

Preporuke za liječenje akutne limfoblastične leukemije

Zinaida Perić, Željko Prka, Ivan Krečak, Viktor Blaslov,
Koraljka Gjadrov, Klara Dubravčić, Ivana Horvat,
Margareta Radić Antolic, Nadira Duraković, Mirta Mikulić,
Ana Boban, Delfa Radić Krišto, Sanja Prijić, Ivana Franić,
Alen Ostojić, Pavle Rončević, Lana Desnica, Dino
Dujmović, Hrvoje Holik, Božena Cocha, Dominik Lozić,
Viktor Zatezalo, Jasminka Sinčić Petričević, Martina Morić
Perić, Dragana Grohovac, Drago Batinić, Dubravka Sertić,
Radovan Vrhovac, Ranka Serventi Seiwert

Sadržaj

- 1) Dijagnostička obrada i praćenje
- 2) Liječenje bolesnika koji su **kandidati** za intenzivnu kemoterapiju
- 3) Liječenje bolesnika koji **nisu kandidati** za intenzivnu kemoterapiju
- 4) Liječenje **relapsno-refraktornih (R/R)** bolesnika
- 5) Suportivno liječenje

1.dio – Dijagnostika i praćenje

- Inicijalna dijagnostička obrada. Postavljanje dijagnoze.
- Praćenje nakon dijagnoze. Minimalna ostatna bolest.
- Procjena zahvaćenosti CNS-a
- Procjena rizika bolesti
- Procjena bolesnika za intenzivnu kemoterapiju

Inicijalna dijagnostička obrada

- Anamneza i status
- KKS+DKS, biokemijski nalazi + hepatogram + panel za Sindrom lize tumora (urat, K, Ca, P, LDH), urin
- Krvna grupa, Rh+
- DIK panel: PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri
- Panel na HBV, HCV, HIV, CMV, EBV

- Punkcija koštane srži+/-biopsija kosti:
 - citologija
 - imunofenotipizacija
 - kariogram, FISH
 - PCR
 - biobanka
- Lumbalna punkcija
- MSCT/PET CT toraks/abdomen/zdjelica

- > 65 godina - UZV srca i spirometrija
- generativna dob – savjetovanje i krioprezervacija
- HLA tipizacija
- centralni venski put izbora (ne PICC u indukciji radi veće učestalosti tromboze)

PREPORUKA: Nakon inicijalne dijagnostičke obrade preporuča se učiniti:

1. Procjena rizika bolesti (*slide 9*)
2. Procjena Sorrow indeksa/ HCT-CI comorbidity score-a (*slide 10*)

Postavljanje dijagnoze. Citologija + imunofenotipizacija.

- ALL \geq 20% limfoblasta u koštanoj srži
- LBL < 20% limfoblasta u KS, nodalna/ekstranodalna prezentacija

