

PROTOKÓŁ LECZENIA OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ U DOROSŁYCH

PALG ALL7



Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

Przewodniczący: *prof. dr. hab. n. med. Sebastian Giebel*

Sekcja ds. leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej:

*dr n. med. Tomasz Czerw, dr hab. n. med. Anna Czyż, dr n. med. Andrzej Frankiewicz,
dr n. med. Tomasz Gromek, dr n. med. Janusz Hałka, prof. dr. hab. n. med. Ewa Lech-
Marańda, dr hab. n. med. Beata Piątkowska-Jakubas, dr. n. med. Agnieszka Piekarska,
dr n. med. Jarosław Piszcz, dr hab. n. med. Anna Szmigielska - Kapłon,
dr n. med. Marzena Wątek*

Redakcja: *dr hab. n. med. Anna Czyż*

Gliwice, 03.07.2018r.

SPIS TREŚCI

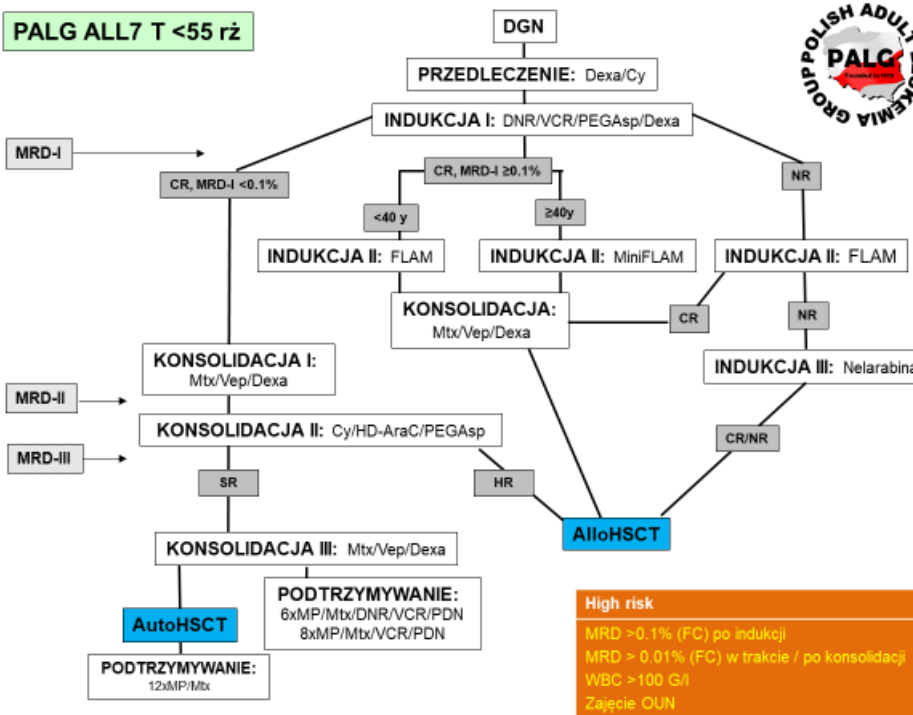
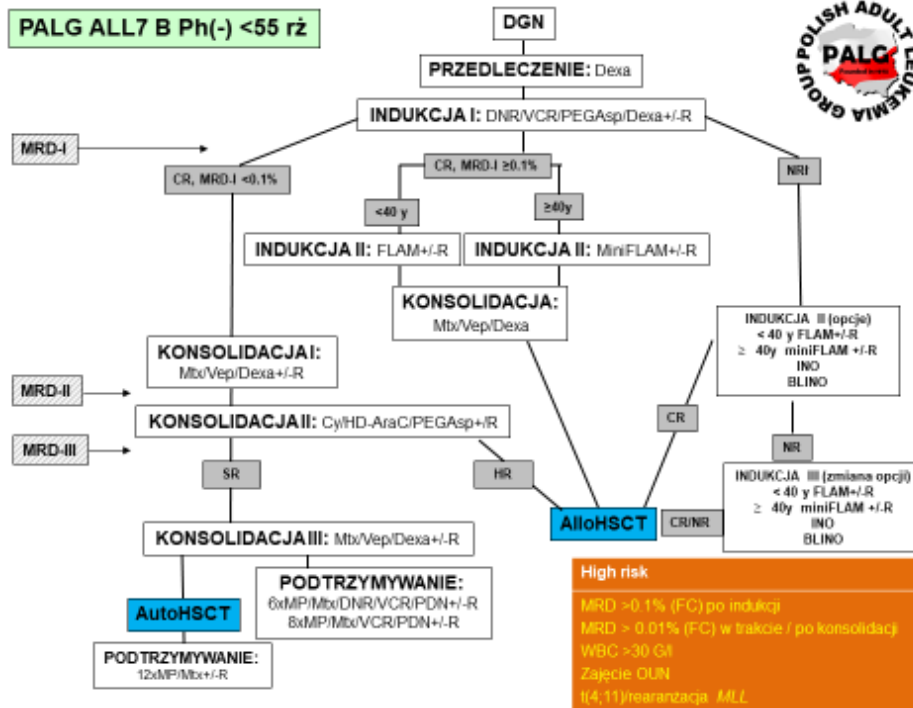
SPIS TREŚCI.....	2
I. PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu.....	5
A. SCHEMATY IDEOWE.....	5
1. UWAGI.....	6
2. OMÓWIENIE.....	6
B. STRATYFIKACJA DO GRUP RYZYKA.....	7
C. ETAPY LECZENIA	7
1. PRZEDLECZENIE.....	7
2. INDUKCJA I (schemat PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż.).....	8
3. INDUKCJA II (opcja) : FLAM	9
4. INDUKCJA II (opcja): MiniFLAM.....	10
5. INDUKCJA II (opcja): Blinatumomab.....	11
6. INDUKCJA II (opcja): Inotuzumab	11
7. INDUKCJA III: NELARABINA	12
8. KONSOLIDACJA I.....	13
9. KONSOLIDACJA II	15
10. KONSOLIDACJA III - HD/ID-Mtx (schemat PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż.)	16
D. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE	17
E. PROFILAKTYKA ZMIAN W OUN	18
F. LECZENIE ZMIAN W OUN	18
G. BADANIE AKTYWNOŚCI ASPARAGINAZY I STĘŻEŃ ANTY-ASP.....	19
1. CELE BADANIA	19
2. METODYKA BADANIA	20
II. PALG ALL7 Ph(-) >55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu.....	22
A. SCHEMATY IDEOWE.....	22
1. OMÓWIENIE.....	23
2. UWAGI.....	23
B. BADANIE AKTYWNOŚCI ASPARAGINAZY I STĘŻEŃ ANTY-ASP	24
C. STRATYFIKACJA DO GRUP RYZYKA.....	24
D. ETAPY LECZENIA	24
1. PRZEDLECZENIE.....	24
2. INDUKCJA	25
3. INDUKCJA II (opcja): Blinatumomab.....	26

4.	INDUKCJA II (opcja): Inotuzumab	26
5.	INDUKCJA II: MiniFLAM.....	27
6.	INDUKCJA III: NELARABINA	28
7.	KONSOLIDACJA I: MiniFLAM.....	29
8.	KONSOLIDACJA II + III [u pacjentów nie kwalifikowanych do alloHCT lub z odroczonej alloHCT]	30
E.	LECZENIE PODTRZYMUJĄCE	31
F.	PROFILAKTYKA ZMIAN W OUN	31
III.	LECZENIE NAWROTÓW W ALL Ph(-).....	32
1.	SCHEMAT IDEOWY	32
2.	OMÓWIENIE.....	32
3.	REINDUKCJA (opcja): Blinatumomab	33
4.	REINDUKCJA (opcja): Inotuzumab	34
5.	REINDUKCJA: NELARABINA	35
IV.	PALG ALL7 Ph(+) <55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu.....	36
A.	SCHEMAT IDEOWY	36
1.	UWAGI.....	36
2.	OMÓWIENIE.....	36
B.	ETAPY LECZENIA	39
1.	PRZEDLECZENIE.....	39
2.	INDUKCJA	39
3.	KONSOLIDACJA I.....	40
4.	KONSOLIDACJA II	41
5.	OPORNOŚĆ	41
C.	LECZENIE ZMIAN W OUN	42
V.	PALG ALL7 Ph(+) >55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu.....	43
A.	SCHEMAT IDEOWY	43
1.	UWAGI.....	43
2.	OMÓWIENIE.....	43
B.	ETAPY LECZENIA	44
1.	PRZEDLECZENIE.....	44
2.	INDUKCJA	44
3.	KONSOLIDACJA I, III, V	45
4.	KONSOLIDACJA II, IV, VI.....	46
C.	LECZENIE PODTRZYMUJĄCE	46
D.	PROFILAKTYKA ZMIAN W OUN	47

E.	LECZENIE ZMIAN W OUN	47
VI.	PRZYGOTOWANIE CHOREGO DO LECZENIA	48
VII.	LECZENIE WSPOMAGAJĄCE	50
A.	PROFILAKTYKA ZESPOŁU LIZY GUZA (TLS)	50
B.	ASPARAGINAZA - MONITOROWANIE, PROFILAKTYKA I LECZENIE POWIKŁAŃ	51
C.	LEKI PRZECIWWYMIOTNE.....	57
D.	PROFILAKTYKA PRZECIWINFEKCYJNA ·	58
VIII.	ZAŁĄCZNIKI:.....	60
	Załącznik nr 1	61
	Załącznik nr 2.....	64

I. PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu

A. SCHEMATY IDEOWE



1. UWAGI

Profilaktyka OUN: trójlekowa (Mtx/AraC/Dex) i.t. 2x na każdym etapie indukcji i konsolidacji oraz 3x w trakcie podtrzymywania.

2. OMÓWIENIE

Pierwszy etap terapii – przedleczenie u chorych na B-ALL obejmuje stosowanie deksametazonu, a u chorych na T-ALL dodatkowo cyklofosfamidu. Indukcja I jest wspólna dla wszystkich pacjentów, jakkolwiek u chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% komórek blastycznych oprócz chemioterapii stosuje się rytuksymab. Stosowanie rytuksymabu dotyczy w tej grupie chorych również kolejnych etapów leczenia. Po zakończeniu indukcji I następuje ocena stanu remisji i MRD metodą wieloparametrowej cytometrii przepływowej. Chorzy, którzy uzyskują CR z MRD $<0,1\%$ przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji. U chorych, którzy uzyskali CR z MRD $\geq 0,1\%$ przewidziana jest druga indukcja, FLAM lub miniFLAM, zależnie od wieku. Podobnie chorzy, którzy nie uzyskali CR otrzymują jako drugą indukcję FLAM lub miniFLAM (zależnie od wieku) lub przy dostępności do rozważenia: inotuzumab (B-ALL) lub blinatumomab (B-ALL). Po II-gim kursie indukcji następuje ponowna ocena stanu remisji. Chorzy, którzy utrzymują/uzyskują CR przechodzą do fazy konsolidacji lub transplantacji.. Chorzy z T-ALL bez CR po II indukcji otrzymują trzecią indukcję: nelarabina.

U chorych, którzy otrzymali tylko jeden cykl indukcji stosuje się dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Po II-gim kursie konsolidacji następuje stratyfikacja do grup ryzyka uzależniona od stanu MRD na poszczególnych etapach leczenia, wyjściowego zajęcia OUN, wyjściowej leukocytozy oraz obecności t(4;11). Chorzy, u których MRD wynosiło $<0,1\%$ po indukcji oraz $<0,01\%$ po konsolidacji I i konsolidacji II, bez innych czynników ryzyka traktowani są jako grupa standardowego ryzyka (SR), bez wskazań do alloHSCT. U tych chorych stosuje się dodatkowy kurs konsolidacji III, a następnie podtrzymywanie lub autoHSCT + podtrzymywanie, zależnie od preferencji ośrodka. Konieczne jest u nich jednak dalsze monitorowanie MRD w odstępach ok. 2-3 miesięcznych. W przypadku wykrycia MRD $>0,01\%$ zachodzą wskazania do alloHSCT w trybie pilnym. Pozostali chorzy są traktowani jako grupa wysokiego ryzyka (HR) i powinni być leczeni alloHSCT, optymalnie po dwóch cyklach chemioterapii (1x indukcja + 1x konsolidacja lub 2x indukcja). Wyjątek stanowią chorzy leczeni inotuzumabem lub blinatumomabem. Immunoterapia powinna być traktowana jako bezpośredni pomost do alloHSCT.

Poszukiwanie dawcy powinno być rozpoczęte możliwie szybko po ustaleniu rozpoznania (jeszcze w trakcie leczenia indukującego). Za dawcę optymalnego uważa się zgodne w zakresie HLA rodzeństwo, a przy braku takiego dawcy, zgodnego (10/10 loci HLA) dawcę niespokrewnionego. Jeżeli czas identyfikacji zgodnego dawcy niespokrewnionego przekracza 4-6 tygodni należy zidentyfikować i zaakceptować dawcę alternatywnego. Dawcą alternatywnym jest haploidentyczny dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony zgodny w 9/10 loci HLA. Zakłada się, że u każdego chorego możliwa jest identyfikacja dawcy.

Dla realizacji programu krytyczne jest **ściśle przestrzeganie założonego planu leczenia w czasie**. Czas rozpoczęcia poszczególnych kursów leczenia wyznaczony jest dniami i liczony od pierwszego dnia Indukcji I. Dla planowej realizacji planu leczenia na poszczególnych etapach konieczne jest stosowanie G-CSF.

Ocena remisji na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku, wraz z oceną MRD i zabezpieczeniem materiału genetycznego również powinna się odbywać w ściśle określonych punktach czasowych. Ocena MRD odbywa się z wykorzystaniem cytometrii przepływowej.

Równoległe do leczenia systemowego prowadzi się profilaktykę lub leczenie OUN w oparciu o stosowanie metotreksatu, cytarabiny i deksametazonu (patrz dalej). Nie ma wskazań do profilaktycznego napromieniania OUN.

UWAGA: W określonych punktach czasowych należy wykonywać badanie przeciwciał anti-Asp. W przypadku ich stwierdzenia konieczne jest zastąpienie asparaginazy *Escherichia coli* erwinazą *Erwinia chrysanthemi* (patrz I.G.).

Chłoniak limfoblastyczny: rozpoznajemy w przypadku zajęcia szpiku <20% komórkami blastycznymi, wówczas leczymy schematem intensywnym np. hyperCVAD/MA, monitorowanie leczenia za pomocą PET.

B. STRATYFIKACJA DO GRUP RYZYKA

WYSOKIE RYZYKO (HR)	STANDARDOWE RYZYKO (SR)
Co najmniej jedno z: <ul style="list-style-type: none"> • MRD $\geq 0,1\%$ po indukcji I • MRD $\geq 0,01\%$ po indukcji i/lub w trakcie konsolidacji i/lub po konsolidacji • NR po indukcji I lub wznowa po/w trakcie leczenia • Zajęcie OUN • WBC >30 G/l (B-ALL) lub >100 G/l (T-ALL) • t(4;11)/rearanżacja <i>MLL</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak cech HR

C. ETAPY LECZENIA

1. PRZEDLECZENIE

Obejmuje wszystkich pacjentów.

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON [DEX] p.o.	10 mg/m ²	-5 do -1*
CYCLOFOSFAMID i.v. **	200 mg/m ²	-5 do -1*
Metotreksat [MTX] /DEX i.t.	15 mg/4mg	między -5 i -1

* stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji:

- przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać,
- przy spadku WBC < 1,0 G/l – przerwać lecz nie wcześniej niż po 3 dniach.

** dotyczy wyłącznie chorych na T-ALL.

2. INDUKCJA I (schemat PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż.)

Obejmuje wszystkich pacjentów.

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON p.o. lub i.v.	40 mg (rozważyć redukcję do 20 mg w przypadku aktywnej infekcji)	1-2, 8-9, 15-16, 22-23
WINKRYSTYNA i.v.	2 mg	1, 8, 15, 22
DAUNORUBICYNA i.v.	50 mg/m ² (≥40 rż, 40 mg/m ²)	1, 8, 15, 22
PEG-ASPARAGINAZA i.v.#	2000 IE/m ² (max. 3750 IE)	20
RYTUKSYMAB* i.v.	375 mg/m ²	1, 8 (po podaniu Dex, przed cytostatykami)
Trójlekowe i.t.** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	13, 27

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

** wykonanie punkcji lędźwiowej [PL] powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

pobranie surowicy w dniach 20, 27 i 34 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp (patrz rodz. I.G.).

