



Akut lymfoblastær leukæmi

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

15. december 2019 (ALG)

Administrativ godkendelse

18. december 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 15. december 2021

INDEKSERING

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

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening/diagnostik af ALL.....	3
ALL Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne 18-45 år.....	4
Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år uden betydende komorbiditet.....	4
Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 45 år med betydende komorbiditet.....	4
Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 65 år uden betydende komorbiditet.....	5
Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL.....	5
Behandling af primært refraktær B-ALL.....	6
Behandling af relaps.....	6
Behandling af CNS leukæmi.....	7
Stamcelletransplantation.....	7
Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi.....	7
Understøttende behandling.....	8
Varianter af akut lymfatisk leukæmi.....	8
Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter.....	9
2. Introduktion.....	10
3. Grundlag.....	11
Screening/diagnostik af ALL.....	11
ALL Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos yngre voksne 18-45 år.....	12
Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne 46-65 år uden betydende komorbiditet.....	13
Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 45 år med betydende komorbiditet.....	15
Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 65 år uden betydende komorbiditet.....	16
Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL.....	17
Behandling af primært refraktær B-ALL.....	20
Behandling af relaps.....	21
Behandling af CNS leukæmi.....	23

Stamcelletransplantation	24
Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi	25
Understøttende behandling	25
Varianter af akut lymfatisk leukæmi	26
Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter	27
4. Referencer	29
5. Metode	32
6. Monitorering	33
7. Bilag	34
8. Om denne kliniske retningslinje	35

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening/diagnostik af ALL

1. Alle patienter med mistænkt akut lymfoblastær leukæmi (ALL) bør gennemgå knoglemarvsundersøgelse mhp diagnostik og nærmere klassifikation. Hos patienter, hvor der grundet høj alder og ledsagende komorbiditet ikke påtænkes behandling, kan knoglemarvsundersøgelse erstattes af flowcytometri på perifert blod, hvis der er cirkulerende blaster bedømt ved differentialtælling eller mikroskopi af blodudstrygningspræparat. (A)
2. Knoglemarvsbiopsien bør vurderes morfologisk af hæmatopatolog.
3. Der bør suppleres med immunhistokemiske og flowcytometriske analyser. Den diagnostiske sikkerhed af den immunfænotypiske klassifikation er meget høj, idet identifikation af en lymfatisk fænotype, hhv. B-ALL (TdT, CD34+/-, cytoplasmatisk CD22, CD10, CD19, CD79a) og T-ALL (cytoplasmatisk CD3, CD7, TdT) tillader information af patient og pårørende og start på intensiv kemoterapi om nødvendigt samme dag.
4. Ligeledes bør der hurtigst muligt undersøges for tilstedeværelsen af Philadelphia kromosom ved cytogenetisk undersøgelse og/eller tilstedeværelsen af BCR/ABL1 fusionsprotein ved molekylærbiologisk undersøgelse. Hvis der påvises Philadelphia kromosom og/eller BCR/ABL1 fusionsprotein, kan man stille diagnosen Philadelphia positiv ALL (Ph+ ALL). (A)
5. Der bør undersøges parallelt for andre kromosomafvigelser, og hos yngre voksne (1-45 år) for andre fusionsproteiner af klassen BCR-ABL like mutationer. (A)
6. Alle patienter som ikke behandles palliativt skal undersøges for CNS involvering med lumbalpunktur og samtidig instillation af intratekal methotrexat. (A)
7. Hjertepumpefunktion bør undersøges med MUGA eller ekkokardiografi i forbindelse med opstart af intensivt kemoterapiregime som indeholder antracyclin. (D)
8. Blodprøverne til vævstypebestemmelse af patienter under 67-70 år bør foretages inden indtræden af kemoterapiinduceret leukopeni, ligesom søskendeforhold bør afklares i løbet af den første kur. Vævstypeundersøgelsen af søskende kan normalt afvente cytogenetiske specialundersøgelser og initialt respons på kemoterapi vurderet omkring dag 29. (D)

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

9. Alle nydiagnosticerede Philadelphia kromosom negative ALL (Ph- ALL) patienter mellem 1 og 45 år skaltilbydes inklusion i en fælles børne- og voksen protokol. Aktuelt er NOPHO 2008 protokollen under afvikling og vil blive erstattet af Alltogether, som er under indførelse i Danmark samt 13 andre europæiske lande. (B)

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

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

Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 45 år med betydelig komorbiditet

13. Voksne over 45 år med Philadelphia kromosom negativ ALL og betydelig komorbiditet kan behandles med reduceret Hyper-CVAD eller NOPHO 2008 regime, evt. med behov for at fjerne komponenter i behandlingen såsom

antracykliner til patienter med hjerteinsufficiens. Det vil også være muligt at give antracykliner med forlænget infusionstid hos patienter med mildere hjerteinsufficiens (B).

