

## 1. Akútna lymfoblastová leukémia (ALL v 1.2017)

Doc.MUDr. Martin Mistřík, PhD

## 2. Kľúčové slová:

*akútna lymfoblastová leukémia, imunofenotypizácia, BCR-ABL1 génová prestavba, MLL prestavba, minimálna reziduálna choroba, alogénna transplantácia krvotvorných buniek*

## 3. Zoznam skratiek

- ALL = akútna lymfoblastová leukémia
- AML = akútna myeloblastová leukémia
- AYA = adolescenti a mladí dospelí (Adolescents and Young Adults)
- B-ALL = Burkittova leukémia
- BCP ALL = B-bunková prekursorová ALL
- BFM = centrá v Berlíne, Frankfurte a Münsteri (Berlin–Frankfurt–Münster)
- CAR T cells = modifikované T bunky s chimerickým antigénovým receptorom (Chimeric Antigen Receptor-modified T cells)
- DFS = prežívanie bez choroby (Disease-Free Survival)
- FAB = Francúzsko Americko Britská morfológická klasifikácia akútnej leukémie
- FISH = fluoresenčná in situ hybridizácia (Fluorescence In Situ Hybridisation)
- G-CSF = granulocytové kolónie stimulujúci faktor
- GEP = profilovanie génovej expzie (Gene Expression Profiling)
- GIMEMA = Talianska skupina pre hematologické choroby u dospelých (Italian Group for Haematological Diseases in Adults)
- GMALL = nemecká multicentrická pracovná skupiny (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)
- GRAALL = skupina pre výskum ALL u dospelých (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)
- HLA= antigény ľudských leukocytov (Human Leucocyte Antigen)
- KR = kompletná remisia
- KR1 = prvá kompletná remisia
- MAC = myeloablatívny prípravný režim (MyeloAblative Conditioning)
- MLL = AL zmiešaných radov (Mixed-Lineage Leukaemias)
- MoAb = monoklonová protilátka
- molFail = molekulové zlyhanie (molecular Failure)
- molKR = molekulová remisia (molecular Remission)
- MRD = minimálna reziduálna choroba (Minimal Residual Disease)
- NGS = ďalšia generácia sekvenovania génov (Next Generation Sequencing)
- OS = celkové prežívanie (overall survival)
- „Ph-like ALL“ = akútna lymfoblastová leukémia „podobná (Ph+)“ ALL
- (Ph+) ALL = Philadelphia (Ph) chromozóm pozitívna ALL
- (Ph-) ALL = Philadelphia (Ph) chromozóm negatívna ALL
- RIC = redukovaný prípravný režim (Reduced Intensity Conditioning)
- RT-PCR = polymerázová reťazová reakcia (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)

- SR = štandardné riziko
- T ALL = T-bunkvoá ALL
- TKB = transplantácia krvotvorných buniek
- TKI = inhibítory tyrozínovej kinázy (Tyrosine Kinase Inhibitors)
- TLS = syndrómu z rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome)
- VD = vysoké dávky
- VR = vysoké riziko
- WHO = Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)

#### 4. *Kompetencie:*

AK JE TO MOŽNÉ PACIENTI SA MAJÚ PODROBIŤ VYŠETRENIU A TERAPII V ŠPECIALIZOVANÝCH CENTRÁCH (NOÚ BA, Univerzitné a Fakultné nemocnice)

#### 5. **Úvod**

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je nádorové ochorenie, ktoré vzniká malígnou transformáciou v lymfocytovom vývojovom rade (línii), pričom k vzniku malígneho klónu dochádza na rôznych stupňoch diferenciácie lymfoidných blastov, čo sa dá zistiť vyšetrením expresie membránových a cytoplazmatických antigénov na bunkách rôznych typov ALL.

#### 6. **Prevencia:** nie je známa

#### 7. **Epidemiológia**

Incidencia ALL a lymfoblastového lymfómu v Európe je 1.3 (1.0 – 1.5) na 100 000 obyvateľov ročne (Sant et al. 2010). Celková incidencia ochorenia má bimodálnu distribúciu: prvý vrchol vo veku 4 až 5 rokov s incidenciou 4.0 až 5.0 na 100 000 obyvateľov (5.3/ 100 000) a druhý vrchol vo veku okolo 50 rokov s incidenciou 2.0 na 100 000 obyvateľov (2.3/ 100 000). Na ALL sa často nazerá ako na chorobu mladých, ale vekovo-špecifický výskyt pre jedincov nad 60 rokov je 0.9–1.6/ 100,000, v porovnaní s 0.4–0.6/100,000 u jedincov vo veku 25 - 50 rokov. Uvedené údaje kvalifikujú ALL ako zriedkavú chorobu u dospelých, čím sa stáva veľmi potrebné jej posúdenie a prípadná liečba v kvalifikovaných centrách. Na rozdiel od detskej ALL nepoznáme predisponujúce rizikové faktory ALL u dospelých (Inaba et al. 2013). Údaje z veľkých registrov dokumentujú terapeutický pokrok. V Európe, 5-ročné celkové prežívanie (OS) sa zlepšilo z 29.8% v rokoch 1997–1999 na 41.1% v 2006–2008 ( $P < 0.0001$ ), stále v závislosti na veku. Pri porovnaní s referenčnou skupinou (vek 15–54 rokov: OS  $> 50\%$ ), OS bol  $< 30\%$  v skupine 55–64 ročných (hazard ratio 2.05) a  $< 20\%$  v skupine  $\geq 65$  rokov (hazard ratios 2.71 and 3.75) (Sant et al. 2014).

#### 8. **Patofyziológia**

ALL vzniká malígnou transformáciou jediného lymfocytového prekurzora, ktorý sa nekontrolovane replikuje, čo spôsobuje expanziu leukemického klonu. Charakteristickou črtou buniek je porucha vyzrievania. Leukemické blasty sa akumulujú v kostnej dreni v dôsledku nadbytočnej proliferácie a defektného vyzrievania. Pomnoženie nádorových buniek prebieha primárne v kostnej dreni, následne leukemické blasty prenikajú do krvného riečiska a môžu infiltrovať iné tkanivá a orgány, ako lymfatické uzliny, pečeň, slezinu, kožu, viscerá, a centrálny nervový systém. Leukemická transformácia sa môže vyskytnúť v bunkách, ktoré sú na rôznom stupni diferenciácie. Mechanizmus nádorovej transformácie zahrňuje alteráciu DNA, ktorou získava transformovaná bunka a jej potomstvo malígne charakteristiky. Pomocou citlivých molekulogenetických metodík je možné zdokumentovať abnormality, ktoré postihujú štruktúru alebo reguláciu bunkových onkogénov a vedú ku kvantitatívnym alebo kvalitatívnym zmenám ich génového produktu, pričom tieto zmeny môžu hrať dôležitú úlohu v spustení alebo udržiavaní

leukemického procesu. Rozvoj leukémie prebieha vo viacerých krokoch a celý proces pozostáva z viacerých štádií. Pancytopenia v dôsledku zlyhania krvotvorby, ktorá je typická, vzniká z fyzického vytlačenia normálnych krvotvorných buniek leukemickými. Niektorí chorí však môžu mať hypocelulárnu dreň, čo ukazuje, že zlyhanie krvotvorby nemusí spôsobovať jednoduché prerastenie kostnej drene leukemickými blastami. Leukemické bunky môžu brzdiť normálnu krvotvorbu prostredníctvom celulórných a humorálnych mechanizmov. Ďalej, leukemické bunky môžu okupovať dôležité miesta v stróme kostnej drene a interferovať s normálnymi medzibunkovými vzťahmi. V čase diagnózy akútnej leukémie sa v kostnej dreni nachádzajú aj zdravé krvotvorné kmeňové bunky. A v prípade, že antileukemická liečba v dostatočnom rozsahu potlačí leukemický klon tieto bunky obnovia krvotvorbu v plnom rozsahu.