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastym 5 µg/kg) – od dnia 16 (początek 36 godz. po wlewie daunorubicyny) do dnia 19 (48 godz. przed następnym wlewem daunorubicyny) oraz od dnia 22 (początek 36 godz. po wlewie daunorubicyny) do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po indukcji I – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego, w dniach 33-34.

3. INDUKCJA II (opcja) : FLAM

Obejmuje:

- pacjentów < 40 r.ż, którzy nie uzyskali CR po Indukcji I,
- pacjentów < 40 r.ż., którzy uzyskali CR po Indukcji I ale mają status MRD-I $\geq 0,1\%$,
- pacjentów z T-ALL, którzy nie uzyskali remisji (NR) po Indukcji I.

Lek	Dawka	Dni
FLUDARABINA i.v.	2x15 mg/m ² *	36, 37, 43, 44 (tj. 6-7 tydzień leczenia: 1, 2 doba oraz 8, 9 doba)
CYTARABINA i.v.	8x100 mg/m ² **	36, 37, 43, 44 (tj. 6-7 tydzień leczenia: 1, 2 doba oraz 8, 9 doba)
MITOKSANTRON i.v.	10 mg/m ²	38, 45 (tj. 6-7 tydzień leczenia: 3 oraz 10 doba)
RYTUKSYMAB*** i.v.	375 mg/m ²	35, 42 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (tj. dzień przed rozpoczęciem wlewów fludarabiny i cytarabiny w 6 i 7 tygodniu leczenia)
Trójlekowe i.t. **** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* 30 min. wlew co 12 godz.

** 45 min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godz.

*** dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

**** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od dnia 47 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po indukcji II – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD w dniach 76-77.

4. INDUKCJA II (opcja): MiniFLAM

Obejmuje:

- pacjentów ≥ 40 r.ż, którzy nie uzyskali CR po Indukcji I,
- pacjentów ≥ 40 r.ż, którzy uzyskali CR po Indukcji I ale mają status MRD-I $\geq 0,1\%$.

Lek	Dawka	Dni
FLUDARABINA i.v.	2x15 mg/m ² *	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1,2 doba)
CYTARABINA i.v.	8x100 mg/m ² **	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1,2 doba)
MITOKSANTRON i.v.	10 mg/m ²	38 (6 tydzień leczenia: 3 doba)
RYTUKSYMAB*** i.v.	375 mg/m ²	35, 42 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy)
Trójlekowe i.t. **** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* 30 min. wlew co 12 godz.

** 45 min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godz.

*** dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

**** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lub lenograstim 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) – od dnia 41 do uzyskania ANC $> 1,0$ G/l przez 2 kolejne dni.

Po indukcji II – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD, w dniach 68-69.

5. INDUKCJA II (opcja): Blinatumomab

Obejmuje:

- pacjentów z B-ALL, którzy nie uzyskali CR po Indukcji I.

Lek	Dawka	Dni
BLINATUMOMAB c.i.	9 µg/kg 28 µg/kg	36-42 (6 tydzień leczenia: 1-7 doba) 43-63 (7-9 tydzień leczenia: 8-28 doba)

W przypadku konieczności oczekiwania na aloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie blinatumomabu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.

Po indukcji III – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 64-65 (29-30 doba cyklu).

6. INDUKCJA II (opcja): Inotuzumab

Obejmuje:

- pacjentów z B-ALL z ekspresją CD22 na > 1% blastów, którzy nie uzyskali CR po Indukcji II.

Lek	Dawka	Dni
Inotuzumab*	0,8 mg/m ² pc**	36 (6 tydz. leczenia: 1 doba)
	0,5 mg/m ² pc	43, 50 (7-8 tydz. leczenia: 8, 15 doba)
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym.

U pacjentów, u których stwierdzono limfoblasty w krwi obwodowej, przed podaniem pierwszej dawki zaleca się przeprowadzenie cytoredukcji z zastosowaniem skojarzonego leczenia hydroksymocznikiem.

Steroidami i (lub) winkrystyną do uzyskania liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$.

U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem podawania inotuzumabu ozogamycyny zaleca się zastosowanie nawodnienia i premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego.

W trakcie wlewu leku oraz przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować w kierunku reakcji związanych z wlewem, w tym niedociśnienia tętniczego, uderzeń

gorąca lub zaburzeń oddychania. W przypadku pojawienia się reakcji związanych z infuzją należy przerwać infuzję. W zależności od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć przerwanie infuzji lub podanie steroidów i leków przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy całkowicie zaprzestać leczenia.

** Inotuzumab ozogamycyny należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach.

W drugim i kolejnym cyklu u chorych w CR dawka inotuzumabu w pierwszym dniu cyklu zredukowana jest do 0,5 mg/m².

U chorych, u których planowana jest alloHSCT należy podać dwa cykle leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano CR lub CRi.

U chorych, u których nie planuje się alloHSCT można podać maksymalnie 6 cykli leczenia.

W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka inotuzumabu ozogamycyny wynosi 1,8 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,8 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.).

Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu oczekiwania na ustąpienie objawów toksyczności.

W kolejnych cyklach zalecana dawka inotuzumabu ozogamycyny to 1,5 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,5 mg/m² p. c.), w dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi lub 1,8 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,8 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi.

Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.

Po indukcji dla postaci opornych – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 64-65 (29-30 doba cyklu).

7. INDUKCJA III: NELARABINA

Obejmuje:

- pacjentów z T-ALL, którzy nie uzyskali CR po Indukcji I i II

Lek	Dawka	Dni
NELARABINA i.v.	1500 mg/m ² wlew 2 godz.	71, 73, 75 (11 tydzień leczenia doby 1, 3, 5)
Dwulekowe i.t.* (MTX/ DEX) bez cytarabiny ze względu na sumaryczną neurotoksyczność	15 mg/4 mg	nie później niż 48 godz. przed rozpoczęciem chemioterapii

* Wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych.

Po indukcji – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD.

U chorych, u których uzyskano remisję w wyniku zastosowanego leczenia natychmiastowe przeprowadzenie alloHSCT.

W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie Nelarabiny po 21 dniach licząc od 1 dnia I cyklu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.

8. KONSOLIDACJA I

Obejmuje:

- pacjentów, którzy po Indukcji I uzyskali CR, MRD-I <0,1%,

- wszystkich pacjentów w CR po 2 cyklach indukcji.

Lek	Dawka	Dni	
		Jeśli po 1x Ind	Jeśli po 2x Ind
METOTREKSAT i.v.	1500 mg/m ² * (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN)	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)	78, 85 (12-13 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
DEKSAMETAZON i.v.	10 mg/m ²	36-39, 43-46 (6-7 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)	78-81, 85-88 (12-13 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)
ETOPOZYD i.v.	100 mg/m ²	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)	78, 85 (12-13 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
RYTUKSYMAB** i.v.	375 mg/m ²	35, 42 (dzień przed rozpoczęciem 6 i 7 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy	77, 84 (dzień przed rozpoczęciem 12 i 13 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Trójlekowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, tj. w 8 tygodniu	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, tj. w 14 tygodniu

* MTX stosowany w 4-godzinnym wlewie. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20 mcmol w 0 godz.; ≥ 1 mcmol/l w 24 godz.; $\geq 0,1$ mcmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX

Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywać <7.0).

** dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

*** Wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 μ g/kg) – od dnia 46 (jeśli po 2x Ind – od dnia 88) do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po konsolidacji I – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD w dniach 55-56 (jeśli po 2x Ind – w dniach 99-100).

9. KONSOLIDACJA II

Obejmuje pacjentów, którzy po Indukcji I uzyskali CR, MRD-I <0,1%.

Lek	Dawka	Dni
CYKLOFOSFAMID i.v.	1000 mg/m ²	57, 74 (9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18).
CYTARABINA i.v.*	2x 2 g/m ²	58, 59, 75, 76 (9-11 tydzień leczenia, doba 2-3 oraz 19-20)
PEG-ASPARAGINAZA i.v.**	2000 IU/m ² (max. 3750 IU)	71, 78 (9-11 tydzień leczenia, doba 15 oraz 22)
RYTUKSYMAB*** i.v.	375 mg/m ²	57, 74 (9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18). Premelekacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Trójlekowe i.t. **** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (tj. w 12 tygodniu leczenia)

* 3-godzinne wlewy w odstępach 12 godz.

** pobranie surowicy w dniach 61, 68 i 75 oraz 85 i 92 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp (patrz I.G.).

Jeśli po zastosowaniu PEG-Asp w leczeniu indukującym lub konsolidującym aktywność Asp będzie < 100 IU/l wówczas należy zastosować Erwinazę. Każda dawka PEG-Asp powinna być zastąpiona 6 dawkami Erwinazy po 20 000 IU/m² i.m. lub i.v. 3 razy w tygodniu.

*** dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów

**** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg) – od dnia 61-72 (jeśli po 2x Ind – od dnia 103-114) i od dnia 78 (jeśli po 2x Ind – od dnia 120) do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po konsolidacji II – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego, w dniach 98-99.

10. KONSOLIDACJA III - HD/ID-Mtx (schemat PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż.)

Obejmuje pacjentów z grupy SR.

Lek	Dawka	Dni
METOTREKSAT i.v.	1500 mg/m ² * (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN)	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
DEXAMETAZON i.v.	10 mg/m ²	99-103, 106-110 (15-16 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)
ETOPOZYD i.v.	100 mg/m ²	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
RYTUKSYMAB** i.v.	375 mg/m ²	99 (15 tydzień leczenia: 1 doba) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Trójlekowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX tj. w 17 tygodniu

* MTX stosowany w 4-godzinym wlewie. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20 mcmol w 0 godz., ≥ 1 mcmol/l w 24 godz., $\geq 0,1$ mcmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX.

Alkalizacja dożylna w czasie wszystkich cykli w celu przyspieszenia wydalania MTX.

** dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

*** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od dnia 109 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po konsolidacji III – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD, w dniach 120-121.

D. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Łącznie 14 cykli w odstępach 6-tygodniowych (6 pierwszych cykli z daunorubicyną, 8 kolejnych bez daunorubicyny).

Rok I: 6x

Lek	Dawka	Dni
PREDNIZON p.o.	60 mg/m ² (≥40rż, 40 mg/m ²)	1-7
WINKRYSTYNA i.v.	2 mg	1
DAUNORUBICYNA i.v.	50 mg/m ² (≥40rż, 40 mg/m ²)	1
MERKAPTOPURYNA p.o.*	90 mg/m ²	Od dnia 8
METOTREKSAT p.o.*	15 mg/m ²	Od dnia 8, 1x w tygodniu
RYTUKSYMAB** i.v.	375 mg/m ²	1
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)***	15 mg/40 mg/4 mg	1

* w przypadku wystąpienia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej przewiduje się redukcję dawek cytostatyków, a przy leukopenii < 2 G/l i/lub małopłytkowości < 50 G/l przewiduje się przerwę w leczeniu.

** dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów; premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy.

*** co 12 tygodni - przy kursie 1, 3, 5 (łącznie 3x); Wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych.

Rok II: 8x

Lek	Dawka	Dni
PREDNIZON p.o.	60 mg/m ² (≥40rż, 40 mg/m ²)	1-7
WINKRYSTYNA i.v.	2 mg	1
MERKAPTOPURYNA p.o.*	90 mg/m ²	Od dnia 8
METOTREKSAT p.o.*	15 mg/m ²	Od dnia 8, 1x w tygodniu

* w przypadku wystąpienia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej przewiduje się redukcję dawek cytostatyków, a przy leukopenii < 2 G/l i/lub małopłytkowości < 50 G/l przewiduje się przerwę w leczeniu.

E. PROFILAKTYKA ZMIAN W OUN

U pacjentów otrzymujących tylko **1 kurs indukcji**, w okresie indukcji-konsolidacji wykonuje się łącznie **7x PL** (w tym 1x w trakcie przedleczenia, 2x w trakcie indukcji, 2x w trakcie konsolidacji I, 2x w trakcie konsolidacji II).

U pacjentów, u których stosuje się **2 kursy indukcji**, w czasie leczenia indukująco-konsolidującego wskazane jest wykonanie **9x PL** (w tym 1x w trakcie przedleczenia, 2x w trakcie indukcji I, 2x w trakcie indukcji II, 2x w trakcie konsolidacji I, 2x w trakcie konsolidacji II).

UWAGA:

- nie podawać leków i.t w trakcie leczenia blinatumumabem lub nelarabiną (z powodu możliwej kumulacji neurotoksyczności leków),
- PL dwulekowa (MTX/DEX) bez cytarabiny nie później niż 48 godz. przed podaniem nelarabiny.

U chorych w **fazie podtrzymywania**, PL wykonuje się co 3 miesiące w pierwszym roku i co 6 miesięcy w drugim roku (łącznie **6x**).

Wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Możliwe jest jedynie przesunięcie czasowe PL po wyrównaniu parametrów morfologicznych krwi i zaburzeń krzepnięcia.

Wykonaniu PL towarzyszy pobranie materiału na badanie cytomorfologiczne oraz podanie dokanałowe leków:

- Metotreksat 15 mg,
- Cytarabina 40 mg,
- Deksametazon 4 mg.

F. LECZENIE ZMIAN W OUN

Punkcje lędźwiowe z podaniem metotreksatu 15 mg, arabinozydu cytozyny 40 mg i deksametazonu 4 mg 2x w tygodniu do uzyskania ujemnego wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego w dwóch kolejnych punkcjach; dalej kontynuacja jak w profilaktyce. W przypadku oporności lub obecności zmian miąższowych – napromienianie.

UWAGA: przy obecności objawów neurologicznych wskazane wykonanie NMR mózgu.

G. BADANIE AKTYWNOŚCI ASPARAGINAZY I STĘŻEŃ ANTY-ASP

L-asparaginaza (Asp) jest enzymem, który katalizuje rozszczepienie L-asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku. L-asparagina jest niezbędna do prawidłowego przebiegu cyklu komórkowego, a usunięcie tego aminokwasu z osocza prowadzi do zahamowania syntezy DNA i białek, a w konsekwencji do apoptozy komórek. Lecznicze zastosowanie Asp opiera się na fakcie, że komórki niektórych nowotworów, a w szczególności limfoblasty, nie są zdolne do syntezy własnej L-asparaginy, a ich proliferacja zależy od obecności wolnej asparaginy w osoczu. Z tego powodu Asp jest istotnym składnikiem polichemioterapii indukującej i konsolidującej stosowanej u dzieci i dorosłych chorych na ALL.

W leczeniu ALL u dzieci i dorosłych wykorzystuje się natywne formy enzymu produkowane przez szczepy bakterii *Escherichia coli* (Asparaginaza, Kidrolaza) oraz *Erwinia chrysanthemi* (Erwinaza), a także pochodną L-asparaginazy *E. coli* związaną kowalencyjnie z glikolem monometoksylopolietylenowym (PEG-Asp, Oncaspar). Z uwagi na fakt, że Asp jest białkiem, które nie jest wytwarzane w organizmie człowieka, zastosowanie egzogennej Asp powoduje powstanie u człowieka swoistych przeciwciał (anty-Asp). Po dożylnym lub domięśniowym podaniu natywnej Asp, częstość występowania anty-Asp wynosi ok. 78% u dorosłych i ok. 70% u dzieci chorych na ALL. Obecność anty-Asp prowadzi do zmniejszenia aktywności krążącego enzymu poprzez skrócenie jego czasu półtrwania oraz odkładanie kompleksu antygen-przeciwciało w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. W badaniach u dzieci chorych na ALL wykazano, że poziom anty-Asp koreluje z natężeniem reakcji alergicznych występujących po podaniu Asp. Obserwuje się również zjawisko tzw. wyciszonej nadwrażliwości (*silence hypersensitivity*), polegającej na obecności anty-Asp bez towarzyszącej reakcji nadwrażliwości.

