

# ALL2000\_Amendment\_2014

Hoito-ohjelmaa voidaan käyttää yli 15-vuotiaiden T- tai B-ALL-potilaiden hoidossa.

ALL2000\_amendment\_2014 koostuu induktiohoidosta, viidestä konsolidaatiohoidosta ja ylläpito-  
hoidosta. Hoidon kokonaiskesto standardiriskin taudissa on 3 vuotta. Suuren riskin tautia (ks. riskiluokitus) sai-  
rastaville pyritään tekemään allogeeninen kantasolusiirto kolmannen konsolidaation jälkeen. Mikäli siirtoon ei  
päästä etenemään, potilaalle annetaan lisähoitoja potilas/tautikohtaisesti hoito-ohjelmaa modifioiden.

Jos 1. induktiolla päästään sytologiseen remissioon, annetaan induktion jälkeen riskiryhmän mu-  
kaisesti 5 konsolidaatiohoitoa ja ylläpitohoito (standardi riski) *tai* 3 konsolidaatiohoitoa ja allo-  
geeninen kantasolusiirto (korkea riski).

Ensimmäinen induktiohoito:

- CVAD-PegAsp(R)

Toinen induktiohoito (jos ensimmäisellä ei päästä sytologiseen remissioon):

- MEA-(R)

Konsolidaatiohoidot:

- Dnr-Vcr-Dxm-PegAsp-(R)
- HDMtx-Dxm-Vcr-MP-PegAsp-(R)
- Mtx-HDAraC-(R)
  
- Harkinta lisähoidosta ennen allogeenista kantasolusiirtoa, jos MRD selvästi positiivinen (>0,1%)
- Suuren riskin potilaille allogeeninen kantasolujensiirto 1. remissiossa jos mahdollista

Jos korkean riskin potilaalle ei tehdä siirtoa, annetaan lisäksi konsolidaatiohoidot

- Dox-Vcr-Dxm-Cpm-Tio-AraC
- CVAD-PegAsp2-(R)

Jos potilas menee sytologiseen remissioon vasta toisella induktiolla (MEA-(R)), annetaan 3 konso-  
lidaatiohoitoa ja allogeeninen kantasolusiirto tai *vähintään* 5 konsolidaatiohoitoa (viimeisin hoito  
muu kuin CVAD-PegAsp2-(R)) ja ylläpitohoito. Jos siirtoon ei päästä, annetaan konsolidaatiohoidot

- Dox-Vcr-Dxm-Cpm-Tio-AraC
- MEA-(R)
- harkinnan mukaan 1-2 muuta lisähoitoa

Jos tauti on refraktaari kahdelle induktiohoidolle, pyritään tutkimukselliseen tai modifioituun hoi-  
toon ja mahdollisimman pikaiseen allogeeniseen kantasolusiirtoon.

Mahdollisia hoitoja ovat mm.

- Tutkimushoito
- Klofarabiini-sytarabiini-etoposidi
- Nelarabiini (T-ALL)
- Bortetsomibi-yhdistelmähoito
- Lenalidomidi-yhdistelmähoito
- ALL2000\_amendmentin konsolidaatiohoidot

# Induktiohoidot

## Ensimmäinen Induktio (CVAD-PegAsp-(R))

---

- Syklofosfamidi: 300 mg/m<sup>2</sup> x 2 päivinä 1-3, 30 min i.v.-infuusio (yhteensä 6 annosta)
- Vinkristiini: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) päivinä 4 ja 11, nopea i.v.-infuusio (yhteensä 2 annosta)
- Doksorubisiini: 50 mg/m<sup>2</sup> päivänä 4, 30 min i.v.-infuusio
- Deksametasoni: 20 mg/m<sup>2</sup> p.o. päivinä 1 - 4 ja 11 – 14
- Pegyloitu asparaginaasi 1000 U/m<sup>2</sup> päivänä 14, 2h i.v.-infuusio

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 16 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 20, i.v.-infuusio

Jos tauti todetaan BCR-ABL1-positiiviseksi aloitetaan joko dasatinibi 140mg x1 2 viikkoa, minkä jälkeen 100mgx1/vrk, tai imatinibi 600-800mg/vrk.