## 9. Klasifikácia akútnej lymfoblastovej leukémie (Arber et al. 2016)

### Prekurzorové lymfoidné neoplázie

- B-bunková lymfoblastová leukémia/lymfóm NOS (ináč nešpecifikovaná)
- B-bunková lymfoblastová leukémia/lymfóm s rekurentnými genetickými abnormalitami
  - t(9;22)(q34.1;q11.2)[BCR-ABL1]
  - t(v;11q23.3); [prestavba KMT2A]
  - t(12;21)(p13.2;q22.1);[ETV6-RUNX1]
  - hyperdiploidia
  - hypodiploidia
  - t(5;14)(q31.1;q32.3);[IL3-IGH]
  - t(1;19)(q23;p13.3);[TCF3-PBX1]

### *provizórne jednotky:*

- *B-bunková lymfoblastová leukémia/lymfóm, BCR-ABL1-like*
- *B-bunková lymfoblastová leukémia/lymfóm s iAMP21*

- T-bunková lymfoblastová leukémia/lymfóm

### *provizórna jednotka:*

- *T bunková lymfoblastová leukémia z včasných prekurzorov*

### *Provizórna jednotka:*

- *Natural killer (NK) bunková lymfoblastová leukémia/lymfóm*

### Zrelobunkové B-radové neoplázie

- Burkittov lymfóm (vrátane „zrelobunkovej“ Burkittovej B-ALL)

## 10. Klinický obraz

U väčšiny chorých sú iniciálne symptómy prítomné menej ako 3 mesiace. Chorí sa môžu sťažovať na prejavy anémie, ako bledosť, ľahká unaviteľnosť, dušnosť pri miernej námahe. Infekcia je častou komplikáciou akútnej leukémie. Bežné miesta infekcie sú koža, d'asna, perianálne tkanivá, pľúca a močový trakt. Septikémia sa často vyskytuje bez zrejmeého zdroja. Gram-negatívne baktérie, gram-pozitívne koky, a Candida sú častými patogénmi. Výskyt infekcie je nepriamo úmerný počtu segmentovaných neutrofilov (SN) v cirkulujúcej krvi, a pri počte SN pod  $0,5 \times 10^9/l$  sa stáva hlavným rizikom. Krvácanie je hlavným problémom pri akútnej leukémii, a primárne súvisí s trombocytopeniou. Môžu sa vyskytovať aj poruchy koagulácie. Petéchie a spontánna tvorba modrín sú bežné. Hemoragia je veľmi častá pri nižšom počte Tr ako  $20 \times 10^9/l$ , a to z d'asien a GIT sliznice. Taktiež sa môže vyskytnúť spontánne krvácanie do CNS, pľúc, alebo iných

vnútorností. Približne 50% chorých s AL má príznaky spôsobené expandujúcou sa masou malígnych buniek, ako sú bolesti kostí a citlivosť sterna. Renálne abnormality môžu vzniknúť v dôsledku leukemickej infiltrácie, ureterálna obštrukcia kryštálkami/ kamienkami kyseliny močovej alebo zväčšenými lymfatickými uzlinami, urátová nefropatia, alebo z infekčných alebo hemoragických komplikácií. GIT príznaky skorej sýtosti, nafúknutia a zápchy môžu vyplývať z organomegalie, alebo z leukemickej infiltrácie, alebo z krvácania do čriev alebo iných vnútorností. Hepatomegalia a splenomegalia v dôsledku leukemickej infiltrácie sú prítomné u približne 1/2 až 3/4 chorých s ALL. Toto viscerálne postihnutie môže spôsobovať symptómy ako je nevoľnosť, pocit plnosti brucha, včasnú sýtosť. Lymfadenopatia je častejšia. Masa v prednom mediastíne je zvyčajne prítomná u chorých s T bunkovou ALL. AL môže infiltrovať extramedulárne tkanivá ako je koža, pľúca, oči, nasofarynx, alebo obličky. Testikulárne postihnutie je obzvlášť časté pri ALL. Leukemické bunky môžu preniknúť do subarachnoidálneho priestoru a spôsobiť leukemickú meningitídu alebo priame postihnutie mozgu alebo parenchýmu chrbtice. Neurologické postihnutie je nezvyčajné v čase diagnózy, ale CNS je častým miestom relapsu u chorých s ALL. Prvým príznakom leukemickej meningitídy sú zvyčajne bolesti hlavy a nauzea. Edém papily, obrny hlavových nervov, kŕče a alterované vedomie sa rozvíjajú s progresiou ochorenia. Cytocentrifugácia likvoru charakteristicky odhalí leukemické bunky. V likvore je zvýšená bielkovina a znížená koncentrácia glukózy. Chorí často rozvinú metabolické abnormality. Hyponatrémia a hypokalémia vznikajú v dôsledku lézie tubulov obličiek, ktorú spôsobujú lyzozómy a iné produkty uvoľnené z leukemických buniek. Hladina sérovej laktikodehydrogenázy môže byť zvýšená. Hyperurikémia môže vznikáť v dôsledku zvýšeného obratu buniek so zvýšeným uvoľnením purínov. Laktátová acidóza sa zriedkavo vyskytuje u chorých s veľkou masou leukemických buniek.

---

## 11. Diagnostika a Postup určenia diagnózy

Súčasný štandard pre diagnostiku ALL integrujú bunkovú morfológiu, imunofenotyp, genetiku/cytogenetiku a genomiku, ako uvádza WHO 2008 klasifikácia (Jaffe et al. 2008; Vardiman et al. 2009), ktorá je opakovane revidovaná (Foà et al. 2011a; Chiaretti et al. 2014; Arber et al. 2016).

Iniciálne diagnostické vyšetrenie (Tabuľka 1 a 2) sa musí urobiť urýchlene a pred akoukoľvek chemoterapiou (do 1–2 pracovných dní) na:

- Potvrdenie diagnózy ALL
- Odlíšenie B-bb prekurzorovej (BCP) ALL od T-bb ALL (T-ALL),
- Odlíšenie Burkittovej leukémie (B-ALL) od BCP-ALL (potrebná odlišná terapia),
- Odlíšenie Philadelphia (Ph) chromozóm pozitívnej (Ph+) ALL a Ph-negatívnej (Ph-) ALL (potrebná odlišná terapia), a
- Skrátenie času do začiatku terapie.

Aspirácia kostnej drene je štandardná procedúra, s biopsiou drene iba v prípade nedostatočnej bunečnatosti aspirátu. Kostná dreň musí obsahovať najmenej 20% blastov, ako kritérium na odlíšenie ALL od lymfoblastického lymfómu s/ bez postihnutia drene, dokonca i keď terapeutické dôsledky sú veľmi obmedzené. Podiel cirkulujúcich blastov je veľmi rôznych. ALL blasty sú atypické lymfoidné alebo nediferencované bunky, ktoré sú negatívne na peroxidázu (peroxidázová reakcia, POX alebo MPO) a iné myeloidné cytochemické reakcie. Vyšetrenie kyslej fosfatázy koreluje s obsahom lyzozómov; je užitočné pri identifikácii T-ALL blastov, ktoré vykazujú fokálnu paranukleárnu pozitivitu vo viac ako 80% prípadov. Lymfoblasty môžu reagovať s nešpecifickými esterázami, tvoriť silnú pozitivitu v Golgiho zóne, ktorú variabilne

inhibuje pridanie fluoridu sodného. Lymfoblasty pri Burkittovej ALL majú silnú cytoplazmatickú pozitivitu pri kombinovanom farbení metylovou zeleňou- pyronínom, zatiaľ čo vakuoly sa silne farbja olejovou červenou, čo dokazuje obsah lipidov. Úloha cytochémie pri odlíšení ALL od AML je už históriou, nahradila ju objektívnejšia imunofenotypizácia. Po vylúčení minimálne diferencovanej akútnej myeloblastovej leukémie (AML) je morfológická analýza pri ALL neinformatívna, ak sa nejedná o bežnú súvislosť medzi morfológiou FAB L3 a B-ALL (Bennett et al. 1981).