Badania ostatnich lat prowadzone u dzieci z ALL wskazują, że na poprawę wyników leczenia istotny wpływ ma intensywność leczenia preparatami Asp, w szczególności jej formą pegylowaną (PEG-Asp). W związku z tym w protokole PALG ALL6 zrezygnowano z podawania natywnej Asp w konsolidacji, a wprowadzono dwie dawki PEG-Asp w trakcie II konsolidacji dla chorych Ph(-) poniżej 55 roku życia. Jednak zastosowanie w leczeniu indukującym PEG-Asp może prowadzić do powstania przeciwciał, które w późniejszym leczeniu konsolidującym, mogą zmniejszać aktywność PEG-Asp i w konsekwencji prowadzić do osłabienia efektu stosowanej chemioterapii. W przypadku stwierdzenia, w określonych punktach czasowych badania, obniżonej aktywności Asp, tj. < 100 IU/l lub poniżej progu detekcji (< 20 IU/l), zgodnie z protokołem PALG ALL7 chory powinien otrzymać inny preparat enzymu produkowanego przez szczep bakterii *Erwinia chrysanthemi*, czyli Erwinazę.

1. CELE BADANIA:

1. Ocena aktywności enzymatycznej Asp stosowanej w indukcji i II konsolidacji.
2. Ocena stężenia anty-PEG-Asp i anty-PEG (IgM i IgG) po podaniu PEG-Asp w indukcji i II konsolidacji.
3. Ocena wpływu aktywności Asp i stężenia anty-PEG-Asp na częstość uzyskiwanych remisji, czas wolny od objawów białaczki (LFS) i całkowity czas przeżycia (OS) chorych.
4. Ocena korelacji stężeń anty-PEG-Asp z występowaniem reakcje alergicznych u chorych po podaniu PEG-Asp.

2. METODYKA BADANIA:

1. Oznaczanie aktywności Asp z zastosowaniem metody kolorymetrycznej.
2. Oznaczanie anty-PEG-Asp (IgM i IgG) oraz anty-PEG metodą ELISA.

Schemat pobierania surowicy w celu oznaczenia aktywności Asp i/lub anty-PEG-Asp oraz anty-PEG:

I cykl indukujący:

1. W celu oznaczenia aktywności Asp i anty-PEG-Asp oraz anty-PEG należy pobrać 1 ml krwi „na skrzep” w dniu 20 (przed podaniem PEG-Asp), a następnie 2 razy co 7 dni, czyli w dniu 27 i 34 leczenia indukującego.

Wynik aktywności Asp i stężenia przeciwciał będzie przefaksowany do Ośrodka, tak aby w przypadku aktywności Asp < 100 IU/l możliwe było zastosowanie Erwinazy w dniu 61 II konsolidacji.

II cykl konsolidujący- PEG-Asp w dniu 61:

1. W celu oznaczenia aktywności Asp i anty-PEG-Asp oraz anty-PEG należy pobrać 1 ml krwi „na skrzep” w dniu 61 (przed podaniem PEG-Asp), a następnie 2 razy co 7 dni, czyli w dniu 68 i 75.

Wynik aktywności Asp i stężenia przeciwciał będzie przefaksowany do Ośrodka, tak aby w przypadku aktywności Asp < 100 IU/l w dniu 68 lub poniżej progu detekcji (< 20 IU/l) w dniu 75, możliwe było zastosowanie Erwinazy w dniu 78 II konsolidacji.

II cykl konsolidujący- PEG-Asp w dniu 78:

1. W celu oznaczenia aktywności Asp i anty-PEG-Asp oraz anty-PEG należy pobrać 1 ml krwi „na skrzep” w dniu 78 (przed podaniem PEG-Asp), a następnie 2 razy co 7 dni, czyli w dniu 85 i 92.

Ocena aktywności Asp i odpowiedzi immunologicznej po podaniu PEG-Asp w dniu 78 będzie miała aspekt naukowy.

Procedura pobierania, przechowywania i wysyłania próbek:

1. Przed oraz po 7 i 14 dniach od podania PEG-Asp (Oncaspar) pobieramy 1 ml krwi „na skrzep”.
2. Pobraną próbkę wirujemy (warunki: 10min/2000, temp. pokojowa), surowicę przelewamy do załączonej probówki (Eppendorf 1,5 ze specjalnym zamknięciem), **opisujemy identyfikatorem pacjenta oraz datą pobrania krwi**, i przechowujemy do chwili wysyłki w +4°C lub -20°C przy dłuższym przechowywaniu.
3. Próbkę wysyłamy w **jednorazowej przesyłce** w **poniedziałek lub wtorek**, przesyłką kurierską. Prosimy o umieszczenie dobrze zamkniętych probówek w dostarczonych przez nas woreczkach transportowych; do przesyłki prosimy dołączyć wypełnione **skierowanie (zał. nr 3)**. Nie ma potrzeby zamrażania próbek na czas transportu próbki, aktywność leku jest stabilna do 4 dni w temperaturze pokojowej.
4. Próbkę przesyłamy na adres:

**Pracownia Immunopatologii i Genetyki,
Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii,
91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50.**

Osoby do kontaktu:

w sprawach technicznych: dr Krystyna Wyka, mgr Katarzyna Banach (tel. +42 61 77 772),

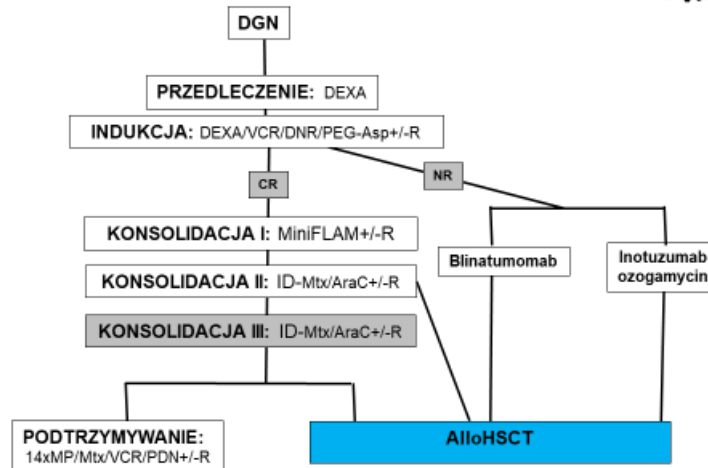
w sprawach interpretacji wyników: dr hab. med. Beata Zalewska-Szewczyk, lek. Justyna Walenciak (tel. +42 61 77 733).

5. W skierowaniu (zał, nr 3) zawarte są podstawowe informacje, konieczne do opracowania uzyskanych wyników. Jeśli u pacjenta wystąpi alergia na PEG-asparaginazę, prosimy podać datę wystąpienia alergii tylko jeden raz. Nie jest konieczne uzupełnianie tej informacji przy kolejnych próbkach. Jeśli zaobserwują Państwo reakcję alergiczną na Erwinazę, prosimy również o odnośną informację.
6. Prosimy o umieszczenie nazwy Państwa Kliniki/Oddziału (pieczętka), podanie numeru faksu działającego przez 24 godziny i danych Osoby, odpowiedzialnej za realizację projektu, z którą moglibyśmy skontaktować się w razie potrzeby.

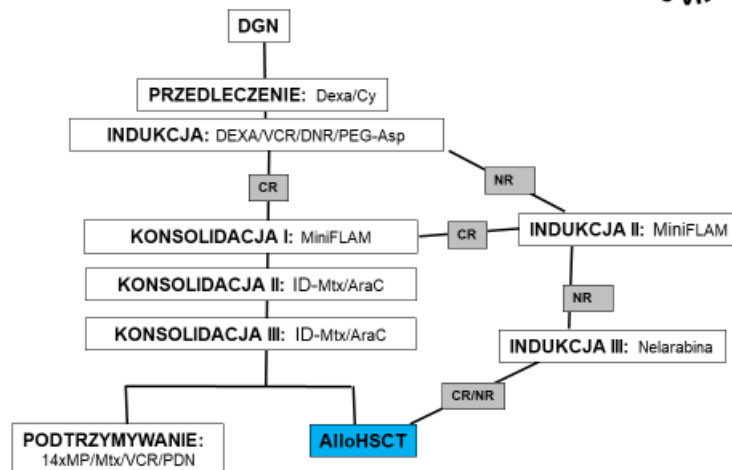
II. PALG ALL7 Ph(-) >55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu

A. SCHEMATY IDEOWE

PALG ALL7 Ph(-) >55 rż



PALG ALL7 T >55 rż



1. OMÓWIENIE

Kryterium włączenia do tego protokołu jest m.in. stan biologiczny pozwalający na przeprowadzenie intensywnego leczenia chemioterapią. Spełnienie tego kryterium, wobec braku uznanych systemów stratyfikacji chorych na ALL >55 rż. pozostaje w uznaniu badacza. Wszyscy chorzy otrzymują ten sam program terapii obejmujący przedleczenie, indukcję, 2 lub 3 konsolidacje oraz leczenie podtrzymujące lub alotransplantację komórek krwiotwórczych [wybór zależy od dostępności dawcy i stanu biologicznego chorego kierując się czynnikami ryzyka]. U chorych, u których stwierdza się obecność antygenu CD20 na co najmniej 20% komórek blastycznych w wyjściowym badaniu immunofenotypowym należy zastosować immunochemioterapię z Rytuksymabem 375mg/m² iv [w cyklu indukcyjnym w dobie 1 i 8, w kolejnych cyklach w dobie przed rozpoczęciem właściwej chemioterapii]. Przerwa w leczeniu po kursach chemioterapii nie powinna być dłuższa niż 6 tygodni o ile stan chorego pozwala na kontynuację leczenia. Wobec braku istotnej statystycznie korzyści pod względem OS w tej grupie wiekowej u chorych poddanych autotransplantacji hematopoetycznych komórek progenitorowych, nie proponuje się ww. metody leczenia. Monitorowania immunofenotypowego MRD nie wpływa na decyzje terapeutyczne (nie przewiduje się podania II indukcji w razie dodatkowej MRD).

Równolegle do terapii systemowej należy prowadzić profilaktykę dokanałową / leczenie dokanałowe.

W przypadku braku remisji po I cyklu indukującym lub wznowy na którymkolwiek etapie leczenia, chorego należy skierować na leczenie alternatywne programem lekowym [o ile dostępne] lub w ramach dostępnych prób klinicznych.

2. UWAGI

Profilaktyka zajęcia OUN: Profilaktyka dokanałowa 3-lekowa podobnie jak w grupie poniżej 55 rż: Metotreksat [MTX] 15mg, Cytarabina [Ara-C] 40mg, Deksametazon [DEX] 4mg (1x punkcja lędźwiowa [PL] w okresie przedleczenia; następnie podczas kolejnych chemioterapii, sumarycznie minimum 7 podań).

Leczenie zajęcia OUN: W przypadku infiltracji OUN wobec braku dostępu do Depocyte terapia dokanałowa 3-lekowa: MTX 15mg, Ara-C 40mg, DEX 4mg 2 razy w tygodniu do 2 ujemnych wyników PMR w badaniu MRD, w konsolidacji wyższe dawki MTX, następnie kontynuacja profilaktyki. W przypadku oporności lub obecności zmian mięszszowych – radioterapia CUN.

W razie ponownego dostępu do Depocyte lek podawać z DEX 4mg i.t. co 2 tygodnie do 2 ujemnych wyników PMR w badaniu MRD. Pozostałe zalecenia j.w.

Chłoniak limfoblastyczny: rozpoznajemy w przypadku zajęcia szpiku <20% komórkami blastycznymi, wówczas leczymy schematem intensywnym np. hyperCVAD/MA, monitorowanie leczenia za pomocą PET.

B. BADANIE AKTYWNOŚCI ASPARAGINAZY I STEŻEŃ ANTY-ASP

Opis procedur znajduje się w protokole PALG ALL7 Ph(-) dla osób < 55 r.ż. (rozdział I.G).

C. STRATYFIKACJA DO GRUP RYZYKA

WYSOKIE RYZYKO (HR)	STANDARDOWE RYZYKO (SR)
Co najmniej jedno z: <ul style="list-style-type: none">• Zająć OUN• WBC >30 G/l (B-ALL) lub >100 G/l (T-ALL)• t(4;11)/rearanżacja <i>MLL</i>• Wznowa po/w trakcie leczenia	<ul style="list-style-type: none">• Brak cech HR

D. ETAPY LECZENIA

1. PRZEDLECZENIE

Obejmuje wszystkich pacjentów.

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON [DEX] i.v. / p.o.	10 mg/m ²	- 5 do -1*
CYCLOFOSFAMID i.v.**	200 mg/m ²	-5 do -1*
MTX/DEX i.t.	15 mg/4mg	między -5 i -1

* stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji:

- przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać,
- przy spadku WBC < 1,0 G/l – przerwać lecz nie wcześniej niż po 3 dniach.

** dotyczy wyłącznie chorych na T-ALL.

2. INDUKCJA

Obejmuje wszystkich pacjentów

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON p.o./i.v.	40 mg (rozważyć redukcję do 20 mg w przypadku aktywnej infekcji) [20mg >70 r.ż.]	1 – 2, 8 – 9, 15 – 16, 22 – 23
RYTUKSYMAB i.v. *	375 mg/m ²	1, 8 – po deksametazonie, przed podaniem cytostatyków
VINKRYSTYNA i.v.	2 mg	1, 8, 15, 22
DAUNORUBICYNA i.v.	30 mg/m ²	1, 8, 15, 22
PEG-Asparaginaza#	1000 IU/m ²	20
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)**	15 mg/40 mg/4 mg	13, 27

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

pobranie surowicy w dniach 20, 27 i 34 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp (patrz rodz. I.G.).

** Wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastym 5 µg/kg lub lenograstym 150 µg/m²) – od dnia 16 (początek 36 godz. po wlewie daunorubicyny) do dnia 19 (48 godz. przed następnym wlewie daunorubicyny) oraz od dnia 22 (początek 36 godz. po wlewie daunorubicyny) do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po indukcji – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 33-34.

3. INDUKCJA II (opcja): Blinatumomab

Obejmuje:

- pacjentów z B-ALL, którzy nie uzyskali CR po Indukcji I.

Lek	Dawka	Dni
BLINATUMOMAB c.i.	9 µg/kg 28 µg/kg	36-42 (6 tydzień leczenia: 1-7 doba) 43-63 (7-9 tydzień leczenia: 8-28 doba)

W przypadku konieczności oczekiwania na aloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie blinatumomabu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.

Po indukcji III – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 64-66 (29-30 doba cyklu).

4. INDUKCJA II (opcja): Inotuzumab

Obejmuje:

- pacjentów z B-ALL z ekspresją CD22 na > 0% blastów, którzy nie uzyskali CR po Indukcji II.

Lek	Dawka	Dni
Inotuzumab*	0,8 mg/m ² p. c.**	36 (6 tydzień leczenia: 1 doba)
	0,5 mg/m ² p. c.	43, 50 (7-8 tydzień leczenia: 8 i 15 doba cyklu)
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym.

U pacjentów, u których stwierdzono limfoblasty w krwi obwodowej, przed podaniem pierwszej dawki zaleca się przeprowadzenie cytoredukcji z zastosowaniem skojarzonego leczenia hydroksymocznikiem, steroidami i (lub) winkrystyną do uzyskania liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej $\leq 10\,000/\text{mm}^3$.

U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem podawania inotuzumabu ozogamycyny zaleca się zastosowanie nawodnienia i premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego.

W trakcie wlewu leku oraz przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować w kierunku reakcji związanych z wlewem, w tym niedociśnienia tętniczego, uderzeń gorąca lub zaburzeń oddychania. W przypadku pojawienia się reakcji związanych z infuzją należy przerwać infuzję. W zależności od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć przerwanie

infuzji lub podanie steroidów i leków przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy całkowicie zaprzestać leczenia.

** Inotuzumab ozogamycyny należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach.

U chorych, u których planowana jest transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych należy podać dwa cykle leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano CR lub CRi.

U chorych, u których nie planuje się transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych można podać maksymalnie 6 cykli leczenia.

W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka inotuzumabu ozogamycyny wynosi 1,8 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,8 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.).

Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub/albo w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.

W kolejnych cyklach zalecana dawka inotuzumabu ozogamycyny to 1,5 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,5 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,8 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi.

Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.

Po indukcji dla postaci opornych – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 64-66 (29-30 doba cyklu).

UWAGA: w przypadku braku dostępu do INO lub BLINA do rozważenia jako opcja terapeutyczna Indukcji II chemioterapia wg programu mini-FLAM+/-R lub hyper-CVAD +/-R.

5. INDUKCJA II: MiniFLAM

Obejmuje:

- pacjentów z T-ALL, którzy nie uzyskali remisji (NR) po Indukcji I.

