

**PROTOCOL DE TRATAMENT PENTRU  
LEUCEMIA ACUTA LIMFOBLASTICA (LAL)  
la adult**

***Grupul Roman de Lucru pentru Studiul Leucemiei Acute Limfoblastice la adult (RWGALS)***

**Scop:** Imbunatatirea duratei remisiunii si a supravietirii prin:

- aplicarea unei terapii de inductie intensificate de durata scurta si a unui ciclu de consolidare pentru risc standard si a doua cicluri de consolidare pentru risc inalt si foarte inalt;
- stratificarea pacientilor cu risc standard in functie de boala minima reziduala (BMR) (risc scazut, mare si intermediar de recadere) si modularea tratamentului in functie de aceasta:
  - o risc scazut de recadere – scurtarea tratamentului la 1 an
  - o risc intermediar de recadere – continuarea tratamentului pana la 2 ani.
  - o risc mare de recadere – tratament de intensificare cu TCSH

**Tratamentul de prima linie**

**Inductia:**

**Scop:** obtinerea rapida a RC

**Durata:** 4-5 saptamani

**Agentii utilizati:** Vincristin 1,5 mg/mp/sapt (maxim 2 mg/doza) x 4 doze,

Prednison 60 mg/mp/zi (28 zile) sau Dexametazona 24 mg/zi,

Daunorubicina 25 – 50 mg/mp/zi 3-4 doze, L-asparaginaza 5000 – 10 000

Ui/mp/zi (10 – 14 zile). In caz de LAL risc inalt se adauga Ciclofosfamida si/sau Cytosar

**Consolidare / Intensificare (risc inalt):**

**Scop:** obtinerea citoreductiei maxime utilizand agenti multipli fara rezistenta incrucisata

**Intensitatea** variaza in functie de riscul de recidiva

**Agentii utilizati:** cel mai frecvent doze mari de Cytosar si Metotrexat+/- agentii utilizati la inductie+/- agenti noi cum sunt: Dexametazona, 6-Mercaptopurina, VM-26, VP-16

**Intretinere:**

**Se accepta ca este utila la adult si probabil eficace la copil**

**Durata:** 24 – 30 luni

**Agentii terapeutici:** 6-Mercaptopurina p.o si Metotrexat i.m.

Unele grupuri administreaza reinductii de-a lungul primului an cu Vincristin, Prednison, Ciclofosfamida, Cytosar, Etoposide

**Profilaxia determinarilor in SNC:**

**Obligatoriu a fi initiata in faza de inductie**

**Agenti:** Metotrexat IT (+/- Cytosar, +/- Hidrocortizon) sau Depocyte

Numar: 10 – 12 respectiv 3-2/an

### 5. Tratamentul de linia a doua

- **Tratamentul recidivelor** localizate este identic cu tratamentul bolii sistemice

- **Agenti:** se folosesc combinatii de

- Cytozar cu Amsacrine
- Cytozar cu Mitoxantrone
- Cytozar cu Daunoblastina cu Idarubicina
- FLAG-IDA
- agenti in studiu : Campath 1H, Mabthera.