14. I mange tilfælde vil det være muligt at behandle patienter med reduceret Hyper-CVAD eller NOPHO 2008 regime, evt. med behov for at fjerne komponenter i behandlingen såsom antracykliner til patienter med hjerteinsufficiens. Det vil også være muligt at give antracykliner med forlænget infusionstid hos patienter med mildere hjerteinsufficiens. (B)
15. Ældre patienter over ca. 65-70 år med Philadelphia kromosom negativ ALL med betydelig komorbiditet kan behandles pallierende med Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon eller Vincristin+Prednisolon. Behandlingen kan gentages med ca. 3 ugers interval, så længe der er respons og ingen væsentlig vincristin-relateret neuropati. (B)
16. Ved B-ALL kan behandlingen suppleres med Rituximab ved høj ekspression af CD20 (>20%) i lymfoblasterne. Ofte kan vedvarende vedligehold med Methotrexat og Purinethol (indtil progression) efter godt respons på induktionsbehandling være værd at overveje. (B)

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

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

Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL

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

Behandling af primært refraktær B-ALL

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

Behandling af relaps

Relaps af B-ALL hos yngre voksne

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

Relaps af T-ALL hos yngre voksne

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

Relaps af ALL hos ældre >60 år

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

Behandling af CNS leukæmi

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

Stamcelletransplantation

31. Yngre ALL patienter i Alltogether eller NOPHO-08 ALL protokol skal behandles efter særlige retningslinjer for transplantation, se protokoltekst. (B)
32. Ikke-protokollerede ALL patienter skal rekommandationerne for allogen stamcelletransplantation, udarbejdet af DHS, se www.hematology.dk følges. Som udgangspunkt bør der tilbydes transplantation til alle Ph+ patienter som skønnes kunne tåle proceduren og som har en egnet donor. (B)

Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi

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

Understøttende behandling

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

Varianter af akut lymfatisk leukæmi

42. B- og T-lymfoblastlymfomer betragtes som varianter af hhv. B- og T-ALL, og kan behandles som højrisiko ALL ifølge NOPHO-08 regimet eller iht den enkelte afdelings sædvanlige B- og T-lymfoblast lymfom-regime. Der tilstræbes PET-CT ved debut og kontrolscanninger dag ca. 29. Ved god effekt af NOPHO højrisiko induktion (komplet metabolisk remission) kan fortsættes med NOPHO

intermediær risiko regime. PET/CT må betragtes som den bedste markør for minimal restsygdom (A).

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

Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter

44. Alle ALL patienter skal følges hver måned de første 6 måneder efter afsluttet behandling. Herefter med større intervaller og patienten kan afsluttes efter 5 år, hvis der ikke har været tegn til recidiv. Transplanterede patienter følges efter behov. (D)

2. Introduktion

Denne kliniske retningslinje beskriver kriterier for udredning, behandling og efterkontrol af patienter med akut lymfatisk leukæmi (ALL) eller lymfoblastær leukæmi/lymfom som defineret i seneste WHO klassifikation (2017)(1). Incidens: ca. 50 nye tilfælde i DK/år hos voksne over 18 år. Hyppigste cancerform hos børn.

Formål

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

Patientgruppe

Denne patientgruppe er præcis afgrænset af diagnostiske kriterier. Der findes ingen stadie inddeling og sygdommen må aldrig betragtes som lokaliseret sygdom. Behandlingen vil altid tilpasses alder og komorbiditet.

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Screening/diagnostik af ALL

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

Den prognostiske betydning af kromosomforandringer ved ALL hos voksne (efter Moorman A., 2007):

Gunstige cytogenetiske forandringer:

- Hyperdiploidi
- 9p-

Intermediære cytogenetiske forandringer:

- Normal

Ugunstige cytogenetiske forandringer:

- t(4;11)
- t(9;22)
- t(8;14)
- nærtiplodi
- hypoploidi
- komplekse forandringer (>5 forskellige kromosom abnormiteter)

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

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

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

- 9. Alle nydiagnosticerede Philadelphia kromosom negative ALL (Ph- ALL) patienter mellem 1 og 45 år skaltilbydes inklusion i en fælles børne- og voksen protokol. Aktuelt er NOPHO 2008 protokollen under afvikling og vil blive erstattet af Alltogether, som er under indførelse i Danmark samt 13 andre europæiske lande. (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

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

Der henvises til protokolteksten, hvoraf behandlinger fremgår (www.nopho.org).