Jos virtsarakon seutuun on annettu sädehoitoa tai rakon limakalvo muutoin on vaurioitunut, syklofosfamidi-hoidon päivinä voidaan antaa mesnaa 600 mg/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana infuusiona.

Rutiinisti ei anneta granulosityttikasvutekijää.

IT-hoidot (yhteensä 3 annosta) (sic! B-Tromb oltava yli 40x10<sup>9</sup>/L, tarvittaessa trombosyyttsiirto)

- Metotreksaatti: 12,5mg päivänä 8, i.t.
- Sytarabiini: 75mg päivän 15 jälkeen, i.t.
- Metotreksaatti: 12,5mg sytarabiinia seuraavana päivänä, i.t.

Seuraava hoito/ ensimmäinen konsolidaatio tai 2. induktio pyritään aloittamaan päivänä 22.

## Toinen Induktio (MEA-(R))

---

Annetaan vain, jos potilas ei mene morfologiseen remissioon ensimmäisellä induktiolla.

<56-vuotiaat:

- Mitoksantroni : 12 mg/m<sup>2</sup> päivinä 2-5, 30 min i.v.-infuusio
- Etoposidifosfaatti tai etoposidi: 100 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1-4, 15 - 20 min i.v.-infuusio
- Sytarabiini: 1000 mg/m<sup>2</sup> x2 päivinä 1-4, 2h i.v.-infuusio (yhteensä 8 annosta)
- Kortikosteroidisilmätipat: 1gtt x4, päivinä 1 – 4, o.a., ellei vasta-aiheita

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 16 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 20, i.v.-infuusio

≥56-vuotiaat:

- Mitoksantroni : 8 mg/m<sup>2</sup> päivinä 2-5, 30 min i.v.-infuusio
- Etoposidifosfaatti tai etoposidi: 100 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1-4, 15 - 20 min i.v.-infuusio
- Sytarabiini: 500 mg/m<sup>2</sup> x2 päivinä 1-4, 2h i.v.-infuusio (yhteensä 8 annosta)
- Kortikosteroidisilmätipat 1gtt x4 o.a. päivinä 1 – 4, ellei vasta-aiheita

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Hoitavan lääkärin harkinnan mukaan rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 20, i.v.-infuusio

Lääkkeet infusoidaan seuraavasti rytmittäen:

- Sytarabiini annetaan aamulla ja illalla 12h välein
- Aamulla annetun sytarabiini-infuusion jälkeen pidetään 2 h tauko
- Mitoksantroni annetaan 30 minuutin infuusiona 4h sytarabiini-infuusion alusta
- Etoposidi annetaan 5h sytarabiini-infuusion alusta
- Seuraava sytarabiini-infuusio alkaa 12h edellisen sytarabiini-infuusion alusta laskettuna

Hoito voidaan aloittaa myös päivällä tai illalla.

Granulosyyttikasvutekijä aloitetaan pv 10-14

IT-hoito (sic! B-Tromb oltava yli 40x10<sup>9</sup>/l, tarvittaessa tromb-siirto pv 8).

- Metotreksaatti: 12,5mg i.t. päivinä 8 (± 1) ja 23
- Sytarabiini: 75mg i.t. päivänä 22 (voidaan siirtää joillain päivillä trombosyyttien toipumisen mukaisesti aiempaan tai myöhäisempään ajankohtaan)

# Konsolidaatiohoidot

## Ensimmäinen konsolidaatio (Dnr-Vcr-Dxm-PegAsp-(R))

---

<56 -vuotiaat:

- Daunorubisiini: 80 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1, 3 ja 5, 30 min i.v.- infuusio
- Vinkristiini: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) päivinä 1 ja 8, nopea i.v.-infuusio
- Vinkristriini: 0,4 mg/potilas/vrk päivinä 15-18, jatkuva i.v.- infuusio (4 vrk ajan).
- Deksametasoni: 10 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1 - 4 ja 11 – 14, p.o.
- Pegyloitu asparaginaasi: 2000 U/m<sup>2</sup> päivinä 8 ja 22, 2h i.v.-infuusio