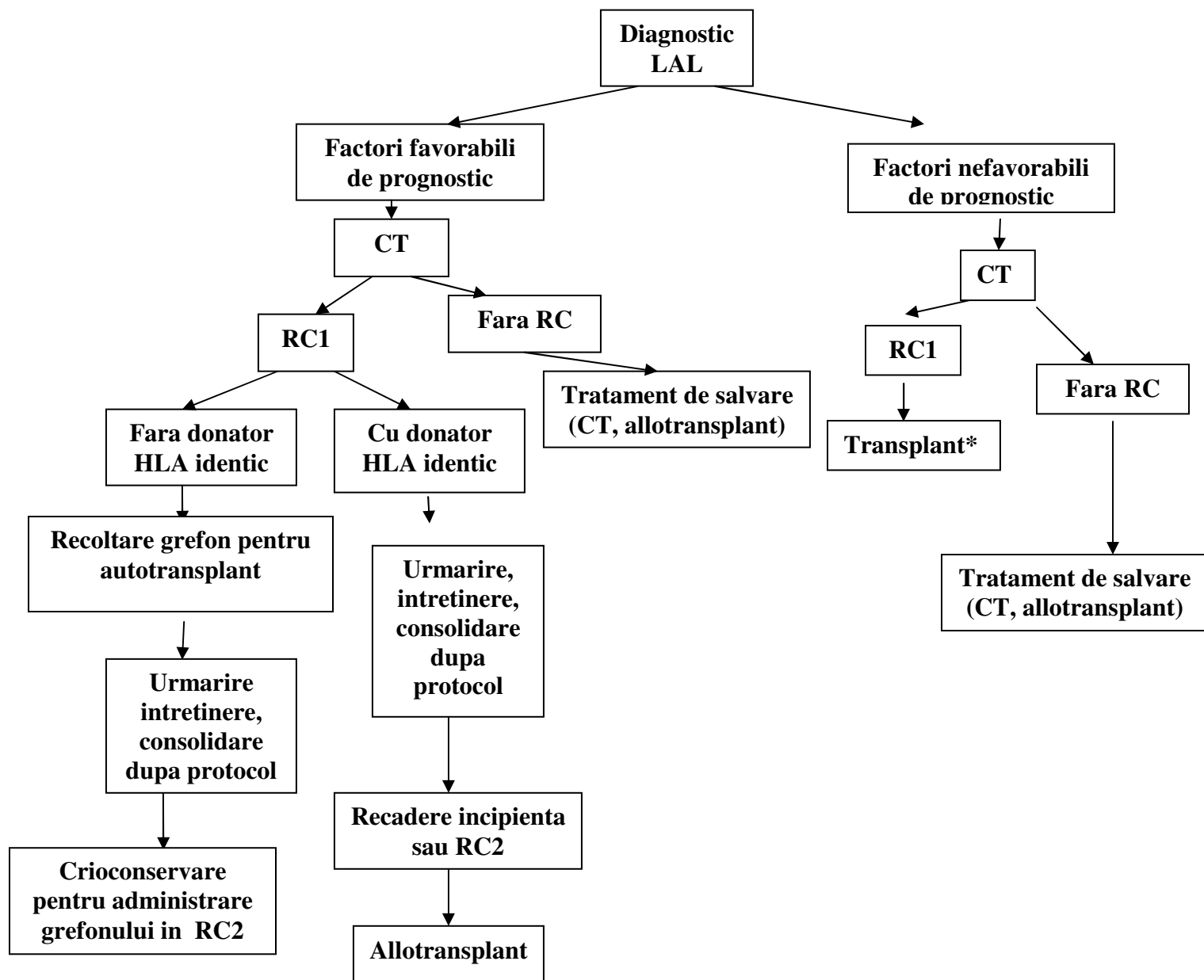
- **Supravietuirea** la 1 an mai mica de 10% daca nu se face transplant de celule stem hematopoietice (TCSH)

### 6. Indicatiile TCSH in LAL (dupa EBMT):

	<b>Stadiul bolii</b>	<b>Allotransplant inrudit</b>	<b>Allotransplant neinrudit</b>	<b>Autotransplant</b>
<b>LAL</b>	RC 1 risc scazut	nu	nu	nu
	RC1 risc standard si inalt	In cadrul protocoalelor de tratament aprobate	In cadrul protocoalelor de tratament aprobate	nu
	RC2	*	*	In cadrul protocoalelor de tratament aprobate
	> RC2	*	*	In cadrul protocoalelor de tratament aprobate

\* In cadrul protocoalelor standardizate pentru pacienti selectionati

## ALGORITM TERAPEUTIC RECOMANDAT PENTRU LEUCEMIA ACUTA LIMFOBLASTICA LA ADULT



\* in functie de donator:

