

Akute Lymphatische Leukämie

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OÄ Dr. Sigrid Machherndl-Spandl (OKL), Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ OÖ), OÄ Dr. Petra Hasengruber (OKL), Priv. Doz. Dr. Otto Zach (OKL), Mag. Edith Pernkopf (TZ OÖ)
Leitlinie geprüft von:	OÄ Dr. Irene Strassl (OKL), OÄ Dr. Olga Stiefel (OKL), OA Dr. Michael Girschikofsky (OKL), OA Priv. Doz. Dr. Johannes Clausen (OKL)
Fachliche Freigabe:	OÄ Dr. Sigrid Machherndl-Spandl Revision v. 12.06.2021

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüber hinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	4
2.1	Anamnese	4
2.2	Diagnostik	4
2.3	Verlaufskontrollen mittels MRD-Diagnostik	5
2.4	Klassifikation nach WHO-2017	6
2.5	Assoziation zwischen Molekularbiologie, Prognose & möglichen Therapien	7
2.6	Einteilung gemäß GMALL nach Immunphänotyp und Molekulargenetik	8
2.7	Risikoeinteilung zur Festlegung des Behandlungsalgorithmus	9
2.7.1	Risikogruppen gemäß AIEOP 2017	9
2.7.2	Risikogruppen nach GMALL	10
2.8	ZNS-Befall und Therapiealgorithmus	11
2.8.1	ZNS-Therapie bei Behandlung nach AIEOP-Protokoll 2009	11
2.8.2	ZNS-Therapie bei Behandlung nach GMALL-Protokollen	12
3	Behandlungsplan	13
3.1	Übersichtsplan bei Erstdiagnose	13
3.2	Praxisrelevantes Basiswissen für AIEOP- und GMALL-Protokolle	13
3.3	BCR-ABL-negative ALL bis zum 25. Lebensjahr (AIEOP)	15
3.3.1	Übersichtsplan	15
3.3.2	Behandlungsstratifizierung gemäß Risikogruppe	16
3.3.3	Laboruntersuchungen gemäß AIEOP	18
3.3.4	Beginn, Unterbrechung & Wiederbeginn von Therapieblöcken	19
3.3.5	Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation	23
3.4	ALL-Behandlung nach GMALL-Protokollen	24
3.4.1	GMALL-Protokolle ALL/LBL im Alter bis 55 Jahre und elderly (56-75 Jahre)	24
3.4.2	B-Vorläufer-ALL, T-ALL und B-/T-LBL beim jüngeren Erwachsenen (25-55a)	26
3.4.3	B-Vorläufer-ALL, T-ALL und B-/T-LBL beim älteren Erwachsenen (56-75a)	29
3.4.4	B-Vorläufer-ALL, T-ALL und B-/T-LBL für gebrechliche Patienten („frail“)	32
3.5	Rezidiv	33
3.5.1	Zeitpunkt des Rezidivs	33
3.5.2	Rezidivdiagnose	33
3.5.3	Therapie des ersten Rezidivs	34
3.6	Evaluierung des Therapieansprechen	38
4	Besondere klinische Situationen	40
4.1	Asparaginase	40
4.2	Methotrexat (MTX)	42
4.3	6-Mercaptopurin	42
3	Verlaufskontrolle und Nachsorge	43
4	Dokumentation und Qualitätsparameter	44
5	Literatur/Quellenangaben	44
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	46

1 Allgemeines

Die in der Leitlinie behandelten Tumorentitäten umfassen

- B-Vorläufer-ALL/B-LBL (Ph positiv oder negativ)
- T-ALL/T-LBL

Die Neoplasie der reifen B-Zelle (*Mature B-cell neoplasms*), d.h. reifzellige „Burkitt“-B-ALL, Burkitt-Lymphom und andere aggressive Lymphome, wird in dieser Leitlinie nicht abgehandelt.

Die Empfehlungen beruhen im Wesentlichen auf den Empfehlungen von Onkopedia, GMALL-Studiengruppe, den AIEOP-BMF-Protokollen für Kinder und junge Erwachsene und dem Kompetenzwerk Leukämie.

Da die „pädiatrischen“ Therapieprotokolle für junge Erwachsene generell einen sehr guten Outcome gezeigt haben, wird in der Leitlinie in folgende Altersgruppen unterschieden, sofern der Patient für eine entsprechende Therapie geeignet erscheint:

- **18-25 Jahre:** Protokoll AIEOP-BFM ALL 2009 (Risikostratifizierung nach AIEOP-Studienprotokoll 2017)
- **25-55(60) Jahre:** GMALL-Konsensus für ALL/LBL bis 55J_Version 3 (16.10.2017)
- **55-75 Jahre:** GMALL-Konsensus für Elderly (56-75 Jahre) Version 3 (16.10.2017)
- **Ab 75 Jahre:** ALL GMALL Konsensus für „Frail ALL-patients“ (09.07.2008)

Aufgrund der Komplexität der Behandlung werden in der Leitlinie nur die Namen der in der CATO-Datenbank VB abgebildeten Therapieprotokolle angeführt. Weitere Informationen zu den Therapieprotokollen, Begleittherapien, Therapiemonitoring und Dosisadaptionen sind einerseits in CATO abgebildet bzw. finden sich in den Konsensusempfehlungen bzw. Studienprotokollen der GMALL- und AIEOP-Studiengruppen.

Zugehörig zur aktuellen Leitlinie sind folgende Leitlinien des Tumorzentrums:

- Antimikrobielle Prophylaxe und Therapie
- Leitlinie Antiemese

Zudem gelten auch die Vorgaben des medizinischen Qualitätsmanagements der Einheit für Stammzelltransplantation am Ordensklinikum, Standort Elisabethinen.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Anamnese

Neben den typischen Zytopenie-bedingten Symptomen und Komplikationen sind folgende Manifestationen typisch:

- 14% Mediastinaltumor (60% der Patienten mit T-ALL)
- 7% ZNS-Befall
- 9% extramedullärer Organbefall

Zur Einschätzung der Therapiefähigkeit und des Therapieziels ist bei älteren Patienten der Allgemeinzustand und die Selbstständigkeit/ECOG des Patienten vor Krankheitsbeginn zu evaluieren.

2.2 Diagnostik

Auch bei Verdacht auf ALL soll Material für die gesamte Diagnostik inkl. Molekularbiologie abgenommen werden. Probengewinnung unbedingt **vor** Therapiestart. Bei punctio sicca oder wenn KM-Punktion nicht möglich ist, ist die Diagnostik auch aus dem peripheren Blut möglich, wenn mind. 10% Blasten ausgeschwemmt werden; unbedingt Heparin mitschicken für Zytogenetik!

- Routinelabor mit Gerinnung (aPTT, PTZ, Fibrinogen, D-Dimer), Differentialblutbild, Immunelektrophorese, Ig quantitativ, Blutgruppe, Harnstreifen
- Schwangerschaftstest
- Infektiologische Untersuchungen (Hepatitis-B,-C- und HIV-Serologie, Rachen- und Rektalabstrich, Blutkultur)
- HLA-Typisierung der Geschwister bzw. Fremdspendersuche bei Hoch-/Höchstisiko (s.u.) und im Rezidiv

- CT Hals/Thorax/Abdomen
- EKG, Echokardiographie
- Augenärztliches Konsil oder CCT (bzw. wenn verfügbar cMRT) vor Lumbalpunktion
- Lumbalpunktion mit zytolog. & immunphänotypischer Diagnostik und intrathekaler MTX-Applikation (15 mg MTX absolut, bei elderly Patienten 12 mg absolut)
- MRT Schädel bei neurologischer Symptomatik
- **Aufklärung über fertilitätserhaltende Maßnahmen und Notwendigkeit der Antikonzepktion**

Knochenmark

- Zytologie (Die Abgrenzung von ALL und LBL (Lymphoblastisches Lymphom) erfolgt anhand eines prozentualen Blastenanteils im Knochenmark (Cut Off 25%).
- Immunphänotypisierung
- Zytogenetik + FISH
- Histologie und Immunhistochemie
- Molekularbiologie (soweit nicht anders angeführt, Bestimmung im LMGD)
 - Multiplex-PCR (inkl. BCR-ABL), bei dringenden Fällen: BCR-ABL bei ALL mit PCR oder FISH
 - ALL-MRD Patienten spezifische Assays (IG/TCR Rearrangements). **Beim LBL ist bei fehlender KM-Infiltration die Etablierung eines Patienten-spezifischen Markers aus dem Primärtumor sinnvoll.**

- Rearrangement von IGH, IGK oder T-Zell-Rezeptor
- SNP Array (SNP Array Gesamtgenom) (vor allem bei jüngeren Patienten bis 40 Jahre): mit dem SNP Array werden kleine Del/Ins detektiert (hypo-, hyperdiploider Karyotyp, IKZF1...) und sind eine wertvolle Ergänzung zur Zytogenetik und Multiplex-PCR. Wenn eine Analyse auf Punktmutationen in ALL-spezifischen Genen für sinnvoll erachtet wird, muss die Probe ans LabDia (Wien) geschickt werden.
- Expressions-Arrays zur Identifikation von Mutationen einer „Philadelphia chromosome-like ALL (BCR-ABL1-like ALL)“ (provisorische Entität nach WHO): sinnvoll bei Erstdiagnose von Patienten bis zum 40. Lebensjahr (Analyse LabDia Wien), um bei refraktärer Erkrankung, persistierender MRD oder Rezidiv möglicherweise eine zielgerichtete Substanz einsetzen zu können (siehe auch **Kapitel 2.4**).

Anmerkung zu NGS (Stand 05/2021): die derzeit am LMGD-eingesetzten Panels zielen auf myeloische Markergene bzw. solide Tumore ab und haben für die ALL wenig Bedeutung; das LMGD ist in Abstimmung mit dem St. Anna Kinderspital/Labdia, ein ALL-spezifisches NGS-Panel zu etablieren.

2.3 Verlaufskontrollen mittels MRD-Diagnostik

- Gold-Standard ist ALL-MRD Patienten-spezifische Assays (IG/TCR Rearrangements)
- Andere Marker (z.B. BCR-ABL): parallel als Ergänzung zu ALL-MRD bzw. wenn keine Patienten-spezifischen Assays vorhanden sind.
- Bei IKZF1 Deletion können Proben im Verlauf an das LabDia geschickt werden (nur nach Rücksprache, kein Routineverfahren, nur falls kein anderer MRD Marker vorhanden ist).

Das quantitative molekulare Therapieansprechen für Patienten-spezifische Marker ist in Kapitel 3.6 abgebildet. Für andere Marker (z.B. BCR-ABL) gibt es keine klar definierten Werte, um das Therapieansprechen zu beurteilen; Ziel bei all diesen Markern ist einzig die komplette molekulare Remission (CMR).

2.4 Klassifikation nach WHO-2017

Lymphatische Neoplasien der B- und T-Zellvorläufer (Precursor lymphoid neoplasms)

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom (B-Vorläufer-ALL/B-LBL)

- B-lymphoblastische-ALL/B-LBL, nicht näher bezeichnet (NOS)
- B- lymphoblastische-ALL/B-LBL mit wiederkehrenden genetischen Anomalien
 - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
 - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(v;11q23); *MLL* (*KMT2A*) rearrangiert
 - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*)
 - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hyperdiploidie
 - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL)
 - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
 - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
 - *provisorische Entität*: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, *BCR-ABL1*-like
 - *provisorische Entität*: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit *iAMP21*

T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom (T-ALL/T-LBL)

- *provisorische Entität*: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

Philadelphia-Chromosome-like ALL (*BCR-ABL1*-like ALL)

In der WHO-Klassifikation 2017 wurde die „Philadelphia-Chromosome-like ALL (*BCR-ABL1*-like ALL) als *provisorische Entität* eingeführt (siehe oben). Kennzeichnend sind ein Genexpressionsprofil ähnlich zur Philadelphia-positiven ALL mit einer hohen Frequenz an Veränderungen am *IKZF1* Gen, häufige MRD Positivität nach Ende der Induktion und insgesamt schlechterer Outcome. Mittlerweile wurden 70 Kinasefusionen beschrieben. Basierend auf den zugrundeliegenden Mutationen werden 4 Subgruppen unterschieden. Aufgrund der schlechten Prognose der *BCR-ABL1*-like ALL und der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien in Situationen wie Bridging to Transplant bei therapierefraktärer Erkrankung, MRD-Persistenz oder Rezidiv wird bei Patienten unter 40 Jahren bereits bei Erstdiagnose eine entsprechende Genexpressionsanalyse durchgeführt (siehe Kapitel 2.2).

Table 2
Four main groups in Ph-like ALL.

Category	Kinase gene	Representative alterations	Target therapy	
JAK-STAT signaling	<i>CRLF2</i>	mutations (F232C), fusions (<i>CSF2RA</i> , <i>IGH</i> , <i>P2RY8</i>)	JAK inhibitor	
	<i>EPOR</i>	fusions (<i>IGH</i> , <i>IGK</i> , <i>LAIR1</i> , <i>THADA</i>)	JAK inhibitor	
	<i>TYK2</i>	fusions (<i>MYB</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>ZNF340</i>)	TYK2 inhibitor	
	<i>TSLP</i>	fusions (<i>IQGAP2</i>)	JAK inhibitor	
	<i>SH2B3</i>	Deletion/mutations	JAK inhibitor	
	<i>IL7RA</i>	mutations, indels	JAK inhibitor	
	<i>JAK1</i>	mutations (V658F)	JAK inhibitor	
	<i>JAK2</i>	mutations (R683G), fusions (<i>ATF7IP</i> , <i>BCR</i> , <i>EBF1</i> , <i>ETV6</i> , <i>PAX5</i> , <i>SNX29</i> , <i>SSBP2</i> , <i>ZNF340</i>)	JAK inhibitor	
	<i>JAK3</i>	mutations	JAK inhibitor	
	<i>IL2RB</i>	fusions (<i>MYH9</i>)	JAK inhibitor	
	ABL signaling	<i>ABL1</i>	fusions (<i>ETV6</i> , <i>FOXP1</i> , <i>NUP214</i> , <i>RANBP2</i>)	Imatinib/dasatinib
		<i>ABL2</i>	fusions (<i>PAG1</i> , <i>RCSD1</i> , <i>ZC3HAV1</i>)	Imatinib/dasatinib
		<i>CSF1R</i>	fusions (<i>MEF2D</i> , <i>SSBP2</i> , <i>TBL1XR1</i>)	Imatinib/dasatinib
<i>LYN</i>		fusions (<i>GATAD2A</i> , <i>NCOR1</i>)	Imatinib/dasatinib	
<i>PDGFRA</i>		fusions (<i>FIP1L1</i>)	Imatinib/dasatinib	
<i>PDGFRB</i>		fusions (<i>ATF7IP</i> , <i>ETV6</i> , <i>SNX29</i> , <i>SSBP2</i> , <i>ZMYND8</i>)	Imatinib/dasatinib	
Ras signaling	<i>NRAS</i>	mutations		
	<i>KRAS</i>	mutations		
	<i>PTPN11</i>	mutations		
	<i>NF1</i>	Mutations/deletions		
	<i>BRAF</i>	mutations		
	<i>CBL</i>	fusions (<i>KANK1</i>)		
Other signaling	<i>FLT3</i>	<i>FLT3</i> -ITD, fusions (<i>AMYM2</i>)	FLT3 inhibitor	
	<i>NTRK3</i>	fusions (<i>ETV6</i>)	NTRK3 inhibitor	
	<i>FGFR1</i>	fusions (<i>BCR</i>)	Ponatinib	
	<i>PTK2B</i>	fusions (<i>KDM6A</i> , <i>STAG2</i> , <i>TMEM2</i>)	FAK inhibitor	
	<i>DGKH</i>	fusions (<i>ZFAND3</i>)		
	<i>BLNK</i>	fusions (<i>DNIT1</i>)		

2.5. Assoziation zwischen Molekularbiologie, Prognose & möglichen Therapien

Table 1. Genetic classification by prognosis of B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.

Good Prognosis	Intermediate Prognosis	Poor Prognosis	Undetermined Prognosis
Hyperdiploid karyotypes	t(1;19); TCF3-PBX1	Hypodiploid karyotypes	t(5;14); IL3-IGH*
t(12;21);ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)		t(9;22); BCR-ABL	
		Philadelphia-like ALL	
		11q23 MLL rearrangements	

* t(5;14);IL3-IGH is a World Health Organization classified acute leukemia and prognosis data has not been determined.

Kruse A et al.: Int J Mol Sci 2020

Die nachfolgende Tabelle zur kindlichen ALL gibt einen Ausblick auf mögliche therapeutische Implikationen, die aus der molekularen Subtypisierung entstehen können.

Table 2 Clinical implications and potential therapeutic implications of selected subtypes of ALL

Subtype	Risk group	Therapeutic approach
<i>ETV6-RUNX1</i>	Low	Reduced dose intensity if MRD $<10^{-4}$ during early induction or $<10^{-5}$ MRD at the end of induction
High-hyperdiploid	Low	Reduced dose intensity if MRD $<10^{-4}$ during early induction or $<10^{-5}$ MRD at the end of induction
<i>DUX4</i> -rearranged	Low	Standard dose intensity, MRD-adapted
<i>ETV6-RUNX1</i> -like	Standard	Standard dose intensity, MRD-adapted
<i>TCF3-PBX1</i>	Standard	Standard dose intensity, MRD-adapted, high-dose methotrexate
<i>PAX5 P80R</i>	Intermediate	Standard dose intensity, MRD-adapted
<i>PAXalt</i>	Intermediate	Standard dose intensity, MRD-adapted
<i>ZNF384</i> -rearranged	Intermediate	Standard dose intensity, MRD-adapted
Philadelphia chromosome-positive	High	ABL tyrosine kinase inhibitors, retinoids, Bcl-2 inhibitors, FAK inhibitors
Philadelphia chromosome-like	Variable	Second or third generation ABL tyrosine kinase inhibitors, JAK inhibitors, Bcl-2 inhibitors
Hypodiploid	High	Intensive dose intensity, MRD-adapted, Bcl-2 inhibitors
<i>KMT2A</i> -rearranged	High	DOTL1i, Menin inhibitors, Bcl-2 inhibitors
<i>TCF-HLF</i>	High	Intensive dose intensity, Bcl-2 inhibitors
<i>MEF2D</i> -rearranged	High	Histone deacetylase inhibitors, bortezomib
Early T cell precursor	High	Intensive dose intensity, Bcl-2 inhibitors

Pui CH: Front Med 2020;14: 689–700

2.6. Einteilung gemäß GMALL nach Immunphänotyp und Molekulargenetik

Subgruppe	Immunphänotypisierung	Inzidenz	Zyto-/Molekulargenetik
B- Linien ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. cyCD79a+ u./o. cyCD22+		
Pro-B*	CD10-	11%	t(4v;11); KMT2A-Rearrangements
c- (common)*	CD10+	49%	t(9;22); BCR-ABL; IKZF1 t(1;19); TCF3-PBX1;t(9;22); BCR-ABL; IKZF1
Prä-B*	cyIgM+	12%	ABL; IKZF1
Reife B	slg+	4%	t(8;14); MYC-Rearrangements
T- Linien ALL	TdT+, cyCD3+, CD7+		
„Early“ T	CD2-, sCD3-, CD1a-	6%	PTEN*, N/K-RAS*
„Thymische“ T	sCD3±, CD1a+	12%	NOTCH1/FBXW7*
„Mature“ T	sCD3+, CD1a-	6%	

*Pro-B-ALL, C-(Common) ALL und Prä-B-ALL werden als B-Vorläufer-ALL zusammengefasst.