Lek	Dawka	Dni
FLUDARABINA i.v.	2x15 mg/m ² *	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1, 2 doba)
CYTARABINA i.v.	8x100 mg/m ² **	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1, 2 doba)
MITOKSANTRON i.v.	10 mg/m ²	38 (6 tydzień leczenia: 3 doba)
Trójlekowe i.t.*** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* 30 min. wlew co 12 godz.

** 45 min wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godz.

*** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od dnia 41 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po indukcji II – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 65-66.

6. INDUKCJA III: NELARABINA

Obejmuje:

- pacjentów z T-ALL, którzy nie uzyskali CR po Indukcji I i II.

Lek	Dawka	Dni
NELARABINA i.v.	1500 mg/m ² wlew 2 godz.	71, 73, 75 (11 tydzień leczenia doby 1, 3, 5)
Dwulekowe i.t.* (MTX/ DEX) bez cytarabiny ze względu na sumaryczną neurotoksycyzość	15 mg/4 mg	nie później niż 48 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii

* wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych.

Po indukcji – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD.

U chorych, u których uzyskano remisję w wyniku zastosowanego leczenia natychmiastowe przeprowadzenie aloHSCT.

W przypadku konieczności oczekiwania na aloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie Nelarabiny po 21 dniach licząc od 1 dnia I cyklu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie pierwszym cyklem.

7. KONSOLIDACJA I: MiniFLAM

Obejmuje:

- pacjentów, którzy po Indukcji I uzyskali CR,
- wszystkich pacjentów z T-ALL w CR po 1 lub 2 cyklach indukcji.

Lek	Dawka	Dni
RYTUKSYMAB i.v.*	375 mg/m ²	35, 42 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (doba przed podaniem cytostatyków)
FLUDARABINA i.v.	2x15 mg/m ² **	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1 i 2 doba cyklu)
CYTARABINA i.v.	8x100 mg/m ² ***	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1 i 2 doba cyklu)
MITOKSANTRON i.v.	10 mg/m ²	38 (6 tydzień leczenia: 3 doba cyklu)
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)****	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

** 30 min wlew co 12 godz.

*** 45 min wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godz.

**** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od dnia 41 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po konsolidacji I – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 68-69.

8. KONSOLIDACJA II + III [u pacjentów nie kwalifikowanych do alloHCT lub z odroczoneym alloHCT]

Lek	Dawka	Dni
RYTUKSYMAB i.v.*	375 mg/m ²	Konsolidacja II: 70 Konsolidacja III: 105 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (dzień przed podaniem cytostatyków: dzień przed rozpoczęciem 11 i 16 tygodnia chemioterapii)
CYTARABINA i.v.	2 g/m ² (wlew 3h, przed Mtx)	Konsolidacja II: 71 (11 tydzień leczenia, 1 doba cyklu) Konsolidacja III: 106 (16 tydzień leczenia, 1 doba cyklu)
METOTREKSAT i.v.**	- bez zajęcia CUN 1500 mg/m ² (wlew 4 godziny) - w przypadku zajęcia CUN 3500 mg/m ² (wlew 4 godziny)	Konsolidacja II: 71 (11 tydzień leczenia, 1 doba cyklu) Konsolidacja III: 106 (16 tydzień leczenia, 1 doba cyklu)
PEG-Asparaginaza i.v.#	1000 IU/m ²	Konsolidacja II: 85 (13 tydzień leczenia, 15 doba cyklu) Konsolidacja III: 120 (18 tydzień leczenia, 15 doba cyklu)
Trójlekowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu (nie wcześniej niż 7 dni po MTX tj. w 12 i 17 tygodniu leczenia)

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

** MTX we wlewie 4-godzinnym. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20mcmol w 0 godz., ≥ 1mcmol/l w 24 godz., ≥ 0,1mcmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX.

Alkaliczacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywać <7.0).

*** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

pobranie surowicy w dniach 85, 92 i 99 oraz 120 i 127 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp (patrz I.G.).

Jeśli po zastosowaniu PEG-Asp w leczeniu indukującym lub konsolidującym aktywność Asp będzie < 100 IU/l wówczas należy zastosować Erwinazę. Każda dawka PEG-Asp powinna być zastąpiona 6 dawkami Erwinazy po 20 000 IU/ m² i.m. lub i.v. 3 razy w tygodniu.

Leczenie wspomagające G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) od dnia 74 [109] – w przypadku wartości granulocytów obojętnochłonnych < 1000 do uzyskania wartości granulocytów obojętnochłonnych >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po konsolidacji II [III] – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w dniach 104-105 [146-147].

E. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Łącznie 14 kursów w odstępach 6-tygodniowych:

Lek	Dawka	Dni
PREDNIZON p.o.	40 mg/m ²	1 – 7
RYTUKSYMAB i.v. * 6-7 podań łącznie	375 mg/m ² w I roku leczenia (co 6 tygodni)	1 – przed podażą cytostatyku (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy)
WINKRYSTYNA i.v.	2 mg	1
MERKAPTOPYRYNA p.o.**	90 mg/m ²	Od dnia 8
METOTREKSAT p.o.**	15 mg/m ²	Od dnia 8, 1x w tygodniu

* dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

** w przypadku wystąpienia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej przewiduje się redukcję dawek cytostatyków, a przy leukopenii < 2 G/l i/lub małopłytkowości < 50 G/l przewiduje się przerwę w leczeniu.

F. PROFILAKTYKA ZMIAN W OUN

U pacjentów otrzymujących tylko **1 kurs indukcji**, w okresie indukcji-konsolidacji wykonuje się łącznie **6-7x PL** (w tym 1x w trakcie przedleczenia, 2x w trakcie indukcji, 2x w trakcie konsolidacji I, 1x w trakcie konsolidacji II i III).

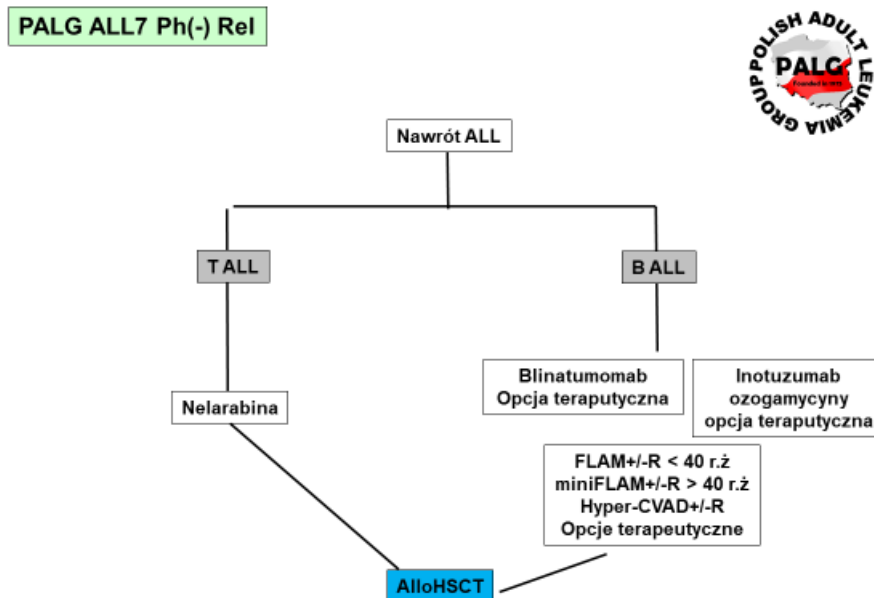
U pacjentów, u których stosuje się **2 kursy indukcji**, w czasie leczenia indukująco-konsolidującego wskazane jest wykonanie **8-9x PL** (w tym 1x w trakcie przedleczenia, 2x w trakcie indukcji I, 2x w trakcie indukcji II, 2x w trakcie konsolidacji I, 1x w trakcie konsolidacji II i III).

UWAGA: nie podawać leków i.t w trakcie leczenia blinatumumabem lub nelarabiną (z powodu możliwej kumulacji neurotoksyczności leków).

U chorych w **fazie podtrzymywania**, PL wykonuje się co 3 miesiące w pierwszym roku i co 6 miesięcy w drugim roku (łącznie **6x**).

III. LECZENIE NAWROTÓW W ALL Ph(-)

1. SCHEMAT IDEOWY



2. OMÓWIENIE

U wszystkich chorych z nawrotem ALL konieczna jest natychmiastowa identyfikacja dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego komórek krwiotwórczych, rodzinnego zgodnego w antygenach HLA, niespokrewnionego lub haploidentycznego. Celem jest uzyskanie remisji hematologicznej i natychmiastowe przeprowadzenie alloHSCT. W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć wybraną indukcję, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.

Leczenie chorych uzależnione jest od typu immunologicznego ALL oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych.

Wszyscy chorzy na ALL wywodząca się z linii T leczeni są nelarabiną.

Leczenie chorych na ALL wywodząca się z linii B uzależnione jest od wieku chorego, schematów indukcji wcześniej stosowanych w terapii oraz od ekspresji antygenów mających znaczenie w immunoterapii, tj. CD20 i CD22, planowanej alloHSCT oraz dostępności leków. W terapii należy rozważyć jako opcję leczenie blinatumomabem (bispecyficzne przeciwciało anti-CD19) lub inotuzumabem ozogamycyny (u chorych z ekspresją CD22 na >1% limfoblastów). U chorych, u których planowana jest alloHSCT w przypadku podania inotuzumabu ozogamycyny w nawrocie

należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko SOS (inaczej VOD) po alloHSCT i nie planować u tych chorych kondycjonowania opartego na dwóch lekach alkilujących (np. BuCy).

Chorzy na ALL wywodzącą się z linii B w wieku poniżej 40 lat można również zastosować schemat FLAM, o ile ten schemat nie był wcześniej stosowany jako indukcja II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów schemat FLAM skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem.

Chorzy na ALL wywodzącą się z linii B w wieku powyżej 40 lat można zastosować schemat miniFLAM, o ile ten schemat nie był wcześniej stosowany jako indukcja II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów schemat miniFLAM skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem.

U chorych, u których zastosowano wcześniej schemat FLAM/miniFLAM można zastosować leczenie wg programu hyper-CVAD. Dodatkowo u chorych, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów schemat hiper-CVAD skojarzony zostanie z immunoterapią rytuksymabem.

W razie braku odpowiedzi można rozważyć próbę ratunkowej alloHSCT.

3. REINDUKCJA (opcja): Blinatumomab

Obejmuje:

- pacjentów z B-ALL, u których doszło do nawrotu choroby.

Lek	Dawka	Dni
BLINATUMOMAB c.i.	9 µg/kg 28 µg/kg	1-7 doba 8-28 doba

W przypadku konieczności oczekiwania na alloHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie blinatumomabu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie 1 cyklem.

Po reindukcji – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczeniem materiału genetycznego w 29-30 dobie cyklu.

4. REINDUKCJA (opcja): Inotuzumab

Obejmuje:

- pacjentów z B-ALL z ekspresją CD22 na > 0% blastów, u których doszło do nawrotu.

Lek	Dawka	Dni
Inotuzumab*	0,8 mg/m ² pc**	1 doba
	0,5 mg/m ² pc	8, 15 doba
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym.

U pacjentów, u których stwierdzono limfoblasty w krwi obwodowej, przed podaniem pierwszej dawki zaleca się przeprowadzenie cytoredukcji z zastosowaniem skojarzonego leczenia hydroksymocznikiem, steroidami i (lub) winkrystyną do uzyskania liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$.

U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem podawania inotuzumabu ozogamycyny zaleca się zastosowanie nawodnienia i premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego.

W trakcie wlewu leku oraz przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować w kierunku reakcji związanych z wlewem, w tym niedociśnienia tętniczego, uderzeń gorąca lub zaburzeń oddychania. W przypadku pojawienia się reakcji związanych z infuzją należy przerwać infuzję. W zależności od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć przerwanie infuzji lub podanie steroidów i leków przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy całkowicie zaprzestać leczenia.

** Inotuzumab ozogamycyny należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach.

U chorych, u których planowana jest alloHSCT należy podać dwa cykle leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano CR lub CRI.

U chorych, u których nie planuje się alloHSCT można podać maksymalnie 6 cykli leczenia.

W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka inotuzumabu ozogamycyny wynosi 1,8 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,8 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.).

Pierwszy cykl leczenia powinien trwać **3 tygodnie**, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRI lub w celu oczekiwania na ustąpienie objawów toksyczności.

W kolejnych cyklach zalecana dawka inotuzumabu ozogamycyny to 1,5 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,5 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRI, lub 1,8 mg/m² p. c. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1 (0,8 mg/m² p. c.), dniu 8 (0,5 mg/m² p. c.) i dniu 15 (0,5 mg/m² p. c.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRI. Kolejne cykle leczenia powinny trwać **4 tygodnie**.

5. REINDUKCJA: NELARABINA

Obejmuje:

- pacjentów z T-ALL, u których doszło do nawrotu.

Lek	Dawka	Dni
NELARABINA i.v.	1500 mg/m ² wlew 2 godz.	doby 1, 3, 5
Dwulekowe i.t.* (MTX/ DEX) bez cytarabiny ze względu na sumaryczną neurotoksyczność	15 mg/4 mg	nie później niż 48 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii

* Wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych.

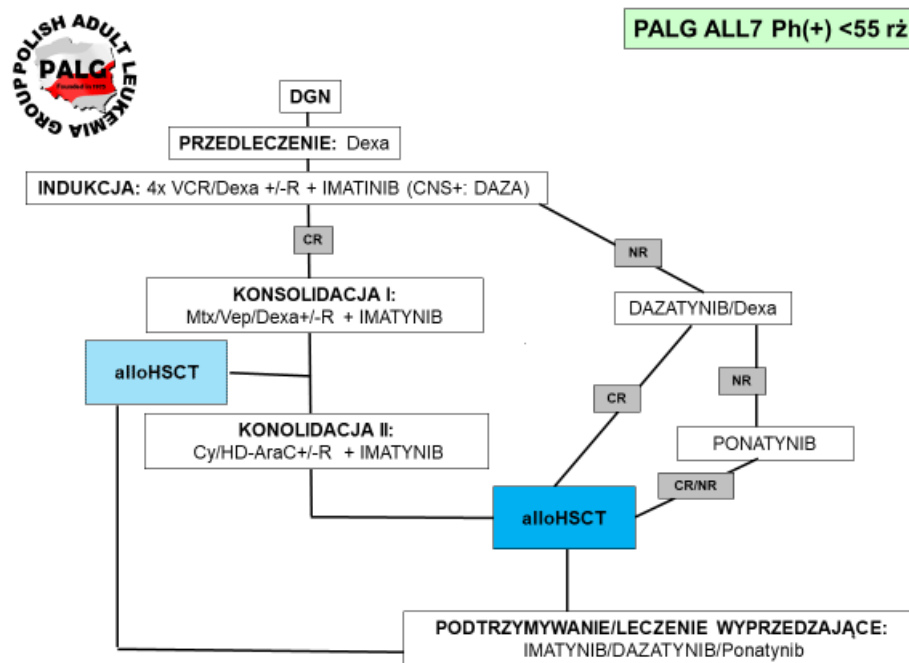
Po indukcji – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD.

U chorych, u których uzyskano remisję w wyniku zastosowanego leczenia natychmiastowe przeprowadzenie ałoHSCT.

W przypadku konieczności oczekiwania na ałoHSCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie Nelarabiny po 21 dniach licząc od 1 dnia I cyklu, o ile uzyskano odpowiedź na przeprowadzone leczenie pierwszym cyklem.

IV. PALG ALL7 Ph(+) <55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu

A. SCHEMAT IDEOWY



1. UWAGI

Profilaktyka OUN: trójlekowa; pierwsza PL w okresie przedleczenia dwulekowa (MTX/DEX).

2. OMÓWIENIE

W ALL Ph(+) kluczem dla wyników leczenia jest utrzymanie utrzymanie dawki stosowanego równoległe do chemioterapii inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI), w leczeniu pierwszej linii imatynibu (od 1 dnia indukcji a la longue w dawce 600 mg). Intensywność chemioterapii jest istotnie zmniejszona w porównaniu z leczeniem ALL Ph(-). W indukcji pomija się podanie antracykliny i pegylowanej asparaginazy. Równoległe do leczenia TKI stosuje się deksametazon i winkrystynę, a u chorych, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów również rytuksymab 2x w czasie indukcji.