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 16 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 20, i.v.-infuusio

≥56-vuotiaat:

- Daunorubisiini: 60 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1, 3 ja 5, 30 min i.v.- infuusio
- Vinkristiini: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) päivinä 1 ja 8, nopea i.v.-infuusio
- Vinkristiini: 0,4 mg/potilas/vrk päivinä 15-8, jatkuva i.v.- infuusio (4 vrk ajan)
- Deksametasoni: 10 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1 - 4 ja 11 – 14, p.o.
- Pegyloitu asparaginaasi: 1500 U/m<sup>2</sup> päivinä 8 ja 22, 2h i.v.-infuusio

Jos tauti on CD20-positiivinen, kaikille annetaan

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 16 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 20, i.v.-infuusio

IT-hoito (sic! B-Tromb oltava yli 40x10<sup>9</sup>/l).

- Sytarabiini: 75 mg i.t. päivänä 21 (tai heti, kun B-tromb ovat yli 40 x 10<sup>9</sup>/l).

<56 -vuotiaat:

- Metotreksaatti: 600 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1 ja 15 1h i.v.-infuusio, minkä jälkeen 2400 mg/m<sup>2</sup> i.v.-infuusio 23h ajan. MTX-hoidon aikana potilasta täytyy nesteyttää hyvin, virtsaa alkalisoida ja seurata seerumin metotreksaattipitoisuuksia erillisen ohjeen mukaisesti. Lisäksi annetaan kalsiumfolinaattia (ks. alla).
- Kalsiumfolinaatti: 30mg p.o. tai i.v. 4h välein päivinä 2 ja 16 yhteensä 5 annosta alkaen 42h metotreksaatti-infusion alusta. Sen jälkeen 15 mg p.o. tai i.v. x 4 2 vrk. Lisäksi 7,5mg (0.5 tbl) imeskellen kaikkien p.o. tai i.v.-annosten yhteydessä. Mikäli S-MTX ei laske toivotulla tavalla, jatketaan kalsiumfolinaatin annostelua erillisen ohjeen mukaisesti.
- Deksametasoni: 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. päivinä 2 - 5 ja 16 - 19
- Vinkristiini: 1,2 mg/m<sup>2</sup> (max 2,0 mg) päivinä 3 ja 17, nopea i.v.-infuusio
- Merkaptopuriini: 100mg (jos potilas <50kg, 50mg) päivinä 4 - 13 (yhteensä 10 annosta) ja 18 - 25 (yhteensä 8 annosta), p.o.
- Pegyloitu asparaginaasi: 2000 U/m<sup>2</sup> päivinä 3 ja 17, 2h i.v.-infuusio

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 20 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 24, i.v.-infuusio

≥56-vuotiaat:

- Metotreksaatti: 600 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1 ja 15 1h i.v.-infuusio, minkä jälkeen 2400 mg/m<sup>2</sup> i.v.-infuusio 23h ajan. MTX-hoidon aikana potilasta täytyy nesteyttää hyvin, virtsaa alkalisoida ja seurata seerumin metotreksaattipitoisuuksia erillisen ohjeen mukaisesti. Lisäksi annetaan kalsiumfolinaattia (ks. alla).
- Kalsiumfolinaatti: 30mg p.o. tai i.v. 4h välein päivinä 2 ja 16 yhteensä 5 annosta alkaen 42h metotreksaatti-infusion alusta. Sen jälkeen 15 mg p.o. tai i.v. x 4 2 vrk. Lisäksi 7,5mg (0.5 tbl) imeskellen kaikkien p.o. tai i.v.-annosten yhteydessä. Mikäli S-MTX ei laske toivotulla tavalla, jatketaan kalsiumfolinaatin annostelua erillisen ohjeen mukaisesti.
- Deksametasoni: 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. päivinä 2 - 5 ja 16 - 19
- Vinkristiini: 1,2 mg/m<sup>2</sup> (max 2,0 mg) päivinä 3 ja 17, nopea i.v.-infuusio
- Merkaptopuriini: 100mg (jos potilas <50kg, 50mg) päivinä 4 - 13 (yhteensä 10 annosta) ja 18 - 25 (yhteensä 8 annosta), p.o.
- Pegyloitu asparaginaasi: 1500 U/m<sup>2</sup> päivinä 3 ja 17, 2h i.v.-infuusio

