons, uden der dog er set forskelle i overlevelse (20, 21) [5]. Valget af TKI-hæmmer vil være afhængigt af comorbiditet og lokale præferencer (17, 18, 22-27) [5, 1a, 1b]. Nilotinib er ikke godkendt til brug i første linje behandling i Danmark, men man har set

lovene resultater i et koreansk studie (24) [1b]. Dasatinib er det eneste middel med CNS penetrans, hvorfor denne TKI kan være at foretrække ved samtidig CNS sygdom.

Det er uafklaret, hvor ofte man skal undersøge for resistente mutationer, men der anbefales, som minimum, screening for mutationer ved vedvarende høj MRD tre måneder efter opstart af behandling samt ved stigende BCR-ABL transkript eller regelret morfologisk relaps (25) [5]. Vedvarende MRD opfølgning med PCR målinger af BCR-ABL transkript-niveauet er nødvendigt. Der kan suppleres med MRD ved flowcytometri og/eller PCR for IgH/TCR.

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

Behandling ved relaps af sygdommen er en udfordring, idet der hos ca. 75 % af patienterne ses T315I mutation medførende resistens overfor 1. og 2. generations TKI-hæmmere. En fransk retrospektiv multicenter opgørelse, viste at Ph+ ALL patienter med tilbagefald, som blev behandlet med Ponatinib og Blinatumomab, kunne opnå godt respons (CR 95%, 88% komplet molekylært respons) og en overbevisende median overlevelse på 20 mdr (28) [2c]. Der er observeret flere kardiovaskulære bivirkninger ved Ponatinib, hvorfor studier med reduceret dosis af Ponatinib afventes. Intensiv kemobehandlingen strækker sig over flere måneder, typisk 6-7 måneder, og efterfølges af vedligeholdelse med TKI hæmmerne med eller uden lavdosis kemobehandling i mindst to år.

Anbefalingerne i nærværende guideline baseres på litteraturgennemgang, internationale og evidensbaserede ESMO guidelines (18) [1a] og et systematisk review (27) [1a]. Der er også en lidt ældre evidensbaseret canadisk konsensus rapport, som er inkluderet i litteratur (23)[1a].

Der foreligger en opdateret vejledning på UpToDate (26).

### **Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL hos yngre voksne (<60-65 år)**

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

Standardbehandlingen er intenderet kurativ og inkluderer intensiv kemoterapi (MD Anderson-regimet) samt konsoliderende allogene SCT, såfremt der ikke er opnået MRD negativitet efter 3 måneders behandling (15) [5]. Det tilstræbes at patienten er MRD negativ på transplantationstidspunktet, og hvis det ikke kan opnås med forudgående regime kan konsolidering med Blinatumomab forud for SCT overvejes. Der suppleres med TKI-hæmmer kontinuerligt i 12-24 måneder efter transplantation.

**Patienter som er MRD negative i blod og knoglemarv efter 3 måneders behandling** har en median overlevelse op til 127 måneder uden SCT (19) [2c], og der er ikke dokumentation for at SCT gavner denne sub-gruppe (14) [1b]. Effekten af SCT skal holdes op mod en betydelig procedure-relateret toksicitet og mortalitet, og en beslutning om transplantation vil derfor hvile på en individuel vurdering og en nøje gennemgang af fordele og ulemper sammen med pt. Såfremt patienten opnår MRD negativitet kan fortsættes med MD Anderson regime til i alt 8 serier efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling+TKI. Denne består af daglig TKI-hæmmer, månedlig Vincristin (2 mg i.v.) og Dexamethason (40 mg p.o. dag 1-4) eller Prednisolon (200 mg dag 1-5). Vedligeholdelsesbehandlingen kan suppleres med tillæg af daglig Purinethol og ugentlig

Methotrexat (POMP vedligehold). Varigheden af vedligeholdelsesbehandling er 24 måneder. Efter lægens valg kan behandlingen intensiveres med Hyper-CVAD kure måned 6 og 13 i vedligeholdelsesbehandlingen. Derefter fortsættes TKI behandling livslangt (indtil evt. progression) (18, 23, 26, 27) [1a].