U chorych po ustaleniu rozpoznania powinno być rozpoczęte poszukiwanie dawcy. Oznacza to w pierwszej kolejności określenie czy chory posiada dawcę rodzinnego; jeśli nie – rozpoczęcie poszukiwania dawcy niespokrewnionego.

Po zakończeniu indukcji następuje ocena stanu remisji i MRD. W przypadku oporności lub utrzymywania się obecności MRD przewiduje się wykonanie badania mutacji *BCR-ABL1*.

Jeżeli po indukcji chory nie uzyskał remisji hematologicznej w dalszym leczeniu otrzymuje dazatynib w dawce 140 mg/dobę, w razie toksyczności do indywidualnej decyzji redukcja dawki w oparciu o ChPL. Również u chorych, u których po konsolidacji I nie można przeprowadzić

alloHSCT, a jednocześnie stwierdza się obecność MRD należy zmienić imatynib na dazatynib. W czasie pierwszych 4 tygodni zaleca się równoległe podawanie deksametazonu, jak w protokole indukcji. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia dazatynibem w skojarzeniu z deksametazonem chory nadal nie uzyskał CR zaleca się zastosowanie ponatynibu. Podobnie w przypadku wykazania mutacji T315I zaleca się zastosowanie ponatynibu, Po uzyskaniu CR zaleca się jak najszybsze przeprowadzenie alloHSCT. U chorych leczonych ponatynibem należy rozważyć alloHSCT nawet jeśli nie uzyskano CR. W przypadku braku remisji hematologicznej po leczeniu TKI II/III generacji należy rozważyć możliwość zastosowania immunoterapii. W przypadku leczenia inotuzumabem ozogamycyny (ekspresja CD22 na limfoblastach stwierdzana jest u niemal wszystkich chorych na ALL z linii B) w trakcie immunoterapii należy monitorować chorego w kierunku wystąpienia wenookluzyjnej choroby wątroby (VOD).

Pozostali chorzy, którzy uzyskali CR po indukcji imatynibem przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji I, w czasie której stosowany jest metotreksat, etopozyd i deksametazon. Dawka Metotreksatu w I konsolidacji dla wszystkich chorych wynosi 1500 mg/m². Dawka ta stosowana jest jako profilaktyka zajęcia OUN. Kontynuowane jest podawanie imatynibu a la longue. U chorych z ekspresją CD20 na $\geq 20\%$ blastów podaje się rytuksymab 1 raz w czasie konsolidacji.

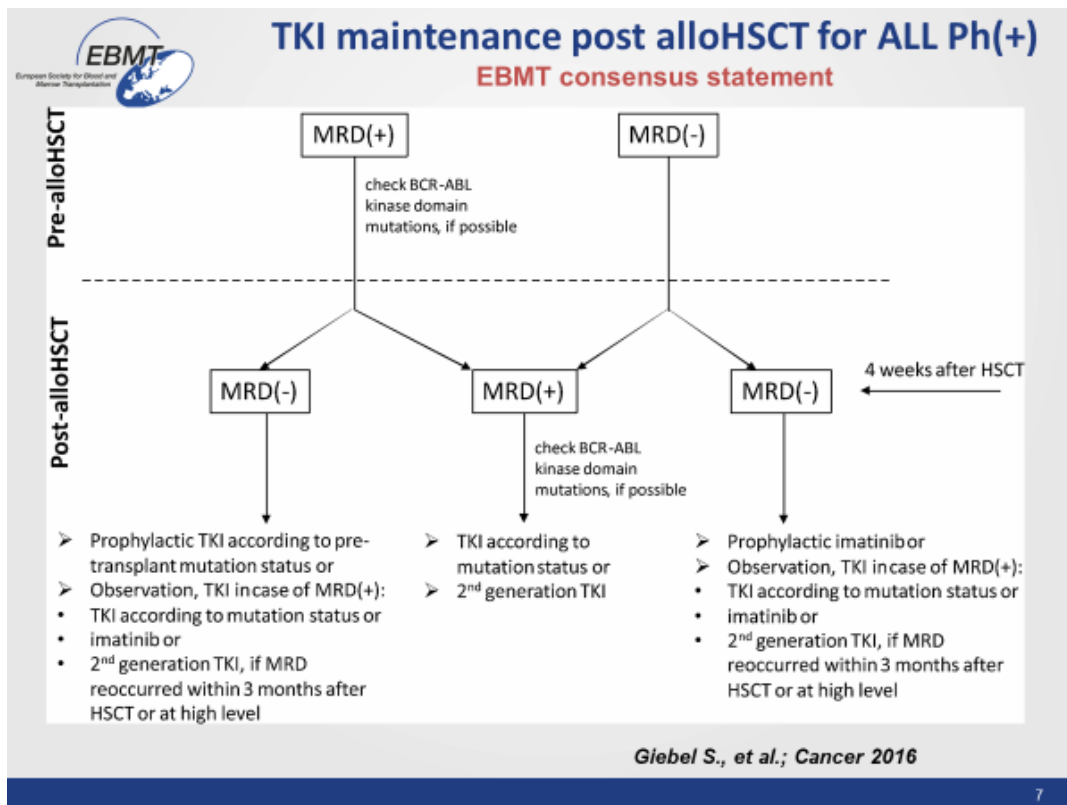
Jeśli po zakończeniu konsolidacji I stwierdza się CR zaleca się jak najszybsze przeprowadzenie alloHSCT. Jeżeli leczenie alloHSCT nie jest możliwe chory otrzymuje II konsolidację, w czasie której stosowany jest cyklofosfamid i arabinozyd cytozyny. U chorych z ekspresją CD20 na $\geq 20\%$ blastów podaje się ponownie rytuksymab 1 raz w czasie konsolidacji II.

Po zakończeniu II konsolidacji następuje ponownie ocena CR i MRD oraz jak najszybsza kwalifikacja do alloHSCT.

W trakcie leczenia i po alloHSCT należy często monitorować MRD (na poziomie molekularnym RQ-PCR), optymalnie co 4-6 tygodni. Pierwsze oznaczenie MRD po alloHSCT powinno być przeprowadzone już po 4 tygodniach. U chorych, u których przed lub po alloHSCT stwierdza się obecność transkryptu *BCR-ABL1* należy przeprowadzić badanie mutacji *BCR-ABL1*, w szczególności badanie na obecność mutacji T315I.

U chorych, u których na jakimkolwiek etapie leczenia stwierdza się zajęcie OUN należy zmienić TKI na dazatynib, który penetruje do OUN.

Leczenie podtrzymujące remisję- leczenie profilaktyczne i wyprzedzające z zastosowaniem TKI.



U wszystkich chorych, u których po alloHSCT wykrywa się MRD w badaniu molekularnym RQ-PCR należy zastosować TKI w leczeniu wyprzedzającym wznowę hematologiczną. W wyborze TKI powinno uwzględnić się stan mutacji *BCR-ABL1* oraz poziom transkryptu i czas w jakim wykryto MRD po alloHSCT. W przypadku wykrycia mutacji T315I należy zastosować ponatynib. W przypadku pojawienia się MRD w czasie pierwszych 3 miesięcy po alloHSCT lub na wysokim poziomie w badaniu ilościowym PCR ($> 10^{-3}$) należy zastosować dazatynib. Leczenie TKI powinno być prowadzone a la longue do czasu uzyskana remisji molekularnej, a następnie po uzyskaniu remisji molekularnej nie krócej niż przez 12 miesięcy. W przypadku dobrej tolerancji leczenie TKI można kontynuować do 24 miesięcy po uzyskaniu remisji molekularnej. Po zakończeniu leczenia TKI należy często monitorować MRD, optymalnie co 6 tygodni w czasie pierwszych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. W późniejszym okresie badanie MRD można wykonywać rzadziej.

U chorych, u których po alloHSCT nie wykrywa się transkryptu *BCR-ABL1* należy monitorować MRD w celu szybkiego wdrożenia leczenia wyprzedzającego lub zastosować leczenie profilaktyczne TKI. MRD należy często monitorować, optymalnie co 4-6 tygodni. Jeżeli MRD nie była wykrywane przed transplantacją w leczeniu profilaktycznym kontynuuje się wcześniej stosowany TKI. Jeżeli transkrypt *BCR-ABL1* był wykrywany przed alloHSCT, w wyborze TKI po transplantacji optymalnie powinien być uwzględniony stan mutacji kinazy BCR-ABL1, o ile w ośrodku istnieje możliwość badania mutacji BCR-ABL1 w okresie remisji choroby. W przypadku mutacji T315I należy zastosować ponatynib.

Dla realizacji programu krytyczne jest **ściśle przestrzeganie założonego planu leczenia w czasie.**

Ocena remisji na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku, wraz z oceną MRD i zabezpieczeniem materiału genetycznego również powinna się odbywać w ściśle określonych punktach czasowych.

W przypadku wystąpienia toksyczności i konieczności redukcji dawek **priorytetem jest utrzymanie dawkowania inhibitora kinazy tyrozynowej.**

Równoległe do leczenia systemowego prowadzi się profilaktykę i leczenie OUN w oparciu o leczenie trójlekowe (patrz dalej). Nie ma wskazań do profilaktycznego napromieniania OUN.

B. ETAPY LECZENIA

1. PRZEDLECZENIE (schemat PALG ALL7 Ph(+) <55 r.ż.)

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON p.o.	12 mg/m ²	-5 do -1*
MTX /DEX i.t.	15 mg/4mg	między -5 i -1

* stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji:

- brak efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać , rozpocząć leczenie indukujące,
- przy spadku WBC<1,0 G/l – przerwać lecz nie wcześniej niż po 3 dniach.

2. INDUKCJA (schemat PALG ALL7 Ph(+) <55 r.ż.)

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON p.o./ i.v.	40 mg	1-2; 8-9; 15-16; 22-23
RYTUKSYMAB*	375 mg/m ²	1, 8 (po podaniu deksametazonu, przed cytostatykami)
WINKRYSTYNA i.v.	2 mg	1, 8, 15, 22
IMATYNIB MESYLATE p.o.	600 mg	<i>a la longue</i> od 1 dnia
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	10, 24

* W przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – w przypadku obniżenia ANC < 1,0 G/L do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po indukcji – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD.

3. KONSOLIDACJA I (schemat PALG ALL7 Ph(+) <55 r.ż.)

Obejmuje: pacjentów, którzy po indukcji uzyskali CR, bez względu na wiek

Lek	Dawka	Dni
METOTREKSAT i.v.	1500 mg/m ² *	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: 1 oraz 8 doba)
DEKSAMETAZON i.v.	12 mg/m ²	36-39, 43-46 (6-7 tydzień leczenia: 1-4 doba oraz 8-11 doba)
RYTUKSYMAB**	375 mg/m ²	35, 42 (dzień przed rozpoczęciem 6 i 7 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
ETOPOZYD i.v.	100 mg/m ²	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: 1 oraz 8 doba)
IMATYNIB MESYLATE p.o.	600mg	a la longue
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, tj. w 8 tygodniu

* MTX podawany we wlewie 4-godzinnym. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20 mcmol w 0 godz., ≥ 1 mcmol/l w 24 godz., $\geq 0,1$ mcmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX

** W przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 μ g/kg lub lenograstim 150 μ g/m²) – od dnia 46 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po konsolidacji I – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD, w dniach 56-57. MRD będzie wykonywane metodą RQ-PCR.

4. KONSOLIDACJA II (schemat PALG ALL7 Ph(+)<55 r.ż.)

Obejmuje wszystkich pacjentów ALL Ph(+) bez względu na wiek z MRD < 10⁻³

Lek	Dawka	Dni
CYKLOFOSFAMID i.v.	1000 mg/m ²	57, 74 (tj. 9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18).
CYTARABINA i.v.*	2x 2 g/m ²	58, 59, 75, 76 (tj. 9-11 tydzień leczenia, doba 2-3 oraz 19-20)
RYTUKSYMAB**	375 mg/m ²	57, 74 (tj. 9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18). Premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy
IMATYNIB MESYLATE p.o	600mg	a la longue
Trójkłowe i.t.*** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (tj. w 12 tygodniu leczenia)

* 3-godz. wlewy w odstępach 12 godz.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od spadku ANC < 1,0 G/L do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

Po konsolidacji II – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD oraz zabezpieczenie materiału genetycznego, w dniach 97-98. MRD będzie wykonywane metodą RQ-PCR.

** w przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów

*** wykonanie PL powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może co najwyżej spowodować przesunięcie czasowe.

5. OPORNOŚĆ (schemat PALG ALL7 Ph(+)<55 r.ż.)

U chorych z brakiem CR po leczeniu imatynibem stosuje się dazatynib w jednorazowej dawce dobowej 140 mg w skojarzeniu z deksametazonem jak w indukcji remisji.

W przypadku oporności na dazatynib i/lub w przypadku oporności i wykazania mutacji *BCR-ABL1* T351I stosuje się ponatynib w dawce 45 mg na dobę (w przypadku dostępności leku).

C. LECZENIE ZMIAN W OUN

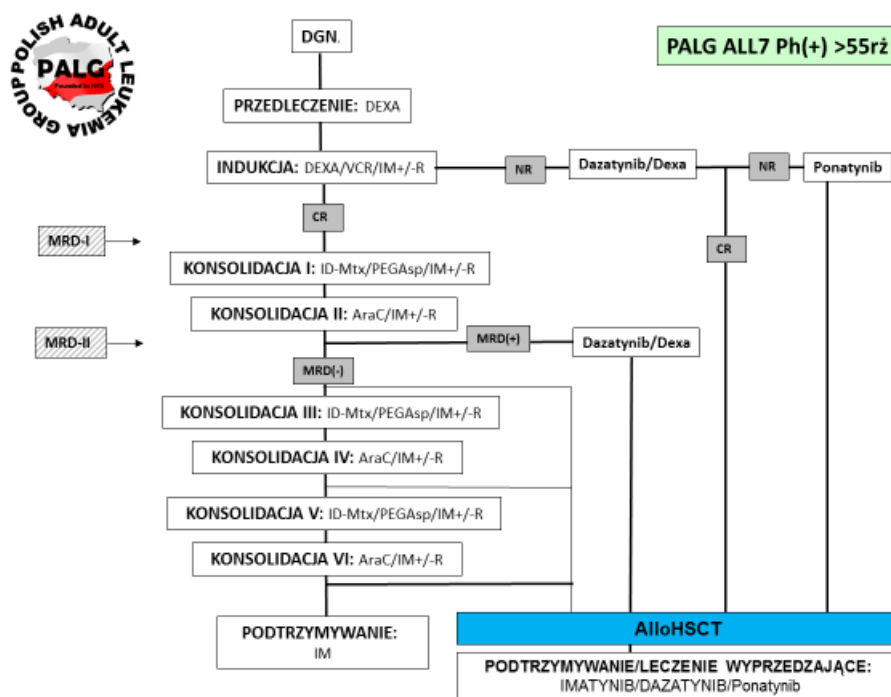
Punkcje lędźwiowe z podaniem metotreksatu 15 mg, arabinozydu cytozyny 40 mg i deksametazonu 4 mg co 7 dni do uzyskania ujemnego wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego w dwóch kolejnych punkcjach; dalej kontynuacja jak w profilaktyce. W przypadku oporności lub obecności zmian miąższowych – napromienianie.

W leczeniu systemowym u chorych ze zmianami w OUN należy zastosować dazatynib.

UWAGA: przy obecności objawów neurologicznych celowe wykonanie NMR mózgu.

V. PALG ALL7 Ph(+) >55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu

A. SCHEMAT IDEOWY



1. UWAGI

Profilaktyka OUN: 1x PL dwulekowa (MTX/DEX) w okresie przedleczenia; 2x PL trójlekowa w trakcie indukcji; 6x PL w trakcie konsolidacji; 4x PL w trakcie podtrzymywania.

2. OMÓWIENIE

U chorych na ALL Ph(+) >55 rż kluczowe jest stosowanie imatynibu, który nawet w monoterapii pozwala na uzyskanie CR u 90% pacjentów. Pozwala to na rezygnację z intensywnej chemioterapii i stwarza szansę zastosowania leczenia indukującego u większości chorych. W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji – dazatynibu. W przypadku oporności na dazatynib lub obecności mutacji T315I należy rozważyć zastosowanie ponatynibu.

Celowe jest rozważenie u każdego chorego alloHSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem.