Die Neoplasie der reifen B-Zelle (Mature B-cell neoplasms), d.h. reifzellige „Burkitt“-B-ALL, Burkitt-Lymphom und andere aggressive Lymphome, wird in dieser Leitlinie nicht abgehandelt. Cave: Die Terminologie „B-ALL“ wie bislang in der GMALL für reifzellige B-Zellneoplasie, also nicht Leukämie sondern (leukämisches) Lymphom, verwendet, bedeutet heute in der internationalen Literatur B-Vorläufer ALL.

Bei etwa 29% der Patienten zeigen die typischen ALL-Blasten die Koexpression myeloischer Oberflächenmarker wie CD13, CD33 (>20%). Bestimmte Subgruppen der ALL gehen mit einer höheren Inzidenz myeloischer Koexpression einher, z. B. „early“ T-ALL, pro-B-ALL, Ph/BCR-ABL positive ALL. Die myeloische Koexpression ist prognostisch nicht relevant. Die Patienten werden analog den betreffenden ALL-Protokollen behandelt.

2.7 Risikoeinteilung zur Festlegung des Behandlungsalgorithmus

Die Einschätzung der Prognose und Therapiestratifizierung für Patienten mit BCR-ABL negativer ALL vor dem 26. Lebensjahr erfolgt nach dem AIEOP-Protokoll 2017 (**Kapitel 2.7.1**), alle anderen Patientengruppen (BCR-ABL positiver ALL/LBL ab dem 18. Lebensjahr und alle Patienten ab dem 26. Lebensjahr unabhängig vom BCR-ABL-Mutationsstatus) werden nach der Risikogruppierung des GMALL-Konsensus 2017 eingeteilt (**Kapitel 2.7.2**).

In allen Protokollen inkludiert die Behandlungsstratifizierung neben molekularen Marker bei Diagnosestellung auch das molekulare Therapieansprechen in den ersten Wochen nach Diagnosestellung.

2.7.1 Risikogruppen gemäß AIEOP 2017

Risikogruppen für junge Erwachsene mit BCR-ABL negativer ALL/LBL bis zum 25. Lebensjahr (Die Risikoeinschätzung zur Behandlungsstratifizierung erfolgt nach mehreren krankheitsspezifischen Mutationen und 2 PCR-MRD-Messungen („Time Point 1“ und „Time Point 2“), siehe auch Übersichtsgraphik in Kapitel 3.3.1 sowie Flussdiagramme in Kapitel 3.3.2.). Die Stratifizierung erfolgt getrennt für die Vorläufer B-ALL/LBL bzw. „unknown immunophenotype“ und die T-ALL/-LBL.

AIEOP-Risikogruppen für die Precursor B-ALL/LBL bzw. „unknown immunophenotype“

Risikogruppen	Kriterien
Standard Risk (SR)	<ul style="list-style-type: none"> • No HR criteria and • PCR-MRD at „Time Point 1“ negative for all investigated markers with at least one marker with a quantitative range of $\leq 10^{-4}$ or • Inconclusive PCR-MRD result at „Time Point 1“ and PCR-MRD not positive at „Time Point 2“ and FCM-MRD in BM d15 $< 0.1\%$
Moderate Risk (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • no HR criteria and no SR criteria
High Risk(HR)	<ul style="list-style-type: none"> • Early High Risk (early HR) <ul style="list-style-type: none"> ○ no complete remission on day 33 or ○ positivity for KMT2A-AFF1 (MLL-AF4) or ○ positivity for TCF3-HLF1 (E2A-HLF) or ○ hypodiploidy < 45 chromosomes or ○ FCM-MRD in BM on day 15 $\geq 10\%$ and not ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) positive or ○ IKZF1plus and PCR-MRD at TP1 positive or inconclusive and not positive for ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 or KMT2A rearrangement other than KMT2A-AFF1 or ○ PCR-MRD at „Time Point 1“ $\geq 5 \times 10^{-4}$ • High Risk (HR) <ul style="list-style-type: none"> ○ Any of the Conditions listed for „early High Risk“ or ○ PCR-MRD at „Time Point 1“ $\geq 5 \times 10^{-4}$ and PCR-MRD positive $< 5 \times 10^{-4}$ at „Time Point 2“ (PCR-MRD SER = MRD-Slow Early Responder) or ○ PCR-MRD at „Time Point 2“ $\geq 5 \times 10^{-4}$

AIEOP-Risikogruppen für die Precursor T-ALL/LBL (T-ALL)

Risikogruppen	Kriterien
Early Standard Risk (early SR)	<ul style="list-style-type: none"> Complete remission on day 33 and FCM-MRD in BM on day 15 <10% and Prednisone Good-Response and PCR-MRD at „Time Point 1“ negative for all investigated markers with at least one marker with a quantitative range of $\leq 10^{-4}$ or Inconclusive PCR-MRD result at „Time Point 1“ and FCM-MRD in BM d15 <0.1%
High Risk (HR)	<ul style="list-style-type: none"> No complete remission on day 33 or FCM-MRD in BM on day 15 $\geq 10\%$ or Prednisone Poor-Response or PCR-MRD at „Time Point 2“ $\geq 5 \times 10^{-4}$
Non-High Risk (non-HR)	<ul style="list-style-type: none"> No HR criteria

2.7.2. Risikogruppen nach GMALL

Für Patienten mit BCR-ABL-positiver ALL ab dem 18. Lebensjahr und für alle Patienten ab dem 26. Lebensjahr erfolgt die Risikoeinschätzung zur Behandlungsstratifizierung nach GMALL-Studienprotokollen 2017. Grundlage ist die Immunphänotypisierung (Kapitel 2.6), verschiedene Laborwerte und molekulare Marker sowie das Ansprechen zu 2 Zeitpunkten.

Für Patienten in der Hochrisiko – und Höchsttrisikogruppe wird eine allogene Stammzell-Transplantation in 1. CR nach Ende der Konsolidierung I empfohlen.

GMALL-Risikogruppen

Risikogruppen	Kriterien
I. Standardrisiko (SR)	B-Vorläufer-ALL
	<ul style="list-style-type: none"> CR an Tag 26 (nach Induktion I) und WBC < 30 000/μl keine pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), MLL rearrangiert keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL
II. Hochrisiko (HR)	Thymische T-ALL
	B-Vorläufer-ALL
	<ul style="list-style-type: none"> CR erst an Tag 46 (nach Induktion II) oder WBC > 30 000/μl oder pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), MLL rearrangiert keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL
III. Höchstisiko (VHR)	Early-T- oder Mature-T-ALL
	t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

2.8 ZNS-Befall und Therapiealgorithmus

Patienten mit initialem ZNS-Befall haben bei adäquater Therapie keine ungünstigere Prognose und sind deshalb alleine aufgrund des ZNS-Befalls keine Hochrisiko-Patienten. Sie werden nach dem Therapieplan entsprechend ihrer Risikostratifikation behandelt

Aufgrund des unterschiedlichen Vorgehens in den Therapieprotokollen von AIEOP und GMALL erfolgt bereits bei Erstdiagnose eine unterschiedliche Einteilung in den ZNS-Befall und die daraus resultierenden therapeutischen Maßnahmen.

2.8.1. ZNS-Therapie bei Behandlung nach AIEOP-Protokoll 2009

Intrathekale Therapie

Die Einteilung der ZNS-Beteiligung erfolgt in CNS 1, CNS 2 a-c und CNS 3a-c (siehe Protokoll Kapitel 7.1., Seite 43ff). Patienten mit CNS 1 erhalten die im Protokoll (2009) vorgesehenen intrathekalen Injektionen. Patienten mit CNS 2 erhalten zusätzliche Injektionen in Protokoll IA. Patienten mit CNS 3 werden als CNS positiv bezeichnet und erhalten zusätzliche intrathekale Injektionen im Protokoll IA und während der Reintensivierung. In CATO sind die entsprechenden intrathekalen Gaben hinterlegt.

	Intrathecal injections for all patients	Additional injections in subgroups:		
		Selected CNS-negative (CNS 1 or CNS 2) subgroups*	CNS 2	CNS 3
Protocol I	days 1, 12, 33, 45, 59		days 19, 26	days 19, 26
Protocol M	days 8, 22, 36, 50			
Protocol II	days 38, 45			days 1, 18
Protocol III	days 17, 24			day 1
HR-1'	day 1			
HR-2'	day 1			day 5
HR-3'	day 1			
Maintenance		6 additional doses in 6-week intervals		

* see above

Table 2 Intrathecal methotrexate injection schedule

ZNS-Bestrahlung (CRT)

Die CRT wird von Tag 8 bis Tag 22 der ersten Interims- oder Erhaltungsphase parallel zur Chemotherapie gegeben, etwa 2 Wochen nach Abschluss des vorangegangenen intensiven Chemotherapie-Elements. Sie umfasst das komplette Neurokranium einschließlich der ersten beiden Halswirbel (C1 und C2), den Retro-Bulbus-Raum und die komplette Schädelbasis, einschließlich der mittleren Schädelgrube.

Voraussetzungen für den Beginn:

- Guter Allgemeinzustand, keine schwere Infektion
- sich erholendes (steigendes) Blutbild
- WBC ≥ 1 G/L
- Granulozyten $\geq 0,2$ G/L
- Thrombozyten ≥ 50 G/L
- Keine Anzeichen einer zerebralen Störung

Gemäß AIEOP-Protokoll 2009 erhalten Patienten mit ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose (CNS 3) eine CRT in einer Dosis von 18 Gy. Alle anderen Patienten mit Indikation zur prophylaktischen Bestrahlung gemäß nachfolgender Tabelle erhalten 12 Gy.

patients ≥ 2 years of age		CNS neg (CNS 1 or CNS 2)			CNS pos (CNS 3)
		pB-ALL	T-ALL		
			init. WBC < 100 000/µl	init. WBC ≥ 100 000/µl	
non-HR		0 Gy	0 Gy + i.th. MTX in MT§	12 Gy	18 Gy
HR	“favorable HR“#	0 Gy + i.th. MTX in MT§	12 Gy	12 Gy	18 Gy
	“other” HR*	12 Gy	12 Gy	12 Gy	18 Gy

§ Six additional doses i.th. MTX (in six-week intervals) are given during maintenance
“favorable HR”: PPR and/or FCM-MRD day 15 ≥10% and/or PCR-MRD-MR SER (only pB-ALL or unknown immunophenotype) as only HR criteria
* “other” HR: NR d33, MLL/AF4, BCR/ABL, hypodiploidy, MRD-HR

2.8.2. ZNS-Therapie bei Behandlung nach GMALL-Protokollen

Folgende Befunde definieren einen ZNS-Befall in den GMALL-Protokollen:

- Liquor: Zellzahl > 5/µl und Nachweis von Leukämiezellen (Morphologie, Immunologie) **oder**
- Liquor: Eindeutiger Nachweis von leukämischen Blasten; dann kann auch bei einer Zellzahl < 5/µl ein ZNS-Befall angenommen werden; dies gilt allerdings nicht bei blutiger Kontamination des Liquors.
- Ein ZNS-Befall wird auch angenommen bei Nachweis einer Raumforderung im MRT/CT im Gehirn, Rückenmark oder Meningen.

Bei unklaren Fällen (blutiger Liquor) siehe Vorgaben im „GMALL 2017 Konsensuspaper für Patienten mit ALL/LBL bei Erwachsenen/Adoleszenten (18-55 Jahre)“ (S. 56/57).

Intrathekale Therapie

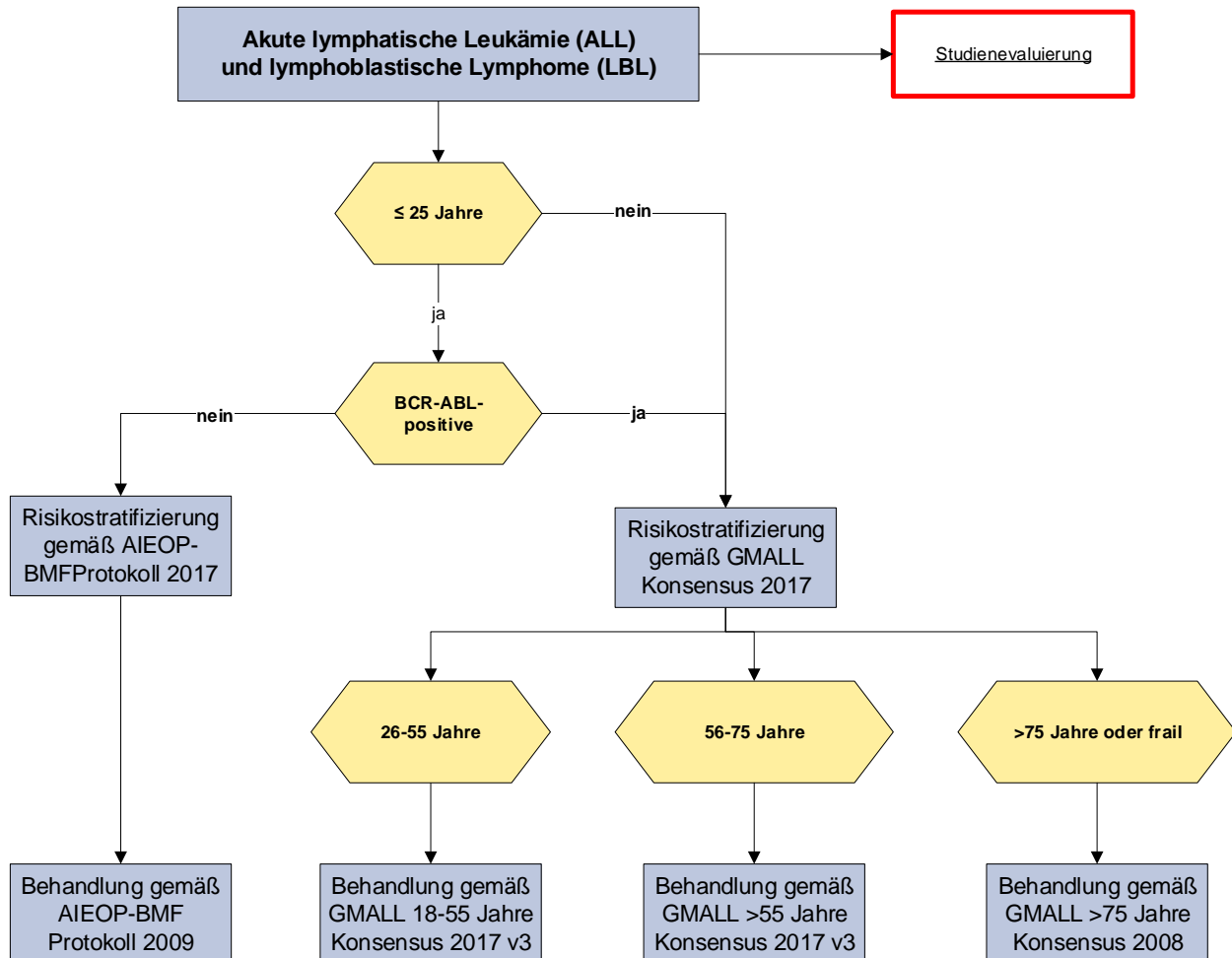
In den GMALL-Protokollen zusätzlich zur Chemotherapie von Beginn an eine intrathekale Dreifach-Kombination bei initialem ZNS Befall (2x/Wo bis Liquor blastenfrei, anschließend noch 1 weitere Gabe); anschließend weitere Prophylaxe gemäß Protokoll; NW: protahierte Zytopenie.

ZNS-Bestrahlung

Eine ZNS-Bestrahlung (24 Gy) ist in der Induktionsphase II bei allen Patienten (18-55 Jahre) mit Ph-negativen ALL vorgesehen. Die ZNS-Prophylaxe ist effektiv: ZNS-Rezidivrate <2% (überwiegend bei T-ALL). Bei Ph+ ALL mit gesichertem ZNS-Befall bleibt die ZNS-Bestrahlung eine Einzelfallentscheidung. Genauere Informationen finden sich im Kapitel 3 in den entsprechenden GMALL-Therapiealgorithmen.

3 Behandlungsplan

3.1 Übersichtsplan bei Erstdiagnose



3.2 Praxisrelevantes Basiswissen für AIEOP- und GMALL-Protokolle

- Aufklärung über eine Therapiedauer von 2,5 Jahren bei Standardrisiko und Fertilitätsmaßnahmen!
- Thrombozyten- und Erythrozytensubstitution bei $PLT < 10 \text{ G/L}$ bzw. $Hb < 8 \text{ g/dl}$ und Anämie-Symptomatik; höhere Zielwerte bei Komplikationen (Infekt, Blutung, DIC)
- Infektprophylaxen und Monitoring gemäß Leitlinie „Antimikrobielle Prophylaxe und Therapie“
- **Wiederholung der CD20-Bestimmung bei CD20-negativer ALL (<20%) nach Beendigung der Vorphase**, da es durch die Steroidtherapie ggf. zu einer Hochregulation der CD20-Expression kommen kann! Falls keine Blasten im PB, ist eine neuerliche KMP erforderlich.
- **Knochenmarkpunktionen:**
 - AIEOP-Protokolle: siehe Kapitel 3.3.
 - GMALL-Protokolle: bei Diagnose, vor Induktion II, vor und nach Konsolidierung I, vor Reinduktion und vor Beginn der Erhaltungstherapie, dann alle 3 Monate. Das Restaging extramedullärer RF/Lymphome sollte bei jeder KMP erfolgen.