Som CNS-profylakse gives to intratekale behandlinger med henholdsvis Methotrexat og Cytarabin i forbindelse med hver af de første fire kure. Ved CNS-involvering gives i stedet Triple-IT to gange ugentligt, indtil spinalvæsken er fri for tumorceller på 2 hinanden følgende gange. Derefter gives yderligere Triple-IT to gange med en uges interval og derefter en gang om måneden i næste 6-12 måneder. Ved præ-B-ALL tillægges Rituximab, såfremt der er >20% CD20 positive lymfoblaster i marven, idet der gives to doser i hver af de første fire serier.

Ved højt celletal/stor tumorbyrde bør der gives forfase-behandling med Prednisolon med evt. tillæg af Cyclophosphamid eller Vincristin. Der suppleres med væsketerapi og Allopurinol/Rasburicase for at forhindre tumorlysesyndrom.

Ved (reversibelt) nedsat almen tilstand kan intensiv kemobehandling indledes med ugentligt Vincristin (2 mg i.v.) i op til fire uger, hvilket erstatter den første serie Hyper-CVAD. Vincristin gives sammen med Dexamethason 40 mg dagligt (dag 1 og 2) samt Triple-IT ugentligt i de første tre uger og Imatinib i høj dosis (600-800 mg). Alternativt kan anvendes Dasatinib 100-140 mg dagligt. Behandlingen kan ved behov suppleres med G-CSF fra dag 15 (16) [2b].

### **Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL hos ældre (>60-65 år) samt svækkede yngre patienter**

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

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

Ved remission efter induktion gives konsolidering med TKI +/- corticosteroid eller +/- kemoterapi. Vedligeholdelsesbehandling som beskrevet ved yngre patienter anbefales feks POMP regime (27) [1a].

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

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

### Patientværdier og – præferencer

Ph+ ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig inden for en kort tid. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

### Rationale

Behandlingen af Ph+ ALL patienter er anderledes end behandlingen af øvrige ALL patienter og derfor er den særskilt beskrevet.

### Bemærkninger og overvejelser

Der er behov for løbende efteruddannelsen af personale, implementering af de nye behandlinger og udvikling af de molekylærbiologiske biologiske analyser.

## Behandling af primært refraktær B-ALL

19. **Som salvage-behandling kan overvejes behandling med Blinatumomab, som dog kun giver korte remissioner og som derfor primært vælges som bro ved mulighed for allogene SCT. Inotuzumab Ozogamicin kan anvendes på samme indikation (dog primært til patienter med høj CD22-ekspression). (B)**
20. **Alternativt kan vælges f.eks. Mitoxantrone + høj dosis Cytarabin, FLAG-Ida, NOPHO High RISK blokke eller GIMEMA (Idarubicin + Cytarabin) under hensyntagen til, hvilke kemoterapeutika patienten har været eksponeret for i sin induktionsbehandling. For Ph+ ALL patienter overvejes, foruden ovenstående, evt. skift af TKI-hæmmer vejledt af BCR/ABL mutationsstatus og afhængigt af, hvilken TKI-hæmmer, som er anvendt under induktionsfasen (B).**
21. **Hvis patienten er yngre end 70 år, og der foreligger en velegnet donor (enten søskende-, ubeslægtet), bør der overvejes allogene SCT så tidligt som muligt, efter at der er opnået en stabil 2. CR med salvage-regime. (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Refraktær ALL har en overordentlig dårlig prognose med en median overlevelse på 2-7,5 måneder og den eneste kurative behandling er allogene SCT (23) [1a].

Hvis patienten har over 15 % blaster efter 1. induktionskur eller ikke er i CR efter 2. induktionsterapi med MD Anderson regime, foreligger henholdsvis primært resistent og refraktær ALL, hvor prognosen under alle omstændigheder er dårlig. Ved behandling med Alltogetherregimet: se protokol for detaljer og definition af primært refraktær ALL. Først overvejes om:

- 1) patientens somatiske tilstand samt alder er forenelig med yderligere intensiv kemoterapi
- 2) om patienten fortsat er motiveret for intensiv kemoterapi med kun et spinkelt håb om væsentligt behandlingsrespons;

- 3) For Ph+ patienter undersøges, om der er BCR/ABL mutationer såsom T315I.

