

PROGRAM LEČENJA AKUTNE LIMFOBLASTNE LEUKEMIJE PROTOKOLOM

LALA 94

Lečenje akutne limfoblastne leukemije je kompleksno i podrazumeva :

1. substituciju krvi i krvnih derivata
2. antibiotsku (trojna) i fungicidnu terapiju
3. hemioterapiju
4. transplantaciju MČH
5. imunoterapiju

Hemioterapija po protokolu *LALA 94* obuhvata sve bolesnike sa:

1. ALL-om stariji od 15 god.
 - prethodno nelečeni
 - svi slučajevi ALL-a (bez obzira na fenotip i citogenetske anomalije)
2. Limfoblastnim limfomom
 - nediferentovani tip Lukes
 - limfoblastični Kiel i Rappaport
 - T-konvolutivni Lukes

KLINIČKE I LABORATORIJSKE ANALIZE KOD POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

- detaljna anamneza
- fizikalni pregled (merenje hepatomegalije i splenomegalija u cm)
- limfne žlezde – zahvaćene regije
- broj zahvaćenih regija
- veličina limfnih žlezda (ili od 1 cm)
- pregled testisa
- kompletna krvna slika sa Le formulom
- aspiraciona punkcija kostne srži
- razmaz periferne krvi i kostne srži bojen po Giemsi

Giemi

- mijeloperoksidaza u blastima (mora biti negativna)

- PAS i kisela fosfataza
- ćelijski markeri radi određivanja B i T linije.

Prva faza obavezna za sve bolesnike. U drugoj fazi zavisno od nalaza izabrati odgovarajuće testove. Najmanje 20% blasta mora biti pozitivno da bi se

populacija blasta smatrala pozitivnom na određeni marker.

- citogenetika – određivanje broja hromozoma:
 - "high" hiperdiploidija (51 - 65 hromozoma)
 - tetraploidija (82-94 hromozoma)
 - hipodiploidija (manje od 46 hromozoma)
 - pseudodiploidija (46 i strukturne abnormalnosti)
- Strukturne abnormalnosti: Ph, t(4,11), t(1,19) i promene 11q23.
- rutinski laboratorijski testovi
- pregled očnog dna
- RTG srca i pluća
- ultrazvuk abdomena
- EKG
- cerebrospinalni likvor
- za limfome Ct abdomena ili scintigrafija

UVODNA TERAPIJA

Za sve bolesnike ista

1. Daunorubicin 30mg/m i.v. 1-3 i 15-16
2. Ciklofosamid 750mg/m i. v. 1. i 8. dan
3. Vinkristin 2mg i. v. 1.8.15.22. dan.
4. Prednizon 60mg/m i.v./po 1-7 i 15-21
5. Metotreksat 15mg i.t. 1-3,8.15.22.31.

Faza I	T linija	CD 7 CD2
	B linija	CD19 CD10
	mijeloidni	CD33
Faza II	ako je T	CD1, CD3, CD4 CD5, CD8, CD25
	ako je B	CD9, Cd20, CD22, Cd24

Od 28 - 32 - 45 dana vrši se procena (punkcija kostne srži, KS, rutinski laboratorijski testovi). Odmah se vrši randomizacija na: ALL visokog rizika i ALL standardnog rizika (koristiti kriterijume iz protokola).