Protokół leczenia ALL Ph(+) >55 rż obejmuje terapię indukującą, 6 naprzemiennych cykli konsolidacji. Przerwa w leczeniu po kursach z ID-Mtx/ASP nie powinna być dłuższa niż 4 tygodnie, a po kursach z AraC – nie dłuższa niż 6 tygodni. U chorych, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów równoległe do TKI i chemioterapii podaje się rytuksymab 2x w czasie indukcji oraz 1x w czasie każdej z 6 konsolidacji.

Po konsolidacjach następuje leczenie podtrzymujące z zastosowaniem TKI w monoterapii do progresji lub HSCT. Opcja transplantacyjna może być wykorzystana wcześniej, po indukcji, po drugim lub po czwartym kursie konsolidacji.

W przypadku wystąpienia toksyczności i konieczności redukcji dawek **priorytetem jest utrzymanie dawkowania inhibitora kinazy tyrozynowej**. W przypadku nietolerancji imatynibu należy rozważyć jego zmianę na dazatynib. Podobnie – w razie stwierdzenia obecności MRD po II konsolidacji.

MRD należy monitorować metodą RQ-PCR.

Równoległe do terapii systemowej należy prowadzić profilaktykę dokanałową.

Leczenie podtrzymujące remisję po alloHSCT: zasady stosowania TKI po alloHSCT omówione zostały w rozdziale dotyczącym leczenia chorych na ALL Ph(+) < 55 roku życia.

B. ETAPY LECZENIA

1. PRZEDLECZENIE

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON (DEX) p.o.	10 mg/m ²	-5 do -1*
MTX/ DEX i.t.	15 mg/4mg	między -5 i -1

* stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji:

- brak efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – przerwać , rozpocząć leczenie indukujące,
- przy spadku WBC<1,0 G/l – przerwać lecz nie wcześniej niż po 3 dniach.

2. INDUKCJA

Lek	Dawka	Dni
DEKSAMETAZON p.o./i.v.	40 mg [20mg> 70 r.ż]	1-2, 8-9, 15-16, 22-23
WINKRYSTYNA i.v.	1 mg	1, 8, 15, 22
RYTUKSYMAB*	375 mg/m ²	1, 8
IMATYNIB MESYLATE p.o.	600 mg	1 – a la longue
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	10, 24

* W przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od dnia 1 do uzyskania wartości granulocytów obojętnochłonnych >1,0 G/l przez 2 kolejne dni; od dnia -5 jeżeli przy rozpoznaniu wartość granulocytów obojętnochłonnych wynosi < 500/µl.

Po indukcji – ocena stanu remisji z MRD. W przypadku NR – **Dazatynib** w dawce 140 mg dziennie; przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem w dawkach jak w indukcji. Modyfikacja dawki dazatynibu w przypadku objawów toksyczności, w oparciu o CHPL.

3. KONSOLIDACJA I, III, V

Lek	Dawka	Dni
Metotreksat*** (MTX) i.v.	1500 mg/m ² 500 mg/m ² > 70 r.ż.	36/ 99/ 169 (1 dzień tygodnia 6, 15, 25)
PEG- Asparaginaza (ASP) i.v.**	1000 IU/m ²	37/ 100/ 170 (2 dzień tygodnia 6, 15, 25)
RYTUKSYMAB*	375 mg/m ²	35/ 98/ 168 (1 dzień przed podaniem MTX)
IMATYNYB MESYLATE p.o.	600 mg	a la longue (wyjątek: nie podawać w dniach stosowania PEG-ASP)
Trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu (nie wcześniej niż tydzień po MTX)

* W przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

** pobranie surowicy w dniach 37, 44 i 51 oraz 100, 107 i 114 oraz 170 i 177 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp (patrz I.G.).

Jeśli po zastosowaniu PEG-Asp aktywność Asp będzie < 100 IU/l wówczas należy zastosować Erwinazę. Każda dawka PEG-Asp powinna być zastąpiona 6 dawkami Erwinazy po 20 000 IU/ m² i.m. lub i.v. 3 razy w tygodniu.

*** MTX we wlewie 4-godzinny i.v. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20 mcmol w 0 godz., ≥ 1 mcmol/l w 24 godz., $\geq 0,1$ mcmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX.

Alkaliczacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywać < 7.0).

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od dnia 4 do uzyskania wartości granulocytów obojętnochłonnych >1,0 G/l przez 2 kolejne dni.

4. KONSOLIDACJA II, IV, VI

Lek	Dawka	Dni
CYTARABINA (Ara-C) i.v.	1000 mg/m ² 500 mg/m ² >70 r.ż.	57,59,61/ 127,129,131/ 197,199,201 (dni 1,3,5 tygodnia 9, 19, 29)
RYTUKSYMAB*	375 mg/m ²	56/ 126/ 196 (1 dzień przed podaniem cytarabiny)
IMATYNIB MESYLATE p.o.	600 mg	A la longue
Trójlekowe i.t.*** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie

* W przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów.

Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 µg/kg lub lenograstim 150 µg/m²) – od dnia 6 do uzyskania wartości granulocytów obojętnochnych >1,0 G/l przez 2 kolejne dni; dzień 1 jeżeli przy rozpoznaniu wartość granulocytów obojętnochnych przy rozpoznaniu < 500/µl.

Po konsolidacji II, IV, VI – **ocena MRD**. W przypadku wykrywania *BCR-ABL/ABL1* po konsolidacji II lub progresji molekularnej w dowolnym momencie – zastąpienie Imatynibu **Dazatynibem** w dawce 140 mg dziennie; przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem w dawce jak w indukcji. Modyfikacja dawki TKI w przypadku objawów toksyczności, w oparciu o CHPL.

C. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE minimum 2 lata

Lek	Dawka	Dni
Imatynib mesylate p.o.	600 mg	a la longue

Ocena MRD co 2 miesiące; w przypadku progresji molekularnej - zamiast Imatynibu **Dazatynib** w dawce 140 mg dziennie; przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem p.o w dawce jak w indukcji. Modyfikacja dawki TKI w przypadku objawów toksyczności, w oparciu o CHPL.

D. PROFILAKTYKA ZMIAN W OUN

Profilaktyka trójlekowa

Lek	Dawka	Dni
Metotreksat i.t.	15 mg	1x w okresie od -5 do -1, następnie 10, 24, 43, 69, 107, 139, 177, 209
Deksametazon i.t.	4 mg	1x w okresie od -5 do -1, następnie 10, 24, 43, 69, 107, 139, 177, 209
Cytarabina i.t.	40 mg	10, 24, 43, 69, 107, 139, 177, 209

PODTRZYMYWANIE: co 3 miesiące w pierwszym roku: łącznie 4 dawki.

E. LECZENIE ZMIAN W OUN

- Punkcje lędźwiowe z podaniem metotreksatu 15 mg, cytarabiny 40 mg i deksametazonu 4 mg 2x w tygodniu do uzyskania ujemnego wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego w dwóch kolejnych punkcjach; dalej kontynuacja jak w profilaktyce. W przypadku oporności lub obecności zmian mięszkowych – napromienianie.
- W leczeniu systemowym u chorych ze zmianami w OUN należy zastosować dazatynib.
- UWAGA: przy obecności objawów neurologicznych celowe wykonanie NMR mózgu.

VI. PRZYGOTOWANIE CHOREGO DO LECZENIA (1)

1. Klasyfikacja ALL do grupy WHO i grupy ryzyka cytogenetycznego:

1.1. Morfologia z rozmazem krwi barwionym MGG

1.2. Szpik:

a. Ocena cytologiczna

b. Badanie immunofenotypowe szpiku, wyjściowo w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania podtypu immunofenotypowego ALL i zidentyfikowania aberrantnego fenotypu dla monitorowania MRD; następnie po kolejnych cyklach chemioterapii (w wyznaczonych w protokole dniach), w celu oceny remisji i monitorowania MRD.

1.3. Badania biochemiczne (enzymy wątrobowe, LDH, Ig, CRP, elektrolity) + monitorowanie zespołu lizy guza (TLS): kwas moczowy, kreatynina, K, Ca, fosforany; badanie ogólne moczu; parametry układu krzepnięcia: APTT, PT, INR, fibrynogen ATIII, D-dimery.

1.4. Charakterystyka genetyczna:

- Kariotyp metodą prążkową chromosomów w stadium metafazy (GTG),
- FISH,
- Diagnostyka molekularna (jak w załączniku),
- Ocena rearanzacji łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR, T-cell receptor) – do oceny MRD molekularnie, w ośrodkach z dostępem do takiego badania.

2. Badania wirusologiczne/ustalenie statusu wirusologicznego chorego:

- **Hepatitis B:** u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem (2) należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, obejmujące w co najmniej badanie w kierunku HBsAg, przeciwciała anty-HBs i anty-HBc total. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami.

Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

- **Anty-HCV, anty-HIV, anty-CMV IgG/IgM**

3. Ocena zajęcia OUN

Punkcja lędźwiowa z podaniem profilaktycznym cytostatyków (jak w protokole leczenia), wykonanie badań immunofenotypowych płynu mózgowo-rdzeniowego, cytologii, badania ogólnego, posiewu.

Przy obecności objawów neurologicznych: TK/RM głowy z kontrastem

4. Ocena zajęcia narządów limfatycznych i pozalimfatycznych

Badanie Tomografii Komputerowej: szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica mała zależnie od możliwości ośrodka (Rtg klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i miednicy).

Badanie USG jąder u mężczyzn.

5. Ocena mikrobiologiczna w kierunku kolonizacji drobnoustrojami lekoopornymi na początku leczenia oraz przed kolejnymi cyklami chemioterapii (posiew kału lub wymaz z odbytu, wymaz z nosa i gardła).

6. Ocena kardiologiczna

EKG, echokardiografia u wszystkich; u chorych z obciążonym wywiadem kardiologicznym lub z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego **dotatkowo konsultacja kardiologiczna** w celu kwalifikacji do leczenia kardiotoksycznymi cytostatykami.

7. **Typowanie HLA** pacjenta i rodzeństwa oraz rodziców (jeśli są dostępni w celu identyfikacji potencjalnego dawcy rodzinnego).

8. Płodność

Test ciążowy, doradztwo i ochrona płodności. Dyskusja o zabezpieczeniu nasienia.

9. Założenie centralnej linii naczyniowej

Patrz Załącznik nr 1 (str. 61):

SOP - Centralne linie naczyniowe u chorych (CVC– Central Venous Catheter)

VII. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

A. PROFILAKTYKA ZESPOŁU LIZY GUZA (TLS) (3)

Zespół lizy guza (tumor lysis syndrome - TLS) charakteryzuje się nagłymi i zagrażającymi życiu zaburzeniami metabolicznymi wywołanymi szybkim rozpadem komórek nowotworowych pod wpływem zastosowanego leczenia (chemio- lub radioterapii) z uwalnianiem dużych ilości składników wewnątrzkomórkowych do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Czasem TLS rozwija się przed zastosowaniem jakiegokolwiek leczenia w sposób spontaniczny. W przebiegu pierwszej fazy leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną TLS występuje stosunkowo często, zwłaszcza w typie T-komórkowym, bardzo wrażliwym na sterydoterapię.

TLS charakteryzuje się ostrą niewydolnością nerek z hiperurykemią, hiperfosfatemią, hipokalcemią, czemu towarzyszyć może tężyczka i hiperkaliemia, co może być przyczyną zaburzeń rytmu serca. Rozpoznanie TLS stawiamy, jeśli występują przynajmniej dwa zaburzenia metaboliczne powyżej wymienione lub, jeśli w okresie 3 dni przed, lub 7 dni po leczeniu występują odchylenia wartości parametrów biochemicznych o więcej niż 25%.

Do czynników ryzyka wystąpienia TLS w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej należy: duża całkowita masa nowotworu (WBC >50-100 G/L, *bulky disease*), podwyższona aktywność osoczowej, upośledzenie czynności nerek przed leczeniem, duże stężenie kwasu moczowego (>7,5mg/dL), odwodnienie, kortykosteroidoterapia i chemioterapia bez uprzedniego odpowiedniego przygotowania.

U chorych na ALL, u których występują czynniki ryzyka rozwoju TLS powinny być wdrożone działania profilaktyczne:

- nawodnienie (płyny 2-3 l/m²/dobę),
- diureza wymuszona (furosemid 1-2 mg/kg co 6-8 godzin i/lub mannitol – 0,5 g co 6-8 godzin),
- alkalizacji moczu przy pH 6,5-7,
- allopurinolu w dawce 100-200 mg/m² co 8 godzin (maksymalna dawka 800mg/dobę).

Istotnym postępowaniem w profilaktyce i leczeniu TLS jest wprowadzenie rasbirykazy (®Fasturtec), rekombinowanej formy oksydazy moczanowej, która katalizuje enzymatyczne utlenianie kwasu moczowego do alantoiny, łatwo rozpuszczalnej w wodzie i wydalanej z moczem, przez co skutecznie obniża poziom kwasu moczowego o 86% już 4 godziny po podaniu. Zalecane jest stosowanie dawki 0,1 – 0,2 mg/kg w zależności od stężenia kwasu moczowego, w dożylnym wlewie w 50 ml 0,9% NaCl przez 30 min., 1x dziennie, przez okres 1-7 dni. Bardzo ważne jest też leczenie zaburzeń elektrolitowych: dożylny wlew wapnia, podawanie resonium i wodorotlenku glinu.

Bibliografia:

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood cancer journal. 2017;7(6):e577.
2. ChPI Mabthera [2013.11.20].
3. Monika Świerkowska-Czeneszew JW. Zespół rozpadu guza u dzieci i dorosłych - zalecenia w oparciu o przegląd dowodów klinicznych mppl. 2009.

B. ASPARAGINAZA - MONITOROWANIE, PROFILAKTYKA I LECZENIE POWIKŁAŃ (1-4).

Leczenie asparaginazą może być prowadzone jedynie w specjalistycznych centrach medycznych.

Asparaginaza (ASP) i pegylowana asparaginaza (PEG-Asp) stosowane w latach 70-tych z dużym powodzeniem u dzieci, wydawały się w badaniach u dorosłych pacjentów nieakceptowalne z uwagi na toksyczność. W roku 2009 w Chicago panel ekspertów ocenił toksyczność leku dla poszczególnych narządów. Dokładna analiza wykazała porównywalną toksyczność leku u dorosłych i dzieci z ALL. Ostatecznie podsumowano dane wydając zalecenia dotyczące profilaktyki, zarządzania ryzykiem i toksycznością asparaginazy. Enzym jako obce białko dość często wywołuje reakcje nadwrażliwości, Prawdopodobieństwo rośnie z każdym kolejnym podaniem leku.

Może powodować również: toksyczność trzustkową, zakrzepicę/krwawienia i hiperglikemię.

Obecnie w zastosowaniu klinicznym są 2 preparaty asparaginazy:

- 1) Peg-asparaginaza (PEG-Asp),
- 2) Asparaginaza Erwinia chryzantemii (Erwinaza).

Mogą być stosowane domięśniowo lub dożylnie, jednak w praktyce stosowane są prawie wyłącznie dożylnie.

Natywna postać ASP częściej powoduje objawy nadwrażliwości na lek niż postać pegylowana (PEG-Asp). Być może z uwagi na mniejszą liczbę wstrzyknięć.

Objawy niepożądane są rzadsze przy równoczesnym zastosowaniu sterydów.

Monitorowanie leczenia asparaginazą:

- Optymalna dawka początkowa i częstotliwość podawania PEG-Asp u dorosłych nie zostało dotychczas ustalona.
- Farmakodynamicznym celem leczenia jest całkowite wyczerpanie asparaginy. Niemniej jednak, stężenie asparaginazy niezbędnej do całkowitego wyczerpania asparaginy jest niejasny.
- Reakcje alergiczne nie wydają się być związane z dawką czy postacią (pegylowaną lub natywną) ASP.
- Zmniejszenie dawki celem uniknięcia toksyczności alergicznej grozi znaczącą redukcją aktywności przeciw białaczkowej.
- Zdolność do identyfikacji pacjentów z niewystarczającą aktywnością asparaginazy ma dużą wartość w podejmowaniu decyzji klinicznych i może poprawić wyniki kliniczne.

Profilaktyka i leczenie powikłań związanych ze stosowania asparaginazy:

Asparaginaza zmniejsza stężenie aminokwasu asparaginy w surowicy. Skutkuje to zmniejszeniem syntezy fibrynogenu, plazminogenu i białek p/zakrzepowych: AT, białka C i białka S. Może to wywołać efekt zarówno prozakrzepowy, jak i prokrwotoczny.