- **Liquorabnahme an Tag 1:** Die initiale Liquorpunktion sollte, wenn möglich, während der Vorphase durchgeführt werden. Bei hoher Leukozytenzahl: Verschiebung der Liquorpunktion bis Abfall der Leukozytenzahl unter 20 G/l. Der Nachweis von Blasten im Blut stellt keine Kontraindikation für die Liquorpunktion dar! Ggf. Thrombozytentransfusion vor der Liquorpunktion zur Anhebung auf über 40-50 G/l.
- **Gesicherter initialer ZNS-Befall:** Protokollspezifisches Vorgehen, siehe Kapitel 2.8.1 und 2.8.2
- **KEIN Azol-Antimykotikum während Vincristin (Ausnahme: Fluconazol)** Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika, insbesondere Voriconazol und Posaconazol, mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion und paralytischem Ileus in Verbindung gebracht. Bei hohem Risiko für invasive Mykose (Pneumonie, lange Aplasie, Vorerkrankung der Lunge) liposomales Amphotericin bei der ersten Induktion erwägen. In der Phase 2 der Induktion bzw. Block 1B wird ein Azol (Voriconazol/ Posaconazol) empfohlen wegen länger dauernder Neutropenie.
- **G-CSF:** bei Vorphase (wenn ANC < 0,5 G/l), Induktion I und Reinduktion parallel zu der Chemotherapie; bei Konsolidierungsblöcken im Anschluss an die Chemotherapie; Pausieren bei zu erwartend stabilen Granulozyten > 1,5 G/L
- **Thromboseprophylaxe:** Alle Patienten sollten physikalische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe erhalten, d.h. ausreichende Hydratation und physikalische Therapie zur Vermeidung einer Immobilisation (Bett-Fahrrad)! Lovenox 40 mg bei Thrombozyten > 30 G/L (nicht substituiert). Während Asparaginasetherapie und Abnahme des Antithrombins auf <70% halbe therapeutische Lovenox-Dosis (1 mg/kg sc/d) bei Thrombozyten > 30 G/L (nicht substituiert). Abweichend von der GMALL-Empfehlung keine Antithrombinsubstitution (Effektivität nicht gesichert).
- **Tumorlysesyndrom (TLS):** Risikofaktoren: hohe Zellzahl, hohe LDH, rascher Zellzerfall unter Therapie, Hyperurikämie, präexistente Niereninsuffizienz, Hypovolämie; Klinik: Müdigkeit, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Anurie, Herzrhythmusstörung, Muskelkrämpfe, epileptischer Anfall
Def. des laborchemischen TLS: >25% Anstieg des Kaliums, Harnsäure und Phosphat sowie Kalzium-Abfall >25%
Prophylaxe/Therapie: Verstärkte Hydrierung (2-4 l/d; Allopurinol 300 mg/d, **Rasburicase (Fasturtec®) 0,2 mg/kg bei WBC ≥100 G/L und/oder LDH ≥2 x ULN.** Einmaldosis, evtl. wiederholen (Harnsäurebestimmung auf Eis); Bei asymptomatischen Patienten wird wegen der Gefahr der Calcium-Phosphat-Ausfällung meist keine Ca-Substitution durchgeführt. Ansonsten sollte Calcium in der tiefstmöglichen Dosis unter EKG-Kontrolle gegeben werden.
- **Disseminierte Intravasale Gerinnungsstörung (DIC):** In der Vorphase und Induktion, aber auch der Asparaginasetherapie kann es zu einer DIC kommen. Zweimal wöchentliche Gerinnungsparameterbestimmungen sind verpflichtend, bei Abfall des Fibrinogens unter 120 mg/dl oder bei verstärkter Blutungsneigung tägliche Kontrolle. Primär Fibrinogensubstitution (initial 2 g Haemocompletan, Ziel-Spiegel für Fibrinogen: falls keine Blutung → Fibrinogen > 80 mg/dl; bei Blutung/DIC → Fibrinogen > 150 mg/dl)
- **Besonderheiten und Dosismodifikationen für Medikamente bei Toxizität sind unbedingt zu beachten siehe Kapitel 4 bzw. Konsensus für PEG-Asparaginase, MTX, Imatinib, 6-Mercaptopurin**
Beachte maximale Dosierungen für Vindesin (5 mg absolut) und Peg-Asparaginase (3750 IE absolut)

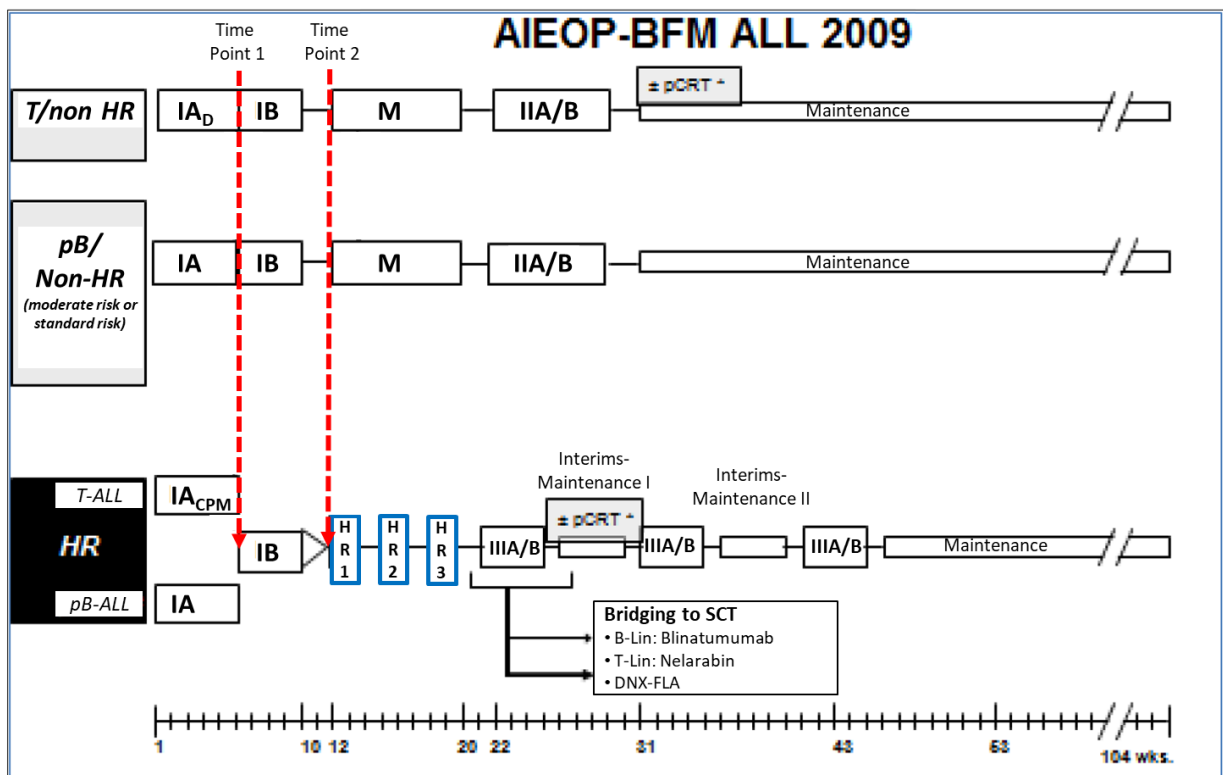
3.3. BCR-ABL-negative ALL bis zum 25. Lebensjahr (AIEOP)

3.3.1 Übersichtsplan

Die Risikoeinteilung erfolgt gemäß Tabelle in Kapitel 2.7.2 bzw. Flussdiagramme in Kapitel 3.3.2.: die endgültige Festlegung des Patienten in „Standard Risk“, „Moderate Risk“ und „High Risk“ erfolgt spätestens zum „Time Point 2“.

Stationäre Überwachung der Patienten in Phasen der Neutropenie in den Therapieelementen Protokoll IA, IIA, nach den HR-Blöcken und nach DNX-FLA.

Alle Therapieblöcke sind in CATO abgebildet und werden daher in der Leitlinie nicht einzeln ausgeführt.



---> Zeitpunkt für MRD-Messung

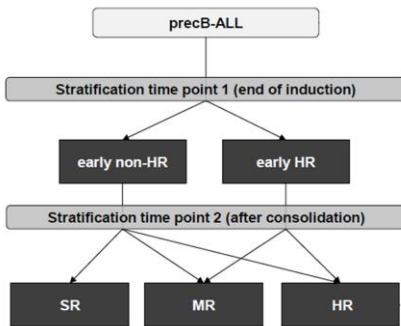
Legende

- | | |
|-----------|--|
| T/non HR | T-ALL in absence of any HR criteria |
| pB/Non-HR | precursor B cell ALL (Vorläufer B-Zell ALL) in absence of any HR criteria |
| HR | High Risk (HR) liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen: |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Positivity for MLL/AF4 or t(4;11) • Hypodiploidy (<45 chromosomes) • Prednisone poor-response (in den ersten Tagen der Vorphase!) • MRD by FCM (flow cytometry) ≥10% on day 15 • Non-remission on day 33 • High risk by PCR-MRD response |
| pB | precursor B cell ALL (Vorläufer B-Zell ALL) |
| pCRT | preventive cranial radiotherapy (präventive ZNS-Bestrahlung) |
| SCT | Stem cell transplantation (siehe Kapitel 3.3.4.) |

3.3.2 Behandlungsstratifizierung gemäß Risikogruppe

Die Risikoeinteilung in High Risk (HR), Moderate Risk (MR) oder Standard Risk (SR) erfolgt anhand der molekularen Marker sowie anhand des Therapieansprechens an den Zeitpunkten „Time Point 1“ und „Time Point 2“ (siehe auch Graphik Kapitel 3.3.1). Die exakten Definitionen der einzelnen Risikogruppen sind auch in 2 Tabellen in Kapitel 2.7.2 abgebildet.

Flowchart zur Risikobestimmung für die Precursor B-ALL/LBL bzw. unknown immunophenotype

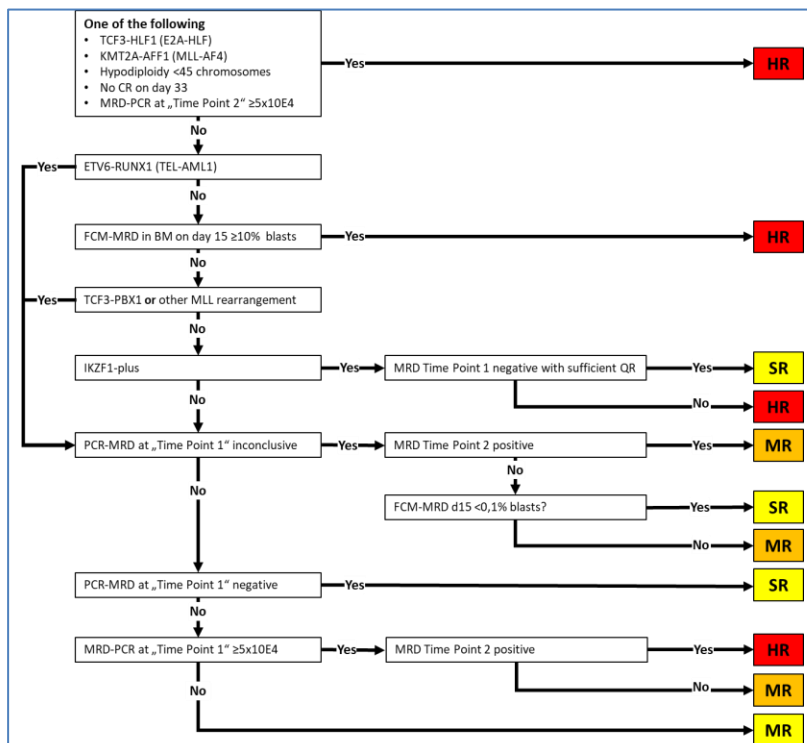


Risikogruppierung zum „Time Point 1“: Early High Risk (early HR) ist definiert als

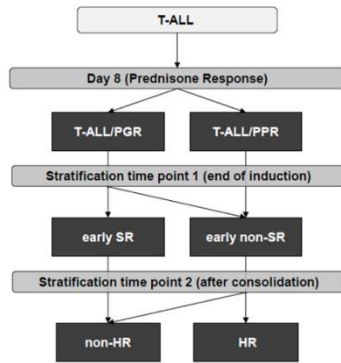
- no complete remission on day 33 **or**
- positivity for KMT2A-AFF1 (MLL-AF4) **or**
- positivity for TCF3-HLF1 (E2A-HLF) **or**
- hypodiploidy <45 chromosomes **or**
- FCM-MRD in BM on day 15 $\geq 10\%$ and not ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) positive **or**
- IKZF1plus and PCR-MRD at TP1 positive **or** inconclusive **and** not positive for ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 **or** KMT2A rearrangement other than KMT2A-AFF1 **or**
- PCR-MRD at „Time Point 1“ $\geq 5 \times 10^{-4}$

Alle anderen prec B-ALL/LBL oder unknown phenotype Leukämien werden als „early non-High Risk“ bezeichnet.

Risikogruppierung zum „Time Point 2“ (Finale Risikogruppierung)



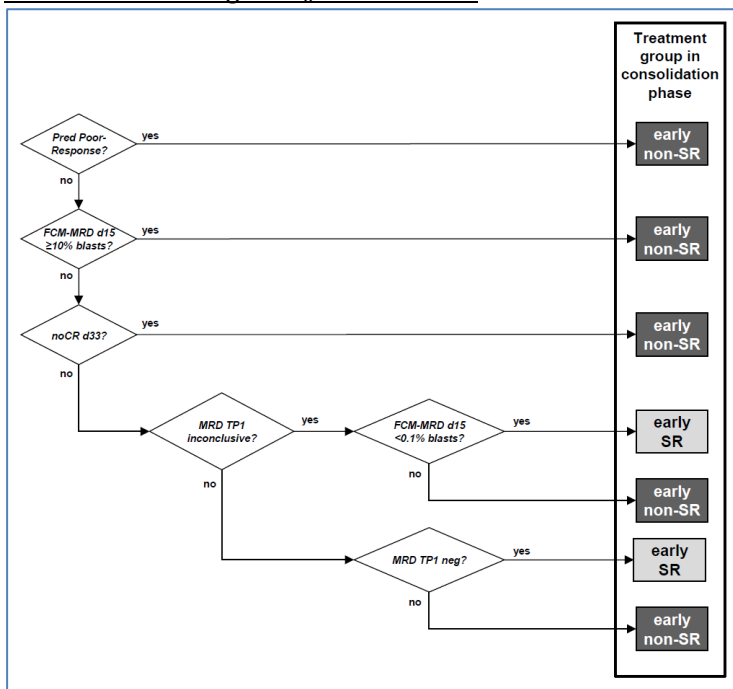
Flowcharts zur Risikobestimmung für die Precursor T-ALL/LBL



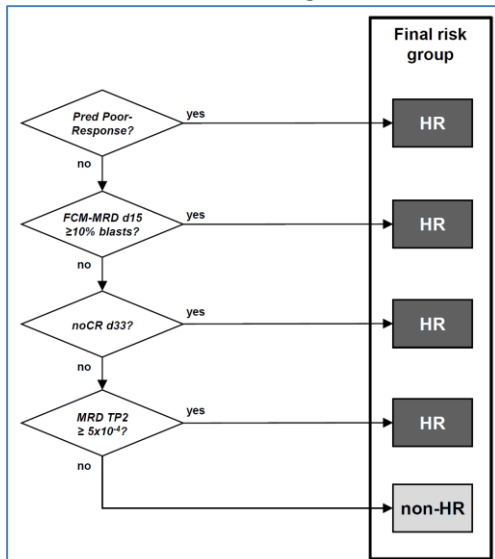
PGR Prednisone good responder

PPR Prednisone poor responder (PPR ist definiert als eine absolute Blastenzahl im peripheren Blut ≥ 1 G/l am Ende der zyto-reduktiven Phase mit 7 Tagen Prednisolon und it-MTX).