KONSOLIDACIJA ALL-A VISOKOG RIZIKA

35. dan 1. ARA-C 2x1.000 mg/m i.v. 1-4
2. MITOKSANTRON 10mg/m i.v. 3-5 (varijanta DNR 45mg/m)
3. G-CSF 5mg/kg/d s.c. Od 6.dana
65. dan 1. METOTREKSAT 1500 mg/m i.v.
2. LEUKOVORIN 50 mg i.v. 8h, 24h, 48h i 72h od MTX
66. dan 1. L-ASPARAGINAZA 10.000 U/m i.v.
80. dan 1. METOTREKSAT 1500 mg/m i.v.
2. LEUKOVORIN 50 mg/m i. v. 8h, 24h, 48h, 72h od MTX
81. dan 1. L-ASPARAGINAZA 10.000 U/m i.v.
95. dan 1. CIKLOFOSFAMID 1.000 mg/m i.v.
2. ARA-C 500 mg/m kont. 24h
120. dan 1. METOTREKSAT 15 mg i.t.
2. 6MP 60 mg/m p.o. od 120 - 143. dana
3. RT CNS-a 18 Gy 120 - 135. dana
150. dan 1. VINKRISTIN
0, 4 mg/ dan kont. 24h 1 - 4 dan
2. DOKSORUBICIN 12 mg/m kont. 24h 1 - 4 dan
3. DEKSAMETAZON 40 mg i.v. 1 - 4 dan
4. METOTREKSAT 15 mg i.t.
210. dan 1. METOTREKSAT 1500 mg/m i.v.
2. LEUKOVORIN 50 mg 8h, 24h, 48h, 72h od MTX
211. dan 1. L-ASPARAGINAZA 10.000 U/m i.v.
252. dan 1. CIKLOFOSFAMID 1.000 mg/m i.v.
2. ARA-C 500mg/m kont 24h
294. dan 1. METOTREKSAT 1500 mg/m i.v.
2. LEUKOVORIN 50mg i.v. 8h, 24h, 48h, 72h od MTX
295. dan L-ASPARAGINAZA 10.000 U/m i.v.
336. dan 1. CIKLOFOSFAMID 1.000 mg/m i.v.
2. ARA-C 500mg/m kont. 24h

378. dan 1. METOTREKSAT 1500 mg/m i.v.
2. LEUKOVORIN 50mg i.v. 8h, 24h, 48h, 72h od MTX

379. dan 1. L-ASPARAGINAZA 10.000 U/m i.v.

Od dana 210. do 378: 6MP svaki dan 60mg/m p.o. i MTX 15mg/m i.m. ili p.o jednom nedeljno počev nedelju dana posle kure HT (MASP/CA) i do nedelju dana pre naredne kure HT.

LEČENJE OD 13 - 30. MESECA (TERAPIJA ODRŽAVANJA)

13. 17. 21. 25. i 29 meseca:

1. CIKLOFOSFAMID 1.000mg/m
2. ARA-C 500mg/m kont. 24h

15. 19. 23. i 27. meseca:

1. METOTREKSAT 1500mg/m i.v.
2. LEUKOVORIN 50mg/m i.v. 8h, 24h, 48h, 72h od MTX

Narednog dana

1. L-ASPARAGINAZA 10.000U/m i.v.

Od 13 - 30. meseca: 6MP svaki dan i MTX 15 mg/m i.m./p.o. počev dve nedelje posle kure HT (MASP/CA) i do dve nedelje pre naredne kure HT.

Ukupno 30 meseci terapije.

KONSOLIDACIJA ALL -A STANDARDNOG RIZIKA

35. dan 1. CIKLOFOSFAMID 1.000 mg/m i.v. 35.50 i 64. dan
2. ARA-C 75mg/m i.v. 38 - 41. dana
45 - 48. dana
52 - 55. dana
3. 6MP 60mg/m p.o. 35 - 63. dana
Od 80. dana pa nadalje do 30 meseci isto kao u ALL visokog rizika.

PRILAGOĐAVANJE DOZE I TOKSIČNOST

Za bolesnike preko 60 godina redukovati dozu DNR, CPM, ARA-C, MTX i L-ASP. do 40% zavisno od kardiovaskularne, hepatične i renalne funkcije.

Le ispod 3.000 i trombociti ispod 50.000 redukovati dozu do 50% u konsolidaciji.

6MP i MTX često uzrokuju abnormalnosti jetrenih funkcija. Ako su transaminaze > 3 x i više redukovati dozu do 50% ili odložiti terapiju ako se pogoršavaju.

MTX: vrednosti ureje i kreatinina moraju biti u referentnim vrednostima. Uvećanje 2 puta smanjuje dozu za 50%.

L-ASPARAGINAZA: leukociti i trombociti moraju biti: Le > 1.000, Tr. > 50.000.