Przed włączeniem leczenia, w czasie leczenia, między podaniem kolejnych dawek leku, oraz tydzień po leczeniu asparaginazą konieczna jest kontrola osoczonego układu krzepnięcia (APTT, AT, fibrynogen, INR).

1) Nadwrażliwość i anafilaksja:

- Leczenie asparaginazą związane jest z dużym ryzykiem reakcji nadwrażliwości. Za szczególnie niebezpieczne uważane są reakcje nadwrażliwość w stopniach 2 lub więcej wg CTC AE: uogólniona reakcja alergiczna, pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny. Epizody te mogą, choć nie muszą, być związane z wytwarzaniem p/ciał p/asparaginazie i utratą skuteczności leczenia.
- Erwinaza jest uważana za lek drugiego rzutu u osób z reakcją alergiczną czy anafilaksją na PEG-Asp.
- Anafilaksja lub reakcje alergiczne w stopniu 3-4 CTC AE powodują stałą dyskwalifikację od leczenia PEG-Asp.
- Reakcja w stopniach 1-2 (wysypka, zaczerwienienie, pokrzywka, gorączka $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) bez bronchospasmu, hipotensji, obrzęku czy potrzeby interwencji parenteralnej umożliwiają dalsze leczenie po wcześniejszej premedykacji (hydrocortison, lek p/histaminowy, paracetamol).

2) Profilaktyka zakrzepicy:

- a. U dorosłych leczonych asparaginazą, u których podawano AT dane historyczne potwierdzają zmniejszoną częstość zakrzepicy żyłnej, jednak brak jest powszechnie zaakceptowanych rekomendacji tego typu postępowania.
- b. U pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych **wskazana jest substytucja AT, ale głównie w okresie indukcji remisji**, gdyż w tym okresie częstość powikłań zakrzepowych jest największa.
- c. Formy profilaktyki p/zakrzepowej obejmują:

Ogólnym zaleceniem jest rozpoczęcie profilaktyki od drobnocząsteczkowej heparyny i dodanie AT, gdy poziom AT wynosi poniżej 60%.

Dane badań z wielu grup białaczkowych (French GRALL, GMALL, German-Swiss Pediatric Study Group) wskazują na niższą częstość zmian zakrzepowych u osób u których prowadzono substytucję AT. Wszystkie grupy **nie zalecają substytucji FFP** z uwagi na dostarczanie asparaginy i potencjalne zmniejszenie efektu przeciw białaczkowego ASP.

3) Profilaktyka krwawień:

- a. Krioprecypitat – zaleca się wstrzemięźliwe jego stosowanie. **Ryzyko zakrzepicy po zastosowaniu ASP jest zdecydowanie wyższe od ryzyka krwawień. Zawartość w krioprecypitacie czynnika VIII zwiększa ryzyko zakrzepicy.**
- b. Profilaktyczne stosowanie krioprecypitatu powinno być rozważone jedynie u chorych ze stężeniem fibrynogenu < 50-100 mg/dl (0.5-1.0 g/l) leczonych jednocześnie antykoagulantem (heparyna drobnocząsteczkowa). Profilaktyczne przetoczenie krioprecypitatu nie jest powszechnie uznanym zaleceniem, stąd decyzja o rozpoczęciu leczenia substytucyjnego u bezobjawowych chorych z hypofibrynogemią powinna być oparta dodatkowo o ocenę występowania innych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia.
 - a. **Krioprecypitat:** frakcja krioglobulin uzyskanych z 1 j. FFP, zagęszczona do objętości ~20–30 ml. Zawiera cz. VIII (>70 IU/j.), cz. von Willebranda (>100 IU/j.), fibrynogen (≥140 mg/j.), cz. XIII i fibronektynę. Dawkowanie 1 j./10 kg mc.
 - b. Dostępny jest na rynku polskim jedynie w Programie Ministerstwa Zdrowia - Ratunkowy Dostęp do Terapii (RDT) **koncentrat fibrynogenu**. Bezpieczniejszy od innych form substytucji. Dawka początkowa, jeśli poziom fibrynogenu u pacjenta nie jest znany, podawana dożylnie, wynosi 70 mg na kg masy ciała. Kolejna dawka ma uzupełniać poziom docelowy (100 mg/dl = 1 g/l), w przypadkach nieznacznych krwawień (np. krwawienie z nosa, krwawienie śródmięśniowe lub menstruacyjne). Poziom ten powinien być utrzymywany przez co najmniej trzy dni. Poziom docelowy (1,5 g/l) konieczny jest do uzyskania w przypadkach znacznych krwawień (np. uraz głowy lub krwawienie wewnątrzczaszkowe). Należy utrzymywać go przez siedem dni.

Wzór na dawkę fibrynogenu:

$$\frac{[\text{poziom docelowy (g/l)} - \text{poziom zmierzony (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l na mg/kg masy ciała)}}$$

4) Zmiany w OUN:

a. Zakrzepica, niedokrwienie, udar:

Czynnikami ryzyka zakrzepicy OUN są: wysoka leukocytoza i starszy wiek chorych. Im wyższa liczba WBC i starszy wiek tym ryzyko wyższe.

W przypadku wystąpienia zmian niedokrwienych w OUN zaleca się:

- Odstawienie asparaginazy,

- Włączenie leczenia p/zakrzepowego (heparyna + substytucja AT jak wyżej),
- Po całkowitym wycofaniu się objawów należy rozważyć wznowienie asparaginazy w niższych dawkach i (lub) wydłużyć odstępy między dawkami,
- W przypadku stopnia 4 – należy zdyskwalifikować chorego od leczenia asparaginazą.

b. Krwawienie do OUN

- Odstawić asparaginazę,
- Rozważyć substytucję czynników układu krzepnięcia (krioprecypitat jw.),
- W przypadku stopnia 3 lub < CTC AE jeżeli objawy ustępują w pełni, należy rozważyć wznowienie asparaginazy w niższych dawkach i (lub) wydłużyć odstępy między dawkami,
- W przypadku stopnia 4 – należy zdyskwalifikować chorego od leczenia asparaginazą,
- Konieczne jest wykonanie angio/venografii MR w celu wykluczenia krwawienia związanego z zakrzepicą żył zatokowych.

c. Inne zmiany OUN

- Zarówno natywna i pegylowana postać ASP mogą spowodować zaburzenia psychiczne (senność, drgawki, śpiączkę), hiperamonemię z encefalopatią lub zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii. Hyperammonemia wynika z katabolizmu asparaginy przez ASP do kwasu asparaginowego i amoniaku oraz w mniejszym stopniu przez wewnętrzną aktywność glutaminaz ASP, konwersja glutaminy do kwasu glutaminowego i amoniaku.
- „Odwracalny tylny zespół leukoencefalopatii” w sygnałach T2i FLAIR MR jest hiperintensywny w obszarze potylicy.
- U pacjentów ze zmianami psychicznymi, niewyjaśnionym zmęczeniem, sennością lub drgawkami badamy stężenie amoniaku w surowicy. Do wyleczenia tej formy toksyczności powinno wystarczyć odstawienie ASP i opieka.
- Oprócz możliwości profilaktycznej terapii laktulozą, nie jest znane leczenie zapobiegawcze (Laktuloza powoduje zakwaszenie treści jelita grubego, przez co przyspiesza reakcję przekształcania amoniaku do jonów amonowych oraz zmniejsza wchłanianie amoniaku do krwi; prowadzi to do zmniejszenia stężenia amoniaku we krwi. Działanie laktulozy rozpoczyna się 24–48 h po podaniu *p.o.*

5) Zakrzepica (nie w OUN):

- Przy stopniu 2 lub > należy zatrzymać podawanie PEG aż do ustąpienia objawów, stosować odpowiednią terapię p/zakrzepową.
- W razie potrzeby podawania heparyny należy sprawdzić poziom AT.

- Substytucja AT - Dawkę oblicza się, przyjmując, że 1 j.m. AT /kg mc. powoduje zwiększenie aktywności AT w osoczu o 2%. Podawać powoli – maks. szybkość wlewu 5 ml/min.
- Przy niedostępności preparatu AT stosujemy świeżo mrożone osocze (FFP) przyjmując, że 20/ml/kg m. c. podwyższa stężenie AT o 20%. **Należy pamiętać, że FFP podwyższa również stężenie asparaginy i może mieć efekt zmniejszania efektu p/białaczkowego, dlatego podajemy FFP wyłącznie w sytuacjach koniecznych. Generalnie przetaczanie FFP nie jest rekomendowane jako leczenie substytucyjne.**
- Wznowienie leczenia jest możliwe po ustąpieniu lub stabilizacji objawów, zaprzestaniu leczenia p/zakrzepowego lub przynajmniej jego stabilizacji.

6) Krwawienie (nie do OUN):

- Dla stopnia 3 lub > CTC AE należy wstrzymać podawanie PEG- ASP, do ustąpienia lub stopnia 1 CTC AE. Następnie można wznowić leczenie.
- Należy rozważyć substytucję czynników układu krzepnięcia.
- Nie leczymy chorych bezobjawowych, z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych układu krzepnięcia (uwagi dotyczące chorych z hypofibrynogemią powyżej).

7) Zapalenie trzustki:

- W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki w stopniu 3-4 CTC AE należy pacjenta zdyskwalifikować od leczenia PEG- ASP.
- W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki w stopniu 1-2 CTC AE (wzrost enzymów, objawy radiologiczne) należy odczekać z leczeniem do czasu normalizacji (monitorowanie).

8) Hiperglikemia:

- Standardowe leczenie hiperglikemii insuliną.
- W stopniu 3 lub > CTC AE – wstrzymać asparaginazę i sterydy do stabilizacji glikemii.

9) Hipertriglicerydemia:

- Standardowe leczenie. W stopniu 4 CTC AE – wstrzymać asparaginazę do poprawy i rozważyć ponowne włączenie leku.

10) Hepatotoksyczność:

- Bilirubina całkowita: kontynuacja leczenia do stężenia ≤ 3.0 mg/dl. Przy stężeniu 3.1 - 5.0 mg/dl, zatrzymać asparaginazę do spadku <2.0 mg/dl. Następnie wznowić leczenie. Stężenie

>5.0 mg/dl – zatrzymać podawanie leku do spadku <2.0 mg/dl. Następnie zaleca się bardzo ściśle monitorowanie stężenia bilirubiny.

- ASPAT/ ALAT: przy stopniu 3 zatrzymać lek do czasu spadku do stopnia 1 CTCAE. Przy wzroście transaminaz w stopniu 4 CTC AE przerwać leczenie asparaginazą. Jeżeli powrót do stopnia 1 trwa mniej niż 7 dni można rozpocząć podawanie leku ponownie. Jeśli dłużej – leczenia asparaginazą należy prowadzić z bardzo ścisłym monitorowaniem lub należy zaprzestać leczenia.

Tabela I

patrz Załącznik nr 2 (str. 64):

Zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi, zalecenia dotyczące modyfikacji dawek ASP/PEG-Asp * w toksyczności indukowanej przez ASP u dorosłych i starszych nastolatków.

11) Interakcje lekowe:

- Asparaginaza [ASP] może zaburzać klirens wątrobowy Vinkrystyny. Zaleca się podanie ASP/PEG- ASP nie wcześniej niż 12 godzin po podaniu VCR

<https://www.medicinescomplete.com/>

- Wysoką toksyczność PEG-ASP obserwowaną u chorych ALL Ph(+). Uznano, że mimo niejasnego mechanizmu interakcji należy unikać łączenia ASP z imatynibem (5)

Bibliografia:

1. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2237-53.
2. Piatkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Adamczyk-Cioch M, Czyz A, Lech Maranda E, et al. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118(11):664-9.
3. Christ TN, Stock W, Knoebel RW. Incidence of asparaginase-related hepatotoxicity, pancreatitis, and thrombotic events in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired regimen. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2017;1078155217701291.
4. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279-85.
5. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia*. 2017;31(1):58-64.

C. LEKI PRZECIWWYMIOTNE

Nudności i wymioty należą do najczęstszych objawów niepożądanych leczenia cytostatycznego. Obniżają jakość życia i pogarszają stan odżywienia. Prowadzą do utraty masy ciała.

Stopnie nasilenia nudności wg CTCAE_4.03 NCI /

https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Stopień				
1	2	3	4	5
Utrata apetytu bez zmiany zwyczajów żywieniowych	Zmniejszenie spożycia pokarmów bez utraty masy ciała, odwodnienia czy odżywienia	Nieadekwatne do zapotrzebowania spożycie kaloryczne pokarmów czy płynów, wskazane żywienie pozajelitowe, hospitalizacja		
Definicja: choroba związana z uczuciem mdłości i/lub gotowości/chęci wymiotów				

Stopnie nasilenia wymiotów wg CTCAE_4.03 NCI /

https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

Stopień				
1	2	3	4	5
1-2 epizody (nie częściej niż co 5 minut) na 24 H	3-5 epizodów (nie częściej niż co 5 minut) na 24 H	≥ 6 epizodów (nie częściej niż co 5 minut) na 24 H wskazane żywienie dojelitowe, pozajelitowe lub hospitalizacja	Konsekwencje zagrażające życiu	Śmierć
Definicja: zaburzenie charakteryzujące się refleksyjnym aktem wyrzucania zawartości żołądka przez usta				

POSTĘPOWANIE W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH RYZYKA NUDNOŚCI I WYMIOTÓW INDUKOWANYCH CHEMIOTERAPIĄ 1

Zalecana dawka ondansetronu wynosi 8 mg 3 razy/dobę doustnie lub 0,15 mg/kg mc. dożylnie przed chemioterapią.

Antagoniści receptora 5-HT₃ są lekami równie skutecznymi w formie doustnej jak i dożylnej.

Podawanie setronów przez kilka dni po chemioterapii jest nieuzasadnione.

Ryzyko nudności	Postępowanie
Wysokie	<ul style="list-style-type: none">• Antagonista receptora 5-HT₃ (dzień 1)• Deksametazon• Antagonista receptora NK-1(125-80-80mg) (dni 1-3)
Średnie*	<ul style="list-style-type: none">• Antagonista receptora 5-HT₃ (dzień 1)• Deksametazon
Niskie	<ul style="list-style-type: none">• Deksametazon
Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości

* najczęstsze w przypadku leczenia ALL

D. PROFILAKTYKA PRZECIWINFEKCYJNA ^{2,3}

Zalecenia przeciwinfekcyjne w ALL wg ECIL, NCCN i ELN:

Antybiotyki stosowane w profilaktyce przeciwbakteryjnej w neutropenii po leczeniu ALL istotnie redukują ryzyko powikłań infekcyjnych. **Rodzaj stosowanej profilaktyki zależy głównie od sytuacji epidemiologicznej ośrodka i powinien zależeć od lokalnych zaleceń.**

Profilaktyka p/grzybicza nie powinna być stosowana rutynowo u wszystkich chorych z ALL (low risk).

¹ Ewa Kalinka-Warzocha 1 KW. Zasady profilaktyki nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią i radioterapią u chorych leczonych z powodu nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego Chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting — guidelines of prophylaxis in patients treated for myeloid and lymphoid neoplasms. Hematologia. 2014;5(4):332-9.

² NCCN Guidelines Version 2.2017 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

³ https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf

Racjonalna profilaktyka p/grzybicza powinna chronić przed zakażeniami grzybiczymi w grupie wysokiego ryzyka inf. grzybiczych, szczególnie tych chorych u których przewidujemy długotrwałą neutropenię. **Rekomendacje ELN sugerują wówczas stosowanie profilaktyki p/grzybiczej od chwili włączenia chemioterapii do momentu odnowy ANC.**

Szczególnie istotne jest omijanie dawek posakonazolu, itrakonazolu i vorikonazolu w okresie podawania alkaloidów vinca (azole mają potencjał hamowania cytochromu P 4503A4 co może prowadzić do zagrażającej życiu neurotoksyczności).