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

Patienterne risiko-stratificeres initialt ifølge alder og subtype (B-/T-ALL), leukocyttal ved debut for B-ALL (leukocytter over/under $100 \times 10^9/L$) og cytogenetiske forandringer. Protokollen er i høj grad MRD styret, og patienterne tildeles bestemte risikogrupper undervejs i behandlingsforløbet i overensstemmelse med respons efter de enkelte behandlingsfaser. Ved T-ALL anvendes T celle receptor gen-rearrangement (PCR for TCR-gen-rearrangement) og flowcytometri som markør for sygdomsaktivitet, og ved B-ALL monitoreres graden af restleukæmi ved flow samt PCR. MRD monitoreres dag 0, dag 15, dag 29 og endelig dag 71 samt i HR efter hver Blok indtil MRD negativitet.

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

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

Patienter, som modtager behandling med Alltogether regimet, gennemgår langvarig vedligeholdelsesbehandling med peroral Purinethol dagligt og Methotrexat ugentligt, så den samlede behandlingsvarighed er på ca. 2,5 år.

Patientværdier og – præferencer

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

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

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

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

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Danske resultater viser en fem-års overlevelse for denne gruppe på omkring 60 %(4).

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

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

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Tilstedeværelse af MRD er den vigtigste uafhængige prognostiske faktor for overlevelse hos ALL patienter(8). MRD monitorering gennemføres ved hjælp af PCR metode eller flowcytometri. Det er vigtigt at opnå en sensitivitet på mindst 0,01 %, uanset hvilken metode der bruges. B-ALL patienter, som har højere MRD i knoglemarven end 0,1 % forud for fjerde Hyper-CVAD kur (omkring dag 79), vil være kandidater til Blinatumomab eller Inotuzumab Ozagamicin behandling med henblik på efterfølgende allogene SCT, såfremt de er egnede til transplantation (9).

Patientværdier og – præferencer

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

Standardbehandling af Philadelphia kromosom negativ ALL hos voksne over 45 år med betydende komorbiditet

13. **Voksne over 45 år med Philadelphia kromosom negativ ALL og betydende komorbiditet kan behandles med reduceret Hyper-CVAD eller NOPHO 2008 regime, evt. med behov for at fjerne komponenter i behandlingen såsom antracykliner til patienter med hjerteinsufficiens. Det vil også være muligt at give antracykliner med forlænget infusionstid hos patienter med mildere hjerteinsufficiens (B).**
14. **I mange tilfælde vil det være muligt at behandle patienter med reduceret Hyper-CVAD eller NOPHO 2008 regime, evt. med behov for at fjerne komponenter i behandlingen såsom antracykliner til patienter med hjerteinsufficiens. Det vil også være muligt at give antracykliner med forlænget infusionstid hos patienter med mildere hjerteinsufficiens. (B)**
15. **Ældre patienter over ca. 65-70 år med Philadelphia kromosom negativ ALL med betydelig komorbiditet kan behandles pallierende med Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon eller Vincristin+Prednisolon. Behandlingen kan gentages med ca. 3 ugers interval, så længe der er respons og ingen væsentlig vincristin-relateret neuropati. (B)**
16. **Ved B-ALL kan behandlingen suppleres med Rituximab ved høj ekspresion af CD20 (>20%) i lymfoblasterne. Ofte kan vedvarende vedligehold med Methotrexat og Purinethol (indtil progression) efter godt respons på induktionsbehandling være værd at overveje. (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

I 2013-16 har medianalderen for ALL-patienter i Danmark ligget på 55 år, og mere end 75% af patienterne under og over 60 år har modtaget remissionsinducerende behandling. 5-års overlevelsen falder dog fra 79,8% for patienter under 45 år til 47,7% for patienter over 45 år (4), og er yderligere faldende for patienter >55 år til 21% (10)[2c].

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

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

Der findes ingen standardiseret behandling for ældre og svækkede ALL patienter. Behandlingen er livsforlængende for langt de fleste patienter, også selvom mange patienter opnår komplet remission og i en del tilfælde en relativ langvarig overlevelse (mange måneder) (9)[1a]

Patientværdier og – præferencer

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

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

Inotuzumab Ozogamicin (anti-CD22 antistof) i kombination med lav-dosis Hyper-CVD (minus antracyclin) som første-linje behandling til ældre Ph- ALL-patienter (\geq 60år, PS=3 eller lavere), blev undersøgt i et fase II studie(13). Interim analyser af 47 patienter viste efter 12 uger CR hos 84% og CR hos 12%; 3års PFS og OS var henholdsvis 87% og 70% (14).

Overlevelsen var bedre end ved historiske data for lignende patienter behandlet med standard Hyper-CVAD. Grad 3 eller højere AE var trombocytopeni (79%), infektioner (74%), transaminase stigning (19%) og

hyperbilirubinæmi (17%). Fire patienter udviklede veno-occlusive disease (VOD), hvoraf to patienter døde af komplikationer relateret til VOD [1b].