Odložiti dozu ili prekinuti ako je bilirubin > 3 x i kada postoji preosetljivost na lek.

PROFILAKSA I LEČENJE CNS INFILTRACIJE (NEUROLEUKEMIJE)

Profilaksa: 1. METOTREKSAT 15mg i.t. 1 - 3., 8., 15., 22., 31., 120., 150. i 180. dana

Neuroleukemija:

1. METOTREKSAT 15 mg 2x ned. 1 - 6 i.t. 1 x ned. 6 - 12 i.t.
2. ARA-C 40 mg 2x ned. 1 - 6 i.t. 1x ned. 6-12 i.t.
3. LEMOD (depo) 40mg 2x ned. 1 - 6 i.t. 1x ned. 6 - 12 i.t.
4. oko 65. dana zračenje CNS-a 24 Gy

Skracénice

- MC 1. ARA-C 2x 1.000 mg/m 1 - 4
2. MITOKSANTRON 10mg/m 3 - 5
3. G-CSF 5mg/kg/d od 6. dana
- CA 1. CIKLOFOSFAMID 1.000 mg/m i.v. 1.
2. ARA-C 500 mg/m kont. 1.
- VAD 1. VINKRISTIN 0,4 mg/d kont. 1 - 4
2. DOKSORUBICIN 12 mg/m kont. 1-4
3. DEKSAMETAZON 40 mg i.v. 1 - 4
- MASP 1. METOTREKSAT 1500 mg/m i.v. 1.
2. LEUKOVORIN 50mg iv 8h, 24h, 48h, 72h od MTX
3. L-ASP 10.000 U/m i.v. 2. dana
- 6MP 1. PURINETOL 60 mg/m p.o.

KRITERIJUMI ZA RANDOMIZACIJU

ALL VISOKOG RIZIKA

- broj Le preko 30.000 Tr. 30.000
- Tu medijastinuma
- T-ALL i svi oblici bez kompletne remisije
- neuspela imunofenotipizacija ili citogenetika

- Ph, t(4,11), t(1,19), promene 11q23
 - tetraploidija (82-94 hrom.)
 - hipodiploidija (manje od 46 hrom.)
 - pseudodiploidija (46 i strukturne abnormalnosti)
 - neuroleukemija
 - L3 po FAB-u
- Tabela testova za vreme indukcije i konsolidacije

Dani	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 28
Kompletna krvna slika	+, +
Le formula	+ +
Hepatični i renalni testovi	+ +
Kostna srž	+ +
Citogenetika	+ +

Razlozi za prekid lečenja

- nepridržavanje od strane bolesnika
- bez kompletne remisije na dan 65.
- jaka toksičnost lekova
- smrt kao posledica terapije
- relaps u kostnoj srži

Registracija

Vodi se posebna knjiga (sveska) registracije bolesnika sa ALL-om.

Formulari

Sprovođenje protokola za lečenje ALL -a je veoma komplikovano te je neophodno (obavezno) vođenje posebne dokumentacije (zdravstvenog kartona) kako bi se svakog trenutka znalo dokle se stigo sa lečenjem. Odlagati dokumentaciju u kompjuteru.

Statističke napomene

Doslednom primenom protokola očekuje se KR u preko 70%. Na vremenski period od 3,5,7 i 10 godina određivati LFS i na osnovu rezultata ceniti delotvornost protokola kao i kvalitet života bolesnika.

PROTOKOL ZA LEČENJE AKUTNE MIJELOBLASTNE LEUKEMIJE (AML)

PROTOKOL ZA LEČENJE AML STANDARDNI RIZIK (M1, M2)

• INDUKCIONA TERAPIJA

Idarubicin (IDR) 12mg/m² 1., 3., i 5. dan (zamena DNR 45mg/m²)
ARA-C 200mg/m² od 1-7 dana