- allotransplant donator inrudit
- allotransplant donator neinrudit (LAL risc inalt)
- autotransplant (indicatie discutabila)

**Indicatii (criterii de includere):**

LAL (pro-B, comuna, pre-B, T timpuriu, T timpic, T matur si altele)  
Varsta 15 – 65 ani  
Consimtamant informat

**Precautii (criterii de excludere):**

- comorbiditati severe sau complicatii asociate leucemiei
- LAL recadere tardiva sau LAL secundara
- Sarcina
- Afectiuni psihiatrice severe sau alte circumstante care pot influenta cooperarea pacientului la tratament

**Descriere protocolului:**

Toti pacientii primesc aceeași terapie de inducție (cu preinducție, inducția I și inducția II) și prima consolidare. La pacientii fara donator de celule stem hematopoietice (CSH) cu LAL cu risc standard, înalt și foarte înalt se recoltează după prima consolidare grefonul de CSH pentru autotransplant.

În prima RC după terapia de inducție se reevaluează pacientul în funcție de factorii de risc astfel:

**LAL risc standard:**

- **LAL B precursor**
  - o RC după prima inducție (în ziua 26 – 28)
  - o **și**
  - o  $L < 30\,000/\text{mmc}$
  - o Nu LAL pro-B
  - o LAL negativ pentru t(9;22)/BCR-ABL
  - o LAL negativ pentru t(4;11)/ALL1-AF4
- **LAL T timpic**

**LAL risc înalt:**

- **LAL B precursor**
  - RC atinsă după a 2-a inducție (ziua 46)
  - o **sau**
  - o  $L > 30\,000/\text{mmc}$
  - o **sau**
  - o LAL proB
  - o **sau**
  - o LAL pozitiv pentru t(4;11)/ALL1-AF4
- **LAL T “early” sau matur**

**LAL risc foarte înalt:**

- LAL pozitiv pentru t(9;22)/BCR-ABL

**Pentru pacientii cu risc standard:** tratamentul postinductie dureaza 49 de saptamani consta in administrarea succesiva a urmatoarelor cicluri de chimioterapie (CT):

- doze mari de Metotrexat / Asparaginaza
- reinductie
- doze mari de Metotrexat / Asparaginaza
- VM 26 / Cytozar
- Ciclofosfamida / Cytozar
- doze mari de Metotrexat / Asparaginaza

Pe parcursul tratamentului in ziua 26, 46, 71 saptamana 16, 30 si 52 se determina BMR prin tehnici de biologie moleculara.

La sfarsitul primului an de tratament se reevalueaza pacientul cu LAL risc standard in functie de BMR ca foactor de risc de recadere, astfel :

- BMR cu risc mic de recadere (*BMR ziua 71  $< 10^{-4}$  celule, in saptamana 16 – 52 constant  $< 10^{-4}$  celule si negativ in saptamana 52*) – se opreste tratamentul (se urmareste prin determinarea BMR conform protocolului);
- BMR cu risc intermediar de recadere (*pacientii la care nu au fost indeplinite conditiile tehnice sau nu s-a putut evalua BMR din lipsa primerilor specifici sau a accesului la metoda, sau absentia unui marker de clonalitate, sau nu a existat o evaluare sistematizata a BMR*) - se continua tratamentul cu intretinere intensificata;
- BMR risc crescut de recadere (*BMR ziua 71  $> 2 \times 10^{-4}$  celule, nici o coborare sub  $10^{-4}$  la 2 determinari consecutive efectuate in primul an de tratament*) – se intensifica tratamentul cu TCSH, intretinere intensificata sau tratamente noi)

**Pentru pacientii cu LAL risc inalt:** dupa prima consolidare se recomanda alloTCSH (donator compatibil inrudit sau neinrudit).