Risikostratifizierung zum „Time Point 1“



Finale Risikostratifizierung zum „Time Point 2“



3.3.3 Laboruntersuchungen gemäß AIEOP

Zeitpunkt	Zytomor- phologie	PCR-MRD (TZR/Ig- Genrearr.)	Immunphäno- typisierung/ FCM-MRD	Zytogenetik/ Molekular- genetik	MRD im Liquor
Alle Patienten					
<i>initial</i>	KM-Ausstriche Blutausstriche Liquor-Zytospin	Hep./EDTA-KM Hep./EDTA-Blut	EDTA-KM	Heparin-KM	Liquor
Protokoll I					
Tag 8	Blutausstriche				
Tag 12					Liquor
Tag 15	KM-Ausstriche	Hep./EDTA-KM	EDTA-KM		
Tag 33	KM-Ausstriche	Hep./EDTA-KM	EDTA-KM		Liquor
Non-HR					
vor Prot. M (zur Woche 12)	KM-Ausstriche	Hep./EDTA-KM	EDTA-KM		
vor Prot. II	KM-Ausstriche	Hep./EDTA-KM	EDTA-KM		
HR					
vor jedem HR-Block	KM-Ausstriche	Hep./EDTA-KM	EDTA-KM		
vor Prot. III	KM-Ausstriche	Hep./EDTA-KM	EDTA-KM		
vor SZT	KM-Ausstriche	Hep./EDTA-KM	EDTA-KM		
Ausgewählte Patienten (s. Kap. 29.3.2)	KM-Ausstriche				
Start Erhaltungstherapie	KM-Ausstriche	EDTA-KM KM-Ausstriche Hep./EDTA-Blut Blutausstriche	EDTA-KM		
12, 18, 24 und 30 Monate nach Diagnose	KM-Ausstriche	EDTA-KM KM-Ausstriche Hep./EDTA-Blut Blutausstriche	EDTA-KM		
Monatlich ab Start Erhaltungstherapie bis 30 Monate nach Diagnose		Hep./EDTA-Blut Blutausstriche			

3.3.4 Beginn, Unterbrechung & Wiederbeginn von Therapieblöcken

Induktion IA (inklusive Cortisonvorphase)	
Grundprinzipien	<p>Alle Protokolle in der Induktion IA dauern 33 Tage.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA_D (IA-DEXA) für alle T-ALL ohne Hochrisiko-Kriterien • IA für alle precursor B-ALL/LBL (or unknown immunophenotype). • IA_{CPM} für alle High Risk T-ALL oder „Prednisone Poor Responder“ (siehe unten) <ul style="list-style-type: none"> • Diese Phase IA hat ein besonders hohes Komplikationsrisiko inklusive schwerwiegender Infektionen. Daher engmaschige klinische Observanz! • Möglichst zeitgerechte Durchführung ohne Unterbrechung; Eine schwere Neutropenie ohne Infektion ist kein Grund, die Therapie zu modifizieren. Ausnahmen: z.B. schwere Organtoxizität, Infektionen • Falls WBC ≥ 100 G/L und/oder ausgeprägte Hepatomegalie und/oder ausgeprägter Mediastinaltumor Start mit dosisreduziertem Cortison (1/3 der vorgesehen Dosis). Rasche Steigerung der Cortisondosis in Abhängigkeit von Klinik und Laborwerten (volle Dosis ab Tag 3). • Hyperleukozytose-Management siehe Protokoll 2017 • Bei exzessivem Anstieg der Blasten im PB während der Cortisonphase sollte zusätzlich Cyclophosphamid gegeben (Wechsel auf Protokoll IA_{CPM}) oder der Beginn der Chemo von Tag 8 vorgezogen werden. Diese Fälle werden als „Prednisone Poor Responder“ und damit als High Risk (HR) klassifiziert: alle weitere Therapie gemäß HR! • Prednisone Poor Response (PPR): absolute Blastenzahl im peripheren Blut ≥ 1 G/l. Das Ansprechen auf Prednison ist für die Risikostratifizierung der T-ALL relevant. Bei Patienten mit pB-ALL oder mit unbekanntem Immunphänotyp erfolgt die Risikostratifizierung ausschließlich mittels MRD. • Ein moderater Anstieg der WBC in der Vorphase ohne Verschlechterung der klinischen Symptomatik erfordert keine Dosisanpassung oder Änderung der vorgesehenen Therapie. • MRD-Messung (KMP) an Tag 15 und 33: falls die MRD mittels FACS $\geq 10\%$ an Tag 15 oder keine CR an Tag 33 besteht, Wechsel in den HR-Therapiearm
Induktion IB (Tag 36-64)	
Grundprinzipien	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst zeitgerechter Beginn der Induktionsphase II • Wenn möglich, sollte ein begonnener Cytarabinblock nicht unterbrochen werden. Wenn doch, sollte auch 6-MP unterbrochen werden. Ausgelassene 6-MP-Dosen sollten nachgeholt werden, bis die geplante kumulative Dosis von 1680 mg/m² (28 x 60 mg/m²) erreicht ist.
Voraussetzungen für Beginn bzw. Wiederbeginn nach Unterbrechung	<p><u>Voraussetzungen für Beginn von IB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine schwere Organtoxizität und ausreichender AZ • Granulozyten $> 0,5$ G/l (ansteigend), WBC > 2 G/l und Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) <p><u>Voraussetzungen für Beginn eines Cytarabinblocks</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WBC $\geq 0,5$ G/l • Thrombozyten ≥ 30 G/l <p><u>Voraussetzungen für Start der 2. Gabe von Cyclophosphamid an Tag 64</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WBC $\geq 1,0$ G/l • ANC $\geq 0,3$ G/l • Thrombozyten ≥ 30 G/l • GFR bzw. Crea-Clearance im Normalbereich
Protokoll M	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Protocol M beginnt 2 Wochen nach Ende von Protokoll IB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatinin-clearance nicht signifikant verändert • WBC $\geq 1,5$ G/l (ansteigend) und ANC $\geq 0,5$ G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • GOT/GPT < 10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Direktes Bilirubin < 3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches
Voraussetzungen für den Start eines	<ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion, Durchfall oder Mukositis

MTX-Blocks innerhalb von Protokoll M	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • Regenerierende Hämatopoiese • GOT/GPT <10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches. Wenn die Transaminasen zwischen 10-20-fach erhöht sind, nochmalige Kontrolle an den 2 nachfolgenden Tagen, ob diese fallen. • Direktes Bilirubin <3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Vermeide Cotrimoxazol, NSAR, Penicillin und Sonnenexposition während HD-MTX, solange der Spiegel > 0,25 µmol/l beträgt.
Kontrollen im Zyklus	<ul style="list-style-type: none"> • Calciumfolinat-Rescue gemäß GMALL-Protokoll (siehe www.tumorzentrum.at)
Protokoll IIA	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Protocol IIA (Reintensivierung) beginnt 2 Wochen nach Ende von Protokoll M.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • WBC ≥2,5 G/l (ansteigend) und ANC ≥1,0 G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 100 G/l (ansteigend) • Herzecho: normale LVEF (>50%) • Im Falle einer signifikanten Polyneuropathie Auslassen von Vincristin <p>Falls die WBC/ANC noch nicht ausreichend erholt sind, Verschieben von Doxorubicin bzw. Vincristin, bis sich das BB erholt hat.</p> <p>Eine Bestrahlung des ZNS ist für bestimmte Subgruppen während der Maintenance-Phase vorgesehen (siehe Kapitel 2.8.1; Planung mit Beginn des 1. Zyklus IIA!)</p>
Protokoll IIB	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Protocol IIB (Reintensivierung) beginnt 1 Woche nach Ende von Protokoll IIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • WBC ≥2 G/l (ansteigend) und ANC ≥0,5 G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • Voraussetzung für den Beginn eines Cytarabinblocks: WBC ≥0,5 G/l und Thrombozyten > 30 G/l • Wenn möglich, sollte ein begonnener Cytarabinblock nicht unterbrochen werden. Wenn doch, sollte auch 6-MP unterbrochen werden. Ausgelassene 6-MP-Dosen sollten nachgeholt werden, bis die geplante kumulative Dosis von 840 mg/m² (14 x 60 mg/m²) erreicht ist.
Block HR-1' (für HR-patients)	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Block HR-1' beginnt 2 Wochen nach Ende von Protokoll IB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion, keine Mukositis • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • ANC ≥0,5 G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • GOT/GPT <10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Direktes Bilirubin <3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches
Block HR-2' (für HR-patients)	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Block HR-2' startet möglichst bald nach Zyklus HR-1', mindestens 2 Tage Pause von G-CSF und folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion, keine Mukositis • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • ANC ≥0,5 G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • GOT/GPT <10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Direktes Bilirubin <3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Herzecho: normale LVEF (>50%)
Block HR-3' (für HR-patients)	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Block HR-3' startet möglichst bald nach Zyklus HR-2', mindestens 2 Tage Pause von G-CSF und folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion, keine Mukositis • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • ANC ≥0,5 G/l (ansteigend)

	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • GOT/GPT <10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Direktes Bilirubin <3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches
Protokoll III (Protokoll IIIA und Protokoll IIIB) (für HR-patients)	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Das Protokoll III (28 Tage) besteht aus dem Protokoll IIIA (14 Tage) und Protokoll IIIB (14 Tage) Der erste Zyklus des Protokolls IIIA beginnt 2 Wochen nach Ende des Block HR-3'. Die beiden weiteren Zyklen des Protokolls IIIA beginnen jeweils eine Woche nach der 4-wöchigen Interims-Erhaltungsphase („Interim maintenance phase“). Jeweils an einen Zyklus IIIA schließt sich ein Zyklus IIIB an. Eine Bestrahlung des ZNS während der 1. Interims-Maintenance-Phase ist nur für bestimmte Subgruppen vorgesehen (siehe Kapitel 2.8.1; Planung mit Beginn des 1. Zyklus IIIA!)</p> <p>Protokoll IIIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • ANC $\geq 1,0$ G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 100 G/l (ansteigend) • Herzecho: normale LVEF (>50%) vor dem 2. Zyklus des Protokolls III • Im Falle einer signifikanten Polyneuropathie Auslassen von Vincristin • Falls die WBC/ANC noch nicht ausreichend erholt sind, Verschieben Doxorubicin bzw. Vincristin im Zyklus 2 bzw. 3, bis sich das BB erholt hat. <p>Protokoll IIIB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • WBC $\geq 2,0$ G/l (ansteigend) • ANC $\geq 0,5$ G/l (ansteigend) • Thrombozyten ≥ 50 G/l (ansteigend) <p><u>Vor jedem Cytarabinblock im Zyklus IIIB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC $\geq 0,5$ G/l • Thrombozyten >30 G/l <p>Wenn möglich, sollte ein begonnener Cytarabinblock nicht unterbrochen werden. Wenn doch, sollte auch 6-MP unterbrochen werden. Ausgelassene 6-MP-Dosen sollten nachgeholt werden, bis die geplante kumulative Dosis von 840 mg/m² (14 x 60 mg/m²) erreicht ist.</p>
Interims-Maintenance (für HR-patients)	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Die Interims -Maintenance-Phase (4 Wochen) beginnt eine Woche nach Ende der Zyklen 1 und 2 des Protokolls IIIB, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • WBC $\geq 1,0$ G/l (ansteigend) • ANC $\geq 0,2$ G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • GOT/GPT <10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Direktes Bilirubin <3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches <p>Dosierung: 6-Mercaptopurin 50 mg/m²/Tag p.o. (Anpassen der Dosis mit 50 mg und 10mg Tabletten und/oder unterschiedlichen Dosen an wechselnden Tagen an, um die durchschnittliche Tagesdosis zu erreichen. Die Tabletten sind abends in einer Einzeldosis auf leeren Magen einzunehmen (mindestens 30 min vor oder 60 min nach dem Abendessen) ohne Milch.</p> <p>MTX: Methotrexat 20 mg / m² / Dosis p.o. wöchentlich. Zusätzlich bei Hochrisiko intrathekale MTX-Therapie.</p> <p>Bei Patienten ohne Symptome ist eine routinemäßige Messung der Leberparameter während der</p>

	<p>Interims-Erhaltung nicht erforderlich. Dosisreduktion bei Bilirubinanstieg >3x des oberen Grenzwertes des Normalbereiches.</p> <p>Beendigung der Interims-Maintenance nach 4 Wochen unabhängig von der kumulierten Gesamtdosis der verabreichten Arzneimittel!</p> <p>Während der ersten Interims-Erhaltungsphase ist eine Bestrahlung des ZNS für definierte Subgruppen vorgesehen (siehe Kapitel 2.8.1).</p>
Block DNX-FLA	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Das Behandlungselement DNX-FLA ist vorgesehen für Patienten der HR-Gruppe mit unzureichender Wirkung auf die HR-Blöcke, d.h. eine MRD-Belastung von $\geq 10^{-3}$ im regenerierenden Knochenmark.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • ANC $\geq 0,5$ G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • GOT/GPT <10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Direktes Bilirubin <3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Herzecho: normale LVEF (>50%)
Maintenance (Erhaltung)	
Voraussetzungen für den Beginn	<p>Die Maintenance beginnt 2 Wochen nach Komplettierung von Protokoll IIB bzw. IIIB. Die Dosis-Ratio 6-MP: MTX sollte 2,5 :1 betragen. Die ZNS-Strahlentherapie ist für bestimmte Patienten in den ersten Wochen der Erhaltungstherapie vorgesehen (nach Protokoll IIB).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatininclearance nicht signifikant verändert • WBC $\geq 1,0$ G/l (ansteigend) • ANC $\geq 0,2$ G/l (ansteigend) • Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • GOT/GPT <10 x oberer Grenzwert des Normalbereiches • Direktes Bilirubin <3 x oberer Grenzwert des Normalbereiches <p>Kontrollen im BB zuerst wöchentlich, dann 2-wöchentlich. BB-Kontrollen sinnvollerweise am Tag vor der nächsten MTX-Gabe, um die Dosis anpassen zu können.</p> <p>Während der Maintenance (Erhaltungsphase) sollten die Dosen von 6-MP und MTX angepasst werden (ohne Obergrenze), um eine Gesamtzahl der WBC <3 G/l zu erhalten. Die Medikamente sollten reduziert werden, wenn die Zahl der Neutrophilen unter 0,5 G/l, absolute Lymphozytenzahl <0,3 G/L oder Thrombozyten <50 G/l liegen.</p>

3.3.5 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation

Die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation wird gemäß AIEOP-Protokoll 2017 gestellt.

		PCR-MRD results				
		TP1 neg	TP1 or TP2 pos and TP2 < 5x10 ⁻⁴	MRD-HR		no MRD result
				MRD TP2 ≥ 5x10 ⁻⁴ < 5x10 ⁻³	MRD TP2 ≥ 5x10 ⁻³	
criteria hierarchical	<i>TCF3-HLF</i>	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD
	no CR d33	no ^b	MD ^b	MMD	MMD	MMD
	<i>KMT2A-AFF1</i>	no	MD	MD	MMD	MD
	hypodiploidy < 44 chr. or DNA index < 0.8 ^a	no	MD	MD	MMD	MD
	IKZF1 ^{plus} and FCM-MRD d15 ≥ 10%	no	MD	MD	MMD	MD
	IKZF1 ^{plus} and FCM-MRD d15 < 10%	no	no	MD	MMD	MD
	T-ALL + PPR a/o FCM-MRD d15 ≥ 10%	no	no	MD	MMD	MD
none of the above features		no	no	MD	MMD	no

no alloHSCT not indicated

MD permitted donor: HLA-matched sibling or non-sibling donor

MMD permitted donor: HLA-matched or HLA-mismatched donor

^a The finding of exactly 44 chromosomes qualifies for HR treatment but has no impact on alloHSCT indication.

^b Non-remission at the end of induction in patients with low or negative MRD at TP1 is a rare combination that should be due to extramedullary disease. AlloHSCT indication in these cases should be discussed with the national study coordinator.

Abweichende Empfehlung an der I.Internen Abteilung OKL Elisabethinen: Die grundsätzliche Entscheidung für bzw gegen die allo SCT sollte heutzutage nicht mehr von der Art des Stammzellspenders (verwandt, unverwandt, mismatch) abhängen , da bereits viele Studien die Vergleichbarkeit der SCT-Ergebnisse mit unterschiedlichen Spendern gezeigt haben.

3.4. ALL-Behandlung nach GMALL-Protokollen

Die Empfehlungen im Kapitel 3.4 beziehen sich auf die GMALL-Konsensus Empfehlung, Version 3, 16.10.2017).

3.4.1. GMALL-Protokolle ALL/LBL im Alter bis 55 Jahre und elderly (56-75 Jahre)

3.4.4.1. Allgemeine Kriterien für Unterbrechungen und Dosisreduktion der Chemotherapie

Induktion I	
Grundprinzipien	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst zeitgerechte Durchführung ohne Unterbrechung • Ausnahmen: z.B. schwere Organtoxizität, Infektionen • Beim älteren Patienten (56-75 Jahre): eventuell Induktion I etwas postponieren, wenn ANC < 0,5 G/l bereits bei Diagnose oder unter Vorphase; bei gutem Ansprechen (BB, Klinik, LDH) ggf. Verschiebung von Tag 14 bis Granulozyten > 0,5 G/l (maximal 1 Woche)
Induktion II	
Grundprinzipien	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst zeitgerechter Beginn der Induktionsphase II ohne Verzögerung; dies gilt insbesondere, wenn an Tag 22 keine CR vorliegt. • Nach den bisherigen Erfahrungen sind bei >50% der Patienten Therapieunterbrechungen in Induktion II erforderlich. • Bei Therapieunterbrechungen werden alle Zytostatika gleichzeitig abgesetzt und nach Erholung mit dem Tag der Unterbrechung auch wieder vollständig angesetzt; dies gilt auch für die i.th. Therapie! • Die ZNS-Bestrahlung wird möglichst ohne Unterbrechung durchgeführt. • Die Schädelbestrahlung erfolgt parallel zu Chemotherapie und intrathekaler Therapie. • Die Schädelbestrahlung wird auch dann durchgeführt, wenn bei Patienten die spätere SZT geplant ist. Sie stellt keine Kontraindikation für die Ganzkörperbestrahlung dar. • Unterbrechungen sollten, falls erforderlich, zwischen den ARAC-Blöcken erfolgen.
Voraussetzungen für Beginn bzw. Wiederbeginn nach Unterbrechung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine schwere Organtoxizität und ausreichender AZ • Granulozyten > 0,5 G/l (ansteigend) und Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • Bei erhöhten Leberwerten (z.B. Transaminasen, Bilirubin) nach Asparaginase-Gabe siehe Kapitel XIV, 1
Empfehlungen für die Unterbrechung von Induktion II	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Organtoxizität oder schwere Infektion oder Mukositis • Granulozyten 0,2 G/l oder Thrombozyten < 20 G/l trotz Substitution • Bei erhöhten Leberwerten (z.B. Transaminasen, Bilirubin) nach Asparaginase-Gabe siehe Kapitel XIV, 1
Konsolidierung I	
Voraussetzungen für den Beginn	<ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität und keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatinin-clearance nicht signifikant verändert • Granulozyten > 1 G/l und Thrombozyten > 80-100 G/l • Wenn die Konsolidation I als Salvagetherapie eingesetzt wird und somit keine Vollremission vorliegt, muss das Erreichen der Grenzwerte nicht abgewartet werden
HDMTX/ASP (1. Und 2. Teil)	
Voraussetzungen für den Beginn jedes Therapieteils	<ul style="list-style-type: none"> • Das Intervall zwischen den Konsolidationszyklen sollte nicht länger als 2-3 Wochen betragen, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion, Durchfall oder Mukositis • Kreatinin und Kreatinin-clearance nicht signifikant verändert • Granulozyten > 0,5 G/l (ansteigend) und Thrombozyten > 50 G/l (ansteigend) • Bei erhöhten Leberwerten (z.B. Transaminasen, Bilirubin) nach Asparaginase siehe Kapitel XIV, 1
Reinduktion	
Voraussetzungen für den Beginn	<ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender AZ, keine schwere Organtoxizität, keine schwere Infektion • Kreatinin und Kreatinin-clearance nicht signifikant verändert • Granulozyten > 1 G/l und Thrombozyten > 80-100 G/l
Basis-Erhaltungstherapie	
Voraussetzungen für den Beginn	<ul style="list-style-type: none"> • Ausreichender Allgemeinzustand, Keine schwere Organtoxizität, Keine schwere Infektion • Granulozyten > 1 G/l und Thrombozyten > 80-100 G/l

3.4.4.2. Kriterien für Unterbrechungen und Dosisreduktion von Imatinib

- Bei Auftreten von Toxizität Überprüfung möglicher Medikamenteninteraktionen. Medikamente, die vermutlich zur Toxizität beitragen, sollten bezüglich ihrer Dosierung und Einnahmepflichtigkeit überprüft werden. Wenn mehrere antileukämische Substanzen der Empfehlung im Verdacht stehen, bestimmte Toxizitäten auszulösen, sollte vorrangig eine Modifikation der anderen Substanzen und eine Fortführung der Imatinib-Therapie angestrebt werden.
- Eine Imatinib-Dosisreduktion/-eskalation erfolgt in den Stufen 600, 400mg und 300mg/Tag. Eine Reduktion/Eskalation auf unter 300 mg/d bzw. über 600 mg/d sollte nicht erfolgen.