*Za starije od 60 god. IDR 10/m² (DNR 25/m²)
ARA C 100mg/m² 5d.*

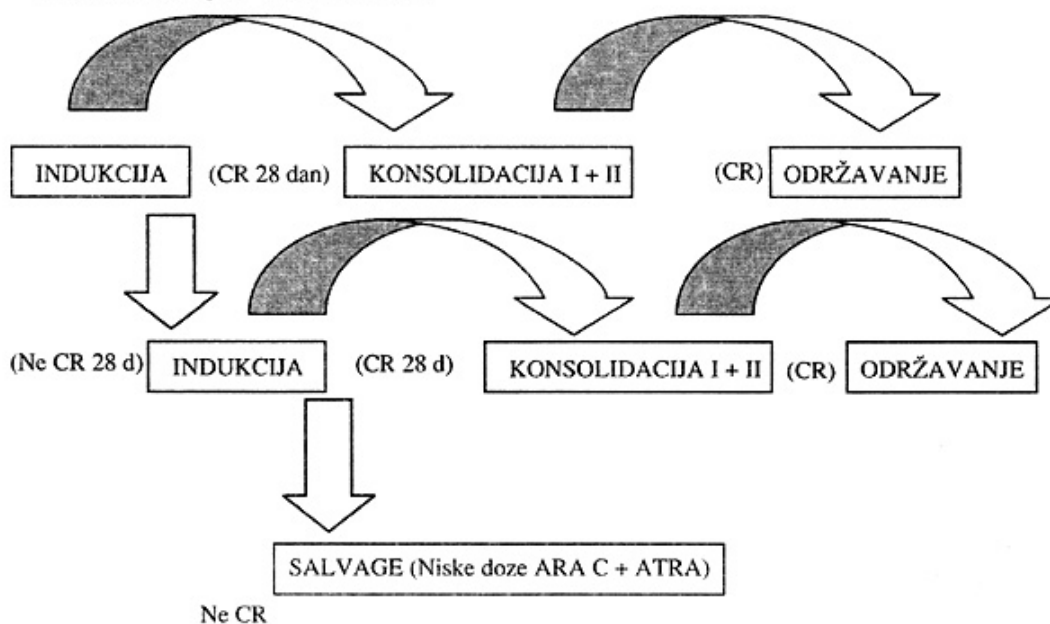
• KONSOLIDACIJA DRUGOG CIKLUSA

I Identičan indukcionom režimu
II IDR 12mg/m² 1. 3. i 5. dana (DNR)
ARA-C 1g/m² 5 dana

Za starije od 60 god. 2 ciklusa konsolidacije identičnih uvodnom ciklusu

• TERAPIJA ODRŽAVANJA (Na mesec dana do navršene 2 godine lečenja)

TG 100mg/m² po 5 dana (Lanvis)
ARA-C 100mg/m² sc ili iv, 5 dana



PROTOKOL ZA LEČENJE APL (AML - M3)

• INDUKCIONA TERAPIJA

Idarubicin (IDR) 12 mg/m² 1, 3, 5, i 7. dan (Zamena DNR 20 mg/m²)
ATRA 45 mg/m² p.o. do CR, max. 90 dana

RANDOMIZACIJA

VARIJANTA A /Za one koji nemaju t(15:17)/

• KONSOLIDACIJA, 2 CIKLUSA

I Idarubicin 12 mg/m² 1, 3, i 5. dan (Zamena DNR 45 mg/m²)
ARA - C 200 mg/m² od 1 do 7 dana

II IDR 12 mg/m² 1, 3, i 5. Dan (DNR 45/m²)
ARA - C 1 g/m², 5 dana

• TERAPIJA ODRŽAVANJA

6 MP 90 mg/m² p.o. svakodnevno (Purinethol)
MTX 15 mg/m² i.m. 1 dan u nedelji (Zamena MTX 20 mg/m² p.o. nedeljno)

PROTOKOL ZA LEČENJE APL (AML - M3)

• INDUKCIONA TERAPIJA

Idarubicin (IDR) 12 mg/m² 2,4,6, i 8 inf./1h.
ATRA 45 mg/m² do max. 90 dana (Mlađi od 20 god. 25 mg/m²)