Pacientii **fara** donator primesc consolidarea a II-a adaptata la subtipul imunologic:

- CLAEG pentru LAL T
- FLAG-IDA pentru LAL B

urmata de autoTCSH

**Pentru pacientii cu LAL cu risc foarte inalt:** de la inceputul celei de-a II-a inductii sunt tratati cu CT si Imatinib pana la TCSH. CT este similara grupului cu risc inalt. Dupa TCSH Imatinib-ul se continua in functie de BMR.

## **TRATAMENTUL DE INDUCTIE**

**Preinductie:** Dexametazona 16 mg i.v.. in 2 prize, zilele 1-5

Ciclofosfamida 200 mg/mp p.e.v. de o ora, zilele 3-5.

Atentie la sindromul de liza tumorala. Se determina zilnic parametrii adecvati.

Pentru pacientii cu granulocite  $< 500/\text{mmc}$ , se incepe si G-CSF din ziua 1.

### **Inductia I:**

- **Dexametazona** 24 mg i.v.. in trei prize, zilele 6-7 si 13-16.

- **Vincristin** 2 mg i.v. bolus zilele 6, 13, 20
  - **Daunorubicina** 45 mg/mp i.v. 15 min sau o ora pe cateter zilele 6-7 si 13-14 (la pacientii >55ani 30 mg/mp)
  - **PEG-Asparaginaza** 1000U/mp i.v. 2 ore, ziua 20 (la pacientii >55ani, 500 U/mp)  
**sau**  
**E. Coli Asparaginaza** 5000u/mp zilele 18, 20, 22, 24, 26
  - **G-CSF** 5 microg/kg s.c. sau 150 microg/mp, din ziua 6 pana la granulocite constant 1000/mmc (dupa ziua 44)
- Profilaxia SNC:** Metotrexat 15 mg i.t. ziua 1.

### **Inductia II:**

- **Ciclofosfamida** 1000mg/mp ziua 26 si 46
  - **Cytosar** 75mg/mp i.v. zilele 28 – 31, 35 - 38, 42 - 45
  - **Purinethol** 60 mg/mp p.o. ziua 26-46
- Profilaxia SNC:** Metotrexat 15 mg I.T. zilele 28, 35, 42

### **BMR ziua 26, 46**

**Profilaxia SNC:** Iradiere craniu, 24 Gy(doza totala) din ziua 46 pana in 66

## **TRATAMENTUL DE CONSOLIDARE**

### **CONSOLIDAREA I saptamana 11, ziua 71**

<b>Punctie medulara pentru evaluare remisiunii</b>		ziua 1
<b>Determinare BMR</b>		ziua 1
- <b>Dexametazona</b>	10mg/mp p.o. in 3 prize	zilele 1-5
- <b>Vindesine (sau Vincristin)</b>	3 mg/mp i.v. in bolus (max 5 mg abs)	ziua 1
- <b>HDMTX<sup>1</sup></b>	1,5 g/mp pev 24 ore (1g/mp v. 55 ani)	ziua 1
- <b>VP16<sup>2</sup></b>	250 mg/mp i.v. 1 ora	zilele 4 si 5
- <b>HD Cytarabine<sup>3</sup></b>	2 x 2 g/mp i.v. 3 ore la 12 ore (2x1 g/mp v> 55ani)	ziua 5
- <b>G-CSF</b>	5 microg/ kg s.c.	din ziua 7
<b>Profilaxia SNC (tripla)</b>	MTX 15 mg I.T. Cytarabina 40 mg I.T. Dexametazona 4 mg I.T.	ziua 12 ziua 12 ziua 12

**Recoltare de CSH in vederea conservarii pentru transplant pentru pacientii cu LAL risc standard. inalt si foarte inalt fara donator**