### **Tabuľka 1. Minimálne pžiadavky na vstupné vyšetrenie pacienta s ALL**

- Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, vrátane testes
- Kompletný krvný obraz, Retikulocyty, Trombocyty
- Diferenciálny rozpočet z krného náteru po farbení Mayovým-Grünwaldovým-Giemsovým alebo Wrightovým-Giemsovým roztokom (Pappenheimova metóda panoptického farbenia Mayovým-Grünwaldovým a Giemsovým-Romanovského roztokom). Odporúča sa spočítať najmenej 200 leukocytov.
- Krvná skupina, HLA typizácia, a včasné pátranie po alogénnom darcovi
- Biochemický profil, pečeňové testy, LDH, kys. močová, K, Ca, P
- Hemokoagulačné vyšetrenie: fbg, APTT, PT, d-dimery
- Moč chemicky, sediment
- Hepatitída B, C, HIV, CMV, EBV,..
- Vylúčenie gravidity, konzultácie fertility a jej zachovania
- EKG, určenie EF, prípadne kardiologické konzílium
- Centrálny žilový prístup
- mikrobiologický skrining
- vyšetrenie očného pozadia (? edém papily,...)
- Pri podozrení na extramedulátne postihnutie:
- CT/MRI hlavy s i.v. kontrastom
- Lumbálna punkcia s i.th. chemoterapiou, načasovanie voliť pokiaľ možno podľa protokolu
- CT krku/hrudníka/brucha/ panve s i.v. kontrastom
- PET/CT pri podozrení na lymfomatózne postihnutie
- Pri podozrení na postihnutie testes USG vyšetrenie

### **Tabuľka 2. Minimálna pžiadavky na diagnostické vyšetrenie**

- Morfológické vyšetrenie náterov dreňového aspirátu (prípadne odtlačkov bioptického valčeka kostnej drene, napr. pri suchej punkcii) po farbení Mayovým-Grünwaldovým-Giemsovým alebo Wrightovým-Giemsovým roztokom (Pappenheimova metóda panoptického farbenia Mayovým-Grünwaldovým a Giemsovým-Romanovského roztokom). Odporúča sa spočítať najmenej 500 jadrových buniek v nátere kostnej drene, ktorý obsahuje vložky. Diagnóza ALL všeobecne vyžaduje dôkaz  $\geq 20\%$  blastov.
- Komplexná imunofenotypizácia prietokovou cytometriou krvi a kostnej drene
- Charakterizácia leukemického klonu pomocou špecifickej prestavby Ig/TCR pre účely následného vyšetrenie MRD
- GENETICKÉ CHARAKTERIZOVANIE vyšetrením rekurentných genetických a iných abnormalít preferenčne z kostnej drene pomocou karyotypizácie, FISH, RT-PCR a molekulovogeneticky (GEP, NGS). Minimálnou pžiadavkou je vyšetrenie fúzných génov BCR-ABL a prestavby v MLL géne.

Imunofenotypizácia má kľúčovú úlohu, potvrdzuje príslušnosť populácie blastov k B alebo T bunkovému radu. EGIL (European Group for the Immunological Characterization of

Leukemias = EGIL), rozlišuje rôzne BCP/ALL podtypy, poskytuje racionálnu imunologickú klasifikáciu spolu s kritériami pre diferenciálnu diagnózu (Béné et al. 1995).

Pôvodné EGIL štandardy a definície AL zmiešaných radov (mixed-lineage leukaemias = MLL), ktoré v rôznej miere exprimujú antigény pre B-, T- a myeloidné rady, boli aktualizované a vylepšené (Béné et al. 2011; Matutes et al. 2011). Ďalšie odporúčenia pre optimalizáciu realizácie prietokovej cytometrie publikovali experti (van Dongen et al. 2012).

Prvotný diagnostický krok kompletizuje rýchly molekulový skrining polymerázovou reťazovou reakciou (RT-PCR) alebo fluorescenčnou in situ hybridizáciou (FISH) primárne zameraný na detekciu *BCR-ABL1* génovej prestavby, ktorá ukazuje na prítomnosť t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL1* chromozómovej translokácie typickej pre Ph<sup>+</sup> ALL a vnímavej na cieleňú liečbu inhibítormi tyrozínovej kinázy (Tyrosine Kinase Inhibitors = TKI) (Gleissner et al. 2002).

### **Cytogenetika/genetika**

Výsledky cytogenetiky, genetiky a genomiky sú dostupné neskôr, a umožňujú rozpoznanie niekoľkých ALL syndrómov s prognostickými a/ alebo terapeutickými dôsledkami (viď publikácie 2 a 6). Štandardná cytogenetika/ FISH a obzvlášť RT-PCR sa robia rutinne na rýchle zistenie Ph<sup>+</sup> ALL a identifikovanie iných stredne/ vysoko- a vysoko-rizikových karyotypov/génových prestavieb, hlavne:

- t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFA4, abn11q23/MLL, t(1;19)(q23; p13)/PBX-E2A, t(8;14) alebo ďalšej abn14q32 pri non-Burkitt ALL
- del(6q), del(7p), del(17p), -7, +8, nízka hypodiploidia, t.j. s 30–39 chromozómami/skoro triploidia s 60–78 chromozómami,
- komplexné (≥5 nesúvisiacich klonálnych abnormalít)
- T-ALL bez NOTCH1/FBXW7 mutácie a/alebo s RAS/PTEN abnormalitami (Moorman et al. 2007; Pullarkat et al. 2008; Mancini et al. 2005; Roberts et al. 2014; Trinquand et al. 2013).

Prognosticky priaznivešie cytogenetické/genetické podtypy sú t(12;21)( p13;q22)/TEL-AML1 + ALL (zriedkavo u dospelých) a hyperdiploidná ALL, a NOTCH-1/FBXW7-mutovaná T-ALL.

### **Nová genetika/ genomika**

Integrácia štúdií s novou genetikou/genomikou, t.j. GEP a NGS (array-comparative genomic hybridisation, Gene Expression Profiling, single-nucleotide polymorphism array analysis a Next-Generation Sequencing) viedla k rozpoznaní podtypu so zlou prognózou s celkovým výskytom ~30%, ktorý sa označuje ako „Ph-like ALL“ charakterizovaný GEP, a ktorý je podobný Ph<sup>+</sup> ALL a je spojený s IKZF1 deléciou, zvýšenou expresiou CLRF2 a prestavbou aktivujúcou tyrozínovú kinázu zahrňujúcu ABL1, JAK2, PDGFRB a niekoľko ďalších génov (Roberts 2014); a T-bb ALL zo včasných prekursorov [early T-cell precursor (ETP) ALL], ktorú charakterizuje chýbanie CD1a a CD8, slabá expresia CD5, najmenej jeden marke myeloidný/kmeňovej bunky, špecifický transkripčný profil a možné postihnutie niekoľkých dôležitých génov (Coustan-Smith et al. 2009). Ďalšie genetické aberácie, ktoré ukazujú na horšiu prognózu sú iné prestavby génu MLL, mutácie TP53 a CREBBP, a deregulácia zložiek RAS signalizácie (NRAS, KRAS, FLT3, NF1).

Aj keď sa tieto vyšetrenia stále skúmajú a nerobia sa pravidelne v klinickej praxi, odporúčajú sa v nových klinických sledovaniach na zlepšenie klasifikácie rizika a na podporu cielenej liečby.

### **Iné.**

Diagnostickú fázu kompletizuje pátranie po citlivých molekulových markeroch alebo aberantnom imunofenotype spojenom s leukémiou na detekciu a monitorovanie MRD (Brüggemann et al. 2012).

V súčasnosti sa štandardne odporúča HLA typizácia pacientov a príbuzných, čo uľahčuje prípadné použitie včasnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek podľa protokolu, štúdie alebo liečebnej indikácie.

### **Diferenciálna diagnóza.**

ALL sa pohotovo identifikuje morfológickým vyšetrením kostnej drene a prietokovou cytometriou, bez potreby ďalších testov, pretože genetika a genomika sú dostupné neskôr a nemôžu sa využiť pre diagnostický proces, aj keď poskytujú veľmi užitočné klinické a prognostické informácie. Diferenciácia medzi ALL a AML sa iničiálne môže pružne urobiť cytochemickým vyšetrením [peroxidázová reakcia (POX; MPO), a/alebo reakcia so Sudanom B čiernou (SBB), pri ALL sú bunky negatívne, respektíve <3% pozitívnych, paralelne s imunofenotypizáciou. Pri cytochemickom hodnotení, niektoré raritné prípady ALL sú SBB pozitívne, ale MPO a chlóracetátesteráza negatívne. Príležitostne prípady Ph<sup>+</sup> ALL a T-bunkovej ALL môžu byť imunoreaktívne na MPO alebo exprimovať detekovateľné hladiny MPO mRNA. Musí sa vyšetriť expresia CD117 antigénu. Väčšina ALL prípadov exprimuje Terminálnu deoxynucleotidyl Transferázu (TdT). TdT-negatívne ALL sú zriedkavé (viac T-ALL), ale pravidelne je TdT negatívita pri L3/Burkittovej leukémii. Všetky B-prekursorové ALL TdT-negatívne sa musia dôkladne vyšetriť na vylúčenie inej agresívnej lymfoidnej neoplázie s leukemickou prezentáciou (blastický lymfóm z plášťových buniek, atypický plazmoblastový myelóm, iné vysoko-malígne lymfómy).