Zyklus-spezifische Hinweise zum Einsatz von Imatinib

Induktionstherapie	
Nicht-hämatologische Toxizität \geq Grad II für mehr als 4 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Pause nach ärztlichem Ermessen • Wiederbeginn nach Rückbildung der Toxizität auf \leq Grad I mit 600 mg oder 400 mg. • Bei neuerlicher Grad II Toxizität unter reduzierter Dosierung kann Imatinib nach Ermessen des Arztes erneut pausiert werden bis zur Toxizitätsrückbildung auf \leq Grad I. Wiederbeginn mit 300 mg/Tag.
Nicht- hämatologische Toxizität \geq Grad III/IV	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib Pause, bis Toxizität auf \leq Grad I • Wiederbeginn mit 400 mg/Tag und schrittweiser Erhöhung • Falls erneut Grad III/IV Toxizität, Imatinib Pause, bis Toxizität auf \leq Grad 1, Wiederbeginn 300 mg/Tag • Eine weitere Dosisreduktion bei erneutem Auftreten einer Grad III/IV Toxizität ist nicht vorgesehen.
Hämatologische Toxizität Anämie	<ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Transfusionen nach Ermessen des Arztes • Keine Imatinib-Dosisreduktionen aufgrund von Anämie (Ausnahme: Grad III oder IV Anämie durch ein akutes durch Imatinib bedingtes Ereignis, wie z.B. schwere gastrointestinale Blutung, z.B. eines Magen-Darm-Ulkus)
Neutropenie und Thrombopenie	<ul style="list-style-type: none"> • In der Induktionstherapie möglichst keine Dosismodifikation von Imatinib bei Auftreten von hämatologischer Toxizität (jeden Grades)
In/nach Konsolidierung I	
Nicht-hämatologische Toxizität \geq Grad II für mehr als 4 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Pause nach ärztlichem Ermessen • Wiederbeginn nach Rückbildung der Toxizität auf \leq Grad I mit 600 mg oder 400 mg. • Bei neuerlicher Grad II Toxizität unter reduzierter Dosierung kann Imatinib nach Ermessen des Arztes erneut pausiert werden bis zur Toxizitätsrückbildung auf \leq Grad I. Wiederbeginn mit 300 mg/Tag.
Nicht-hämatologische Toxizität \geq Grad III/IV	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib Pause, bis Toxizität auf \leq Grad I • Wiederbeginn mit 400 mg/Tag und schrittweiser Erhöhung • Falls erneut Grad III/IV Toxizität, Imatinib Pause, bis Toxizität auf \leq Grad 1, Wiederbeginn 300 mg/Tag • Eine weitere Dosisreduktion bei erneutem Auftreten einer Grad III/IV Toxizität ist nicht vorgesehen.
Hämatologische Toxizität Anämie	<ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Transfusionen nach Ermessen des Arztes • Keine Imatinib-Dosisreduktionen aufgrund von Anämie (Ausnahme: Grad III oder IV Anämie durch ein akutes durch Imatinib bedingtes Ereignis, wie z.B. schwere gastrointestinale Blutung, z.B. eines Magen-Darm-Ulkus)
Neutropenie und Thrombopenie nach Induktion in CR	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Grad III/IV Thrombopenie oder Neutropenie: Imatinib Pause bis Zytopenie \leq Grad I; dann Fortführung Imatinib in vorheriger Dosis, sofern klinische Situation stabil • Bei Wiederauftreten Grad III/IV Thrombo- oder Neutropenie: Pause von Imatinib bis Zytopenie \leq Grad I; dann Fortführung Imatinib um 1 Dosisstufe reduziert • Bei Infektionen während der Neutropenie kann nach Ermessen des Arztes G-CSF gegeben werden
Neutropenie und Thrombopenie während und nach Konsolidierung I	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Unterbrechung aufgrund von Hämatotoxizität während und im direkten Anschluss an die Chemotherapie, unabhängig vom Ausmaß der Zytopenie • Bei unerwartet langer Zytopenedauer nach Kons. I, die als durch Imatinib verstärkt gewertet wird, sollte Imatinib pausiert werden, bis sich die Zytopenie auf \leq Grad I gebessert hat, dann Fortführung in bisheriger Dosierung • Bei Patienten, die nach Konsolidierung I eine hämatologische Regeneration erreicht haben, anschließend jedoch erneut unter Imatinib eine Grad III/IV Neutropenie/Thrombopenie entwickeln, sollte zunächst ein Rezidiv der Leukämie ausgeschlossen werden. Bestätigt sich die CR, sollte Imatinib unterbrochen werden, bis sich die Zytopenie auf \leq Grad I gebessert hat. Bei klinisch stabiler Situation wird Imatinib dann in der vorherigen Dosierung fortgeführt. • Bei erneutem Wiederauftreten der hämatologischen Toxizität: Pause von Imatinib bis Toxizität \leq Grad I und Wiederbeginn um eine Dosisstufe reduziert

3.4.2. B-Vorläufer-ALL, T-ALL und B-/T-LBL beim jüngeren Erwachsenen (25-55a)

Die Therapie erfolgt in 4 Stratifikationsgruppen:

- Standardrisiko
- Hochrisiko
- BCR-ABL pos ALL (PH) (Höchststrisiko)
- Lymphoblastisches NHL (Therapie analog zu Standardrisiko mit Modifikationen)

Patienten mit Hochrisiko ALL sowie Patienten mit Ph/BCR-ABL-positiver ALL werden einer SZT zugeführt, während bei Patienten mit Standardrisiko die Chemotherapie mit alternierenden Konsolidationszyklen über ein Jahr fortgeführt wird. Standardrisiko-Patienten mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels SZT sinnvoll erscheint, werden anhand des MRD-Verlaufs identifiziert. Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung der MRD auch für die Stammzelltransplantation soll bei Patienten, die nach Konsolidation I ein molekulares Therapieversagen zeigen unabhängig von der Risikogruppe vor der SZT eine möglichst zielgerichtete Therapie (Blinatumomab, Nelarabin) durchgeführt werden, um ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der SZT zu verbessern.

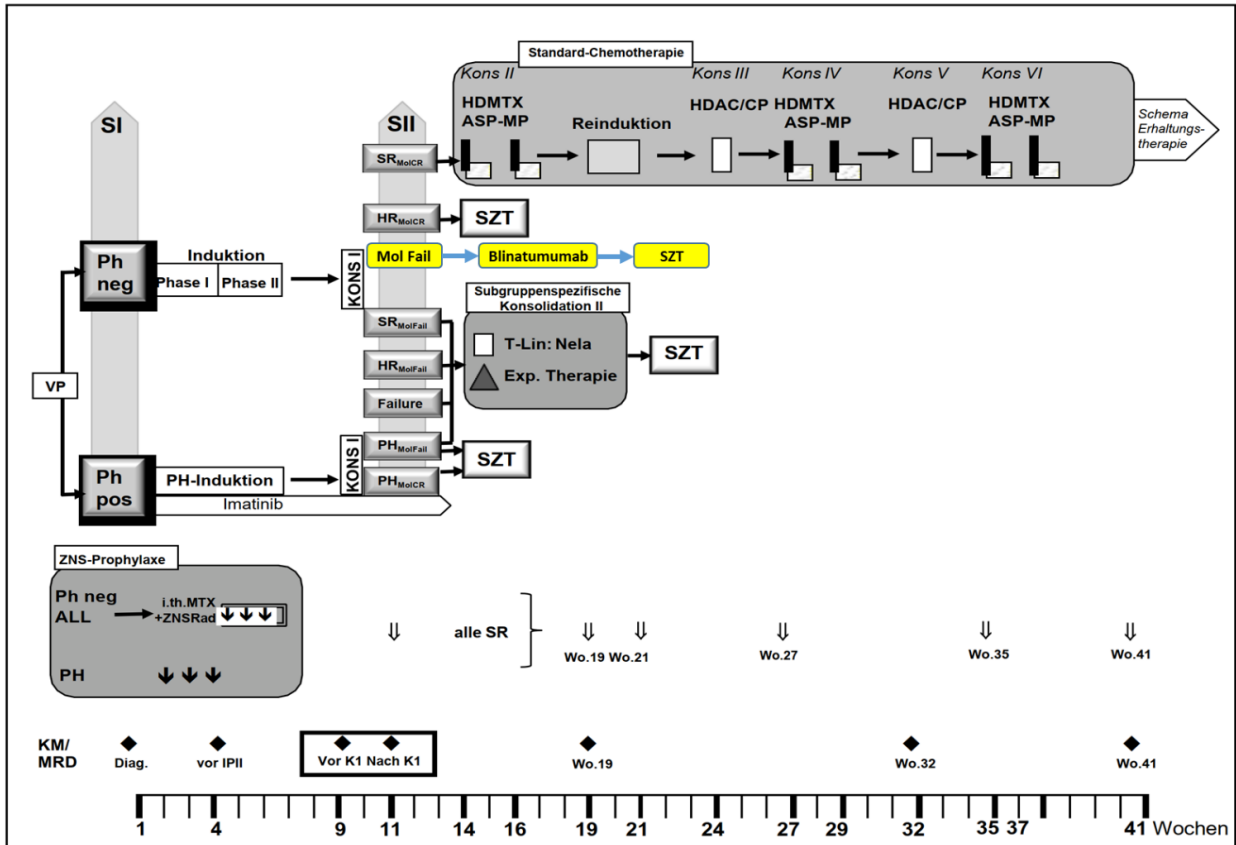
Bei **Patienten ohne geeigneten Spender nach Konsolidation I** kann eine Stammzellapherese durchgeführt werden. Nach einer weiteren, ggf. subgruppenspezifischen Konsolidation II und Bestätigung der molekularen Remission kann im Anschluss eine autologe SZT durchgeführt werden. Alternativ können MRD-negative Patienten ohne Spender auch mit der Standardrisiko- Chemotherapie weiterbehandelt werden.

Die Gabe von Rituximab erfolgt in Abhängigkeit von der CD20-Expression. Bei CD20-negativer ALL (definiert <20% Expression) soll nach Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe außerhalb von Studien kein Rituximab appliziert werden, da die Relevanz erst geprüft werden muss.

ZNS-Bestrahlung (24 Gy) in der Induktionsphase II bei allen Patienten (18-55 Jahre) mit Ph- ALL Einzelfallentscheidung bei Ph+ ALL mit gesichertem ZNS-Befall. Die ZNS-Prophylaxe ist effektiv: ZNS-Rezidivrate < 2% (überwiegend bei T-ALL). Die Schädelbestrahlung erfolgt parallel zur CHT und i.t-Triple-Prophylaxe/Therapie möglichst ohne Unterbrechung; bei Zytopenie Unterbrechung der Chemotherapie und Fortsetzung der ZNS-Bestrahlung. Durchführung auch bei geplanter Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung!

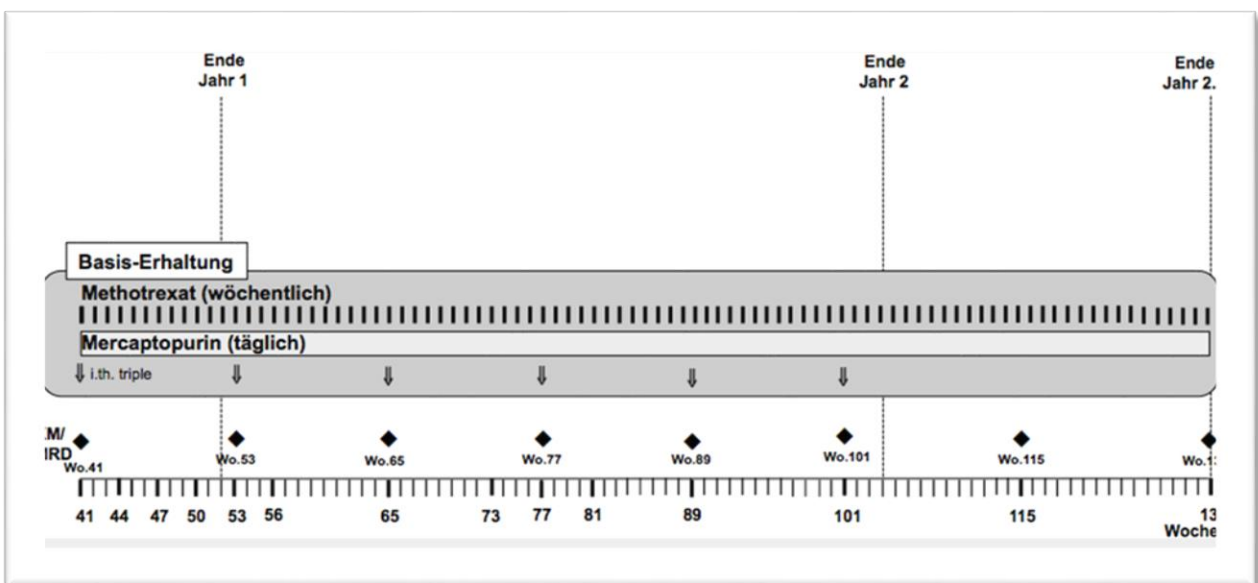
Bei Patienten mit Therapieversagen (weniger als gute PR) nach Induktionsphase I wird die ZNS-Bestrahlung ggf. verschoben, damit die Chemotherapie zeitnah durchgeführt werden kann. Da diese Patienten dann per definitionem der Hochrisiko-Gruppe angehören, kann die Schädelbestrahlung ggf. im Zusammenhang mit der Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation nachgeholt werden.

Übersichtsplan für das 1. Jahr für jüngere Patienten (25-55 Jahre)



In Abweichung vom Original-GMALL-Therapieprotokoll ist bei Patienten mit B-ALL/LBL bei MRD-Positivität oder positiver Zytogenetik nach Konsolidierung 1 eine zielgerichtete Therapie gefolgt von Stammzelltransplantation vorgesehen (gelb markierte Kästchen).

Übersichtsplan 2. Therapiejahr/Erhaltungstherapie für Patienten (25-55 Jahre) mit Standardrisiko-ALL (beim LBL endet die Therapie nach 41 Wochen und entfällt die orale Erhaltungstherapie im 2. Jahr)



Die Detailpläne zu den einzelnen Protokollphasen und der Übersichtsplan für die Erhaltungstherapie (Seite 20) finden sich im Protokoll.

Verlaufskontrollen und Therapieplanung für jüngere Patienten (25-55 Jahre)

Die Beurteilung des Therapieansprechens ist in Kapitel 3.6 abgebildet.

- Die Persistenz der MRD gilt als relevantester ungünstiger Prognosefaktor bei der ALL. Die MRD-Bestimmungen sind konsequent und zeitnah bei allen Patienten durchzuführen. Die beiden entscheidenden Zeitpunkte für die MRD-Bestimmung werden nicht mehr als fester Zeitpunkt im Therapieablauf definiert, sondern von der Regeneration abhängig gemacht. Die entsprechenden Punktionen sollen jeweils so früh wie möglich bei Regeneration durchgeführt werden (vor und nach Konsolidation I). Bei IKZF1 Deletion können Proben im Verlauf an das LabDia geschickt werden (nur nach Rücksprache, kein Routineverfahren, nur falls kein anderer MRD Marker vorhanden ist).
- Bei LBL: Verlaufskontrolle mittels PET-CT. Es erfolgt **keine** Stratifikation nach konventionellen Prognosefaktoren; Patienten mit B- oder T- lymphoblastischen Lymphomen (KM-Befall <25%) werden analog zu der Standardrisiko- Therapie behandelt.

Die Therapieplanung für eine Stammzelltransplantation erfolgt (1) nach der entitätsspezifischen Risikoeinschätzung und (2) gemäß dem molekularen Ansprechen vor und nach Konsolidierung I (Stratifizierung II).

Risikogruppe	MRD vor Kons I	MRD nach Kons I	Therapie
Standardrisiko	MolFAIL	Molekulare CR	SR-Therapie
	Molekulare CR	Molekulare CR	SR-Therapie
	MolFAIL	MolFAIL	Subgruppen-spezifische Kons. II → SZT
	Molekulare CR	MolFAIL	Subgruppen-spezifische Kons. II → SZT
		MolNE	SR-Therapie
Hochrisiko	Molekulare CR	Molekulare CR	SZT
	MolFAIL	Molekulare CR	SZT
	MolFAIL	MolFAIL	Subgruppen-spezifische Kons. II → SZT
		MolNE*	SZT
	Molekulare CR	MolFAIL	Subgruppen-spezifische Kons. II → SZT
Ph/bcr-abl positiv	Molekulare CR	Molekulare CR	SZT
	MolFAIL	Molekulare CR	SZT
	MolFAIL	MolFAIL	Subgruppen-spezifische Kons. II → SZT oder SZT direkt
		MolNE*	SZT
	Molekulare CR	MolFAIL	Subgruppen-spezifische Kons. II → SZT oder SZT direkt

MolNE: kein MRD-Befund vorhanden

MolFAIL: Patienten ohne molekulare Remission

3.4.3. B-Vorläufer-ALL, T-ALL und B-/T-LBL beim älteren Erwachsenen (56-75a)

Die Therapie erfolgt in 4 Stratifikationsgruppen:

- Standardrisiko
- Hochrisiko
- BCR-ABL positive ALL (PH) (Höchstrisiko)
- Lymphoblastisches NHL (Therapie analog zu Standardrisiko mit Modifikationen)

Die konzeptionellen Unterschiede zwischen der Empfehlung für ältere und der für jüngere Patienten werden auf folgende Aspekte reduziert:

- Keine Asparaginase in Induktion
- Keine Schädelbestrahlung (weder prophylaktisch noch therapeutisch)
- Keine intensive Konsolidation I

Die Gabe von Rituximab erfolgt in Abhängigkeit von der CD20-Expression. Bei CD20-negativer ALL (definiert <20% Expression) soll nach Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe außerhalb von Studien kein Rituximab appliziert werden, da die Relevanz erst geprüft werden muss.