<sup>1</sup> doze mari de metotrexat

<sup>2</sup> etoposid

<sup>3</sup> doze mari de cytarabina

## **Indicatii privind administrarea individuala a citostaticelor**

### **HDMTX (Metotrxat)**

- initierea perfuziei lunea sau martea ora 14<sup>00</sup> datorita determinarii concentratiei serice MTX si adaptarea ulterioara a administrarii de leucovorin
- **Mod de administrare** - 1/10 din doza totala in ½ ora
  - 9/10 din doza in perfuzie lunga de 23 ½ h cu 3000ml/mp (daca este posibil) lichid (glucoza 5% cu 40 mEq bicarbonat de Na/l si 20 mEq KCl/l) .
- Fortarea diurezei cu 40 mg furosemid la 6 si 12h
- Alcalinizarea urinii – pH urinar >7.5 inainte, in timpul si la 48 h dupa administrarea de MTX
- Monitorizarea greutatii, in caz de castig ponderal > 1kg, se va administra furosemid 20 mg i.v.
- Monitorizarea zilnica a creatininei, bilirubinei, GOT, GPT
- Determinarea nivelului plasmatic al MTX
- “leucovorin rescue” dupa cum va fi prezentat mai jos
- La pacientii cu acumulare lichidiana in spatiul 3 se vor reduce dozele de lichide
- La pacientii > 55 ani se va reduce doza la 1g/m<sup>2</sup>
- Reducerea dozei in caz de insuficienta renala dupa cum urmeaza:
  - creatinina 100-130 µmol/l - reducerea dozei la 50%
  - creatinina >130 µmol/l - reducere dozei la 10% (500mg/mp)
- reducerea dozei in caz de insuficienta hepatica
- in caz de supradozare intratecala, “spalarea” spatiului ventriculolombar
- risc crescut de hepatotoxicitate daca se consuma alcool

### **Leucovorin Rescue la HDMTX**

Determinarea nivelului seric de MTX la 24, 36, 42 si 48 ore dupa perfuzia cu MTX

<b>MTX seric</b>	ora 24	MTX < 150 µmol/l
	ora 36	MTX < 3.0 µmol/l
	ora 42	MTX < 1.0 µmol/l
	ora 48	MTX < 0.4 µmol/l

**OBLIGATORIU** ora 24, 42 si 48. Daca nivelul MTX seric la ora 24 >150 µmol/l, sau exista suspiciunea de tulburari de excretie, se va determina si la 36 ore si se va initia imediat tratamentul cu leucovorin .

### **Administrarea de leucovorin**

	ora 42	30mg/mp i.v.
	ora 48	15 mg/mp i.v.
	ora 54	15 mg/mp i.v.

In caz ca nivelele serice nu se incadreaza intre limitele mentionate, se va determina MTX seric la fiecare 6 ore. Initierea terapiei cu leucovorin se va face imediat ce valorile incep sa creasca dupa cum urmeaza:

**MTX seric la 42 ore 1- 5  $\mu\text{mol/l}$  sau MTX la 48 ore > 0.4  $\mu\text{mol/l}$ :** leucovorin la 6 ore i.v pana MTX < 0.25  $\mu\text{mol/l}$

**MTX la 42 ore > 5  $\mu\text{mol/l}$  :** leucovorin la 6 ore pana MTX < 5  $\mu\text{mol/l}$   
(doza de leucovorin: MTX  $\mu\text{mol/l}$  x G kg). Dupa administrare de 20 mg/kg, datorita continutului in Ca , se va administra ca perfuzie de 1 h .

### **Administrarea leucovorinului empiric (fara determinari plasmaticice de MTX)**

Incepand de la 24 de ore dupa MTX, se administreaza i.v. 30-60 mg leucovorin la fiecare 6 ore, timp de 72 de ore. Din ziua a doua se poate reduce doza i.v. de leucovorin cu 50% sau se poate administra p.o.