RANDOMIZACIJA

VARIJANTA B / sa dokazanom t(15:17)/

Nakon oporavka od indukciono terapije, Le > 1.5 Tr > 100.000

KONSOLIDACIJA 1

Idarubicin 5 mg/m² iv. Inf./1h dana 1 - 4, 3 sata nakon ARA-C
ARA-C 1000 mg/m² od 1 - 4 dana u iv inf. Od 6h

KONSOLIDACIJA 2

Mitoksantron 10 mg/m² iv inf. Od 1 - 5 dana
VP 16 100 mg/m² iv inf 1 sat, od 1 - 5 dana, 12 sati od Mitoksantrona

KONSOLIDACIJA 3

Idarubicin 12 mg/m² iv inf. 1h, dana 1.
ARA-C 150 mg/m² na 8h sc. Dana 1 - 5
6 TG 70 mg/m² na 8h od dana 1 - 5.

ODRŽAVANJE (Grana 1)

6 MP 90mg/m² svakodnevno p.o.
MTX 15 mg/m² im 1 nedeljno do 2 god. (Varijanta 20 mg p.o.)

ODRŽAVANJE (Grana 2)

ATRA 45 mg/m² dnevno tokom 15 dana na 3 meseca do 2 godine
Može i kombinovanje 1 + 2, na 3 meseca

PROTOKOL ZA LEČENJE AML
Visoki rizik (M4 do M7)

• INDUKCIONA TERAPIJA

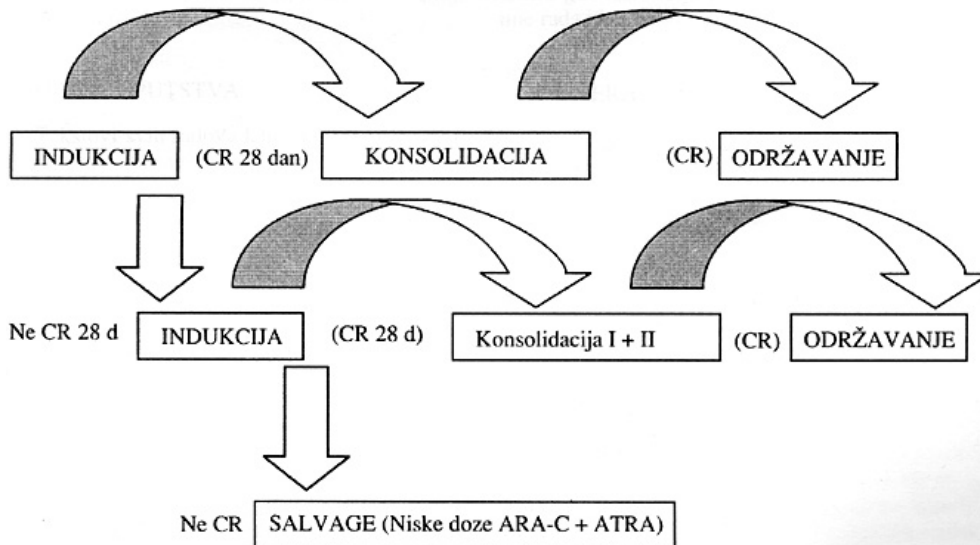
Idarubicin (IDR) 10mg/m² 1., 3., i 5. dana (Zamena DNR 45mg/m²)
ARA-C 100mg/m² od 1 do 10 dana
Etoposide 100mg/m² od 1 do 10 dana

• KONSOLIDACIJA II CIKLUSA

I Identičan indukcionom režimu
II IDR 10mg/m² 1, 3, i 5. dana (DNR 45mg/m²)
ARA-C 100mg/m² 5 dana

• TERAPIJA ODRŽAVANJA (Na mesec dana do navršene 2 godine lečenja)

TG 100mg/m² po 5 dana (Lanvis)
ARA-C 100mg/m² sc ili iv 5 dana



• NAPOMENA:

Za bolesnike preko 60 godina, dozvoljena je korekcija doze kod bubrežne, srčane i hepatične insuficijencije za 30%.