Empfehlung für ältere Patienten (55-75a), die für eine allogene SZT geeignet erscheinen

Patienten im Alter über dem 55. Lebensjahr sollten auch bei biologisch sehr gutem AZ mit dem altersentsprechenden Protokoll gehandelt werden, jedoch sollte eine Stammzelltransplantation in das Behandlungskonzept integriert werden, wenn die prinzipiellen Kriterien wie beispielsweise eine Hoch-/Höchstrisikosituation vorliegt und ein passender Spender vorhanden ist. Standardrisiko-Patienten mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels SZT sinnvoll erscheint, können anhand des MRD-Verlaufs identifiziert werden. Aufgrund der prädiktiven Bedeutung der MRD soll bei Patienten, die nach Konsolidierung 2 ein molekulares Therapieversagen zeigen, unabhängig von der Risikogruppe vor der SZT eine möglichst zielgerichtete Therapie (Blinatumomab, Nelarabin) durchgeführt werden, um ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der SZT zu verbessern. Die Empfehlungen zur Stammzelltransplantation entsprechen denen von Patienten im Alter von 18-55 Jahren (siehe Tabelle Seite 10).

Diese Empfehlung beruht auf einer Analyse der bisherigen GMALL-Studien (Auszug aus der ALL-Konsensusempfehlung): „In den bisherigen GMALL-Studien galt die Empfehlung, dass Patienten in der Altersgruppe von > 55-65 Jahren je nach biologischem Alter gemäß den Empfehlungen für jüngere (18-55 Jahre) oder ältere Patienten behandelt werden sollen. Auswertungen der Altersgruppe von 56-65 Jahren, die entweder nach Empfehlung für jüngere (N=166; ‚Gruppe 1‘) oder ältere (N=136, ‚Gruppe 2‘) Patienten behandelt wurden, haben gezeigt, dass die Remissionsraten mit 81% versus 80% sowie die Raten der Frühmortalität mit 12% versus 11% etwa vergleichbar sind. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das mediane Alter in Gruppe 1 mit 58 Jahren niedriger war als in Gruppe 2 mit 62 Jahren. Der Anteil der über 60-jährigen Patienten lag in Gruppe 1 bei 30% und in Gruppe 2 bei 68%. Weiterhin wurde in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 eine höhere Abbruchrate (21% versus 12%) und eine höhere Mortalität in CR (8% versus 1%) beobachtet. Die Überlebensraten nach 5 Jahren lagen bei 33% für Gruppe 1 und 27% für Gruppe 2. Ein Vorteil im Gesamtüberleben wurde für Gruppe 1 vor allem bei unter 60-jährigen Patienten und bei Hochrisiko-Patienten gezeigt. Die höhere Transplantationsrate in Gruppe 1 hatte hier einen

wesentlichen Anteil. Bei älteren Patienten treten häufiger Komplikationen der Asparaginase-Therapie in der Induktion auf. Daher erscheint es sinnvoll den Einsatz in die Konsolidation zu verschieben, wo die Verträglichkeit deutlich besser ist.“

Empfehlung für Patienten >75a, die für eine intensivere Therapie geeignet erscheinen

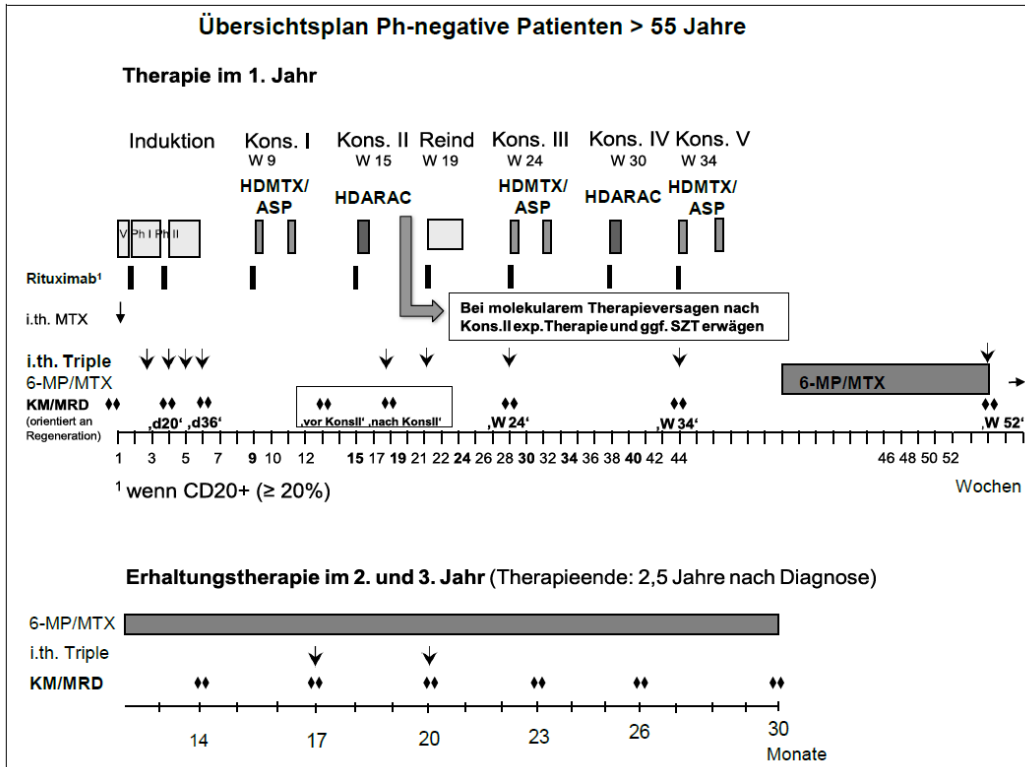
Wegen der stark steigenden Induktionsmortalität wird eine obere Altersgrenze von 75 Jahren für das Protokoll angenommen. Selbstverständlich muss die Entscheidung individuell getroffen werden. Im Rahmen des Protokolls ist keine prophylaktische Schädelbestrahlung vorgesehen (Vorgehen bei initialem ZNS-Befall s. Kapitel XV, 2 im *Konsensuspaper der GMALL für Patienten mit ALL/LBL bei älteren Patienten (>55-75 Jahre), Version 2017*).

Die intrathekale Prophylaxe wird zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

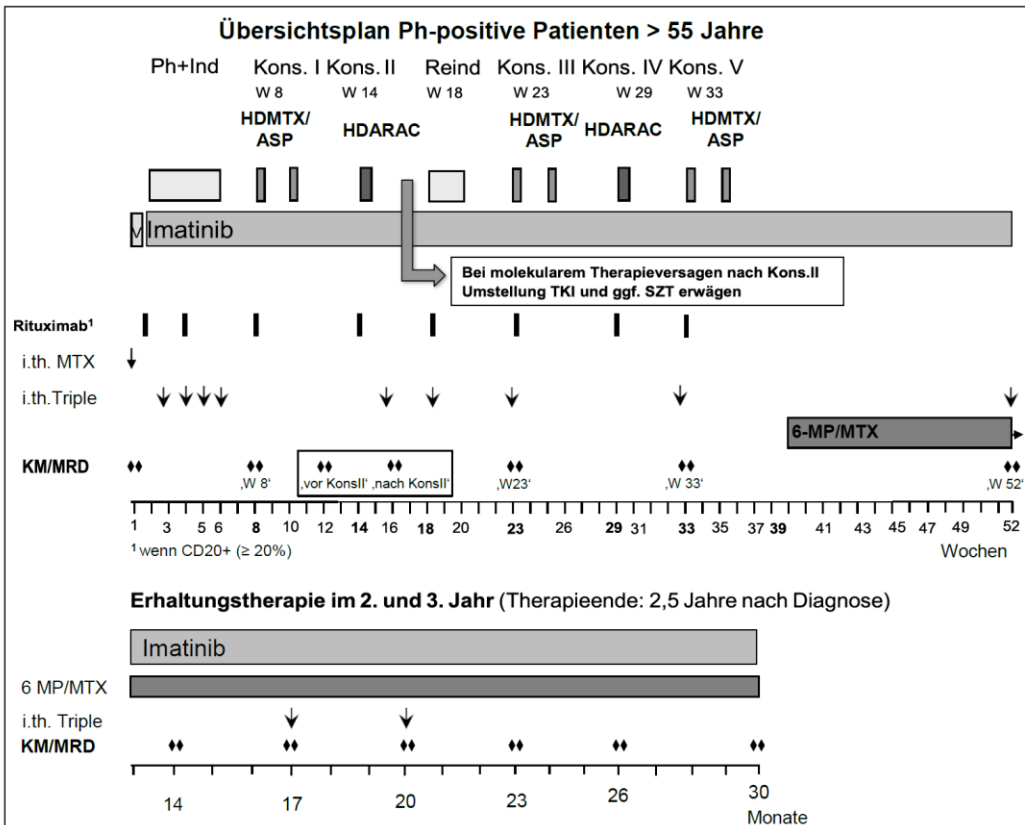
- Methotrexat intrathekal
 - Im Rahmen der Vorphase, an Tag 1, eine Gabe

- Dreifachprophylaxe
 - In Induktion: an Tag 13, 21, 28, 35 i.th.
 - In Konsolidation II (Woche 15), an Tag 15, i.th.
 - In Reinduktion (Woche 24), an Tag 3, i.th.
 - während Konsolidierung III und Kons. V jeweils an Tag 0 oder Tag 1
 - nach Abschluss des ersten Therapiejahres in Woche 52, i.th.
 - im Rahmen der Erhaltungstherapie, Monat 17 und 20, i.th.

Übersichtsplan für ältere Patienten (56-75 Jahre) mit Ph-negativer ALL



Übersichtsplan für ältere Patienten (56-75 Jahre) mit Ph-positiver ALL



Detailpläne zu den einzelnen Protokollphasen und der Übersichtsplan für die Erhaltungstherapie finden sich im Protokoll. Das Therapieansprechen ist in Kapitel 3.6 abgebildet.

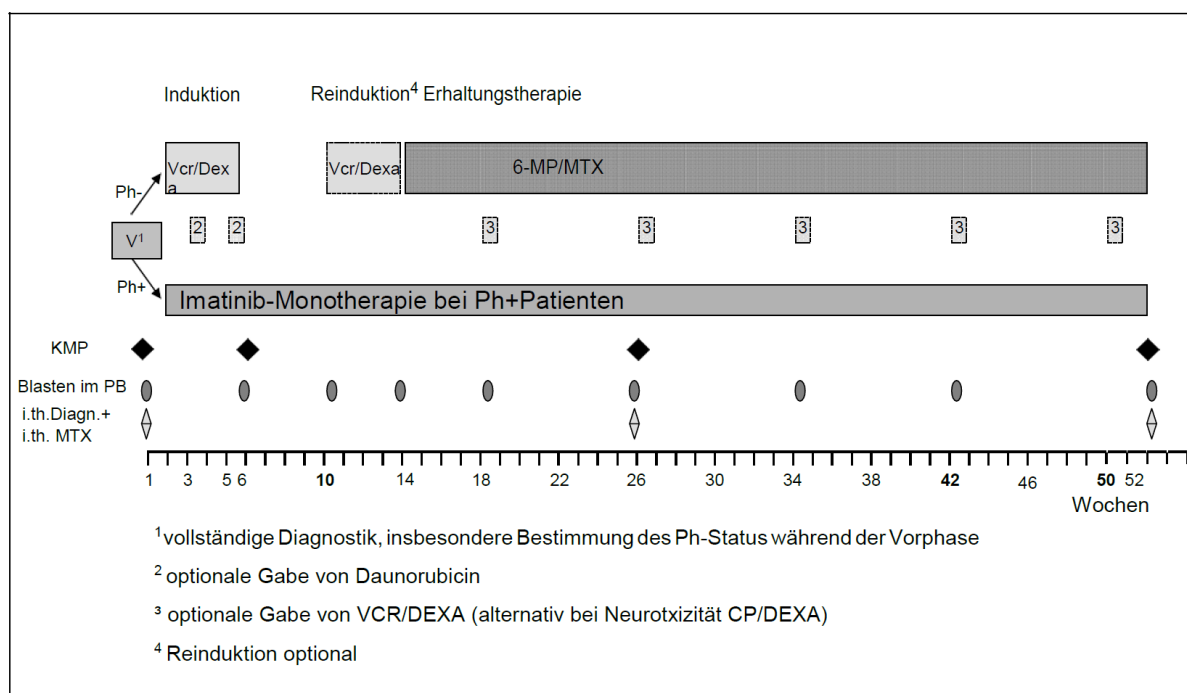
3.4.4. B-Vorläufer-ALL, T-ALL und B-/T-LBL für gebrechliche Patienten („frail“)

Die Therapieempfehlung ist für Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen, konzipiert:

- Erstdiagnose einer ALL (BCR-ABL-positiv oder negativ)
- „frail“ Patient (d.h. ältere Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen, Multimorbidität, reduziertem Allgemeinzustand, Patientenwunsch, etc. für eine mäßig intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen)

Ziel ist eine weitgehend ambulant durchzuführende Therapie. Prophylaxen sind durchzuführen.

Übersichtsplan für BCR-ABL-positive und -negative Patienten mit ALL



Die Therapie besteht in der Induktionsphase aus wöchentlichem Vincristin (VCR) +/- Daunorubicin. Bei präexistenter oder beginnender Neurotoxizität kann auf Cyclophosphamid gewechselt werden.

Rituximab: Die Gabe von Rituximab ist in der GMALL-Konsensusempfehlung nicht vorgesehen. Jedoch erscheint der Einsatz von Rituximab zumindest bei Ph/BCR-ABL negativen Patienten mit einer CD20-Expression von mindestens 20% auch in dieser Patientengruppe gerechtfertigt. Vorgesehen ist eine 3-wöchentliche Applikation von 375 mg/m² Rituximab. Die Therapie kann am Tag der Chemotherapie gegeben werden.

Dexamethason: Die Dexamethason-Gesamttagesdosis (40mg abs.) wird auf drei Tagesdosen verteilt gegeben. Es sollten regelmäßige Blutzuckermessungen durchgeführt werden.

Daunorubicin: Daunorubicin an Tag 13 und 27 nur wenn EF >50% und ausreichender Allgemeinzustand

Beurteilung des Therapieansprechens

Die erste Remissionskontrolle mittels KMP erfolgt an Tag 34 (Ende der Induktion)

Die Beurteilung des Therapieansprechens ist in Kapitel 3.6 abgebildet.

3.5. Rezidiv

3.5.1. Zeitpunkt des Rezidivs

Frührezidiv	Patienten, die mindestens Induktion I und II sowie Konsolidation I erhalten haben und das Rezidiv innerhalb von 18 Monaten seit Erstdiagnose bzw. unter intensiver Therapie erlitten haben
Spätrezidiv	Patienten, die ihr Rezidiv mehr als 18 Monate nach Erstdiagnose bzw. erst unter Erhaltungstherapie oder nach Therapieende erleiden

3.5.2. Rezidivdiagnose

Zytologisch/ Typisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Blasten im peripheren Blut • $\geq 5-20\%$ Blasten im Knochenmark (bei grenzwertigem Knochenmarkbefall von 5-20% insbesondere in der Regeneration empfiehlt sich eine Wiederholung der Knochenmarkpunktion und ein Abgleich mit Immunphänotypisierung und/oder MRD-Analyse) <p>Cave: Der Rezidivnachweis durch Bestimmung des Blastenanteils erfolgt primär zytologisch (!) und wegen der fehlenden Standardisierung <u>nicht</u> mit Hilfe der Immunphänotypisierung.</p>
Molekular	Nachweis von minimaler Resterkrankung im Knochenmark auf einem Niveau über 10^{-4} im quantifizierbaren Bereich mittels PCR von individuellen Rearrangements (Brüggemann 2010)
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • >5 Zellen/μl und eindeutiger morphologischer Nachweis von Blasten • Nachweis von Leukämiebefall in ZNS oder Neuroachse mit CT oder MRT • Eindeutige, nicht anderweitig erklärbare Symptome, z.B. Hirnnerven-Lähmungen <p>Cave: Der Nachweis einer geringen Zahl von Blasten im Liquor mit Hilfe von MRD-Analyse (Flowzytometrie, PCR) entspricht nicht dem Nachweis eines ZNS-Rezidivs. In diesem Fall sollte eine Kontrollpunktion erfolgen.</p>

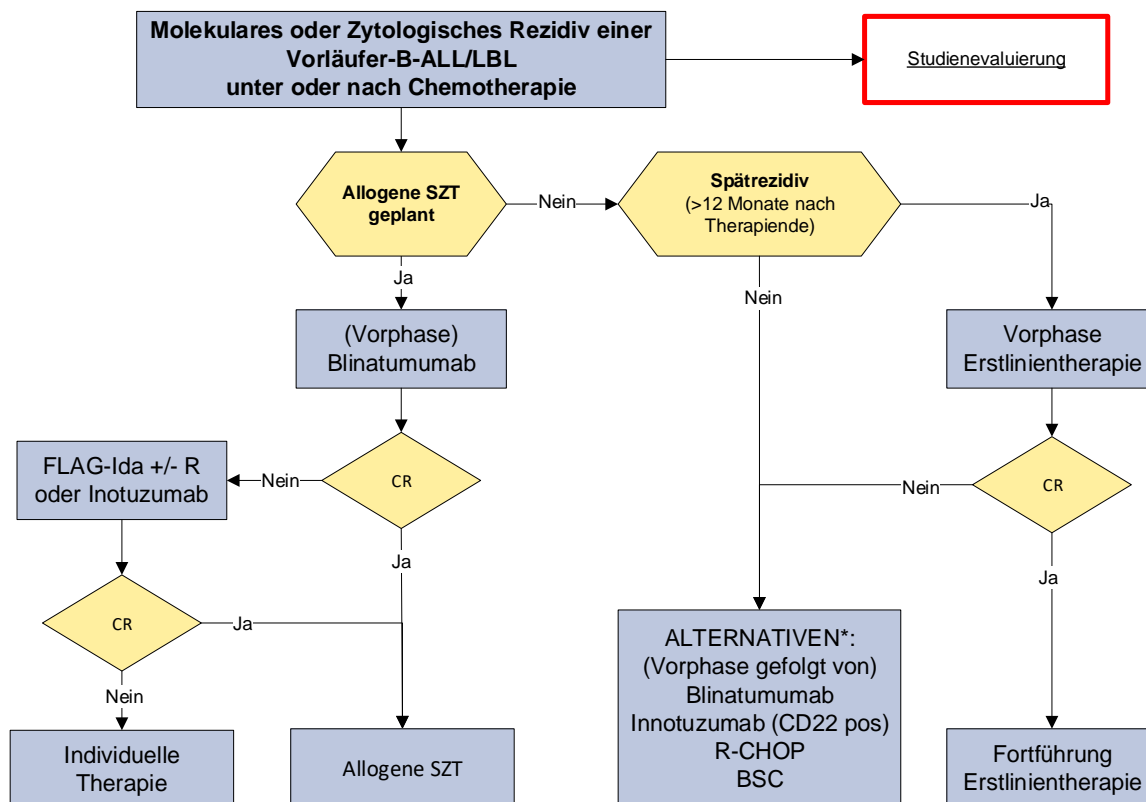
3.5.3. Therapie des ersten Rezidivs

Die Einleitung der Rezidivtherapie ist bereits indiziert bei gesichertem molekularem Rezidiv. Zur Bestätigung eines molekularen Rezidivs ist eine kurzfristige Kontrolle des Markers erforderlich. Hauptziel der initialen Reinduktionstherapie ist das Erreichen einer möglichst tiefen Remission. Eine allogene Stammzelltransplantation ist indiziert bei entsprechender Eignung des Patienten. In der Behandlung von Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL bringen Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als Blinatumomab oder Inotuzumab. Inotuzumab hat ein höheres Risiko einer VOD bei nachfolgender SZT als Blinatumomab. Ein Stammzellharvest mit ABSCT ist zu überlegen, wenn eine alloSCT nicht möglich ist (kein Spender oder mangelnde Compliance) und eine molekulare CR vorliegt. Eine Vorphase ist bei allen zytologischen Rezidiven indiziert. Eine intrathekale Prophylaxe ist bei der Vorphase und zwischen den Blinatumomabzyklen (alle 6 Wochen) bzw. im Intervall nach Salvagechemotherapie durchzuführen (im Rahmen der Vorphase 15 mg MTX, zwischen den Zyklen Tripleprophylaxe).