## **12. Liečba**

### ***Liečba novodiagnostikovanej ALL***

#### ***pred-fáza a podporná liečba***

Po potvrdení diagnózy sa okamžite začína s terapiou, prednostne v špecializovanom zariadení; čo znamená, lekári so skúsenosťou v liečbe akútnej leukémie, dobre zaškolený sesterský personál, dostatočná podporná liečba (napr. transfúzie trombocyto) a prístup k jednotke intenzívnej starostlivosti. Pred-fáza so samotnými kortikosteroidmi (zvyčajne prednizon 20–60 mg/d alebo dexametazon 6–16 mg/d, buď i.v. alebo p.o.), alebo v kombinácii sa inými liekmi (napr. vinkristín, cyklofosfamid), sa často aplikuje spolu s alopurinolom a hydratáciou počas ~5–7 dní. V niektorých protokoloch sa počas tejto fázy podá prvá intrathekálna liečba na CNS profylaxiu. Pred-fáza umožňuje bezpečnú redukciu nádoru a vyhnutie sa syndrómu z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome = TLS) (Bassan et al. 2011). V niektorých prípadoch sa môže podať rasburikáza na prevenciu TLS. Pri veľmi vysokom počte leukocytov (napr. >100 x10<sup>9</sup>/l) je iba zriedkavo potrebná leukaferéza. Počas pred-fázy prichádzajú výsledky diagnostických vyšetrení, napr. cytogenetiky, molekulovej genetiky. Odpoveď na pred-fázu definuje chemosenzitivitu choroby, v niektorých protokoloch je súčasťou určenia rizika, pretože pri dobrej odpovedi na prednizon majú chorí lepšie výsledky (Annino et al. 2002).

Súčasne sa robí podporná liečba, napr. liečba infekcií alebo transfúzie trombocytov/ erytrocytov. Ťažká neutropénia (<0.5x10<sup>9</sup>/l) je častá pri diagnóze a najčastejšia (>80%) počas indukcie, a zapríčiňuje infekcie a úmrtia na infekcie. Preto sa má zvažovať profylaktické podanie granulocytové kolónie stimulujúceho faktora (G-CSF) v priebehu indukčnej liečby (Gökbuget et al. 2011a).

#### ***Indukcia remisie a konsolidácia***

***Indukcia kompletnej remisie.*** Cieľom indukčnej liečby je dosiahnutie KR, alebo molKR/dobrej molekulovej odpovede, ktorá sa zvyčajne sa hodnotí do 6–16 týždňov od začatia chemoterapie, po tomto termíne je dosiahnutie molKR skôr nezvyčajné. Väčšina režimov sa zakladá na vinkistíne, kortikosteroidoch a antracyklíne (daunorubicin, doxorubicin, idarubicin), s alebo bez

cyklofosfamidu alebo cytarabinu. L-Asparagináza je jediný ALL-špecifický liek, ktorý znižuje hladiny asparagínu a bol obzvlášť skúmaný v pediatrických štúdiách. A teraz sa častejšie začína používať u dospelých. Pegylovaná asparagináza má výhodu významne dlhšie trvajúcej deplecie asparagínu. Dexametazon sa často uprednostňuje pred prednizonom, pretože preniká cez hematoencefalickú bariéru, a taktiež pôsobí na leukemické blasty v kludovej fáze.

**Výsledky indukčnej liečby.** Nie sú randomizované štúdie porovnávajúce rôzne indukčné režimy; avšak, je dostatočný počet veľkých (>100 pacientov) prospektívnych nerandomizovaných štúdií. U 6617 pacientov zo 14 štúdií, priemerný výskyt KR je 83% (62%–92%) (Bassan et al. 2011). Pomocou súčasných prístupov, výskyt KR sa zvýšil na 80%–90%, vyšší je u SR pacientov (≥90%) a nižší u VR pacientov (~75%). V jedinej randomizovanej štúdii indukčnej terapie porovnávajúcej prednizon s dexametazonom boli výsledky rovnaké (Labar et al. 2010).

**Princípy liečby.** Používajú sa dva chemoterapeutické režimy; jeden je široká schéma podľa vzoru pediatrických protokolov (GMALL, BFM,..) s Indukciou I, Indukciou II, s Konsolidačnými cyklami, s niekedy vloženým reindukčným cyklom, a najviac sa používa v Európe, post-remisná liečba sa riadi rizikom.

Druhý prístup predstavuje opakovanie dvoch odlišných alternujúcich cyklov chemoterapie, identických pre Indukciu a Konsolidáciu, spolu 8 cylov, ako je hyper-CVAD (cyklofosamid, vinkristín, doxorubicín, dexametazon) protokol, ktorý sa prednostne používa v USA, ale taktiež v iných častiach sveta.

**post-remisná konsolidácia.** Dôvodom pre použitie systémových vysokých dávok (VD) terapie je dosiahnuť dostatočné hladiny lieku v ťažko dostupných miestach, ako je CNS. Väčšina protokolov zahŕňa 6–8 kúr buď s vysokými dávkami metotrexátu alebo cytarabínu ± asparaginázy. VD cytarabínu sa zvyčajne podávajú v 4–12 dávkach po 1–3 g/m<sup>2</sup> a metotrexát po 1–1.5 g/m<sup>2</sup> až do 3 g/m<sup>2</sup>.

#### **udržiavacia liečba**

Udržiavacia liečba zvyčajne pozostáva z dennej dávky 6-merkaptopurínu a týždennej dávky metotrexátu. V niektorých režimoch sa opakujú cykly vinkristínu, dexametazonu alebo iných liekov v mesačných alebo dlhších intervaloch. V jednej randomizovanej štúdii posilnená udržiavacia liečba nebola lepšia ako konvenčná udržiavacia liečba (37% versus 38% 8 rokov) (Annino et al. 2002). Optimálne trvanie je 2.5–3 roky. Vynechanie udržiavacej liečby zhoršuje výsledok pri BCP-ALL, ale menej pri T-ALL (Marks et al. 2009), a nie pri B-ALL (Hoelzer et al. 2014).

#### **CNS prophylaxia**

Účinná profylaxia na prevenciu CNS relapsu je dôležitá súčasť liečby ALL. Spôsoby CNS profylaxie zahŕňujú CNS ožiarenie, intra-tekálny (i.th.) metotrexát, mono- alebo i.th. triplet (zvyčajne metotrexát, steroidy, cytarabín) a systémová vysokodávkovaná liečba buď s metotrexatom a/alebo cytarabínom. Kombináciou týchto CNS profylaktických opatrení sa darí redukovať výskyt CNS relapsu u dospelých s ALL z 10% na <5%. CNS iradiácia je taktiež účinná pri eradikácii LBCs v CNS; avšak, vo väčšine štúdií, sa buď vynecháva alebo vymedzuje pre VR pacientov. Ďalej, aplikuje sa iba iradiácia lebky (väčšinou 24 Gy), a nie celej neuroaxis, pretože prehĺbuje cytopéniu. Pacienti s postihnutím CNS (prevážne leptomeningov) pri diagnóze sa liečia štandardným chemoterapeutickým režimom, a pridaním i.th. aplikácií do vymiznutia blastov z likvoru. Ich OS je rovnaký ako CNS-negatívnej kohorty pacientov, alebo o niečo horší (Lazarus et al. 2006).

### **Vekovo prispôsobené protokoly**

Výsledok ALL úzko súvisí s vekom pacienta, vylieči sa 80% až 90% detí s ALL, ale starí/ fragilní ALL pacienti len v <10%. Preto vznikli veku prispôsobené protokoly, kde vekové limity hlavne určujú hematologické a ne-hematologické toxicity. Hoci nepanuje zhoda, vydeľujú sa nasledujúce vekové skupiny:

- **Adolescenti a mladí dospelí (AYA)**, definovaní od 5/18 do 35/40 rokov,
- **Dospelí s ALL**, vekový rozsah 35/40 až ≤55/60 rokov,
- **ALL protokoly pre starších pacientov** vo veku >55/60 rokov
- **Fragilní pacienti** nevhodní na žiadnu intenzívnu terapiu, zvyčajne vo veku nad 70/75 rokov.

**Adolescenti a mladí dospelí (AYA).** Pediatrickými protokolmi inšpirovaná liečba zahŕňa zvýšenú intenzitu v niekoľkých krokoch, vrátane väčších kumulatívnych dávok kortikosteroidov, vinkristínu, L-asparaginázy a na CNS-zameranú terapiu, ktorá sa musí prísne dodržiavať, s redukovanou úlohou TKB. Systematický prehľad a meta-analýza 11 štúdií s 2489 AYA pacientami ukázala, že sú lepšie pediatrickými protokolmi inšpirované režimy ako konvenčná chemoterapia dospelých (Ram et al. 2012). Žiadna zo štúdií nebola randomizovaným porovnaním. V súčasných štúdiách pre AYA (Ribera et al. 2014a; Burke et al. 2014; McNeer et al. 2012), 5 ročné prežívanie je 67%–78%, v porovnaní s 34%–41% pri predchádzajúcich protokoloch.