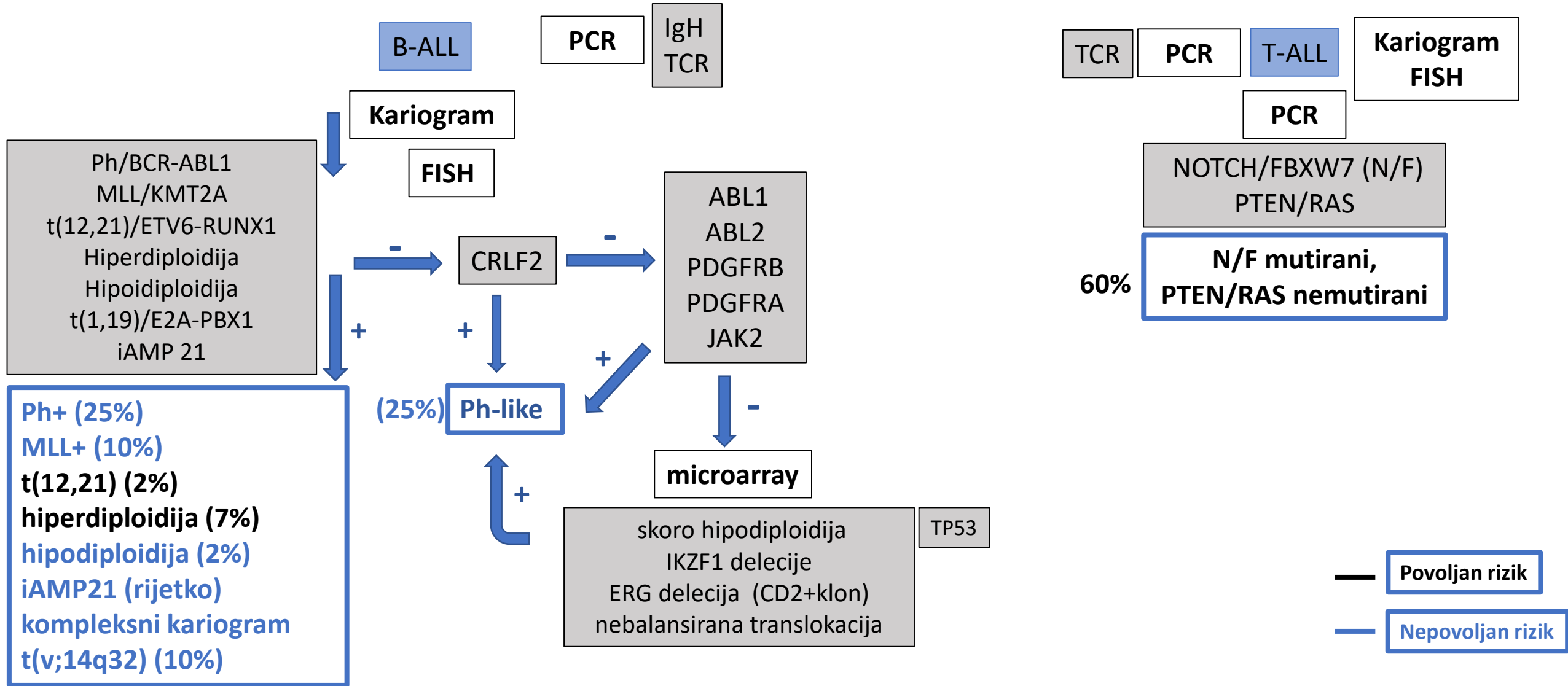
Marker	pro-B-ALL (EGIL B-I)	common B-ALL (EGIL B-II)	pre-B-ALL (EGIL B-III)	“prijelazna “ pre-B-ALL*
TdT	+++**	++	++	++
CD10	-	++	++	++
CD19	++	++	++	++
CD20	-	+	+	+
CD22	++	++	++	++
CyCD79	++	++	++	++
CyI μ	-	-	+++***	+++***
SmVpre-B/ λ 5	-	-	-	++
SmI μ -CD79	-	-	-	++
CD34	+	+	+	+
HLA-DR	++	++	++	++

*~5% bolesnika s pre-B-ALL ima prijelazni pre-B-ALL, definiran i ekspresijom CyI μ i membranskom ekspresijom SmI μ -CD79) bez ekspresije κ ili λ -Ig lakih lanaca; ** - <10% pozitivno, \pm = 10-25% pozitivno, = 25-75% pozitivno, ++ => 75% pozitivno; *** barem 15% stanica mora biti pozitivno
^aVarijabilni mijeloidni markeri (HLA-DR, CD13, CD33, CD34, or CD117)

Marker	nezrela T-ALL					
	pro-T-ALL, (EGIL T-I)	pre-T-ALL, (EGIL T-II)	common T ALL (kortikalna, EGIL T-III)		zrela T-ALL (EGIL T-IV)	Early T- prekursorska (ETP)
			SmCD3 ⁻	SmCD3 ⁺		
TdT	++	++	++	++	++	+ a
HLA-DR	+	-	-	-	-	a
CD34	+	-	-	-	-	-
CD1	-	-	++	++	-	-
CD2	+	++	++	++	++	+
CyCD3	++	++	++	++	++	+
CD5	-	++	++	++	++	<75%
CD7	++	++	++	++	++	+
CD4 ⁻ /CD8 ⁻	++	+	-	-	-	Var/-
CD4 ⁺ /CD8 ⁻	-	\pm	\pm	\pm	+	Var/-
CD4 ⁻ /CD8 ⁺	-	\pm	\pm	\pm	\pm	-
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-	-	+	+	\pm	-
SmCD3	-	-	-	++	++	-