Foreløbige studieresultater tyder på, at nævnte lægemidler kan være et muligt behandlingstilbud til ældre patienter i fremtiden.

Patientværdier og – præferencer

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

Bemærkninger og overvejelser

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

Standardbehandling af Philadelphia kromosom positiv ALL

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

Litteratur og evidensgennemgang

Indførelsen af stadig mere effektive tyrosinkinase hæmmere (TKI'er), i behandling af Philadelphia kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ALL), har revolutioneret behandlingen og de må betragtes som hjørnестenen i enhver terapeutisk strategi i denne sygdom.

Philadelphia kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL) opfattes oftest som en selvstændig undergruppe, hvorfor patienter med påvist t(9;22) og/eller BCR-ABL1 transkript behandles efter andre principper end patienter med Philadelphia kromosom negativ ALL. Incidensen af t(9;22) øges med alderen, og ses hos omkring 30 % af voksne ALL patienter. Incidensen: ca. 15-20 nye tilfælde i DK/år hos voksne over 18 år. Ubehandlet er sygdommen dødelig indenfor meget kort tid (et par uger). Det er den cytogenetiske forandring, der har den største betydning for prognose og behandling af ALL(15,16). Ph+ T-ALL er beskrevet, men er sjældent forekommende.

Tidligere betød påvisning af Philadelphia kromosom en meget dårlig prognose, med kun kortvarigt respons på kemoterapi, og eneste kurative behandling var således allogene SCT. Udviklingen og indførelsen af tyrosinkinasehæmmere (TKI-hæmmere) i behandlingen har forbedret prognosen væsentligt, og der ses nu i højere grad fastholdelse af komplet remission forud for allogene SCT(17). Kontinuerlig behandling med TKI-hæmmer er derfor en vigtig del af behandlingsregimet og bør opstartes så tidligt i forløbet som muligt - helst

allerede i kombination med induktionsregimet. Desværre er der stadigvæk utilstrækkelig viden om den optimale kombination af TKI-hæmmer og kemoterapi. Der ses gode resultater med Imatinib og Dasatinib i kombination med HyperCVAD (18,19). Nilotinib er ikke godkendt til brug i første linje behandling i Danmark, men man har set lovende resultater i et koreansk studie (20). Der findes ingen direkte sammenligning af forskellige TKI'er i et randomiseret kontrolleret studie.

Det er uafklaret, hvor ofte man skal undersøge for resistente mutationer, men der anbefales, som minimum, screening for mutationer ved vedvarende høj MRD tre måneder efter opstart af behandling samt ved stigende BCR-ABL transkript(21). Vedvarende MRD opfølgning med PCR målinger af BCR-ABL transkript-niveauet er nødvendigt. Der kan suppleres med MRD ved flowcytometri og/eller PCR for IgH/TCR.

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

Behandling ved relaps af sygdommen er en udfordring, idet der hos ca. 75 % af patienterne ses T315I mutation medførende resistens overfor 1. og 2. generations TKI-hæmmere. Ved sent relaps har Hyper-CVAD i kombination med Ponatinib vist sig at være ganske effektiv, også ved T315I mutation. Der er observeret flere kardiovaskulære bivirkninger ved Ponatinib, hvorfor studier med reduceret dosis af Ponatinib afventes. Helt generelt savnes flere multicenter studier, og en direkte sammenligning af TKI-hæmmere og kemoterapi vil være interessant.

Intensiv kemobehandlingen strækker sig over flere måneder, typisk 6-7 måneder, og efterfølges af vedligeholdelse med TKI hæmmerne med eller uden lavdosis kemobehandlingen i mindst to år.

Anbefalinger baseres på litteraturgennemgang, internationale og evidensbaserede ESMO guidelines (22) og et systematisk review (23). Der er også en lidt ældre evidensbaseret canadisk konsensus rapport, som er inkluderet i litteratur (24).

Der foreligger en relevant retningslinje for diagnostik og behandling af akut lymfoblastær leukæmi fra ALG gruppe fra 2018.

Der foreligger en opdateret vejledning på UpToDate (25).

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

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

Standardbehandlingen er intenderet kurativ og inkluderer intensiv kemoterapi samt allogene SCT, hvilket stadig viser den bedste langtidsoverlevelse (17). Som standardbehandling tilbydes MD Anderson-regime som tidligere beskrevet frem mod allogene SCT. Der suppleres med TKI-hæmmer kontinuerligt, hvor Imatinib og Dasatinib er ligeværdige (18,19,22,26). Valget af TKI-hæmmer vil være afhængigt af comorbiditet (18,20-26).