### Patientværdier og – præferencer

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig inden for en kort tid (uger til få måneder). Ved relaps er prognosen dog meget dårlig og behandlingsplanen lægges sammen med patienten hvor risici og fordele ved behandlingen afvejes. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

## Behandling af relaps

### *Relaps af B-ALL hos yngre voksne*

22. Såfremt det er muligt, bør patienten behandles i protokol, og for yngre patienter med donor stiles imod alloge SCT i kurativt øjemed. (B)
23. Ved sent relaps over 12 mdr. efter afsluttet kemoterapi kan forsøges reinduktion med FLAG-ida (Fludarabinphosphat, Cytarabin, G-CSF og Idarubicin), GIMEMA-regime, Mitoxantrone og Cytarabin eller NOPHO High Risk Blok behandlinger. Der kan tillægges Rituximab ved CD20 positiv ALL og TKI ved Ph+ ALL. (B)
24. Blinatumomab og Inotuzumab ozogamicin har vist lovende resultater i fase II og III studier for såvel Philadelphia positiv, som negativ B-ALL med høje CR rater. Selv om de to midler hos de fleste kan inducere remission, er responset ofte kortvarigt, hvorfor de primært bør anvendes som en bro til konsolidering med alloge SCT. (B)

### *Relaps af T-ALL hos yngre voksne*

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

### *Relaps af ALL hos ældre >60 år*

26. Behandlingen er hos de fleste patienter i denne aldersgruppe af palliativ karakter. Alloge SCT vil som udgangspunkt ikke være mulig, men kan dog overvejes i enkelte tilfælde i samråd med transplantationsudvalget. Da behandlingen er livsforlængende, vælges oftest et lempeligt regime som kan foregå længst muligt i et ambulant forløb: som f.eks. Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon /Vincristin + Prednisolon /monoterapi med prednisolon eller POMP. (D)

### Litteratur og evidensgennemgang

#### Relaps af B-ALL hos yngre voksne

*Relaps af ALL har en overordentlig dårlig prognose med en median overlevelse på 2-7,5 måneder og den eneste kurative behandling er allogene SCT (22) [1a].*

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

Såfremt det er muligt, bør patienten behandles i protokol, og for yngre patienter med donor stiles imod allogene SCT i kurativt øjemed, hvis der etableres en solid 2. remission efter ny induktionsbehandling.

Relapsbehandlingen efter allogene SCT er vanskelig og kan tilbydes udvalgte yngre patienter. Behandling med donor lymfocyt infusion (DLI) er kun beskrevet i case reports, og der er begrænset evidens for dette. Der er rapporteret positiv effekt af behandlingen med Blinatumomab samtidig med DLI til patienter med B-ALL relaps efter allogene SCT, og kan være et behandlingstilbud til udvalgte patienter (29) [4].

CAR T-celle behandling med Tisagenlecleucel er godkendt af Medicinrådet til behandling ved relaps af B-ALL efter allogene SCT hos patienter yngre end 26 år, samt til patienter med B-ALL under 26 år som ikke kan transplanteres grundet mangel på donor eller almen svækkelse (30) [2b].

Ved sent relaps (> 1 år efter afsluttet kemoterapi) kan patienten stadig være sensitiv for det primære behandlingsregime, der i så fald kan gentages.

Der er ingen konsensus om, hvilket kemoterapi regime, der skal tilbydes ved relaps af B-ALL (21) [5], men forslag til regimer er FLAG-ida (Fludarabinphosphat, Cytarabin, G-CSF og Idarubicin), GIMEMA-regime, Mitoxantrone og Cytarabin eller NOPHO/Alltogether High Risk Blok behandlinger.

Der kan tillægges Rituximab ved CD20 positiv ALL.

Blinatumomab og Inotuzumab ozogamicin har vist lovende resultater i fase II og III studier for såvel Philadelphia positiv som negativ B-ALL, og kan anvendes hos patienter som får relaps under pågående behandling eller med kortvarig behandlingsfri CR (under 1 år). Selv om Blinatumomab kan inducere remission, er responset ofte kortvarigt, og konsolidering med allogene SCT anbefales. Bivirkninger til Blinatumomab inkluderer cytokine release syndrom, neurotoksicitet og hypogammaglobulinæmi. Bivirkninger til Inotuzumab inkluderer tromboserisiko og leverpåvirkning (VOD) (31) [2b]. Risiko for VOD er størst for patienter som får relaps efter allogene knoglemarvstransplantation og som da behandles med Inotuzumab, samt for patienter som efter Inotuzumab fortsætter til allogene knoglemarvstransplantation og konditioneres med dobbelt alkylator regime (11) [1b].