**Dospelí s ALL.** Výsledky liečby dospelých s ALL sa taktiež zlepšili. V 14 štúdiách, priemerný DFS bolo 34% (25% 5 rokov, 48% 3 roky) a OS 38% (27% 9 rokov, 54% 5 rokov). V súčasnosti samotná chemoterapia u ALL pacientov so SR dosahuje 50%–70% OS. Výsledky VR pacientov sa taktiež zlepšili, z 20%–30% na ~50% keď dostanú alogénnu TKB v KR1. Prospektívne štúdie u dospelých, ktoré aplikovali rovnaké lieky a intenzitu dávky („pediatrickými inšpirované“ alebo „od pediatrických-odvodené“), dosiahli rovnaké výsledky ako AYA protokoly, s prežívaním v 60%–70% alebo vyšším (Rytting et al. 2014; Gökbüget et al. 2013a; Huguet et al. 2009; DeAngelo et al. 2015).

**ALL protokoly pre starších pacientov.** Výskyt ALL sa zvyšuje vo veku nad 50 rokov (Guru Murthy et al. 2015). Rôzne prístupy sa použili pri tejto kohorte chorých (Gökbüget 2013). Starší pacienti (55–91 rokov) s paliatívnou liečbou dosiahli KR v 43% (34%–53%), a včasná mortalita bola 24% (18%–42%) a OS iba 7 mesiacov (3–10 mesiacov). Na druhej strane, pacienti s intenzívnou chemoterapiou určenou pre dospelých s ALL dosiahli KR v 56% (40%–81%), ale stále včasná mortalita bola 23% (6%–42%), a OS 14 mesiacov (3–29 mesiacov). V ostatných dekádach vzniklo niekoľko špecifických protokolov pre starších chorých s ALL. Ich základom je menej intenzívna liečba, ktorá sa zakladá na kortikosteroidoch, vinkristíne a asparagináze, a vyhýba sa antracyklínom a alkylačným látkam, s cieľom znížiť včasnú mortalitu na liečbu. V 9 prospektívnych štúdiách pre starších pacientov s ALL (55–81 rokov), s týmito menej intenzívnymi protokolmi, výskyt KR bol 71% (43%–90%), včasná mortalita sa zížila na 15% (0%–36%) a OS sa predĺžil na 33 mesiacov (16–71 mesiacov). Teda, všetci chorí, bez ohľadu na vek, by sa mali podrobiť terapii.

**Cielené terapie** Je potrebné stále zlepšiť výsledky u dospelých a starších s ALL, ktoré dosahuje samotná chemoterapia/ TKB. V súčasnosti sú dva nové hlavné prístupy, obzvlášť pre pacientov s ALL z B-línie; terapie s protilátkami, alebo pre Ph+ ALL cielená liečba inhibítormi tyrozínovej kinázy (TKI).

**Protilátky.** Anti-CD20 monoklonová protilátka (MoAb) rituximab podstatne zlepšila výsledky pri Burkittovej leukémii/lymfóme (Ribrag et al. 2012). Opakované krátke cykly intenzívnej

chemoterapie, kombinované s rituximabom zvýšili OS zo 62% na 83% (Hoelzer et al. 2014). MoAb anti-CD20 sa použila pri CD20-pozitívnej de novo B-líniovej ALL, s povzbudivými výsledkami (Thomas et al. 2010), a randomizované štúdie prebiehajú. MoAb voči CD22, napojené na cytotoxické látky kalicheamicín (inotuzumab ozogamicín), rastlinné alebo bakteriálne toxíny (epratuzumab), sa skúmajú pri refraktérnej/relapsovanej detskej a dospeljej ALL (Kantarjian et al. 2012). Terč CD19 je veľmi zaujímavý, pretože ho exprimujú všetky bunky B-línie, najpravdepodobnejšie vrátane včasnej lymfoidnej prekursorovej bunky. Bišpecifická protilátka blinatumomab kombinuje jednotlivé reťazce protilátok anti CD19 a CD3, a tak T bunky lyzujú B bunky nesúce CD19. Je účinná u pacientov pozitívnou MRD (Topp et al. 2011) alebo pri refraktérnej/relapsovanej ALL (Topp et al. 2015). CD19 antigén je terčom nového sľubného prístupu, ktorý predstavuje použitie modifikovaných T buniek (CAR T cells) (Brentjens et al. 2013; Grupp et al. 2013). Pri T-ALL nie sú dostupné špecifické protilátky ako pri B-líniovej ALL. Skúma sa niekoľko nových liekov ako nelarabin, ktorý je aktívny pri pokročilej chorobe (Gökbuget et al. 2011; DeAngelo et al. 2007) (v súčasnosti skúmaný v prvolíniovej terapii), a inhibítory  $\gamma$ -sekretázy blokujúce Notch1 signalizáciu.

***Inhibítory tyrozínovej kinázy pri Ph+ ALL.*** Pri porovnaní s érou pre imatinibom (Dombret et al. 2002; Fielding et al. 2009) výskyt KR sa zlepšil z 60%–70% na 80%–90%, alebo dokonca vyššie, a krátkodobý výsledok bol oveľa lepší v relatívne malých nerandomizovaných štúdiách, ktoré predvážne jednoducho pridali imatinib k ich predchádzajúcej štandardnej chemoterapii Ph+ ALL (Thomas et al. 2004; de Labarthe et al. 2007). Tieto výrazné zlepšenia potom potvrdilo dlhodobé sledovanie (Ribera et al. 2010; Fielding et al. 2014; Bassan et al. 2010; Pfeifer et al. 2010), s prežívaním dosahujúcim ~50%, v porovnaní s  $\leq 20\%$  v preimatinibovej ére, čím sa stala štandardnou liečbou Ph+ ALL kombinácia TKI a chemoterapia. Včasný entuziazmus bol taký, že sa dokonca diskutovalo miesto alogénnej TKB v KR1 (ktorá sa považovala za jedinu kuratívnu možnosť pre Ph+ ALL pacientov). Ovšem, recentná prospektívna štúdia GRAALL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) ukazuje, že alogénna TKB je stále spojená s lepším DFS u mladších Ph+ ALL pacientov (Chalandon et al. 2015). Títo mlaší pacienti môžu dostať štandardný myeloablatívny prípravný režim (myeloablative conditioning = MAC). Úlohu redukovaného režimu (reduced-intensity conditioning = RIC) u starších chorých ostáva prospektívne vyhodnotiť. Po TKB, recentná randomizovaná štúdia GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) naznačuje, že profylaktická udržiavacia liečba imatinibom môže byť najlepšou voľbou na prevenciu relapsu po TKB s MAC (Pfeifer et al. 2013). Pri RIC-TKB toto ostáva odsledovať.

TKI, chemoterapia a alogénna TKB v KR1 sa stále skúmajú, ako aj optimálna kombinácia TKI a chemoterapie pre týchto chorých. Dosiahnutie dobrej včasnej odpovede MRD (hodnotenej hladinou BCR-ABL1 transkriptov) môže veľmi pomôcť pri definovaní týchto pacientov s dobrým-rizikom (Ravandi et al. 2013). U starších s Ph+ ALL, ktorí nie sú zvyčajne kandidáti na alogénnu TKB, zlá MRD odpoveď a prítomnosť prídavných chromozómových abnormalít pri diagnóze sú spojené s najhorším výsledkom (Rousselot et al. 2012). Prítomnosť delécie génu IKZF1, častá pri Ph+ ALL, má nepriaznivú prognózu, tak ako sa pozoruje pri Ph- ALL (Martinelli et al. 2009; van der Veer et al. 2014).