PREPORUKA: Preporuča se učiniti imunofenotipizaciju prema EGIL standardima, u standardiziranom laboratoriju za protočnu citometriju za definiciju imunofenotipa za dijagnozu i praćenje minimalne ostatne bolesti (MRD).

Postavljanje dijagnoze¹. Molekularna dijagnostika.



PREPORUKA: Za B-ALL se preporuča učiniti kariogram/FISH prema gornjem algoritmu za procjenu rizika te PCR za definiciju markera praćenja minimalne ostatne bolesti. Za T-ALL se uz kariogram/FISH preporuča učiniti NGS ako je moguće te PCR za praćenje MRD-a. Kod bolesnika koji nisu podobni za intenzivnu kemoterapiju dovoljno je učiniti klasičan kariogram/FISH te PCR.

Praćenje nakon dijagnoze. Minimalna ostatna bolest (MRD) u koštanoj srži

Metode:

- **Protočna citometrija** – praćenje “LAIP” – od eng. aberrant leukemia-associated immunophenotype (osjetljivost 10^{-4})
- **PCR** - rearanžman IgH (teški lanac imunoglobulina) kod B-ALL, TCR receptora kod B-ALL/T-ALL
 - bcr/abl kod Ph+ B-ALL (osjetljivost 10^{-5} do 10^{-6})

*ako su pozitivne KMT2A, ETV6-RUNX1, E2A-PBX1 se također mogu molekularno pratiti

Točke praćenja²:

- Nakon indukcije
- Nakon konsolidacije
- Potom prema protokolu liječenja
(minimalno svaka 3 mjeseca barem 3 godine, ili barem 2 godine po završetku liječenja)

* Kod LBL-a preporuča se učiniti kontrolni PET CT/ MSCT nakon indukcijske kemoterapije i nakon konsolidacijske terapije

PREPORUKA: Preporuča se praćenje barem jednom od metoda odnosno s obje ukoliko je moguće (protočna citometrija + PCR) nakon indukcijske i konsolidacijske kemoterapije a potom svaka 3 mjeseca barem 3 godine.

Procjena zahvaćenosti CNS-a

- Pri dijagnozi se preporuča učiniti lumbalnu punkciju te citološku i imunofenotipsku analizu likvora, nakon klirensa blasta iz periferne krvi
- Klasifikacija zahvaćenosti CNS-a³:
 - **CNS-1:** bez limfoblasta u likvoru neovisno o broju leukocita u perifernoj krvi (L)
 - **CNS-2:** L <5/mcL u likvoru s prisutnim limfoblastima (citološki ili imunofenotipski)
 - **CNS-3:** L ≥5/mcL u likvoru s prisutnim limfoblastima ili infiltracija kranijalnih živaca
- Ako bolesnik ima leukemijske stanice u perifernoj krvi i lumbalna punkcija je traumatska i L ≥5/mcL u likvoru s prisutnim limfoblastima, onda treba usporediti omjer L/Er u likvoru s omjerom L/Er u krvi.
- Ako je omjeru u likvoru barem 2x veći od omjera u krvi onda je to zahvaćenost CNS-a; CNS-3.
- Ako nije onda je to zahvaćenost CNS-a; CNS-2.

PREPORUKA: Preporuča se učiniti prvu lumbalnu punkciju nakon klirensa blasta iz periferne krvi.