### **For Philadelphia positiv ALL**

For Ph+ ALL patienter, som skal behandles uden for protokol, og afhængig af patientevaluering (se ovenfor), overvejes TKI-behandling enten som monoterapi (2. eller 3. generations TKI-hæmmer afhængig af mutationsstatus og tidligere TKI-behandling), sammen med corticosteroid eller sammen med salvage-kemoterapi. TKI-behandlingsvalg: Ved relaps efter Imatinib-holdigt regime skiftes til Dasatinib, Nilotinib eller Ponatinib. Ponatinib bør altid bruges ved T315I-mutation, såfremt dette tåles. En fransk retrospektiv multicenter opgørelse, viste at Ph+ ALL patienter med tilbagefald, som blev behandlet med Ponatinib og Blinatumomab, kunne opnå godt respons (CR 95%, 88% komplet molekylært respons) og en overbevisende median



overlevelse på 20 mdr (28) [2c]. Et prospektivt studie er påkrævet til bedre at belyse effekten af denne kombinationsbehandling (11, 28) [1b, 2c].

### **T-ALL hos yngre**

I tilfælde, hvor sygdommen ikke har responderet på/er recidiveret efter behandling med mindst to regimer af kemoterapi kan overvejes monoterapi med Nelarabin, men sandsynligheden for ny remission er lav, med CR rate på ca. 30-40% (6) [1b].

Den langsigtede plan er om muligt allogene SCT i 2. CR.

### **ALL hos ældre >60 år**

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

Da behandlingen er livsforlængende, vælges oftest et lempeligt regime som kan foregå længst muligt i et ambulant forløb: som f.eks. Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon/POMP /Vincristin + Prednisolon /monoterapi med prednisolon, evt CHOP±Rituximab.

### **Patientværdier og – præferencer**

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig indenfor en kort tid. Ved relaps er prognosen dog meget dårlig og behandlingsplanen lægges sammen med patienten hvor risici og fordele ved behandlingen afvejes. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen

## **Behandling af CNS leukæmi**

- 27. Ved mistanke om CNS involvering gøres diagnostisk lumbalpunktur, og der skal i den forbindelse installeres behandling med kemoterapi i form af Methotrexat eller Cytarabin iht. kurskema. (B)**
- 28. Ved verificeret CNS-leukæmi skal Triple-IT behandling (Cytarabin + Methotrexat + Methylprednisolon) installeres. IT-behandlingen gives 2 gange ugentligt indtil spinalvæsken er clearet. Herefter gives yderligere IT-behandling 2 gange med 1 uges interval. (B). Derefter fortsættes IT-behandling en gang om måneden i de næste 6 - 12 måneder.**
- 29. Optræder CNS-aftektion som isoleret recidiv, skal der gives systemisk re-induktion med HD-Cytarabin og HD-Methotrexat udover IT-behandlingen. Der gives typisk to højdosis kure. Patienten bør om muligt bringes til allogene SCT (B)**

### **Litteratur og evidensgennemgang**

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

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

Ved verificeret CNS-leukæmi installeres da såkaldt Triple-IT (Cytarabin + Methotrexat + Methylprednisolon). It-behandling gives x 2 ugentligt indtil spinalvæsken er fri for blaster. Når spinalvæsken er fri for lymfoblaster, gives yderligere it-behandling x 2 med 1 uges interval. Derefter fortsættes IT-behandling en gang om måneden i de næste 6 - 12 måneder.

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

### Patientværdier og – præferencer

De fleste patienter vil foretrække færrest mulige invasive procedurer, hvorfor det er hensigtsmæssigt at kombinere diagnostisk lumbalpunktur med behandling. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring.

### Rationale

Rationalet bag profylaktisk IT-behandling i forbindelse med den diagnostiske lumbalpunktur er, at man i tilfælde af påvist CNS-involvering allerede har iværksat relevant behandling og ikke igen skal udføre en invasiv og ofte smertende procedure umiddelbart efter det er gjort i diagnostisk øjemed. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring. Dette reducerer også risikoen for blastær kontamination af CNS ved traumatisk lumbalpunktur initialt hvor der kan være cirkulerende blaster i blodet.