Nakoniec sa hľadá najlepšia prvolíniová kombinácia TKI a chemoterapie. Zvyčajne sa TKI terapia začína v prvolíniovej terapii spolu s prvým cyklom chemoterapie. Kontinuálna expozícia TKI sa favorizuje, dokonca i keď je potrebné ju na niekoľko týždňov vysadiť na obmedzenie myelosupresie (Wassmann et al. 2006). Doteraz, nie je porovnávajúca štúdia druho-generačných TKI (nilotinib, dasatinib) versus imatinib v rámci prvolíniovej liečby. Použitie nilotinibu a dasatinibu môže viesť k rýchlejšiemu dosiahnutiu dobrej MRD odpovede, čo môže byť zaujímavé pred TKB. Na druhej strane, potentejšie TKI môžu indukovať vyšší výskyt rezistentných mutácií, ako sa pozorovalo s T315I mutáciou pri relapse u starších, ktorí dostávali v prvej línii dasatinib

(Rousselot et al. 2012). Kombinácia TKIs s redukovanou dávkou chemoterapie by sa mala preferovať, v porovnaní so štandardnými kombináciami chemoterapie/TKI (Ribera et al. 2012). Toto demonštrovala štúdia GRAAPH-2005, s nižšou včasnou mortalitou a vyšším výskytom KR u pacientov liečených imatinibom, kombinovaným s menej intenzívnou chemoterapiou v porovnaní s liečbou Hyper-CVAD/imatinib (Chalandon et al. 2015). GIMEMA (the Italian Group for Haematological Diseases in Adults) referovala taktiež veľmi dobrý výskyt odpovede a krátkodobé výsledky u starších pacientov liečených skoro výhradne dasatinibom v prvej línii (Foà et al. 2011). Akonáhle sa dosiahla KR, autológna TKB môže byť dobrou možnosťou, prinajmenej u pacientov, ktorí dosiahli dobrú MRD odpoveď, alebo u tých, ktorí nie sú vhodní na alogénnu TKB (Chalandon et al. 2015; Giebel et al. 2014; Wetzler et al. 2014). U pacientov s perzistentnou MRD alebo progresívnou chorobou, odporúča sa iný TKI a skrining TKI rezistentných mutácií, a potom výber TKI podľa profilu rezistencie. Treťo-generačný TKI ponatinib je v súčasnosti jedinou možnosťou u pacientov s progresiou pri mutácii T315I.

***Inhibítory tyrozínovej kinázy pri Ph-like ALL.*** TKI by sa mohli použiť cielene u niektorých pacientov s Ph- ALL. Ph-like jednotka má signatúru expresie génov podobnú Ph+ ALL, ale bez Ph chromozómu alebo prestavby BCR-ABL1. Udalosti aktivujúce kinázu, vrátane samotnej ABL1, PDGFR-beta, JAK2 alebo iných kináz sa často zisťujú pri podtype ALL so zlou prognózou (Roberts et al. 2014), a niektoré pozoruhodné prípady úspešnej liečby TKI boli publikované u týchto chorých (Ljungman et al. 2010; Dombret et al. 2014). Imatinib, dasatinib alebo dokonca ruxolitinib sa môžu skúšať u týchto chorých, ktorí majú často primárne refraktérnu ALL alebo veľmi včasný relaps.

### ***Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKB)***

Napriek existencii štúdií a meta-analýz porovnávajúcich chemoterapiu a TKB (Nishiwaki et al. 2013), otázka indikácie TKB u dospelých s ALL v KR1 nie je uspokojivo definovaná a vyžaduje neustálu aktualizáciu. Toto spôsobujú zlepšujúce sa výsledky konvenčných a cielенých chemoterapeutických režimov na jednej strane, a znižujúca sa mortalita a širšia dostupnosť TKB na druhej strane. Uskutočnilo sa niekoľko pokusov poskytnúť odporúčenie na základe dôkazov pre indikáciu TKB (Oliansky et al. 2012; Marks et al. 2014; Atsuta et al. 2009; Goldstone et al. 2008). V týchto odporúčeníach, OS pre TKB bolo lepšie ako chemoterapia u VR pacientov, ale otvorená ostáva úloha TKB u ŠR pacientov. Na druhej strane, panuje všeobecná zhoda, že TKB je jasne najlepšia terapeutická možnosť pre pacientov v druhej KR alebo neskoršej KR. Niekoľko dôležitých informácií vyplynulo z výsledkov recentných štúdií:

- 1) *poskytnutie TKB AYA so SR*, ktorí sú liečení „pediatrickými“ protokolmi, ktoré poskytujú dlhodobé OS ~70% (Yanada et al. 2005). Z pohľadu týchto výsledkov, väčšina skupín nerobí TKB u týchto chorých, aby sa vyhla akútnej mortalite a dlhodobým vedľajším účinkom.
- 2) *Použitie MRD (najdôležitejší prognostický faktor pri ALL) pri rozhodovaní o chemoterapii alebo TKB po konsolidácii.* Údaje z recentných štúdií ukázali, že TKB poskytuje lepšie výsledky ako chemoterapia u pacientov s vysokou hladinou MRD po konsolidácii, bez ohľadu na konvenčné rizikové faktory pri prezentácii (Gökbuget et al. 2012). Otázna ostáva TKB u pacientov s konvenčnými VR črtami, ale nízkou alebo negatívnou MRD po konsolidácii, u ktorých sa očakáva s chemoterapiou OS >50% (Gökbuget et al. 2012; Ribera et al. 2014; Bassan et al. 2014; Dhédin et al. 2015). Potrebné sú štúdie fázy III zamerané na túto otázku, pretože recentná meta-analýza (Nishiwaki et al. 2013) neinkorporovala analýzu MRD do rozhodovania.
- 3) *indikácia rôznych typov TKB.* Ohľadom alogénnej TKB je možné považovať za ekvivalentnú súrodeneckú a dobre zhodnú nepříbuzeneckú TKB z pohľadu výsledkov, preto

u pacientov bez súrodeneckého darcu sa môže ponúknuť nepríbuzenecká TKB. Pupočnicková krv môže byť alternatívou, keď je potrebná urgentná TKB, alebo keď je neúspešné pátranie po vhodnom nepríbuzeneckom darcovi (Mohty et al. 2010; Marks et al. 2013; Soverini et al. 2009). Haploidentická TKB môže byť voľbou pre pacientov bez súrodca alebo nepríbuzného darcu, ale porovnávajúce štúdie chýbajú. Autológna TKB sa považuje za horšiu ako chemoterapia alebo alogénna TKB (Fielding et al. 2007), ale môže sa zvažovať u MRD-negatívnych pacientov (Weston et al. 2013) nevhodných na alogénnu TKB, ako sa ukázalo u pacientov s Ph+ALL (Ravandi et al. 2013).

- 4) *Intenzita prípravného režimu.* Nie je žiadny štandardný myeloablatívny režim (MAC), ale ukazuje sa, že režimy založené na celotelovom ožiarení majú lepšiu anti-leukemickú aktivitu ako režimy založené na busulfane (Oriol et al. 2010). Redukované režimy (RIC) sa považujú za možnosť pre starších VR pacientov, alebo pacientov s kontraindikáciou pre MAC-TKB (Marks et al. 2014; Gökbüget et al. 2012), ale nie je žiadna prospektívna štúdia, ktorá by porovnala tieto dva typy režimov u mladších fit pacientov.
- 5) *potreba TKB pri špecifických geneticky definovaných skupinách ALL,* ako sú BCR-ABL1-pozitívne alebo or MLL-pozitívne prípady. Alogénna TKB sa v súčasnosti robí pri ALL s prestavbou MLL, v najväčšej štúdií dosahuje lepšie výsledky ako chemoterapia (Tavernier et al. 2007).

### ***Liečba relapsovanej alebo refraktérnej ALL***

***Relapsovaná ALL u dospelých je stále veľkou výzvou.*** Neexistuje všeobecne prijatý liečebný protokol a nie je dostatok dôkazov z randomizovaných kontrolovaných štúdií. Avšak, panuje zhoda v prístupe a manažmente týchto chorých.

### ***Diagnostické spracovanie***

Pri relapse leukémie sa musí vylúčiť vznik AML v súvislosti s terapiou. Dôležité je vyšetrenie CD19, CD20 a CD22 expresie na blastoch, pretože môže mať dopad na výber terapie. Vyšetrenie cytogenetiky sa musí zamerať aj na fúzne proteíny, ktoré môžu ukazovať BCR-ABL like fenotyp (Roberts et al. 2014; Dombret et al. 2014). Ak je alogénna TKB terapeutickou možnosťou, a ak sa vyšetrenie HLA neurobilo pri diagnóze, musí sa urýchlene urobiť HLA vyšetrenie pacienta a súrodencov, a prípadne začať pátranie po nepríbuznom darcovi. V prípade Ph+ ALL sa vyšetrujú mutácie domény BCR-ABL1 tyrozínovej kinázy (Kantarjian et al. 2013). Celkové zhodnotenie klinickej situácie by malo brať zreteľ na špecifické faktory choroby (BCP-ALL alebo T-ALL, BCRABL1 status), pacientove charakteristiky (vek, performance status, funkciu orgánov a prítomnosť extramedulárnej choroby, obzvlášť CNS), predchádzajúcu terapiu (s osobitným ohľadom na predchádzajúcu alotransplantáciu, dávku antracyklínov) a špecifické toxicity predchádzajúcej liečby, ktoré by mohli ovplyvniť výber terapie (napr. neuropatia pri vinkristíne, a infekčné komplikácie ako mykotické infekcie).