Ca alternativa la leucovorin se poate administra **Carboxipeptidaza**

### **HD Cytosar**

- **Administrare:** o aplicatie dimineata apoi perfuzia de VP16 la 6 ore si a 2-a administrare seara.
- Profilaxia conjunctivitei cu picaturi oculare cu dexametazona.
- Supraveghere clinica: la aparitia de nistagmus/ataxie/ dizartrie/ disdiadochokineza, se intrerupe perfuzia

### **Administrarea de G-CSF:**

- din ziua 7 pana la recoltarea de CSH ziua 15/16 apoi continuarea pana la atingerea numarului de > 1000 granulocite/ $\mu\text{l}$  ( raspuns sustinut)

### **A. Pacientii cu LAL risc standard**

#### **CONSOLIDARILE II, III, VI – saptamanile 16, 30, 46**

<b>Punctie medulara</b>	zi 1
<b>Determinare MRD</b>	sapt 16, 30

- **HDMTX** 1500mg/mp i.v. 24h zilele 1 si 15  
(1000 mg/mp v > 55 ani)
- **PEG-Asparaginaza** 500U/mp i.v. 2h zilele 2 si 16  
Sau
- **E.Coli Asparaginaza** 10 000/mp i.v. 1h zilele 2 si 16
- **Purinethol** 60mg/m p.o zilele 1 - 7 si 15 - 21



## Indicatii privitoare la administrarea individuala a citostaticelor

### Asparaginaza :

- risc de reactii alergice, tulburari de coagulare, hepatotoxicitate, hiperglicemie
- contraindicatii pentru administrarea de Asparaginaza: tulburari de coagulare preexistente, tromboze (conditii care predispun la tromboza )
- in caz de complicatii severe dupa Asparaginaza, la administrarile anterioare, ciclurile ulterioare cu HDMTX/ASP vor fi efectuate fara ASP insa cu doze integrale de metotrexat

### **REINDUCTIA saptamana 22**

#### **REINDUCTIA I**

<b>Punctie medulara</b>		<b>ziua 1</b>	
- Prednisolon	3 x 20 mg/mp	p.o	zilele 1- 4
- Vindesine (sau Vincristin)	3 mg/mp (max.5 mg)	i.v. bolus	zilele 1 si 7
- Adriamicina	50 mg/mp	i.v. 15 min	zilele 1 si 7

#### **REINDUCTIA II**

- Ciclofosfamida	1000 mg/mp	i.v	1 ora	ziua 15
- Cytosar	75 mg/mp	i.v	1 ora	zilele 17-20 si 24-27
- Lanvis	60 mg/mp	p.o.		zilele 15-28
<b>Profilaxie SNC (idem CONSOLIDAREA I)</b> (tripla)				ziua 1

## Indicatii privitoare la administrarea individuala a citostaticelor:

**Prednisolon:** reducere dozelor in 3 etape, la 3 zile cu 1/2, 1/4, 1/8 din doza initiala

**Adriamicina:** control ECG

**Ciclofosfamida:** protectie cu Mesna

- dupa fiecare administrare: 20% din doza de ciclofosfamida, i.v la momentul 0h, 4h, 8h
- hidratare si monitorizarea diurezei (2000ml/24 ore)

### **CONSOLIDAREA IV saptamana 36**

- Cytarabina	150mg/mp	1ora		zilele 1-5
- VM26(Teniposide) sau VP16	100 mg/mp	i.v	1 ora	zilele 1-5

**Profilaxie SNC (idem CONSOLIDAREA I)** ziua 1  
(tripla)

**Indicatii privind administrarea individuala a citostaticelor**

**Cytosar:** se administreaza inaintea perfuziei de teniposide

**Teniposide:** supravegherea reactiilor de hipersensibilitate

**CONSOLIDAREA V saptamana 41**

<b>Punctie medulara</b>	ziua 1
-------------------------	--------

- Cyclofosfamida 1000mg/mp i.v. 1 h ziua 1  
- Cytosar 500mg/mp i.v. 24 h ziua 1  
Profilaxie SNC (idem CONSOLIDAREA I) ziua 1