## Stamcelletransplantation

30. **Yngre ALL patienter i Alltogether eller ALL protokol skal behandles efter særlige retningslinjer for transplantation, se protokoltekst. (B)**
31. **For ikke-protokollerede ALL patienter skal rekommandationerne for allogen stamcelletransplantation, udarbejdet af DHS, se [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk) følges. Som udgangspunkt bør der tilbydes transplantation til alle Ph+ patienter som ikke er MRD negative efter 3 måneders behandling med MD Anderson regime, såfremt patienten skønnes kunne tåle proceduren og har en egnet donor. (B)**

**Patienten bør bringes i så dyb remission som muligt. Hvis patienten vedbliver at være MRD positiv kan det overvejes at give Blinatumomab eller Inotuzumab forud for transplantationen (C)**

### Litteratur og evidensgennemgang

#### Yngre ALL patienter i Alltogether protokol

Særlige retningslinjer for stamcelletransplantation eksisterer for ALL patienter, som indgår i Alltogether protokol. Der henvises til protokol-teksten samt relevante transplantationsafsnit, kan findes via [www.NOPHO.org](http://www.NOPHO.org).

### Patienter der IKKE er kandidat til Alltogether-protokol

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

Som udgangspunkt bør der tilbydes transplantation til alle Ph+ patienter som ikke er MRD negative efter måneders behandling med Md Anderson regime, såfremt patienten skønnes kunne tåle proceduren og har en egnet donor. (B)

Der er evidens for en højere relaps risiko såfremt patienter transplanteres i MRD positiv fase ( $MRD > 1 \times 10^{-4}$ ) (32) [2b]. Behovet for at opnå MRD negativitet forud for transplantation bestyrkes yderligere såfremt der ikke kan gives et myeloablative konditioneringsregime.

Blinatumomab og Inotuzumab har begge vist sig effektive i at konvertere patienter med henholdsvis CD19+ og CD22+ præ B-ALL fra MRD positiv til MRD negativ status, og hvor dette resulterede i en forbedret overlevelse (9, 33) [5]. Man kunne derfor formode at det ville forbedre transplantationsresultaterne, såfremt det blev indbygget i en prætransplantationsstrategi for MRD positive patienter. Der er dog ikke lavet randomiserede studier som specifikt besvarer dette spørgsmål. Medicinrådet har ikke anbefalet at lægemidlerne anvendes som standardbehandling, men åbner op for at de kan anvendes som bro til allogen SCT.

### Patientværdier og – præferencer

Allogen stamcelletransplantation er en kraftig behandling med relativ høj mortalitet, men også en mulighed for helbredelse hos patienter, der ellers har en lavere chance for overlevelse. De fleste patienter vil tage imod tilbud om transplantation efter grundig information. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring.

### Rationale

Anbefalingerne om transplantation godtgøres i litteraturen. Allogen stamcelletransplantationen er så specialiseret, at der henvises til allerede gældende retningslinjer udarbejdet af relevante specialister.

## Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi

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

## Understøttende behandling

- 33. Patienter i kemobehandling skal tilbydes understøttende behandling i form af transfusion og/eller antibiotika.**

34. Der tilstræbes som profylakse mod blødning at transfundere trombocyt koncentrat ved et trombocytaltal under 15 mia/l, ved indlæggelse vil grænsen oftest være 10 mia/l. (B)
35. Blodtransfusion skal gives efter individuelt tilpassede grænser under hensyntagen til eventuel comorbiditet hos patienten. Hos kandidater til allogen transplantation udvises tilbageholdenhed. (B).
36. Det bør sikres, at patienter får bestrålede blodprodukter når der er givet kemoterapiregimer som indeholder fludarabin eller patienten er knoglemarvstranplanteret.
37. Antibiotikaprofylakse bør gives i neutropeniperioden i form af flouquinolon- og azol-holdigt regime. (B)
38. Hos patienter som behandles med intensiv blok behandling i NOPHO/Alltogether bør overvejes azol som har effekt overfor skimmelsvamp, forsigtighed bør dog udvises overfor kombinationen af Vinkristin og azol som giver øget risiko for neuropati. (D)
39. Profylakse mod pneumocystis Jirovecii med sulfotrim bør som udgangspunkt tilbydes patienter som behandles med intensiv remission-inducerende kemoterapi frem til lavdosis vedligeholdelsesterapi starter. (B)
40. Patienter i vedligeholdelsesbehandling med svær sekundær hypogammaglobulinæmi og recidiverende infektioner, kan være kandidater til immunglobulin behandling. Immunglobulin behandling følger de gængse retningslinjer på området. (B)
41. Fertilitetsbevarende foranstaltninger

Se opdateret vejledning på [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk) under *diverse*.