Procjena rizika bolesti

Rizik bolesti	Visoki rizik	Intermedijarni rizik	Niski rizik
Leukociti pri dijagnozi ⁴	B-ALL: > 30x10 ⁹ /L T-ALL: > 100x10 ⁹ /L	-	-
Citogenetska/ molekularna obilježja ³ B-ALL T-ALL ^{5*}	<ul style="list-style-type: none"> • Hipodiploidija • KMT2A rearanžman (t[4;11] i drugi) • t(v;14q32)/IgH • t(9;22)(q34;q11.2): BCR-ABL1 • kompleksni kariogram (5 ili više abnormalnosti) • Ph-like ALL; • iAMP21 • nemutirani NOTCH1/FBXW7 a mutirani PTEN/NKRAS 		<ul style="list-style-type: none"> • Hiperdiploidija • t(12,21) • mutirani NOTCH1/FBXW7 a nemutirani PTEN/NKRAS
MRD nakon indukcije ⁷	> 10 ⁻³	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³
MRD nakon konsolidacije ⁷	> 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴

*early T-precursor T-ALL visoki rizik^{5,6}

PREPORUKA: Preporuča se rizik bolesti procijeniti pri dijagnozi, te nakon indukcijske i nakon konsolidacijske kemoterapije.

Procjena bolesnika za intenzivnu kemoterapiju

Comorbidity	Definition	HCT-CI score ⁸
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	0
Cardiac	myocardial infarction, or EF ≤ 50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV ₁ ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3

PREPORUKA: Bolesnici stariji od 70 godina i/ili HCT-CI score-om >3 nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju – “unfit” bolesnici. Svi ostali se smatraju kandidatima za intenzivnu kemoterapiju - “fit” bolesnici.

2.dio – Liječenje “fit” bolesnika

- Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod “fit” bolesnika
- Liječenje Ph poz B-ALL kod “fit” bolesnika
- Liječenje CNS-bolesti
- Procjena odgovora na terapiju
- Alogenična transplantacija
- Terapija održavanja nakon alogenične transplantacije
- Liječenje minimalne ostatne bolesti (MRD-a)

Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod “fit” bolesnika 18-70 godina

- Ukoliko je to moguće, preporuča se ove bolesnike uključiti u kliničku studiju
- Ukoliko nije moguće uključiti bolesnike u kliničku studiju, preporučuje se liječenje prema “pediatric-inspired” protokolu
- “Preferirani” protokol je **HOVON 100 protokol**^{9,10}, krak bez klofarabina¹¹ (*slide 13-15*)
- CD20+ pozitivni bolesnici su oni s ekspresijom CD20+ na barem 20% tumorskih stanica
- kod CD20 pozitivnih dodaje se **rituksimab** 375 mg/m² prema shemi
- Ostali mogući protokoli:
 - UKALL-14 protokol¹²
 - GRAALL-2005 protokol¹³
 - HyperCVAD/MA +/- R¹⁴

PREPORUKA: Kod “fit” bolesnika 18-70 godina preporuča se provoditi liječenje prema protokolu HOVON 100.

Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod "fit" bolesnika ≤ 40 godina. HOVON 100

HOVON 100 < 40 god		
Predfaza	Doza	Dani
Prednizon (PO)	60 mg/m ² u 2 doze	1-7
Metotreksat (IT) + dexa 4mg	15 mg	1
Indukcija		
Prednizon (PO)	40 mg/m ² u 2 doze	8-28
Vinkristin (IV)	1.5 mg/m ² max 2 mg	8, 15, 22, 29
Daunorubicin (IV)	40 mg/m ²	15, 22
Rituksimab (CD20+)	375 mg/m ²	13, 27
PEG-Asparaginaza (IV)	1000 IU/m ²	8, 21
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	8, 15
Konsolidacija A		
6-Tiogvanin(PO)	60 mg/m ²	1-2
Etopozid	150 mg/m ²	1, 8, 15
Rituksimab (CD2 +)	375 mg/m ²	1, 15
Citarabin (SC)	60 mg/m ²	1, 2, 8, 9, 15, 16
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	1, 15
Konsolidacija B		
Prednizon (PO)	40 mg/m ²	29-35
Vinkristin (IV)	1.5 mg/m ²	29, 43
6-merkaptopurin (PO)	50 mg/m ²	29-49
Metotreksat (IV)	5000 mg/m ²	29, 43
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	29, 43