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 20 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 24, i.v.-infuusio

Jos päiväksi 15 suunniteltua metotreksaattihoitoa joudutaan siirtämään fulminantin infektion, vaikean mukoosiitin tai vaikean neutropenian takia, kaikki päivien 15 - 25 hoidot (metotreksaatti, kalsiumfolinaatti, vinkristiini, merkaptopuriini ja deksametasoni) siirtyvät blokkina yhtä monta päivää myöhäisemmiksi.

IT-hoito (sic! B-Tromb oltava yli  $40 \times 10^9/l$ ).

- Metotreksaatti: 12,5 mg i.t. päivinä 1 ja 15

Seuraava hoito pyritään aloittamaan päivänä 29.

## Kolmas konsolidaatio (MTx-HDAraC-(R))

---

<56-vuotiaat:

- Metotreksaatti : 200 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1, 1h i.v.-infuusio, minkä jälkeen 800 mg/m<sup>2</sup> 23h i.v.-infuusio
- Kalsiumfolinaatti: 50mg p.o. 42h metotreksaatti-infuusion aloituksesta, minkä jälkeen 15mg 6h välein 2vrk ajan (yhteensä 8 annosta), p.o.
- Sytarabiini: 3000mg/m<sup>2</sup> x 2 päivinä 2 ja 3 i.v.-infuusion (yhteensä 4 annosta)  
(Jos Krea tai AFOS arvo on koholla, sytarabiinin annos on korkeintaan 1000 mg/m<sup>2</sup>).
- Kortikosteroidisilmätipat: 1 gtt x4, päivinä 2 ja 3, o.a., ellei vasta-aiheita

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 16 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 20, i.v.-infuusio

≥56-vuotiaat:

- Metotreksaatti : 200 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1, 1h i.v.-infuusio, minkä jälkeen 800 mg/m<sup>2</sup> 23h i.v.-infuusio
- Kalsiumfolinaatti: 50mg p.o. 42h metotreksaatti-infuusion aloituksesta, minkä jälkeen 15mg 6h välein 2vrk ajan (yhteensä 8 annosta), p.o.
- Sytarabiini: 1000mg/m<sup>2</sup> x 2 päivinä 2 ja 3 i.v.-infuusion (yhteensä 4 annosta)  
(Jos Krea tai AFOS arvo on koholla, sytarabiinin annos on korkeintaan 1000 mg/m<sup>2</sup>).
- Kortikosteroidisilmätipat: 1 gtt x4, päivinä 2 ja 3, o.a., ellei vasta-aiheita

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 16 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 20, i.v.-infuusio

Seuraava hoito pyritään aloittamaan pvnä 22.

## Neljäs konsolidaatio (Dox-Vcr-Dxm-Cpm-Tio-AraC)

---

- Doksorubisiini: 30 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1, 8 ja 15, 30 min i.v.-infuusio
- Vinkristiini: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) päivinä 1, 8 ja 15, nopea i.v.-infuusio
- Deksametasoni: 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. päivinä 1 - 14, minkä jälkeen deksametasoni lopetetaan asteittain viikon kuluessa
- Syklofosfamidi: 1000 mg/m<sup>2</sup> päivänä 29, 30 min i.v.-infuusio
- Tioguaaniini: 60 mg/m<sup>2</sup> päivinä 29 – 42, p.o.
- Sytarabiini: 75 mg/m<sup>2</sup> päivinä 29-32 ja 36-39, s.c.

IT-hoito (sic! B-Tromb oltava yli 40x10<sup>9</sup>/l)

- Sytarabiini: 75 mg, päivänä 1, i.t.
- Metotreksaatti: 12,5 mg, päivänä 2, i.t.