### ***Princípy terapie***

Liečba s kuratívnym cieľom zahŕňa dosiahnutie KR s následnou alogénnou TKB. V 4 veľkých štúdiách výskyt druhej KR bol 44%–45%, median OS 4.5–8.4 mesiacov (24% 3 roky v jednej štúdií). Pri dlhom trvaní KR1 (>2 roky) sa môže použiť re-indukcia pôvodným štandardným indukčným režimom (Gökbüget et al. 2011; Specchia et al. 2005; Hijiyi et al. 2011; O'Brien et al. 2013). Krátke trvanie KR1 alebo primárne refraktérna choroba je veľmi vysoko-riziková situácia, a okamžite sa musí skúmať dostupnosť štúdií s novými látkami, ktoré nemusia mať skříženú rezistenciu s chemoterapiou. Pre BCP-ALL sú také lieky širšie dostupné. Blinatumomab (Topp et al. 2015) a inotuzumab (Kantarjian et al. 2013) dosiahli sľubné výsledky v štúdiách fázy II a porovnávajú sa v randomizovaných, kontrolovaných štúdiách so štandardnou chemoterapiou. Klinická štúdia s imunoterapiou pomocou CD19 CAR T-bunkovej terapie je taktiež možnosťou

(Grupp et al. 2013).

**Chemoterapia relapsu ALL.** Najčastejšie používanými režimami v Európe sú fludarabín- a antracyklín-obsahujúce režimy, napríklad FLAG-Ida (fludarabín, VD ara-C, granulocytové kolónie stimulujúci faktor a idarubicín). Napriek častému použitiu a zahrnutiu ako „štandard starostlivosti“ v súčasných randomizovaných kontrolovaných štúdiách liečby relapsu ALL, je pozoruhodne málo publikovaného o FLAG-Ida pri relapse ALL (Specchia et al. 2005). Na kľofarabíne založené režimy zahrňujúce cytarabín, cyklofosfamid alebo etopozid sa taktiež často používajú na základe údajov prevážne z detskej ALL (Hijiya et al. 2011). Lipozomálny vinkristín je registrovaný na liečbu relapsu ALL (O'Brien et al. 2013). Tieto štandardné chemoterapie sa aplikujú pri BCP-ALL, ako aj T-ALL. Ďalej, nelarabín je registrovaný pre túto indikáciu, dosahuje odpovede v okolo 50% (Gökbuget et al. 2011). Myelotoxicita je mierna až stredná, ale neurotoxicita môže byť ťažká a ireverzibilná. Súčasné podanie látok, ktoré sa používajú na liečbu CNS choroby môže zvyšovať riziko.

**Ph+ ALL.** Pacienti s relapsom Ph+ ALL by mali dostať TKI novej generácie, podľa výsledkov vyšetrenia mutácií BCR-ABL1 transkriptov. Pacienti, ktorí stratili odpoveď na imatinib, môžu odpovedať na nilotinib alebo dasatinib, a je dokonca možnosť ponatinibu pre pacientov s T315I mutáciou. TKI sú lepšou možnosťou ako opakovaná liečba myelosupresívnou chemoterapiou, pretože zachovávajú performance status a lepšie ich tolerujú starší chorí. Nie sú údaje o dlhodobom prežívaní navodenom TKI pri relapse, a väčšina chorých sa musí podrobiť alogénnej TKB. Referujú sa druhé alotransplanty, a sú prípady dobrých výsledkov, hoci s neistým dlhodobým prínosom. Dokonca aj za paliatívnych okolností pri BCR-ABL1 sa má urobiť vyšetrenie mutácií, a použiť na riadenie liečby s TKI, na monitorovanie liečebnej odpovede a hroziaceho relapsu.

### 13. Prognóza

Komplexný diagnostický postup umožňuje identifikovanie podtypov s vysokým rizikom (VR), pričom ďalšie faktory zo strany choroby a pacienta upresňujú klinické riziko (Hoelzer et al. 1988; Rowe 2010). Individuálnu prognózu významne zdokonaľuje dynamika odpovede ALL. Pacienti bez rizikových faktorov sa definujú ako so štandardným rizikom (SR). Vyšší vek, znížená tolerancia liečby a vyšší počet leukocytov pri prezentácii (odráža väčšiu nádorovú nálož) sú nezávislé rizikové faktory predpovedajúce znížený výskyt kompletnej remisie (KR) a kratšie trvanie KR. Kinetika odpovede na úvodné liečebné kroky je taktiež prognostickou informáciou, ktorá sa získava rôznymi postupmi a v rôznych fázach terapie, od pred-fázy (odpoveď na prednizon) po deň 8–15 indukcie (redukcia blastov v dreni), koniec indukcie (doba do KR, MRD) a post-indukčnej fázy (MRD).

#### **Minimiálna reziduálna choroba (MRD)**

Kvantifikácia MRD je významný a dobre zavedený rizikový faktor, ktorý by sa mal získať kedykoľvek je to možné u všetkých pacientov, aj mimo klinických štúdií. Metódy MRD vyšetrenia a štandardizácia kvantifikácie MRD sú podrobne opísané (Brüggemann et al. 2010; Campana 2010; Garand et al. 2013). Molekulová odpoveď sa dá vyšetriť iba u pacientov v kompletnej cytogenetickej remisii analýzou MRD pomocou jedného alebo viacerých markerov a vzoriek získaných v príslušných momentoch. Ak sa MRD vyšetruje prietokovou cytometriou, dobrú MRD odpoveď definuje  $< 10^{-3}$ , hoci úrovne MRD  $< 10^{-4}$  môže dosiahnuť 8–12 farebná prietoková cytometria.

Dosiahnutie molekulovej remisie (molKR) je najvýznamnejší nezávislý prognostický faktor pre prežívanie bez choroby (DFS) a celkové prežívanie (OS). Pacienti s molKR po indukciu majú významne lepšie výsledky, s DFS 54%–74%, v porovnaní s 17%–40% u MRD-pozitívnych

chorých (Holowiecki et al. 2008; Patel et al. 2010; Beldjord et al. 2014; Brüggemann et al. 2006; Gökbuget et al. 2012; Bassan et al. 2009; Ribera et al. 2014). Pacienti s molekulovým zlyhaním (molecular failure = molFail) po indukcii, ak sa podrobujú alogénnej TKB, tak ich výsledky sú podstatne lepšie ako po liečbe samotnou chemoterapiou (Gökbuget et al. 2012a; Bassan et al. 2014; Dhédin et al. 2015).

Otázkou je, či vyšetrenie MRD prekonáva všetky rizikové faktory pred terapiou, alebo sa má MRD kombinovať s faktormi pred terapiou (Beldjord et al. 2014; Hoelzer et al. 2012; Bassan et al. 2011). Praktický prístup spája konvenčné prognostické faktory a MRD pri rozhodovaní. Pri diagnóze sa pacienti stratifikujú do skupín so ŠR a VR, pretože VR pacienti sú potenciálni kandidáti na TKB v prvej kompletnej remisii (KR1), a je opodstatnené včasné pátranie po darcovi. Avšak, nie je jasné, ako postupovať u VR pacientoch s molCR/molekulovou remisiou, hoci niektoré štúdie ukazujú, že neprofitujú z TKB. Taktiež, MRD nie je dostupná u všetkých pacientoch a určenie rizika u nich sa opiera o konvenčné rizikové faktory. Celkove, rýchly a úplný diagnostický prístup je dôležitý pre presné určenie rizika a voľbu primeranej terapie.