HOVON 100 < 40 god nastavak I		
Intenzifikacija IA	Doza	Dani
Deksametazon (PO)	10 mg/m ²	1-14, taper-off kroz 1 tjedan
Vinblastin (IV)	6 mg/m ² max.10 mg	1, 8, 15
Adriamicin (IV)	25 mg/m ²	1, 8, 15
PEG-Asparaginaza(IV)	1000 IU/m ²	4, 18
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	1

Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod "fit" bolesnika ≤ 40 godina. HOVON 100

HOVON 100 < 40 god	nastavak II	
Intenzifikacija IB	Doza	Dani
6-tiogvanin (PO)	60 mg/m ²	29-49
Etopozid (IV)	150 mg/m ²	29, 36, 43
Rituksimab (CD20+)	375 mg/m ²	29, 36
Citarabin (SC)	60 mg/m ² u 2 doze	29, 30, 36, 37, 43, 44
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	29
Interfaza A	Doza	Dani
Prednizon (PO)	40 mg/m ²	1-7
Vinkristin (IV)	1.5 mg/m ² max. 2 mg	1, 15
6-merkaptopurin(PO)	50 mg/m ²	1-22
Rituksimab (CD20 +)	375 mg/m ²	4, 18
Metotreksat (IV)	5000 mg/m ²	1, 15
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	1, 15
Intenzifikacija IIA	Doza	Dani
Prednizon (PO)	40 mg/m ²	1-14, taper-off kroz 1 tjedan
Vinkristin (IV)	1.5 mg/m ² max. 2 mg	1, 8, 15
Rituksimab (CD20 +)	375 mg/m ²	1, 8
Daunorubicin (IV)	30 mg/m ²	1, 8, 15
PEG-Asparaginaza (IV)	1000 IU/m ²	4, 18
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	1

HOVON 100 < 40 god	nastavak III	
Održavanje	Doza	Dani
6-merkaptopurin (PO)	75 mg/m ²	1-28
Metotreksat	15 mg/m ²	8, 15, 22
Reindukcije (x12)	Doza	Dani
Prednizon (PO)	1 mg/kg	1-7
Vinkristin (IV)	1.5mg/m ² max 2mg	1
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	11(ukupno max 15LP)
Rituksimab (CD20 +)	375 mg/m ²	1x/2mj, 6x ukupno u prvoj godini

Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod “fit” bolesnika > 40 godina. HOVON 100

HOVON 100 > 40 god		
Predfaza	Doza	Dani
Prednizon (PO)	60 mg/m ² u 2 doze	1-7
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	1 (blasti)
Indukcija I		
Prednizon (PO)	40 mg/m ² u 2 doze	8-28 taper u 1 tjedan
Rituksimab (CD20+)	375 mg/m ²	8, 15
Vinkristin (IV)	1 mg	8, 15, 22
Doksorubicin	40 mg/m ²	15, 22
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	8, 15, 22
Konsolidacija I		
Citarabin (IV)	200 mg/m ²	1 i 8
Etopozid (IV)	120 mg/m ²	1 i 8
Rituksimab (CD20+)	375 mg/m ²	1, 8
Metotreksat (IV)	500 mg/m ²	4 i 11
Metotreksat + dexa 4 mg (IT)	15 mg	1
Indukcija II		
Prednizon (PO)	40 mg/ m ²	1-21
Vinkristin (IV)	1 mg	1, 8, 15
Doksorubicin	40 mg/ m ²	1,8, 15 (1 extraRI 1)
Rituksimab (CD20+)	375 mg/m ²	1, 8
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	15

HOVON 100 > 40 god nastavak		
Konsolidacija II		
Citarabin (IV)	1000 mg/m ² 2d	1, 2
Rituksimab (CD20+)	375 mg/m ²	1, 8
PEG-Asparaginaza (IV)	1000 IU/m ²	3, 18
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	15
Održavanje		
6-merkaptopurin (PO)	75 mg/m ²	1-28
Metotreksat (PO)	15 mg/m ²	8, 15, 22