Som CNS-profylakse gives to intratekale behandlinger med henholdsvis Methotrexat og Cytarabin i forbindelse med hver af de første seks kure. Ved CNS-involvering gives i stedet Triple-IT to gange ugentligt, indtil spinalvæsken er fri for tumorceller to på hinanden følgende gange. Derefter gives yderligere Triple-IT to gange med en uges interval og derefter en gang om måneden i næste 6-12 måneder. Ved præ-B-ALL

tillægges Rituximab, såfremt der er >20% CD20 positive lymfoblaster i marven, idet der gives to doser i hver af de første fire serier.

Ved højt celletal/stor tumorbyrde bør der gives forfase-behandling med Prednisolon med evt. tillæg af Cyclophosphamid eller Vincristin. Der suppleres med væsketerapi og Allopurinol/Rasburicase for at forhindre tumorlysesyndrom. Opstart af TKI-hæmmer afventes indtil, der er påvist Philadelphia kromosom.

Ved nedsat almen tilstand kan intensiv kemobehandling indledes med ugentligt Vincristin (2 mg i.v.) i op til fire uger, hvilket erstatter den første serie Hyper-CVAD. Vincristin gives sammen med Dexamethason 40 mg dagligt (dag 1 og 2) samt Triple-IT ugentligt i de første tre uger og Imatinib i høj dosis (600-800 mg). Behandlingen suppleres med G-CSF fra dag 15 (19).

Allogen SCT (søskendedonor eller MUD) er indiceret i første solide remission hos yngre, egnede patienter med en donor, da der trods remission efter induktions- og konsolideringsterapi er en betydelig risiko for relaps. Typisk vil man henvise patienten lige så snart man har egnet donor, så patienten kan gennemføre transplantation tre-seks måneder efter, at diagnosen er stillet. Det tilstræbes at patienten er MRD negativ på transplantationstidspunktet, og hvis det ikke kan opnås med forudgående regime kan konsolidering med Blinatumomab forud for SCT overvejes. Vedligeholdelsesbehandling med Imatinib er anbefalet i 1-5 år for MRD negative patienter (27).

Såfremt der ikke er en egnet donor, iværksættes vedligeholdelsesbehandling efter endt induktions- og konsoliderings-behandling i form af daglig TKI-hæmmer, månedlig Vincristin (2 mg i.v.) og Dexamethason (40 mg p.o. dag 1-4) eller Prednisolon (200 mg dag 1-5). Vedligeholdelsesbehandlingen kan suppleres med tillæg af daglig Purinethol og ugentlig Methotrexat. Varigheden af vedligeholdelsesbehandling er 24 måneder. Efter lægens valg kan behandlingen intensiveres med Hyper-CVAD kure måned 6 og 13 i vedligeholdelsesbehandlingen, men også reduceres ved fravalg af de daglige og/eller ugentlige behandlinger. Derefter fortsættes TKI behandling livslangt (indtil evt. progression)(18,22).

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

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

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

Ved remission efter induktion gives konsolidering med TKI +/- corticosteroid eller +/- kemoterapi. Vedligeholdelsesbehandling som beskrevet ved yngre patienter anbefales (19).

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

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

Patientværdier og –præferencer

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

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

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

Behandling af primært refraktær B-ALL

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

Litteratur og evidensgennemgang

Refraktær ALL har en overordentlig dårlig prognose med en median overlevelse på 2-7,5 måneder og den eneste kurative behandling er allogen SCT 27.

Hvis patienten har over 15 % blaster efter 1. induktionskur eller ikke er i CR efter 2. induktionsterapi med MD Anderson regime, foreligger henholdsvis primært resistent og refraktær ALL, hvor prognosen under alle

omstændigheder er dårlig. Ved behandling med NOPHO regimet: se protokol for detaljer og definition af primært refraktær ALL. Først overvejes om:

- 1) patientens somatiske tilstand samt alder er forenelig med yderligere intensiv kemoterapi
- 2) om patienten fortsat er motiveret for intensiv kemoterapi med kun et spinkelt håb om væsentligt behandlingsrespons; 3) For Ph+ patienter undersøges, om der er BCR/ABL mutationer såsom T315I.