Aktuell gültige Therapieprotokolle im TZ Oberösterreich

- GMALL Konsensus Empfehlung für das Rezidiv einer ALL, Version 2, 15.8.2013

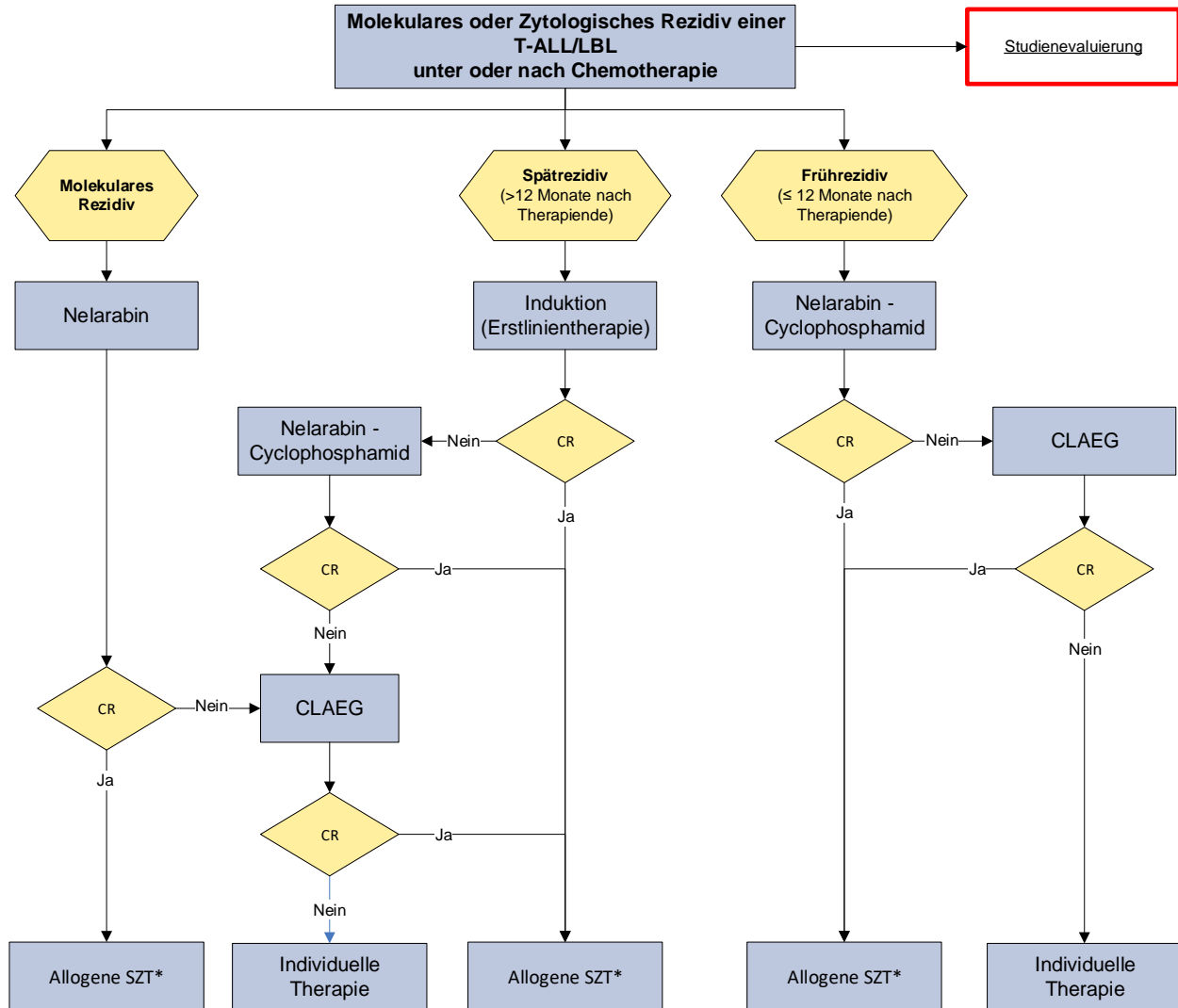
Rezidivtherapie für B-Vorläufer-ALL



* ALTERNATIVEN: Ohne SZT sind die Chancen auf Langzeitremission gering. Grundsätzlich kommt der Einsatz von Substanzen in Frage, die möglichst in der Vorbehandlung nicht eingesetzt wurden. Therapiealternativen sind BSC, wöchentliche Therapie mit Vincristin oder Cyclophosphamid (siehe GMALL-Therapieempfehlung für Frail-Patienten), CHOP, Clofarabin-Cyclophosphamid (Zeidan 2012), Bendamustin-Mitoxantron + Rituximab (Weide 2009), Cytarabin-basierte CHT, Clofarabine-Cyclophosphamid-Etoposid (Miano 2012, Hijiya 2011, Locatelli 2012, O'Connor 2011), oder Immuntherapie. Inotuzumab ist besser verträglich als Blinatumomab, jedoch gibt es keine Daten zum OS, die für eine SZT zensiert sind. Bei Patienten mit r/r ALL, die keiner SZT zugeführt werden konnte, hat sich für Blinatumomab ein mittlerer OS-Benefit von 4 Monaten bei besserer Lebensqualität gezeigt als mit intensiver, Cytarabin-basierter Chemotherapie.

Rezidivtherapie für T-ALL/LBL

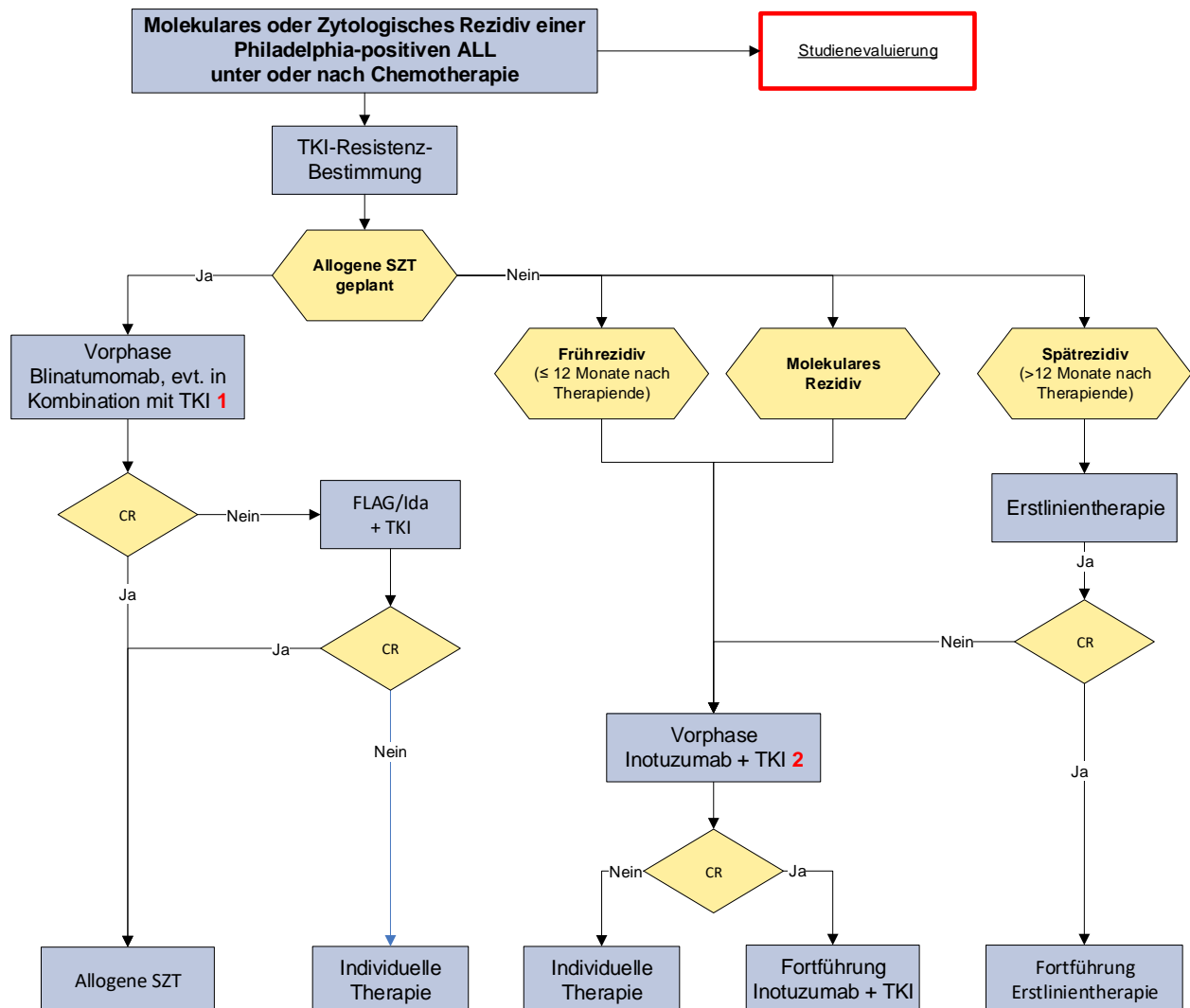
Das nachfolgende Schema bezieht sich auf Patienten ohne vorangehende SZT. Bei allen Rezidivpatienten Durchführung einer ZNS-Prophylaxe, z.B. mit der Dreifachkombination im Intervall nach der Salvagetherapie.



*Wenn möglich, ist immer eine allogene SZT anzustreben. Falls keine SZT möglich ist und eine CR erreicht wurde, gelten folgende Empfehlungen: Nelarabin Mono oder Nelarabin-Cyclophosphamid bis Progress/Toxizität (jeweils G-CSF ab Tag 6); CLAEG: Therapiepause nach 1-2 Zyklen: bei Spätrezidiv Erhaltungstherapie wie bei Erstlinientherapie überlegen.

Rezidivtherapie für die Philadelphia positive ALL

Das nachfolgende Schema bezieht sich auf Patienten ohne vorangehende SZT. Im Falle eines Rezidivs sollte neuerlich die Möglichkeit einer SZT geprüft werden. Eine intrathekale Prophylaxe mit MTX ist bei der Vorphase und eine Tripleprophylaxe zwischen den Blinatumomabzyklen bzw. im Intervall nach Salvagechemotherapie durchzuführen. In palliativer Situation kann Inotuzumab bis zu 6 Zyklen verabreicht werden. Im Vergleich zu intensiver CHT ist die CR-Rate um 30% verbessert, jedoch gibt es keine Daten zum OS, die für SZT zensiert sind.



1 Blinatumomab wurde als Monotherapie im Rezidiv geprüft und zugelassen. Zur Kombination mit TKI gibt es bisher nur publizierte Single center Experiences und Fallstudien, eine prospektive Phase II Studie wurde initiiert. Bei Refraktärität stellt Inotuzumab eine Alternative dar.

2 Eine Phase II Studie zu Inotuzumab in Kombination mit Bosutinib wurde publiziert. Zur Kombination mit anderen TKI (Dasatinib, Ponatinib) gibt es nur Fallberichte.

3.6 Evaluierung des Therapieansprechen

Die nachfolgenden Kriterien beziehen sich auf das AIEOP-Protokoll sowie alle GMALL-Protokolle und auf die Rezidivtherapie.

Die Zeitangaben für die Remissionskontrollen liefern Anhaltspunkte für den entsprechenden Zeitpunkt im Kontext dieser Therapieempfehlung. Im Einzelfall kann es zu z.T. deutlichen zeitlichen Abweichungen kommen. Im Vordergrund steht, dass der Zeitpunkt im Therapieverlauf eingehalten wird. Bei der Remissionsbeurteilung muss ein extramedullärer Befall immer mitberücksichtigt werden. Das Restaging extramedullärer RF/Lymphome sollte bei jeder KMP erfolgen.

Zytologisches Therapieansprechens in der frühen Therapiephase (=Tag 22 vor Induktion 2)

Die Remissionsevaluierung findet mittels konventioneller zytologischer Beurteilung und nicht mittels FACS-Analyse statt. In der frühen Therapiephase wird die Regeneration der normalen Hämatopoese als CR- Kriterium nicht für die entsprechende Einstufung vorausgesetzt.	
Vollständige Remission (CR)	0-5% Blasten im Knochenmark und keine peripheren Blasten
Teilremission (PR)	5-25% Blasten im Knochenmark und keine peripheren Blasten
Therapieversagen	>26% Blasten im Knochenmark oder Periphere Blasten

Zytologisches Therapieansprechen in der späteren Therapiephase (beginnend mit der Remissionskontrolle vor Konsolidierung I)

Die Remissionsevaluierung findet mittels konventioneller zytologischer Beurteilung und nicht mittels FACS-Analyse statt.	
Vollständige Remission (CR)	Knochenmark: 0-5% Blasten Peripheres Blut: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Blasten • Thrombozyten >80-100 G/l • Granulozyten >1 G/l • Keine Erythrozytentransfusionspflicht
CRi	Alle CR-Kriterien, aber: <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten < 80 G/l und/oder • Granulozyten < 1 G/l
Teilremission (PR)	5-25% Blasten im Knochenmark und keine peripheren Blasten
Therapieversagen	>26% Blasten im Knochenmark oder Periphere Blasten

Bewertung des molekularen Ansprechens

Die MRD-Responsekriterien für das AIEOP-Protokoll sind in Kapitel 2.7.2. abgebildet und bilden die Grundlage für die Therapiestratifizierung (Kapitel 3.3.1 und 3.3.2).

Das in der nachfolgenden Tabelle dargestellte quantitative molekulare Therapieansprechen in den GMALL-Protokollen gilt nur für Patienten-spezifische Marker. Für andere Marker (z.B. BCR-ABL) gibt es keine klar definierten Werte, um das Therapieansprechen zu beurteilen; Ziel bei all diesen Markern ist einzig die komplette molekulare Remission (CMR).

Molekulare Remission (MoICR)	Negativer MRD-Status, gemessen mit einer Sensitivität von mindestens 10^{-4}
Molekulares Therapieversagen oder Molekulares Rezidiv	Positiver MRD-Status über 10^{-4}
Molekulares Ansprechen nicht evaluierbar (MoINE)	<ul style="list-style-type: none"> • MRD positiv unter 10^{-4}, nicht quantifizierbar • MRD positiv unter 10^{-4}, quantifizierbar • MRD positiv, nicht quantifizierbar • MRD-negativ, nicht ausreichende Sensitivität • Fehlender Marker • Fehlendes Material zu dem Zeitpunkt

Bewertung des Ansprechens extramedullärer Befälle (bei ALL und LBL)

Das Restaging extramedullärer RF/Lymphome sollte bei jeder KMP erfolgen.

Hinweis: Bei der Bewertung der Bildgebung für die Remissionskontrolle extramedullärer Befälle wird immer die vergleichende Ausmessung im Verhältnis zum Ausgangsbefund durchgeführt.	
Vollständige Remission (CR)	Keine nachweisbaren Befälle und Lymphknoten mit Durchmesser >1,5 cm müssen unter 1,5 cm zurückgegangen sein
CRu	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphknoten >1,5 cm • Rückgang der Tumormanifestation um >75%
Teilremission (PR)	Rückgang der Tumormanifestation um >50%
Therapieversagen	Rückgang der Tumormanifestation um <50% oder Zunahme der Tumormanifestationen

Bewertung des Ansprechens extramedullärer Befälle (bei ALL und LBL) mittels PET-CT

Das Restaging extramedullärer RF/Lymphome sollte bei jeder KMP erfolgen.

Hinweis: Bei der Bewertung der Bildgebung für die Remissionskontrolle extramedullärer Befälle wird immer der Vergleich zum Ausgangsbefund durchgeführt. Ein negativer PET-Befund wird bei eine Deauville-Score von 1-3 angesetzt (in Analogie zu den Kriterien nach RECIL 2017 und Lugano 2014 bei anderen Lymphomen). Der Abstand bei Interims-PET-CTs sollte so lang wie möglich nach der vorangehenden Chemotherapie erfolgen. Das PET-CT bei Therapieende sollte idealerweise 6-8 Wochen nach der letzten Chemotherapie erfolgen, jedoch mindestens 3 Wochen. Nach Strahlentherapie sollte der Abstand 3 Monate betragen.	
CR _{PET-NEG}	<ul style="list-style-type: none"> • Keine nachweisbaren Befälle • Lymphknoten mit Durchmesser > 1,5 cm müssen auf unter 1,5 cm zurückgegangen sein • Negativer PET-Befund
CRu _{PET-NEG}	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphknoten >1,5 cm • Rückgang der Tumormanifestation um >75% • Negativer PET-Befund
PR _{PET-NEG}	<ul style="list-style-type: none"> • Rückgang der Tumormanifestation um >50% • Negativer PET-Befund
CRu _{PET-POS}	<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien der CRu • Positiver PET-Befund
PR _{PET-POS}	<ul style="list-style-type: none"> • Rückgang der Tumormanifestation um >50% • Positiver PET-Befund
Therapieversagen	<ul style="list-style-type: none"> • Rückgang der Tumormanifestation um <50% oder • Zunahme der Tumormanifestationen

4 Besondere klinische Situationen

Weitere Angaben sind in den Konsensusempfehlungen sowie in den CATO-Protokollen angegeben.