#### **14. Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)**

Diagnostika a manažment ALL sa stále vyvíja, patrí medzi najnáročnejšie diagnózy čo po odbornej, ekonomickej ale aj po nemedicínskej stránke. Postihnutí, pokiaľ prežijú, majú často doživotné následky, vrátane poruchy fertility, zvýšenej morbidoty i mortality zo všetkých príčin (kardiopulmonálne, metabolické, sekundárne malignity,...). Ich zaradenie späť do pracovného procesu je skôr výnimkou ako pravidlom, a vo veľkom rozsahu závisí od veľkej škály faktorov. Sledovanie asymptomatických chorých musí zahŕňať krvný obraz, krvný náter a rutinnú biochémiu počas udržiavacej liečby; zvyčajne každé 2 týždne počas prvých 2 rokov na prispôsobenie liečby. Potom, sledovanie raz za 3 mesiace v rokoch 1, 2 a 3, pretože väčšina relapsov sa vyskytuje do prvých 30 mesiacov od začatia terapie; potom kontroly raz za pol roka 4. a 5. rok. Pre vyhodnotenie MRD, ktoré je teraz najdôležitejším prognostickým parametrom, sú potrebné aspirácie kostnej drene každé 3 mesiace. Pri Ph+ ALL je potrebné sledovať MRD (BCR-ABL) a keď je to možné, tak aj výskyt mutácií, čo umožní prepnúť na iný inhibítor TKI. U dospelých, nežiadúce dlhodobé účiny sú zriedkavejšie ako u detí s ALL, a väčšina dospelých je v dobrom klinickom stave. Relevantné neskoré toxicity sú: endokrinologické choroby (tyroidné, gonadálne), osteonekrózy/osteoporóza, kožné a slizničné choroby, katarakty, kardiovaskulárne choroby, infekcie, reakcia štetu proti príjemcovi/sicca syndróm, slabosť a kognitívne poruchy. Môžu sa vyskytnúť aj druhé malignity, ale sú zriedkavé (<3%) po chemoterapii a po TKB. Dlhodobé sledovanie vrátane určenia kvality života vyliečených ALL pacientov je kľúčovou súčasťou štúdií, ktoré sú zamerané na optimalizáciu liečby.

#### **15. Zabezpečenie a organizácia starostlivosti**

AK JE TO MOŽNÉ PACIENTI SA MAJÚ PODROBIŤ VYŠETRENIU A TERAPII V ŠPECIALIZOVANÝCH CENTRÁCH (NOÚ BA, Univerzitné a vybrané Fakultné nemocnice: BB, PO, TN, NZ, NR,TT). Kľúčové je personálne, prístrojové, priestorové vybavenie a rozhodujúce je urobiť zmenu a zaviesť primerané financovanie zo strany ZP.

#### **16. Ďalšie odporúčania: žiadne**

#### **17. Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán: žiadne**

#### **18. Alternatívne odporúčania: zahraničné publikácie ako NCCN odporúčenia, ktoré sa aktualizujú minimálne raz ročne!**

#### **19. Špeciálny doplnok štandardu: protokol hyper-CVAD v1.2017 (3 strany); protokol GMALL Verzia 3 NOU 07/2008 (34 strán)**

#### **20. Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu: minimálne raz ročne**

#### **21. Literatúra**

1. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–871.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2405.
3. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* 2009; 113: 1631–1638.
4. Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153–4162.
5. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3644–3652.
6. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532–543.
7. Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2014; 4: e225.
8. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123: 3739–3749.
9. Béné MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9: 1783–1786.
10. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011; 25: 567–574.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553–561.
12. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013; 5: 177ra38.
13. Brüggemann M, Raff T, Flohr T et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116–1123.
14. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials. In: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24: 521–535.
15. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood* 2012; 120: 4470–4481.
16. Burke PW, Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol* 2014; 132: 264–273.
17. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 7–12.
18. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10: 147–156.
19. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007; 109: 5136–5142.
20. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015; 29: 526–534.
21. Dhédin N, Huynh A, Maury S et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125:2486–2496.
22. Dombret H, Gabert J, Boiron JM et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002; 100: 2357–2366.
23. Dombret H, Cluzeau T, Huguet F, Boissel N. Pediatric-like therapy for adults with ALL. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9: 158–164.
24. van Dongen JM, Lhermitte L, Böttcher S et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012; 26: 1908–1975.
25. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.
26. Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944–950.
27. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic

- transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009; 113: 4489–4496.
28. Fielding AK, Rowe JM, Buck G et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123: 843–850.
  29. Foà R, Guarini A, Vitale A. Approach to the patient with a suspect of ALL. In Goekbuget N, Bassan R, Dombret H et al. (eds), Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. Bremen-London-Boston: UNI-MED Verlag AG, 2011a; 24–31.
  30. Foà R, Vitale A, Vignetti M et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 118: 6521–6528.
  31. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 118: 6043–6049.
  32. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123–131.
  33. Garand R, Beldjord K, Cavé H et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. *Leukemia* 2013; 27: 370–376.
  34. Giebel S, Labopin M, Gorin NC et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Eur J Cancer* 2014; 50: 411–417.
  35. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99: 1536–1543.
  36. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827–1833.
  37. Gökbuget N, Bassan R, Dombret H et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL), 1st edition. Bremen: UNI-MED Science Verlag, 2011a.
  38. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118: 3504–3511.
  39. Gökbuget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012a; 120: 1868–1876.
  40. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 2032–2041.
  41. Gökbuget N, Beck J, Brandt K et al. Significant improvement of outcome in adolescents and young adults (AYAs) aged 15–35 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2013a; 122: abstr 839.
  42. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood* 2013; 122: 1366–1375.
  43. Grupp SA, Kalos M, Barrett D et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 1509–1518.
  44. Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Trends in survival outcomes of B lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2296–2300.
  45. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Phnegative adult acute lymphoblastic leukaemia: the Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008; 142: 227–237.
  46. Hoelzer D, Gökbuget N. Change in prognostic factors. *Leukemia* 2012; 1(Suppl. 1):S1–S2.
  47. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124: 3870–3879.
  48. Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 911–918.
  49. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125: 3711–3719.

50. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6: e2014073.
51. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943–1955.
52. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon: IARC, 2008; 158–166.
53. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calceamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 403–411.
54. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013; 119: 2728–2736.
55. Labar B, Suci S, Willemze R et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica* 2010; 95: 1489–1495.
56. de Labarthe A, Rousselot P, Huguot-Rigal F et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408–1413.
57. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108: 465–472.
58. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 219–234.
59. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA0496 protocol. *Blood* 2005; 105: 3434–3441.
60. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114: 5136–5145.
61. Marks DI, Moorman AV, Chilton L et al. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica* 2013; 98: 945–952.
62. Marks DI, Woo KA, Zhong X et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. *Haematologica* 2014; 99: 322–328.
63. Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5202–5207.
64. Matutes E, Pickl WF, van't Veer M et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011; 117: 3163–3171.
65. McNeer JL, Raetz EA. Acute lymphoblastic leukemia in young adults: which treatment? *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 487–494.
66. Mohty M, Labopin M, Volin L et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010; 116: 4439–4443.
67. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007; 109: 3189–3197.
68. Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K et al. Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24: 1594–1602.
69. O'Brien S, Schiller G, Lister J et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosomenegative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 676–683.
70. Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. *ASBMT Position Statement. Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 979–981.
71. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive riskadapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010; 95: 589–596.

72. Patel B, Rai L, Buck G et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol* 2010; 148: 80–89.
73. Pfeifer H, Goekbuget N, Völp C et al. Long-term outcome of 335 adult patients receiving different schedules of imatinib and chemotherapy as front-line treatment for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: abstr 173.
74. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 27: 1254–1262.
75. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008; 111: 2563–2572.
76. Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012; 87: 472–478.
77. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood* 2013; 122: 1214–1221.
78. Ribera JM, Oriol A, González M et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010; 95: 87–95.
79. Ribera JM, García O, Montesinos P et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012; 159: 78–81.
80. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. Treatment of adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014a; 6: e2014052.
81. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1595–1604.
82. Ribrag V, Koscielny S, Bouabdallah K et al. Addition of rituximab improves outcome of HIV negative patients with Burkitt Lymphoma treated with the Lmba protocol: results of the randomized intergroup (GRAALL-Lysa) LMBA02 protocol. (IGR sponsored LMBA02, NCT00180882). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: abstr 685.
83. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1005–1015.
84. Rousselot P, Coudé MM, Huguet F et al. Dasatinib (Sprycel®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: abstr 666.
85. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 150: 389–405.
86. Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2014; 120: 3660–3668.
87. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734.
88. Sant M, Minicozzi P, Mounier M et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 931–942.
89. Soverini S, Gnani A, Colarossi S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009; 114: 2168–2171.
90. Specchia G, Pastore D, Carluccio P et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005; 84: 792–795.
91. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007; 21: 1907–1914.
92. Thomas DA, Faderl S, Cortes J et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396–4407.
93. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3880–3889.
94. Topp MS, Kufer P, Gökbüget N et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2493–2498.

95. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 57–66.
96. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4333–4342.
97. Yanada M, Naoe T, Iida H et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 867–872.
98. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
99. van der Veer A, Zaliova M, Mottadelli F et al. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* 2014; 123: 1691–1698.
100. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2006; 108: 1469–1477.
101. Weston BW, Hayden MA, Roberts KG et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: e413–e416.
102. Wetzler M, Watson D, Stock W et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica* 2014; 99: 111–115.