- Mænd i reproduktiv alder burde som muligt med hensyn til leukæmisygdommen og almentilstanden tilbydes sæddeponering inden start af intensiv kemoterapi.
- Kvinder i fertil alder skal informeres om at fertiliteten kan forringes af intensiv kemoterapi og bør tidlig i behandlingen tilbydes fertilitetsrådgivning i fertilitetsklinikkerne på Århus, Odense og Rigshospitalet

## Litteratur og evidensgennemgang

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

Der gives i så fald profylaktiske trombocyttransfusioner ved trombocytantal  $<15 \text{ mia/l}$  (er patienten indlagt vil denne grænse være  $10 \text{ mia/l}$ ). SAG-M transfusion gives efter individuelt tilpassede grænser under hensyntagen til patientens evt. komorbiditet. Hos patienter, der er kandidater til alloge SCT, udvises tilbageholdenhed med SAG-M. Ved semiambulant behandling gives i neutropeniperioden antibiotikaprofylakse med et fluorquinolon-holdigt regime samt svampeprofylakse med et azolpræparat afstemt efter lokale mikrobiologiske forhold. Forsigtighed skal udvises ved brug af Posaconazol (ligesom andre azoler), som kan medføre svære neuropatier, når der samtidigt gives Vincristin. Der foreslås pause med Posaconazol i dagene omkring Vincristin indgift.

Pneumocystis jirovecii (PC)- profylakse med Sulfamethoxazol med Trimetoprim kan overvejes for intensivt behandlede patienter (yder også beskyttelse mod Toxoplasma Gondii) frem til start på den mere lavintensive vedligeholdelsesbehandling.

Ved Sulfa-allergi gives profylakse med Dapson p.o. som dog er mindre effektivt end Sulfamethoxazol med Trimetoprim.

Laksantia er obligatorisk i de perioder, hvor der gives Vincristin.

Kalktilskud til forebyggelse af osteonekrose og osteoporose anbefales til alle patienter.

Tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin kan gives efter lokale retningslinjer hos patienter som behandles med asparaginase-holdige regimer.

Med henblik på eventuelle fertilitetsbevarende foranstaltninger henvises til de opdaterede vejledninger ved DHS hjemmeside: [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk) under "diverse".

## Patientværdier og – præferencer

Patienterne accepterer behandlingerne, da det formodes at kunne reducere risikoen for komplikationer til kemobehandlingen.

## Rationale

Ved at behandle profylaktisk med blodprodukter og antibiotika mm reduceres risiko for komplikationer og dermed morbiditet og indlæggelseskrævende behandling.

## Varianter af akut lymfatisk leukæmi

**42. B- og T-lymfoblastlymfomer betragtes som varianter af hhv. B- og T-ALL, og kan behandles som højrisiko ALL ifølge NOPHO-08 regimet eller iht den enkelte afdelings sædvanlige B- og T-lymfoblast lymfom-regime. Der tilstræbes PET-CT ved debut og kontrolscanninger dag ca. 29. Ved god effekt af NOPHO højrisiko induktion (komplet metabolisk remission) kan fortsættes med NOPHO intermediær risiko regime. PET/CT må betragtes som den bedste markør for minimal restsygdom (A). Såfremt der ikke opnås komplet metabolisk remission**

**dag 29, anbefales skift til høj risiko NOPHO/Alltogether Blok behandling og konsolidering med allogen SCT når remission er opnået.**

#### **43. Leukæmiseret Burkitt Lymfom t(8;14) behandles med gældende lymfomregime (B).**

##### Litteratur og evidensgennemgang

B- og T-lymfoblast lymfomer, hvor der overvejende er involvering af lymfekirtler (fx mediastinal involvering) og <25% lymfoblaster i knoglemarven, er at betragte som varianter af hhv. B- og T-ALL jævnfør den seneste WHO klassifikation. (B-lymfoblastær leukæmi/lymfom og T-lymfoblastær leukæmi/lymfom)

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

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

Det terapeutiske mål ved B- og T-lymfoblast-lymfomerne er både strukturel og metabolisk komplet remission ved PET-CT scanning under NOPHO-regime. Der tilstræbes PET-CT scanning ved sygdomsdebut og kontrolscanning på dag 29 og såfremt der ikke er remission her, så efter hver NOPHO/Alltogether HR blok indtil der er komplet metabolisk remission.