Patientværdier og – præferencer

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

Behandling af relaps

Relaps af B-ALL hos yngre voksne

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

Relaps af T-ALL hos yngre voksne

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

Relaps af ALL hos ældre >60 år

27. **Behandlingen er hos de fleste patienter i denne aldersgruppe af palliativ karakter. Allogene SCT vil som udgangspunkt ikke være mulig, men kan dog overvejes i enkelte tilfælde i samråd med transplantationsudvalget. Da behandlingen er livsforlængende vælges oftest et lempeligt regime som kan foregå længst muligt i et ambulante forløb: som f.eks.**

Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon /Vincristin + Prednisolon /monoterapi med prednisolon. (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Relaps af B-ALL hos yngre voksne

Relaps af ALL har en overordentlig dårlig prognose med en median overlevelse på 2-7,5 måneder og den eneste kurative behandling er allogen SCT 27

Inden start af re-induktionsbehandling, bør 1) terapi-udløst sekundær AML udelukkes, 2) patienten evalueres i forhold til patient- og sygdomsspecifikke faktorer (alder, Performance Status, cytogenetiske forandringer udover Philadelphia kromosom, CNS-involvering, B-ALL/T-ALL (ekstrem sjælden), BCR-ABL1 type, mutationsstatus med Sanger sekventering eller NGS, etc.) samt 3) inddrage vurdering af tidligere behandlingsregime (toksicitet, resistens), idet mange patienter ikke tåler intensiv kemoterapi efter den primære behandling. Såfremt det er muligt, bør patienten behandles i protokol, og for yngre patienter med donor stiles imod allogen SCT i kurativt øjemed, hvis der etableres en solid 2. remission efter ny induktionsbehandling.

Relapsbehandlingen efter allogen knoglemarvstransplantation er vanskelig og kan tilbydes udvalgte yngste patienter. Behandling med donor lymfocyt infusion (DLI) er kun beskrevet i case reports, og der er begrænset evidens for dette. Der er rapporteret positiv effekt af behandlingen med Blinatumomab samtidig med DLI til patienter med B-ALL relaps efter allogen SCT, og kan være et behandlingstilbud til udvalgte patienter(19). Endvidere afventes Medicinrådets vurdering af CART celle behandling med Tisagenlecleucel som nyligt er godkendt af EMEA og har vist lovende resultater også ved relaps efter allogen knoglemarvstransplantation(28).

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

Der er ingen konsensus om, hvilket kemoterapi regime, der skal tilbydes ved relaps af B-ALL²¹, men forslag til regimer er FLAG-ida (Fludarabinphosphat, Cytarabin, G-CSF og Idarubicin), GIMEMA-regime, Mitoxantrone og Cytarabin eller NOPHO High Risk Blok behandlinger.

Der kan tillægges Rituximab ved CD20 positiv ALL.

Blinatumomab og Inotuzumab ozogamicin har vist lovende resultater i fase II og III studier for såvel Philadelphia positiv som negativ B-ALL. Selv om Blinatumomab kan inducere remission, er responset ofte kortvarigt, og konsolidering med allogen SCT anbefales. Bivirkninger til Blinatumomab inkluderer cytokine release syndrom, neurotoksicitet og hypogammaglobulinæmi. Bivirkninger til Inotuzumab inkluderer tromboserisiko og leverpåvirkning (VOD)(29).

For Philadelphia positiv ALL

For Ph+ ALL patienter, som skal behandles uden for protokol, og afhængig af patientevaluering (se ovenfor), overvejes TKI-behandling enten som monoterapi (2. eller 3. generations TKI-hæmmer afhængig af mutationsstatus og tidligere TKI-behandling), sammen med corticosteroid eller sammen med salvage-kemoterapi. TKI-behandlingsvalg: Ved relaps efter Imatinib-holdigt regime skiftes til Dasatinib, Nilotinib eller Ponatinib. Ponatinib bør altid bruges ved T315I-mutation, såfremt dette tåles. En retrospektiv opgørelse fra et enkelt center viste, at Ph+ ALL patienter med tilbagefald, som blev behandlet med Ponatinib (og Dasatinib) og

Blinatumomab, kunne opnå godt respons og en høj et-års overlevelse. Et prospektivt studie er påkrævet til bedre at belyse effekten af denne kombinationsbehandling(11,30).

T-ALL hos yngre

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

ALL hos ældre >60 år

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

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

Patientværdier og – præferencer

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

Behandling af CNS leukæmi

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

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

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Rationalet bag profylaktisk IT-behandling i forbindelse med den diagnostiske lumbalpunktur er, at man i tilfælde af påvist CNS-involvering allerede har iværksat relevant behandling og ikke igen skal udføre en invasiv og ofte smertende procedure umiddelbart efter det er gjort i diagnostisk øjemed. Dette udsagn baseres på klinisk erfaring.

Stamcelletransplantation

- 31. Yngre ALL patienter i Alltogether eller NOPHO-08 ALL protokol skal behandles efter særlige retningslinjer for transplantation, se protokoltekst. (B)**
- 32. Ikke-protokollerede ALL patienter skal rekommandationerne for allogen stamcelletransplantation, udarbejdet af DHS, se www.hematology.dk følges. Som udgangspunkt bør der tilbydes transplantation til alle Ph+ patienter som skønnes kunne tåle proceduren og som har en egnet donor. (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Yngre ALL patienter i NOPHO-08/ Alltogether protokol

Særlige retningslinjer for stamcelletransplantation eksisterer for ALL patienter, som indgår i NOPHO-08 ALL- eller Alltogether protokol. Der henvises til protokol-teksten samt relevante transplantationsafsnit, kan findes via [www. OPHO.org](http://www.OPHO.org).