Rekomendacje profilaktyki przeciwnfekcyjnej wg ECIL, NCCN i ELN

Profilaktyka	Rodzaj leczenia	Grupy chorych
przeciwbakteryjna	<ul style="list-style-type: none"> Lewofloksacyna 1x 500 mg po Ciprofloksacyna 2x 500 mg po 	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z ALL w trakcie chemioterapii, u których przewidywana jest neutropenia $\leq 100/\mu\text{l}$ powyżej 7 dni.
przeciwgrzybicza	<ul style="list-style-type: none"> Flukonazol 1x 200-400mg po/iv Ambisome 50mg 1xdz iv (Kandyny iv) 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka nie jest zalecana u pacjentów, u których przewidywany czas neutropenii wynosi < 7 dni Zaleca się jej stosowanie u pacjentów z ALL w trakcie chemioterapii, u których neutropenia $\leq 100/\mu\text{l}$ będzie utrzymywać się dłużej niż 7 dni.
inf. Pneumocystis jiroveci	<ul style="list-style-type: none"> Trimetoprim/sulfametoksazol Dawka rekomendowana (80/400mg) 1x dziennie lub (160/800mg) 3x w tygodniu (B-II). 	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z ALL w trakcie chemioterapii. U dorosłych chorych z ALL od rozpoczęcia indukcji do zakończenia podtrzymania.
przeciwvirusowa	<ul style="list-style-type: none"> Acyklowir 250mg/m² lub 5mg/kg 2xdz iv Acyklowir 3x200mg /dobę do 2x800mg po Valacyklowir 2x500mg/dobę po 	<ul style="list-style-type: none"> Wyselekcjonowani HSV - pozytywni pacjenci otrzymujący chemioterapię

Zalecana jest wtórna profilaktyka p/grzybicza u chorych z rozsianą wcześniej kandydozą lub z inwazyjną infekcją grzybiczą w poprzednich cyklach chemioterapii.

[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(17\)30322-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(17)30322-5/pdf)

<http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/THELANCETONCOLOGY-D-13-01211R3%20appendix%20ECIL.PDF>

Rutynowa profilaktyka przeciw EBV, VZV i CMV **nie** jest rekomendowana.

VIII. ZAŁĄCZNIKI:

Załącznik nr 1

Centralne linie naczyniowe u chorych (CVC – central venous catheter).

Załącznik nr 2

Tabela I : Zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi, zalecenia dotyczące modyfikacji dawek ASP / PEG-ASP * w toksyczności indukowanej przez ASP u dorosłych i starszych nastolatków.

Załącznik nr 1

Centralne linie naczyniowe u chorych (CVC – central venous catheter)

Konieczność długotrwałego dostępu do układu naczyniowego u chorych otrzymujących chemioterapeutyki, wymagających nawadniania, antybiotykoterapii, wielokrotnych pobrań krwi.

Konieczność stosowania roztworów do infuzji zbyt stężonych lub drażniących żyły obwodowe.

Zgoda chorego na przeprowadzenie zabiegu

Należy pacjentowi przedstawić:

- cel wprowadzenia cewnika,
- sposób jego wprowadzenia,
- możliwe powikłania zabiegu,
- niebezpieczeństwa związane z utrzymaniem centralnego cewnika i sposoby, zapobiegania im,
- zakres współpracy oczekiwanej ze strony pacjenta.

Wymagania epidemiologiczne zakładania i pielęgnacji wkłucia centralnego

W licznych badaniach klinicznych udowodniono, że liczbę zakażeń odcewnikowych można zmniejszyć przez stosowanie właściwego sprzętu, to jest pojemników, cewników, efektywnych antyseptyków, a także ściśle przestrzeganie procedur zakładania cewników i opieki nad miejscem wkłucia. Najważniejszym aspektem jest kompleksowość działań, czyli zadbanie o wszystkie elementy związane z zakładaniem i utrzymaniem dostępu naczyniowego.

Działania te obejmują:

- zapewnienie aseptycznych warunków podczas zakładania wkłucia,
- zabezpieczenie systemu podawania przed kontaminacją,
- prawidłowy wybór i dezynfekcję miejsca wkłucia,
- właściwe przygotowanie płynu infuzyjnego,
- odpowiednią pielęgnację i monitorowanie założonego cewnika.

Zakładanie wkłucia centralnego:

1. Cewnik do żyły centralnej wprowadza się w warunkach jałowości chirurgicznej.
2. Zasadniczym miejscem planowego wprowadzania cewnika do żyły centralnej jest blok operacyjny.
3. Najkorzystniejsze jest wyznaczenie jednej sali operacyjnej (zabiegowej) tylko do wprowadzania cewnika.

4. Dopuszcza się wprowadzanie cewnika do żyły głównej poza blokiem operacyjnym, jeśli sala spełnia warunki sali operacyjnej (na przykład odpowiednio czysta i wyposażona sala zabiegowa w szpitalu bez bloku operacyjnego).

5. Przygotowanie pacjenta:

- na ile to możliwe przed zabiegiem implantacji linii naczyniowej należy doprowadzić do normalizacji osoczonego układu krzepnięcia i liczby płytek we krwi pacjenta (przetoczenia)

- kąpiel całego ciała (z włosami) przed zabiegiem

- usunięcie zbędnego owłosienia przy użyciu jednorazowego ostrza

6. Przygotowanie lekarza:

Higiena rąk – mycie i dezynfekcja rąk przed zabiegiem, sterylny fartuch, sterylne rękawiczki, maska i czepek oraz duża, przykrywająca pacjenta serweta podczas zakładania cewnika.

7. Dezynfekcja skóry pacjenta.

8. Implantacja cewnika naczyniowego – preferencyjnie do okolicy podobojczykowej.

9. Sterylny przezroczysty opatrunek umożliwiający obserwację miejsca wkłucia.

10. Po wprowadzeniu cewnika, jak również i po nieudanej próbie nakłucia żyły centralnej obowiązuje wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej.

Skierowanie na zdjęcie rtg: Proszę o rtg klatki piersiowej AP (bez kontrastu) z oceną położenia wkłucia centralnego oraz oceną miąższu płuc (wykluczenie odmy)

11. W przypadku nieudanej próby cewnikowania żyły centralnej nie wolno podejmować próby wkłucia po stronie przeciwnej przed upływem 12 godzin i bez wykonania kontrolnego zdjęcia rtg klatki piersiowej.

12. Każde wkłucie powinno mieć swoją dokumentację pod postacią karty wkłucia. Karta ta powinna znajdować się w historii choroby. Zakłada ją lekarz wykonujący zabieg.

Pielęgnacja wkłucia po implantacji cewnika naczyniowego:

- zasady aseptycznej techniki bezdotykowej,

- dezynfekcja rąk przed każdą procedurą,

- dezynfekcja skóry w miejscu implantacji przy zmianie opatrunku,

- dezynfekcja końcówki cewnika naczyniowego - wodny roztwór na bazie octenidyny np. Octenisept (jeśli producent kaniuli nie zaleca preparatów alkoholowych) lub wodny roztwór 2% chlorheksydyny (jeśli producent kaniuli nie zaleca preparatów alkoholowych)

- kontrola okolicy miejsca wkłucia pod kątem cech zapalenia

Wskazania do płukania linii naczyniowej:

1. po pobraniu krwi na badania (nie przepłukiwać przed pobraniem krwi na posiew),

2. przed i po podaniu leku,

3. przed i po przetoczeniu krwi i preparatów krwiopochodnych, żywienia pozajelitowego,

4. w celu utrzymania drożności linii nieużywanej.

Do płukania zaleca się stosowanie:

- 10 ml strzykawek fabrycznie napełnionych 0.9% NaCl,
- sól fizjologiczna z opakowania jednodawkowego (ampułki) w sposób jałowy,
- w trakcie przepłukiwania stosowanie techniki pulsacyjnej.

Wskazania do płukania linii centralnej nieużywanej:

1x w tygodniu płukanie roztworem soli fizjologicznej, wypełnienie linii heparyną

Wymiana przedłużaczy, kraników i łączników bezigłowych z zaworami V-link, Q syte

1. sterylne korki należy traktować jako sprzęt jednorazowego użytku
2. łączniki bezigłowe i ich elementy nie częściej niż co 72 godziny lub zgodnie z zaleceniami producenta – najczęściej 7 dni

Załącznik nr 2

Tabela I Zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi, zalecenia dotyczące modyfikacji dawek ASP/ PEG-ASP * w toksyczności indukowanej przez ASP u dorosłych i starszych nastolatków

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ TOKSYCZNOŚCI		
	2	3	4
<i>Pokrzywka, spazm oskrzeli, skurcz krtani, spadek ciśnienia, itp.</i>	Pokrzywka bez spazmu oskrzelowego, spadku ciśnienia przy braku konieczności interwencji dożylnej – kontynuacja ASP	Spazm oskrzeli z lub bez pokrzywki, wskazana interwencja dożylna, obrzęk naczynioruchowy, lub niedociśnienie. Należy przerwać podawanie ASP. Jeśli dostępna jest Erwinaza wymienić należy każdą dawkę PEG-ASP na 6 dawek Erwinazy po 20 000 IU/m ² i.m. lub i.v. 3 razy w tygodniu	W przypadku powikłań zagrażających życiu wymagających pilnej interwencji, należy przerwać podawanie ASP. Jeśli dostępna jest Erwinaza - wymień każdą dawkę PEG-ASP z 6 dawkami Erwinazy po 20 000 IU/m ² i.m. lub i.v. 3 razy w tygodniu
<i>Zakrzepica nie OUN</i>	Przerwij ASP; nie należy wstrzymywać stosowania ASP w przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez korelacji klinicznej	Wstrzymywać podawanie ASP do czasu ustąpienia ostrej toksyczności i objawów klinicznych oraz stabilnej lub zakończonej terapii przeciwzakrzepowej; nie odstawiaj ASP przy nieprawidłowych wynikach laboratoryjnych bez korelacji klinicznej	Wstrzymywać podawanie ASP do czasu ustąpienia ostrej toksyczności i objawów klinicznych oraz stabilnej lub zakończonej terapii przeciwzakrzepowej

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ TOKSYCZNOŚCI		
	2	3	4
<i>Krwawienie nie OUN</i>	W przypadku krwawienia w połączeniu z hipofibrynogemią należy utrzymywać ASP do zmniejszenia krwawienia ≤ 1 CTC AE; nie należy wstrzymywać stosowania ASP w przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez korelacji klinicznej	Wstrzymaj ASP aż do zmniejszenia krwawienia ≤ 1 CTC AE, do czasu ustąpienia ostrej toksyczności i objawów klinicznych, a koagulująca terapia zastępcza jest stabilna lub zakończona	Wstrzymaj ASP aż do zmniejszenia krwawienia ≤ 1 CTC AE, do czasu ustąpienia ostrej toksyczności i objawów klinicznych, a koagulująca terapia zastępcza jest stabilna lub zakończona
<i>Zakrzepica OUN</i>	Przerwij ASP; nie należy wstrzymywać stosowania ASP w przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez korelacji klinicznej	Zaprzestać ASP; jeśli objawy z OUN ustępują, a znaczna ilość ASP pozostaje do podania, można wznowić leczenie ASP w niższej dawce i / lub w dłuższych odstępach między dawkami	Trwałe odstawienie ASP
<i>Krwawienie OUN</i>	Przerwij ASP; nie należy wstrzymywać stosowania ASP w przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez korelacji klinicznej	Zaprzestać ASP; jeśli objawy z OUN ustępują, a znaczna ilość ASP pozostaje do podania, można wznowić leczenie ASP w niższej dawce i / lub w dłuższych odstępach między dawkami	Trwałe odstawienie ASP
<i>Hyperanmonemia</i> <i>„ASNaze blues”</i>	Kontynuuj ASP	Zmniejszyć dawkę ASP o 25%; wznowić pełną dawkę, gdy toksyczność \leq stopień 2; uzupełnić pominięte dawki	Zmniejszyć dawkę ASP o 50%; wznowić pełną dawkę, gdy toksyczność \leq stopień 2; uzupełnić pominięte dawki

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ TOKSYCZNOŚCI		
	2	3	4
<i>Zapalenie trzustki</i>	Kontynuuj ASP przy bezobjawowym wzroście amylazy lub lipazy > 3,0xGGN (górnego granicy normy) (chemiczne zapalenie trzustki) lub jeśli nieprawidłowości są wyłącznie radiologiczne; obserwuj uważnie wzrost poziomu amylazy lub lipazy	Kontynuuj PEG-ASP w przypadku bezobjawowego chemicznego zapalenia trzustki, ale uważnie obserwuj pacjenta pod kątem rozwoju objawowego zapalenia trzustki we wczesnym okresie leczenia. Wstrzymaj ASP gdy poziom amylazy lub lipazy > 3,0x GGN, aż poziom enzymów ustabilizuje się lub spadnie. Należy trwale zaprzestać stosowania ASP w objawowym zapaleniu trzustki (patrz zalecenie stopnia 4)	Należy trwale zaprzestać stosowania ASP w obrazie klinicznego zapalenia trzustki (wymioty, silny ból brzucha) z podwyższeniem poziomu amylazy o > 3 GGN > 3 dni lub / i rozwojem torbieli rzekomej trzustki
<i>Hiperglikemia</i> <i>Kwasica ketonowa</i>	Kontynuuj ASP przy nieskomplikowanej hiperglikemii	W przypadku hiperglikemii wymagającej insulinoterapii należy utrzymywać ASP (i terapię glikokortykosteroidami) do momentu, aż poziom glukozy we krwi zostanie uregulowany za pomocą insuliny; wznowić ASP na wcześniejszym poziomie dawki	W przypadku hiperglikemii o konsekwencjach zagrażających życiu lub wskazanej pilnej interwencji należy wstrzymać ASP (i leczenie glukosteroidami) do momentu, aż poziom glukozy we krwi zostanie uregulowany za pomocą insuliny; wznowić ASP i nie nadrabiać pominiętych dawek
<i>Hipertriglicydemia</i>	Jeśli poziom triglicerydów w surowicy <1000 mg/dL, kontynuuj ASP, ale uważnie kontroluj pacjenta w kierunku zapalenia trzustki	Wstrzymaj/odstaw ASP gdy triglicerydy > 1000 mg / dL; uważnie obserwuj - zapalenie trzustki; wznow ASP na wcześniejszym poziomie dawki, gdy poziom triglicerydów pacjenta powróci do swojego normalnego zakresu	Wstrzymaj ASP dla triglicerydów > 1000 mg/dL; uważnie obserwuj - zapalenie trzustki; wznowić ASP na wcześniejszym poziomie dawki, gdy poziom triglicerydów pacjenta powróci do swojego normalnego zakresu

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ TOKSYCZNOŚCI		
	2	3	4
<i>Toksyczność wątrobowa</i>	Alat, Aspat \geq 3.0-5.0 GGN – kontynuuj ASP	W przypadku zwiększenia transaminaz $> 5,0- 20,0x$ GGN, należy odroczyć następną dawkę ASP do uzyskania stopnia <2 CTC AE	W przypadku zwiększenia aktywności transaminaz $> 20,0x$ GGN, należy przerwać stosowanie ASP do chwili zmniejszenia toksyczności do stopnia <2 i utrzymywania się wyników stabilnych > 1 tygodnia
<i>Hiperbilirubinemia</i>	Kontynuuj ASP, jeśli bilirubina bezpośrednia $<3,0$ mg / dL	Jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi $3,1-5,0$ mg/dL, należy wstrzymać ASP i wznowić, gdy bilirubina bezpośrednia wynosi $<2,0$ mg / dL. Rozważ przejście na natywną ASP	W przypadku bezpośredniego stężenia bilirubiny $>5,0$ mg/dL, należy przerwać stosowanie wszystkich ASP i nie nadrobić dawek w przypadku ich pominięcia

* Wendy Stock 1 , Dan Douer 2 , Daniel J. DeAngelo 3 , Martha Arellano 4 , Anjali Advani 5 , Lloyd Damon 6 , Tibor Kovacs7 , Mark Litzow8 , Michael Rytting9 , Gautam Borthakur 9 & Archie Bleyer7 ,10,11 **Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel.** *Leukemia & Lymphoma*, December 2011; 52(12): 2237–2253. 2011

ASP– asparaginaza, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, GGN – górna granica normy, Stopnie toksyczności wg *Common toxicity criteria Adverse Events V 4.03*

Stężenie AT $<60\%$ zwiększa ryzyko zakrzepicy. Wskazana jest substytucja AT (jak w opisie). UWAGA! Substytucja AT za pomocą FFP zwiększa stężenie asparaginy i może zmniejszać efekt p/białaczkowy asparaginazy, wskazana jest przy niskim stężeniu AT lub obecności objawów klinicznych.

Załącznik nr 3