Protectia cu Mesna dupa perfuzia cu ciclofosfamida se realizeaza dupa modul descris anterior ( reinductia 22 )

**TERAPIA DE INTRETINERE CU 6 MP/ MTX**

**Dupa reinductie, intre consolidarile III - VI si pana la finele primului an (pana la decizia terapeutica in functie de BMR), este prevazuta terapia de intretinere cu MTX + 6-MP**

<b>6 MP</b>	60 mg/mp	p.o. dimineata pe nemancate	zilnic
<b>MTX</b>	20 mg/mp	i.v.	o data pe saptamana

**Mod de administrare**

Tratamentul de intretinere va fi administrat intre blocurile de consolidare.

**Ajustarea dozelor de intretinere in functie de parametrii hematologici**

Leucocite/ $\mu$ l	Granulocite/ $\mu$ l	Trombocite/ $\mu$ l	Doza
3000- 2000	2000	100 000 – 150 000	2/3 6- MP, 2/3 MTX
2000- 1500	sau 1000	sau 50 000 - 100 000	1/2 6- MP, 1/2 MTX
< 1500	<500	< 50 000	nu se administreaza pana la redresarea

**Programul terapeutic in functie de STRATIFICAREA DE DUPA PRIMUL AN DE TRATAMENT IN FUNCTIE DE BMR:**

- risc inalt – TCSH (allo sau auto)
- intermediar - tratament pana la 2 ani
- scazut – se opreste tratamentul

**TRATAMENTUL IN AL DOILEA AN**

Saptamana 58 si 82

Cyclofosfamida + AraC (vezi CONSOLIDAREA V)

Saptamana 66 si 90

VM 26 sau VP16 + AraC (vezi CONSOLIDAREA IV)

Saptamana 74 si 98

HDMTX + Asparaginaza (vezi CONSOLIDAREA II)

Intre ciclurile de chimioterapie

Purinethol + Metotrexat (idem terapia de intretinere din primul an)

Ziua 1 saptamana 58, 66, 82, 90

Profilaxia SNC (tripla) (idem CONSOLIDAREA I)

Evaluară RMR saptamana 58. 74. 90. 104
--

**B. Pacientii cu LAL risc inalt**

Dupa prima consolidare se recomanda:

- alloTCSH

sau

- consolidarea a II-a adaptata
  - o CLAEG pentru LAL-T
  - o FLAG-IDA pentru LAL-B

urmata de autoTCSH sau (in ultima instanta!) chimioterapia pentru risc standard

**IDA-FLAG (saptamana 16)**

- Idarubicina	10 mg/mp, i.v (15 min) (7 mg/mp > 55 ani)	zilele 1 si 3
- Fludarabina	30 mg/mp i.v.(1 ora)	zilele 1 – 5
- Cytarabina	2 g/mp i.v.(2 ore) (1 g/mp > 55 ani)	zilele 1 – 5
- G-CSF	5 microg/kg s.c.	din ziua 7
Profilaxia SNC (idem CONSOLIDAREA I) (tripla)		ziua 1

**CLAEG (saptamana 16)**

- Cladribina	0,2 mg/kg i.v. (2 ore)	zilele 1 - 5
--------------	------------------------	--------------

- VP16	60 mg/mp i.v.la sfarsitul cladribinei	zilele 1 – 5
- Cytarabina	1,5g/mp i.v.(90 min) la 4 ore de la VP16 (1 g/mp > 55 ani)	zilele 1 – 5
- G-CSF	5 microg/kg s.c.	din ziua 6
Profilaxia SNC (idem CONSOLIDAREA I) (tripla)		ziua 1

**C. Pacientii cu LAL risc foarte inalt**

De la inceputul celei de-a II-a inductii sunt tratati cu chimioterapie (similara grupului cu risc inalt) si Imatinib pana la TCSH. Dupa TCSH Imatinib-ul se continua in functie de BMR.