Patienter der IKKE er kandidat til NOPHO/Alltogether-protokol

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

Som udgangspunkt bør der tilbydes transplantation til alle Ph+ patienter som skønnes kunne tåle proceduren og som har en egnet donor.

Patientværdier og –præferencer

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

Rationale

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

Monitorering af patienter som behandles med intensiv kemoterapi

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

Understøttende behandling

- 34. Patienter i kemobehandling skal tilbydes understøttende behandling i form af transfusion og/eller antibiotika.**
- 35. Der tilstræbes som profylakse mod blødning at transfundere trombocyt koncentrat ved et trombocytaltal under 15 mia/l, ved indlæggelse vil grænsen oftest være 10 mia/l. (B)**
- 36. Blodtransfusion skal gives efter individuelt tilpassede grænser under hensyntagen til eventuel comorbiditet hos patienten. Hos kandidater til allogen transplantation udvises tilbageholdenhed. (B).**
- 37. Det bør sikres, at patienter får bestrålede blodprodukter når der er givet kemoterapiregimer som indeholder fludarabin eller patienten er knoglemarvstranplanteret.**
- 38. Antibiotikaprofylakse bør gives i neutropeniperioden i form af flouquinolon- og azol-holdigt regime. (B)**
- 39. Hos patienter som behandles med intensiv blok behandling i NOPHO/Alltogether bør overvejes azol som har effekt overfor skimmelsvamp, forsigtighed bør dog udvises overfor kombinationen af Vinkristin og azol som giver øget risiko for neuropati. (D)**

- 40. Profylakse mod pneumocystis Jirovecii med sulfotrim bør som udgangspunkt tilbydes patienter som behandles med intensiv remission-inducerende kemoterapi frem til lavdosis vedligeholdelsesterapi starter. (B)**
- 41. Patienter i vedligeholdelsesbehandling med svær sekundær hypogammaglobulinæmi og recidiverende infektioner, kan være kandidater til immunglobulin behandling. Immunglobulin behandling følger de gængse retningslinjer på området. (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

Pneumocystis jirovecii (PC)- profylakse med Sulfamethoxazol med Trimetoprim kan overvejes for intensivt behandlede patienter (yder også beskyttelse mod Toxoplasma Gondii).

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

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

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

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

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

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

Varianter af akut lymfatisk leukæmi

- 42. B- og T-lymfoblastlymfomer betragtes som varianter af hhv. B- og T-ALL, og kan behandles som højrisiko ALL ifølge NOPHO-08 regimet eller iht den enkelte**

afdelings sædvanlige B- og T-lymfoblast lymfom-regime. Der tilstræbes PET-CT ved debut og kontrolscanninger dag ca. 29. Ved god effekt af NOPHO højrisiko induktion (komplet metabolisk remission) kan fortsættes med NOPHO intermediær risiko regime. PET/CT må betragtes som den bedste markør for minimal restsygdom (A).

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

Det terapeutiske mål ved B- og T-lymfoblast-lymfomerne er både strukturel og metabolisk komplet remission ved PET-CT scanning under NOPHO-regime. Der tilstræbes PET-CT scanning ved sygdomsdebut og kontrolscanning på dag 29 og dag 79.

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

Patientværdier og – præferencer

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

Opfølgning efter afsluttet behandling for alle ALL patienter

44. Alle ALL patienter skal følges hver måned de første 6 måneder efter afsluttet behandling. Herefter med større intervaller og patienten kan afsluttes efter 5 år, hvis der ikke har været tegn til recidiv. Transplanterede patienter følges efter behov. (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Mere end 90% af alle sygdomstilbagefald ved ALL forekommer indenfor de første 2-4 år efter afsluttet behandling. Ambulante kontroller ud over fem år efter afsluttet helbredende behandling er derfor ikke berettiget. En relativt tæt monitorering af patienten i de første år efter endt behandling tager sigte på at opfange tidlige tegn til sygdomstilbagefald, således at behandling af tilbagefald kan iværksættes hurtigt, og i denne forbindelse undersøges muligheder for allogen SCT i 2. CR.

Under den lange ambulante perorale vedligeholdelsesbehandling med Methotrexat og Purinethol måles hæmatologiske værdier (Hb, leukocytal + diff.tælling, trombocytal), levertal og CRP med ca. 2 ugers interval. TPMT genotypebestemmelse via BonkoLab anbefales før opstart af Purinethol.