4.1. Asparaginase

Relative Kontraindikationen: Akute symptomatische Venenthrombose in den letzten 4 Wochen, aktive DIC, aktive, klinisch relevante Blutung oder schwere Blutungskomplikationen, gravierende Leberschädigung, Pankreatitis

Praktische Durchführung und Überwachung

Zusätzliche Blutabnahmen 3 x /Woche (bei pathologischen Befunden häufiger): PTT, PTZ, Fibrinogen, AT III, D-Dimer (bei Hypofibrinogenämie, bei Fibrinogen < 150 mg/dl regelmäßig ISTH-DIC-Score bestimmen), Triglyzeride, Lipase, Amylase, Glukose, Ammoniak bei ZNS-Symptomatik

Anhaltende Abweichungen der Gerinnungsparameter ohne klinisches Korrelat und ohne andere Toxizität stellen keine Kontraindikation für den 2. Teil des HDMTX/ASP-Blocks dar. Es besteht auch keine Indikation für eine Dosisreduzierung.

Thromboseprophylaxe siehe 3.1.1., Seite 8

Unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Behandlung mit Vincristin kann die Toxizität von Pegaspargase verstärken und erhöht das Risiko anaphylaktischer Reaktionen. Die Anwendung von Oncaspar vor Vincristin kann die Neurotoxizität von Vincristin erhöhen. Aus diesem Grund muss die Vincristin-Gabe mindestens 12 Stunden vor Verabreichung von Oncaspar stattfinden, um eine Toxizität auf ein Minimum zu beschränken.

Indikation für Dosisreduzierung auf 500 U/m² bereits bei Erstgabe:

- Steatosis hepatis (Detektion bei bildgebenden Untersuchungen in der Vorphase)
- BMI > 30
- Lebertoxizität der vorangegangenen Chemotherapie
- Andere bekannte Vorschädigung der Leber

Bei problemloser Applikation sollte die Dosis in nachfolgenden Zyklen stufenweise auf 1000 U/m² und dann ggf. auf 2000 U/m² erhöht werden.

Bei Patienten mit prothraierter Asparaginaseaktivität in der Konsolidationstherapie (erkennbar durch Gerinnungsstörungen >2 Wochen und/oder Asparaginase deutlich >100 U/l nach 2 Wochen) oder Toxizität kann die Asparaginase-Dosis stufenweise gesenkt werden von 2000 U/m² auf 1000 U/m² und dann ggf. auf 500 U/m². Bei jeder Senkung der Dosis sollte eine Aktivitätsmessung nach 2 Wochen durchgeführt werden. Die Aktivität sollte nach 2 Wochen über 50 U/l betragen.

Messung der Asparaginase-Aktivität

Lt. Rücksprache mit Münster ist die Messung auch außerhalb der GMALL-Studiengruppe derzeit kostenlos. Die PEG-Asp wird täglich ausgewertet, Erwinase und E. coli Asp jeden 2.-3. Tag.

Die Blutabnahme erfolgt an Tag +7 und +14 nach PEG-Asparaginase; für die anderen Asparaginasearten erfolgt die Blutabnahme unmittelbar vor der nächsten Asparaginaseapplikation (z.B. Erwinase: Tag 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 jeweils vor der evtl. Erwinase-Gabe an diesem Tag). Idealerweise sollte der Versand am Wochenanfang erfolgen (Mo/Di).

- 1 Serum-Röhrchen, das rasch zentrifugiert werden soll (als Serum dann 1 Woche lagerbar):
- Ausgefülltes Anforderungszettel (**siehe Anhang**) mit
 - Angaben zum Patienten und Erkrankung (z.B. common B-ALL)
 - Angaben zur Asparaginase (die E. coli Asp kann auf dem Formular nicht angekreuzt werden: bitte händisch vermerken)
 - Auf dem Begleitschein bitte vermerken, dass wir die Probe außerhalb der GMALL verschicken.

Das Labor im Labor OKL-ELI (Leitung OA Vockenhuber) ist informiert: die Proben daher einfach mit Begleitschein ins Labor schicken.

Ziele der Asparaginase-Aktivitätsmessung

1. Detektion von Silent Inactivation

Bei Patienten mit peg-Asparaginase Aktivität unter 50 U/l bereits an Tag 7 nach Applikation von 2000 U/m² ist von einer Silent Inactivation auszugehen. Die fortgesetzte Gabe von PEG-Asparaginase ist dann nicht sinnvoll. Um eine weitere Asparaginasedepletion und damit antileukämische Wirkung zu erzielen, sollte eine Umstellung auf Erwinase erfolgen.
2. Bestimmung der individuellen Wirkdauer

Die Dauer der peg-Asparaginase-Aktivität nach Gabe von 2000 U/m² zeigt eine große interindividuelle Variabilität zwischen 2 und 4 Wochen. Daher sollte bei allen Patienten in der Induktion die Wirkdauer bestimmt werden. Bei Patienten mit prothraierter Asparaginaseaktivität in der Konsolidationstherapie (erkennbar durch Gerinnungsstörungen > 2 Wochen und/oder Asparaginase deutlich >100 U/l nach 2 Wochen) oder Toxizität kann die Asparaginase-Dosis stufenweise gesenkt werden von 2000 U/m² auf 1000 U/m² und dann ggf. auf 500 U/m². Bei jeder Senkung der Dosis sollte unbedingt eine Aktivitätsmessung nach 2 Wochen durchgeführt werden. Die Aktivität sollte nach 2 Wochen > 50 U/l betragen.
3. Wirksamkeit der Erwinase-Therapie

Nach einer ggf. durchgeführten Umstellung auf Erwinase müssen die Messungen ebenfalls durchgeführt werden. Ziel ist es, festzustellen, ob eine Asparaginase-Aktivität über 50 U/l über einen der Therapie mit PEG-Asparaginase vergleichbaren Zeitraum erreicht werden kann.
4. Wirksamkeit der L-Asparaginase (E. coli) -Therapie (Spectrila)

Nach einer ggf. durchgeführten Umstellung auf Spectrila müssen die Messungen ebenfalls durchgeführt werden. Ziel ist es, festzustellen, ob eine Asparaginase-Aktivität über 50 U/l über einen der Therapie mit PEG-Asparaginase vergleichbaren Zeitraum erreicht werden kann. Nach mehrmaliger Gabe von Asparaginase in einer Dosis von 5.000 E/m² jeden dritten Tag lagen die Talspiegel der Asparaginase-Aktivität im Serum zwischen 108 und 510 U/l.

4.2 Methotrexat (MTX)

- Zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens keine Routine-Röntgen Untersuchungen mit i.v. Kontrastmittel vor oder während HDMTX-Therapie! Potentiell nephrotoxische Substanzen sollten vor MTX-Therapie abgesetzt und frühestens nach Abfall der MTX-Aktivität wieder angesetzt werden. Dazu gehören: NSAR, Penicillin, β -Lactame, Cotrimoxazol, PPI. Lebertoxizität: Ein Transaminasenanstieg auf das 2-3fache tritt nach HDMTX-Administration nicht selten auf und sollte für sich genommen nicht zu einer Modifikation der Therapie führen.
- Bei Patienten über 70 Jahren ist eine nochmalige Dosisreduktion vorgesehen.
- Im Anhang findet sich eine Vorlage für die Zeitpunkte zur MTX-Spiegelbestimmung und den Leukovorin-Rescue. Auf dem i-Laufwerk ist ein Excelfile, der zur automatisierten Berechnung herangezogen werden kann.

4.3 6-Mercaptopurin

- Die Tabletten sollten abends auf leeren Magen eingenommen werden (mind. 30 Minuten vor oder 60 Minuten nach einer Mahlzeit, möglichst nicht zusammen mit Milch).
- Falls Allopurinol erforderlich ist, Dosisreduktion für 6-MP auf 1/3 (!) wegen potenzierender Wirkung.
- 50mg Tabletten, keine Stückelung möglich, daher ggfs. Dosis alternierend auf die Tage verteilen.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge
Empfehlung für Nachsorgeuntersuchungen bei ALL-Patienten (Zeitpunkt nach Erstdiagnose)

	bis Ende 3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	Später
Erkrankungsstatus				
Blutbild mit Diff	Monatlich	3-monatlich	6-monatlich	Jährlich
Knochenmark/MRD	3-monatlich	halbjährlich	Jährlich, keine MRD	Nach Bedarf
Anamnese und Patientenbefragung				
Funktion und AZ	3-monatlich	halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Medikation	3-monatlich	halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Komorbiditäten	3-monatlich	halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Untersuchungen				
Körperliche Untersuchung	3-monatlich	halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Klinische Chemie	3-monatlich	halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Weitere Untersuchungen	Nach Bedarf bei entsprechender Symptomatik, Untersuchungsbefund und/oder Angaben des Patienten			

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation entsprechend der lokalen Vorgaben in celsius37.

7 Literatur/Quellenangaben

- 1 Konsensus-Empfehlung der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) für die Therapie der Akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und lymphoblastischer Lymphome (LBL) bei Erwachsenen/Adoleszenten (18-55 Jahre). N. Gökbüget, Version 3 vom 16.10.2017 (nach Beschluss vom GMALL-Studientreffen 09/2016)
- 2 Konsensus-Empfehlung der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) für die Therapie der Akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und lymphoblastischer Lymphome (LBL) bei älteren Patienten (> 55-75 Jahre). N. Gökbüget, Version 3 (16.10.2017)
- 3 Therapieempfehlung der GMALL-Studiengruppe für „Frail“ Patienten mit ALL. N.Gökbüget, C.M.Hartog (09.07.2008)
- 4 Konsensus-Empfehlung der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) für die Therapie von erwachsenen Patienten mit Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie. N.Gökbüget, Version 2 (15.8.2013) (nach Beschluss GMALL-Expertengruppe)
- 5 Onkopedia Leitlinie zur Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL), Stand: Februar 2018. Nicola Gökbüget, Claudia Baldus, Monika Brüggemann, Alexander W. Hauswirth, Urs Schanz
- 6 Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* (2017) 7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53
- 7 Leonard JP, Martin P, Roboz GJ. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *J Clin Oncol* 35:2708-2715
- 8 Website des Kompetenznetzwerk Leukaämie (Stand 28.07.2018)
- 9 Cairo MS, Coiffier B, Reiter A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149:578.
- 10 D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J. M. Ribera & C. Buske on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw025
- 11 Nicolas Boissel and Andre Baruchel. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood*, 25 July 2018, Volume 132, Nr 4
- 12 Kimura S, Mullighan CG: Molecular markers in ALL: Clinical implications. *Best Pract Res Clin Haematol* 33 (2020) 101193
- 13 Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci* 2020 Feb 5;21(3):1054. doi: 10.3390/ijms21031054.
- 14 Pui CH: Precision Medicine in Acute Lymphoblastic Leukemia *Front Med* 2020;14: 689–700 doi: 10.1007/s11684-020-0759-8.

- 15 Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al.: Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375:740-753, 2016. DOI:10.1056/NEJMoa1509277
- 16 Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC et al.: Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies. *Cancer* 122:2178-2185, 2016. DOI:10.1002/cncr.30031
- 17 Dombret H, Topp MS, Schuh AC et al.: Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 60:2214-2222, 2019. DOI:10.1080/10428194.2019.1576872
- 18 Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 35:1795-1802, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.69.3531
- 19 Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al.: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 131:1522-1531, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-08-798322
- 20 Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. " Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847
- 21 Jain N, Cortes JE, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with bosutinib for patients with relapsed or refractory Ph plus ALL or CML in lymphoid blast phase [abstract]. *Blood*. 2017;130(suppl 1). Abstract 143.
- 22 Assi R, Kantarjian HM, Short NJ, et al. Safety and efficacy of blinatumomab in combination with a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of relapsed Philadelphia chromosome-positive leukemia [abstract]. *Blood*. 2017;130(suppl 1). Abstract 2598.

Anhang: Chemotherapieprotokolle

Zuordnung der Subentitäten zum entsprechenden Therapieprotokoll in CATO

AIEOP Protokolle für bcr-abl negative ALL vor dem 26. Lebensjahr

Vorphase für alle Therapieprotokolle

CATO-Protokollname
ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Vorphase

T/non-HR	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IAd for T-ALL/PGR		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IB		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol M		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IIA		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protokoll IIB		
pB/non-HR	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IA for pB-ALL		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IB		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol M		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IIA		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protokoll IIB		
HR/T-ALL	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IA-CPM for T-ALL /PPR		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IB		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Block HR-1'		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Block HR-2'		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Block HR-3'		
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IIIA	Je 3 Zyklen	
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IIIB	Je 3 Zyklen	
	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Interim - Maintenance	Zwischen 1. Und 2. Zyklus von IIIB	
	HR/pB-ALL	ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IA for pB-ALL	
		ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IB	
ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Block HR-1'			
ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Block HR-2'			
ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Block HR-3'			
ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IIIA		Je 3 Zyklen	
ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Protocol IIIB		Je 3 Zyklen	
ALL: AIEOP-BFM ALL 2009 Interim - Maintenance	Zwischen 1. Und 2. Zyklus von IIIB		

Therapieprotokolle für alle bcr-abl positive ALL/LBL ab dem 18. Lebensjahr und Patienten ab dem 26. Lebensjahr unabhängig vom bcr-abl Mutationsstatus

Vorphase für alle Therapieprotokolle

bcr-abl	CD20	CATO-Protokollname
-/+	-/+	ALL: GMALL 2017 - Vorphase

bcr-abl	CD20	CATO-Protokollname	
-	-	ALL: GMALL 2017, 18-55a, bcr-abl neg, CD20neg -	Induktion 1 Induktion 2 Konsolidierung 1
-	+	ALL: GMALL 2017, 18-55a, bcr-abl neg, CD20pos -	Induktion 1 Induktion 2 Konsolidierung 1
+	-	ALL: GMALL 2017, 18-55a, bcr-abl pos, CD20neg -	Induktion Konsolidierung 1
+	+	ALL: GMALL 2017, 18-55a, bcr-abl pos, CD20pos -	Induktion Konsolidierung 1
Falls keine allogene / autologe SZT vorgesehen ist, sind die Therapien ab Reinduktion für bcr-abl positive Patienten bis auf die Gabe von Imatinib ident zu der Therapie von Patienten, die bcr-abl negativ sind. Daher erfolgt die Auftrennung nur nach der CD20-Expression.			
alle	-	ALL: GMALL 2017, 18-55a, CD20neg -	Reinduktion Konsolidierung 2,4,6 Konsolidierung 3,5
alle	+	ALL: GMALL 2017, 18-55a, CD20pos -	Reinduktion Konsolidierung 2,4,6 Konsolidierung 3,5

Therapieprotokolle für alle Vorläufer-ALL/Lymphome für ältere Patienten (56-75 Jahre)

bcr-abl	CD20	CATO-Protokollname	
-	-	ALL: GMALL 2017, 56-75a, bcr-abl neg, CD20neg -	Induktion 1 Induktion 2
-	+	ALL: GMALL 2017, 56-75a, bcr-abl neg, CD20pos -	Induktion 1 Induktion 2
+	-	ALL: GMALL 2017, 56-75a, bcr-abl pos, CD20neg -	Induktion
+	+	ALL: GMALL 2017, 56-75a, bcr-abl pos, CD20pos -	Induktion
Falls keine allogene oder autologe SZT vorgesehen ist, sind die Therapien ab Reinduktion für bcr-abl positive Patienten bis auf die Gabe von Imatinib ident zu der Therapie von Patienten, die bcr-abl negativ sind. Daher erfolgt die Auftrennung nur nach der CD20-Expression.			
alle	-	ALL: GMALL 2017, 56-75a, CD20neg -	Reinduktion Konsolidierung 1,3,5 Konsolidierung 2,4
alle	+	ALL: GMALL 2017, 56-75a, CD20pos -	Reinduktion Konsolidierung 1,3,5 Konsolidierung 2,4

Therapieprotokolle für alle Vorläufer-ALL/Lymphome für gebrechliche Patienten (frail)

bcr-abl	CD20	CATO-Protokollname	
-	-	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20neg -	Induktion
-	+	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20pos -	Induktion
-	-	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20neg -	Reinduktion (Vincristin)
-	+	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20pos -	Reinduktion (Vincristin)
-	-	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20neg -	Erhaltung (Vincristin)
-	+	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20pos -	Erhaltung (Vincristin)
-	-	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20neg -	Erhaltung (Cyclophosphamid)
-	+	ALL: GMALL 2008 frail, bcr-abl neg, CD20pos -	Erhaltung (Cyclophosphamid)

Therapieprotokolle für Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL/Lymphome

bcr-abl	CD20	CATO-Protokollname	Indikation
-	-	<ul style="list-style-type: none"> ALL: FLAG-Ida (<55 Jahre): Cytarabin (2000) d1-5, Fludarabin (30) d1-5, Idarubicin (10) d1,3 ALL: FLAG-Ida (>55 Jahre): Cytarabin (1000) d1-5, Fludarabin (20) d1-5, Idarubicin (5) d1,3 	ALL-Rezidiv, bcr-abl neg, CD20neg –
-	+	ALL: FLAG-Ida; an Tag -1 zusätzlich Protokoll NHL: Rituximab (375)	ALL-Rezidiv, bcr-abl neg, CD20neg +
-		ALL: Inotuzumab Ozogamicin (0,8) d1, (0,5) d8,15	ALL-Rezidiv, bcr-abl neg, CD22pos -
-		<ul style="list-style-type: none"> ALL: Blinatumomab Zyklus 1: 9µg/d Wo 1, 28µg/d Wo 2-4 (Beginn Mo, Do, Fr) ALL: Blinatumomab Zyklus 2 und folgende: 28µg/d über 4 Wochen (Beginn Mo, Do, Fr) 	ALL-Rezidiv, bcr-abl neg, CD19pos

Therapieprotokolle für Rezidiv einer T-ALL/Lymphome

bcr-abl	CD20	CATO-Protokollname	Indikation
-	-	ALL: Nelarabin (1500) d1,3,5; q3w	ALL: GMALL 2017 Rezidiv, T-ALL/LBL – Dosisreduktion bei älteren Patienten
-	-	ALL: Cyclophosphamid (200) d1,3,5, Nelarabin (1500) d1,3,5; q3w	ALL: GMALL 2017 Rezidiv, T-ALL/LBL – Dosisreduktion bei älteren Patienten
-	-	ALL: CLAE: Cladribin (0,2) d1-5, Cytarabin (1500) d1-5, Etoposid (60) d1-5; q4w	ALL: GMALL 2017 Rezidiv, T-ALL/LBL – Dosisreduktion bei älteren Patienten