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

##### Patientværdier og – præferencer

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom. De vil blive oplyst at ubehandlet er sygdommen dødelig indenfor en kort tid. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen

## Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter

**44. Alle ALL patienter skal følges hver måned de første 6 måneder efter afsluttet behandling. Herefter med større intervaller og patienten kan afsluttes efter 3 år, hvis der ikke har været tegn til recidiv. Patienter med T-ALL får hyppigst relaps under pågående behandling og sene relapser er sjældne. Her kan monitoreringsperioden eventuelt afkortes til 1 år efter afsluttet vedligeholdelsesbehandling. Transplanterede patienter følges efter behov. (D)**

##### Litteratur og evidensgennemgang

Mere end 90% af alle sygdomstilbagefald ved ALL forekommer indenfor de første 2-3 år efter afsluttet behandling. Ambulante kontroller ud over 3 år efter afsluttet helbredende behandling er derfor ikke berettiget, og har ikke vist at bedre prognosen ved en eventuelt sent relaps. En relativt tæt monitorering af patienten i de første år efter endt behandling tager sigte på at opfange tidlige tegn til sygdomstilbagefald, således at

behandling af tilbagefald kan iværksættes hurtigt, og i denne forbindelse undersøges muligheder for allogene SCT i 2. CR.

Under den lange ambulante perorale vedligeholdelsesbehandling med Methotrexat og Purinethol måles hæmatologiske værdier (Hb, leukocytal + diff.tælling, trombocytal), levertal og CRP med ca. 2 ugers interval. TPMT genotypebestemmelse via BonkoLab anbefales før opstart af Purinethol i det dosisreduktion er påkrævet for patienter som er slow metabolizers.

Der tilstræbes en dosering af Methotrexat og Purinethol, som medfører en moderat marv-suppression (total leukocytal på mellem 1,5-3 mia/l, trombocytal holdes >80 mia/l), og en transaminasestigning op til 10 x øvre referenceniveau er fuldt acceptabel. Hvis dosisreduktion er nødvendig, reduceres både Purinethol- og Methotrexatdosis. Det anbefales at følge patienterne hver måned de første 6 måneder efter afsluttet behandling. Herefter med større intervaller og patienten kan afsluttes efter 3 år, hvis der ikke har været tegn til recidiv. *Patienter med T-ALL får hyppigst relaps under pågående behandling og sene relapser er sjældne. Her kan monitoreringsperioden eventuelt afkortes til 1 år efter afsluttet vedligeholdelsesbehandling.*

Transplanterede patienter følges efter behov.

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

### Patientværdier og –præferencer

ALL hører til akutte leukæmier og der forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i behandlingen af deres sygdom og dermed også opfølgning

## 4. Referencer

1. Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. 2017.
2. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109(8):3189-97. **[2b]**
3. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017. **[2c]**
4. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008. *Br J Haematol*. 2012;157(1):97-104. **[2c]**
5. Alg. Årsrapport. 2016. **[2c]**
6. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(3):526. **[1b]**
7. Storing JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol*. 2009;146(1):76. **[1b]**
8. Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KW, Schimmer AD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol*. 2013;163(4):458. **[2b]**
9. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood*. 2013;122(8):1366. **[5]**
10. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes In Older Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results From the International MRC UKALL XII/ECOG2993 Trial. *Br J Haematol*. 2012;May(4):463. **[1b]**
11. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836. **[1b]**
12. Clinicaltrials.gov. Identifier: NCT02877303.
13. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, Huang X, Jain N, Sasaki K, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(2):240. **[1b]**
14. Sasaki K, et al. Inotuzumab Ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) as frontline therapy for older patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL): interim result of a phase II clinical trial. *Blood*. 2016;128(6):774. **[1b]**
15. Aldoss I SAS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *LeukLymphoma*. 2018;59(5):1033. **[5]**
16. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1(3):250. **[2b]**
17. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? . *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(3):193. **[5]**



18. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . *Ann Oncol*. 2016;27((suppl 5)):69. **[1a]**
19. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128(4):504-7. **[2c]**
20. Rank CU, Schmiegelow K. Optimal approach to the treatment of young adults with acute lymphoblastic leukemia in 2020. *Semin Hematol*. 2020;57(3):102-14. **[5]**
21. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(2):130-6. **[5]**
22. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2. *Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(10):1240. **[1a]**
23. Couban S, Savoie L, Mourad YA, Leber B, Minden M, Turner R, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. . *Curr Oncol*. 2014;21(2):e265. **[1a]**
24. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(6):746. **[1b]**
25. van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;125(6):3996. **[5]**
26. Wolter K. Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults [Internet]. 2018.
27. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(3):216. **[1a]**
28. Couturier MA, Thomas X, Raffoux E, Huguet F, Berthon C, Simand C, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(3):620-9. **[2c]**
29. Ueda M, de Lima M, Caimi P, Tomlinson B, Little J, Creger R, et al. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone marrow transplantation*. 2016;51:1253. **[4]**
30. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;37(5):439. **[2b]**
31. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740. **[2b]**
32. Pavlů J, Labopin M, Niittyvuopio R, Socié G, Yakoub-Agha I, Wu D, et al. Measurable residual disease at myeloablative allogeneic transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective registry study on 2780 patients from the acute leukemia working party of the EBMT. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):108. **[2b]**
33. DeAngelo DJ, Advani AS, Marks DI, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: outcomes by disease burden. *Blood Cancer J*. 2020;10(8):81. **[2b]**

## 5. Metode

Denne retningslinje er udarbejdet af et underudvalg fra Akut Leukæmi Gruppen under HæmDMSG.

### Litteratursøgning

Der er foretaget tre-trins-søgning med søgning efter eksisterende retningslinjer i GIN, NICE og SIGN. Ingen fundet. Der er fundet en relevant dansksproget retningslinje fra ALG fra 2019. Der er fundet opdateret anbefalinger på UpToDate (accessed 5.12.2018)

Der er søgt efter systematiske reviews og metaanalyser via Cochrane, Pubmed via Medline (25 hits), Embase og Cinahl.

Der er supplerende søgt efter primær litteratur via Pubmed via medline fra 2000 af kliniske studier, samt gennemgået referencelister fra primær litteratur.

### Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatterne. Der er vægtet systematiske reviews og randomiserede clinical trails højt, men da antallet af disse er meget lille, er en stor del bygget på kohortestudier og ekspertudsagn. Det er valgt at opsummere resultater fra større kohortestudier, for at klarlægge evidensen bag ekspertudsagn bedst muligt.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterpanelet baseret på gennemgang af relevant litteratur og tidligere retningslinjer. Der har været lagt vægt på, at bruge et aktiv sprog, herunder bruge *kan*, *bør* og *skal*.

### Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG'ere eller patientgrupper.

### Høring og godkendelse

Retningslinjen har været til gennemlæsning i den Danske Akut Leukæmi (ALG) gruppe. Retningslinjens hovedpunkter er endvidere præsenteret ved ALGs årsmøde, med mulighed for de enkelte medlemmer for at komme med input og forslag til revideringer.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ikke anbefalinger i retningslinjen som forventes at medføre betydelige merudgifter for de berørte afdelinger.

### Behov for yderligere forskning

Der planlægges et investigator initieret studie fra EWALL gruppen, med behandling af Philadelphia positiv ALL, hvor håbet er også at kunne inkludere danske patienter for en eller flere afdelinger.

### Forfattere

- Ulrik Overgaard, Hæmatologi, Overlæge, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
- Andreja Dimitrijevic, Hæmatologi, Overlæge, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Claudia Schölkopf, Hæmatologi, Overlæge, Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital
- Rie Sander Bech, Hæmatologi, Afdelingslæge, Hæmatologisk afdeling, Aalborg

Interessekonflikter er indrapporteret på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

## 6. Monitorering

### Standarder og indikatorer

Overlevelsen af akut lymfoblastær leukæmi, ligesom diagnostik monitoreres gennem "Den danske akut leukæmi database". Selve udredningsforløb monitoreres gennem udredningsgaranti ordningen.

### Plan for audit og feedback

Denne kliniske retningslinje vil blive systematisk vurderet i Akut leukæmi gruppen under HæmDMCG.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

Søgeord: Acute Lymphoblastic Leukemia Philadelphia positive, Acute Lymphoblastic Leukemia Philadelphia negative, Acute Lymphoblastic Leukemia relapse, Acute Lymphoblastic Leukemia refractory, blinatumomab acute lymphoblastic leukemia, inotuzumab ozogamicin acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma treatment, chimeric antigen receptor T cells acute lymphoblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia hematopoietic stem cell transplantation

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.