Der tilstræbes en dosering af Methotrexat og Purinethol, som medfører en moderat marv-suppression (total leukocytal på mellem 1,5-3 mia/l, trombocytal holdes >80 mia/l), og en transaminasestigning op til 5-10 x øvre referenceniveau er fuldt acceptabel. Hvis dosisreduktion er nødvendig, reduceres både Purinethol- og Methotrexatdosis. Det anbefales at følge patienterne hver måned de første 6 måneder efter afsluttet behandling. Herefter med større intervaller og patienten kan afsluttes efter 5 år, hvis der ikke har været tegn til recidiv. Transplanterede patienter følges efter behov.

Grundet den meget intensive kemoterapi i NOPHO-08 regimet bør man være særlig opmærksom på senfølger bl.a. i form af osteonekrose (ses hos voksne ofte sent i behandlingen/ved afsluttet behandling), hjertesvigt og sekundær cancer. Med en median opfølgning på fire år for voksne patienter i NOPHO regi er kun set ganske få sekundære cancere, mens langtidsopfølgning endnu mangler.

Patientværdier og – præferencer

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

4. Referencer

- (1) Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition 2017.
- (2) Toft, N. Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L4, Hallböök H5, Heyman M et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2017.
- (3) Toft, N., Schmiegelow K, Klausen TW., Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008. *Br J Haematol* 2012 Apr;157(1):97-104.
- (4) ALG. Årsrapport. 2016.
- (5) DeAngelo, Stevenson KE, Dahlberg SE Silverman LB, Couban S, Supko JG et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015 mar;29(3):526.
- (6) Storing, J.M. Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol* 2009;146(1):76.
- (7) Martell, M.P. Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KW, Schimmer AD et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol* 2013;163(4):458.
- (8) Brüggemann M KM. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv* 2017;1:2456.
- (9) Gökbüget N. How I treat older patients with ALL. *Blood* 2013 Aug 22;122(8):1366.
- (10) Sive JI, Buck G, Fielding A Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes In Older Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results From the International MRC UKALL XII/ECOG2993 Trial. *Br J Haematol* 2012;May(4):463.
- (11) Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836.
- (12) Clinicaltrials.gov. Identifier: NCT02877303.
- (13) Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ Huang X, Jain N, Sasaki K, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2018;19(2):240.
- (14) Sasaki K ea. Inotuzumab Ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) as frontline therapy for older patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL): interim result of a phase II clinical trial. *Blood* 2016 ASH abstract 588;128(6):774.

- (15) Terwilliger T AM. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood cancer journal* 2017;7(6):e577.
- (16) Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. . *Cancer* 2003;98(7):1337.
- (17) Aldoss I SA. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma* 2018;59(5):1033.
- (18) Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? . *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(3):193.
- (19) Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv* 2016;1(3):250.
- (20) Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD1, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126(6):746.
- (21) van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125(6):3996.
- (22) Hoelzer D, Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . *Ann Oncol* 2016;27((suppl 5)):69.
- (23) Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018 Mar;16(3):216.
- (24) Couban S, Savoie L, Mourad YA, Leber B, Minden M, Turner R, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome–positive or BCR-ABL–positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. . *Curr Oncol* 2014 Apr.;21(2):e265.
- (25) Wolter Kluwer. Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults [Internet]. 2018; Available at: https://www.uptodate-com.proxy1-bib.sdu.dk/contents/induction-therapy-for-philadelphia-chromosome-positive-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=philadelphia%20chromosome&source=search_result&selectedTitle=2~72&usage_type=default&display_rank=2.
- (26) Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2. *Natl Compr Canc Netw* 2015;13(10):1240.
- (27) Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(24):3711.

(28) Ueda M, de Lima M, Caimi P, Tomlinson B, Little J, Creger R, et al. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone marrow transplantation* 2016;51:1253.

(29) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018 Feb 1;37(5):439.

(30) Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740.

(31) Assi R, Kantarjian H, Short NJ, Daver N, Takahashi K, Garcia-Manero G, et al. Safety and efficacy of blinatumomab in combination with a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of relapsed philadelphia chromosome-positive leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(12):897.

5. Metode

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

Litteratursøgning

Der er foretaget tre-trins-søgning med søgning efter eksisterende retningslinjer i GIN, NICE og SIGN. Ingen fundet. Der er fundet en relevant dansksproget retningslinje fra ALG fra 2018. Der er fundet opdateret anbefalinger på UpToDate (accessed 5.12.2018)

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

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

Litteraturgennemgang

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

Formulering af anbefalinger

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

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

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

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

Behov for yderligere forskning

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

Forfattere

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

Interessekonflikter er indrapporteret på Lægemiddelstyrelses hjemmeside.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

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

Plan for audit og feedback

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

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

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

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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