Viides konsolidaatio (CVAD-PegAsp2-(R)).

Hoito annetaan niille, jotka pääsevät sytologiseen remissioon 1.induktiolla. Muille annetaan viidenneksi konsolidaatioksi 2. induktiota vastaava hoito (MEA-(R)).

---

<56-vuotiaat:

- Syklofosfamidi: 300 mg/m<sup>2</sup> x 2 päivinä 1-3, 30 min i.v.-infuusio (yhteensä 6 annosta)
- Vinkristiini: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) päivinä 4 ja 11, nopea i.v.-infuusio (yhteensä 2 annosta)
- Doksorubisiini: 50 mg/m<sup>2</sup> päivänä 4, 30 min i.v.-infuusio
- Deksametasoni: 20 mg/m<sup>2</sup> p.o. päivinä 1 - 4 ja 11 – 14
- Pegyloitu asparaginaasi 2000 U/m<sup>2</sup> päivänä 14 ja 28, 2h i.v.-infuusio

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 22 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 29, i.v.-infuusio

≥56-vuotiaat:

- Syklofosfamidi: 300 mg/m<sup>2</sup> x 2 päivinä 1-3, 30 min i.v.-infuusio (yhteensä 6 annosta)
- Vinkristiini: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) päivinä 4 ja 11, nopea i.v.-infuusio (yhteensä 2 annosta)
- Doksorubisiini: 50 mg/m<sup>2</sup> päivänä 4, 30 min i.v.-infuusio
- Deksametasoni: 20 mg/m<sup>2</sup> p.o. päivinä 1 - 4 ja 11 – 14
- Pegyloitu asparaginaasi 1500 U/m<sup>2</sup> päivänä 14 ja 28, 2h i.v.-infuusio

Jos tauti on CD20-positiivinen

- Rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> päivänä 22 ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan päivänä 29, i.v.-infuusio

Jos virtsarakon seutuun on annettu sädehoitoa tai rakon limakalvo muutoin on vaurioitunut, syklofosfamidihoidon päivinä voidaan antaa mesnaa 600 mg/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana infuusiona.

IT-hoidot (yhteensä 3 annosta) (sic! B-Tromb oltava yli 40x10<sup>9</sup>/l)

- Sytarabiini: 75mg päivän 15 jälkeen, kun tromb yli 40x10<sup>9</sup>/l, i.t.
- Metotreksaatti: 12,5mg sytarabiinia seuraavana päivänä, i.t.

## Ylläpitohoito

---

Ylläpitohoito aloitetaan heti solujen toivuttua viimeisimmästä hoidosta ja jatketaan diagnoosista laskien 3v ajan. Ensimmäisen ylläpitohoitovuoden aikana potilaalle annetaan merkaptopuriinia, metotreksaattia, vinkristiiniä ja prednisonia. Sen jälkeen enää merkaptopuriinia ja metotreksaattia. Ylläpitohoidon annoksia lisätään tai vähennetään siten, että B-Leuk pysyttelee n.  $3,0 \times 10^9/l$  ja B-Neut  $> 1,0 \times 10^9/l$ . Relapsien välttämiseksi on tärkeää pyrkiä tehokkaaseen ylläpitohoitoon.

- Merkaptopuriini:  $60 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ p.o.}$
- Metotreksaatti:  $20 \text{ mg/m}^2 \text{ p.o.}$  kerran viikossa
- Vinkristiini:  $1,4 \text{ mg/m}^2$  (max 2 mg) nopea i.v.-infuusio 28 päivän välein 12kk ajan.
- Prednisoni:  $60 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ p.o.}$  5 päivän kuureissa 28 päivän välein 12kk ajan

### IT-hoito

Suuren riskin potilaat:

- Metotreksaatti: 12,5mg i.t. 4vk välein yhteensä 6 kertaa

Muut:

- Metotreksaatti: 12,5mg i.t. 8vk välein yhteensä 3 kertaa

### Sädehoito

---

Sädehoitoa annetaan erillisen harkinnan mukaan tuumorialueille.