Reindukcije (x12)	Doza	Dani
Prednizon (PO)	1 mg/kg	1-7
Vinkristin	1,4 mg/m ²	1
Metotreksat + dexa 4mg (IT)	15 mg	11(max 10LP)
Rituksimab (CD20 +)	375 mg/m ²	1x/2mj, 6x ukupno u prvoj godini

Liječenje Ph poz B-ALL kod “fit” bolesnika 18-70 godina

- Preporuča se liječenje po protokolu HOVON 100
- Liječenju treba odmah dodati inhibitor tirozin kinaze (TKI)
- Prvi izbor je **dasatinib** 100 mg prva dva tjedna a potom 140 mg, zbog činjenice da prolazi u CNS
- Ako ga je iz bilo koje situacije nemoguće dati, dodaje se imatinib 400 mg prva dva tjedna, nakon toga 600 mg dnevno
- TKI se izostavlja u ciklusima s PEG-asparaginazom
- Liječenje s TKI nastavlja se sve do eventualnog relapsa/toksičnosti
- Ako BCR-ABL ostane pozitivan nakon konsolidacije 1B ili ponovno postane pozitivan nakon što je prethodno bio negativan, preporučuje se zamjena TKI, nakon analize BCR-ABL mutacije
- U slučaju pozitivne mutacije **T315I**, preporučuje se **ponatinib**

PREPORUKA: Kod Ph+ B-ALL, preporuča se u terapiju dodati dasatinib uz liječenje po protokolu HOVON 100.

Liječenje CNS bolesti

- Kod zahvaćenosti CNS-a stupnjeva CNS-2 i CNS-3
- Standardna kemoterapija uz veći broj i.t. primjena prema sljedećoj shemi:
- **Faza 1:** 2x tjedno it terapija s MTX (15 mg) + citarabin (40 mg) + dexa (4 mg) do negativizacije (citološki i IF)
- Nakon negativizacije:
- **Faza 2:** 1x tjedno/4 tjedna it MTX (15 mg) + citarabin (40 mg) + dexa (4 mg)
- **Faza 3:** 1x svaka 2 tjedna/4 tjedna (ukupno 2x mjesečno) it MTX (15 mg) + citarabin (40 mg) + dexa (4 mg)
- **Faza 4:** 1x mjesečno / 6 mjeseci (ovisno o tome da li ide ili ne ide na alogeničnu transplantaciju)

PREPORUKA: Kod CNS bolesti preporuča se intratekalnu terapiju provoditi 2x tjedno do negativizacije, potom 1x tjedno kroz naredna 4 tjedna, zatim 1x dvotjedno kroz naredna 4 tjedna ta naposljetku 1x mjesečno kroz 6 mjeseci.

Procjena odgovora na terapiju. ESMO guidelines⁴.

Terminologija	Definicije
CR (kompletna hematološka remisija)	- nedektabilni blasti svjetlosnim mikroskopom BM/PB/CSF (BM < 5% blasta)
MolCR (kompletna molekularna remisija/MRD negativna)	- bolesnik u CR - MRD nedektabilan molekularnom metodom (osjetljivost $\geq 10^{-4}$)
MolR (molekularni/MRD odgovor, ali ne molCR)	- bolesnik u CR, ne u molCR - niski MRD nemoguće kvantificirati ($< 10^{-4}/0.01\%$, i.e. <1 blast na 10 000) - detektabilan s MFC (između 10^{-3} i 10^{-4} , s 8-10 boja)
MolFail (molekularni neuspjeh/MRD pozitivitet)	- bolesnik u CR, ne u molCR - MRD koji se može kvantificirati ($\geq 10^{-4}/0.01\%$, i.e. ≥ 1 blast na 10 000) - detektabilan s MFC (niska razina detekcije, između 10^{-3} i 10^{-4})
MolRel (molekularni relaps/MRD relaps)	- bolesnik u CR, ranije u molCR/molR - gubitak molCR/molR statusa ($\geq 10^{-4}/0.01\%$, i.e. > 1 blast na 10 000) - detektabilan s MFC (niska razina detekcije, između 10^{-3} i 10^{-4})
Relaps	- gubitak CR - hematološki relaps (BM ALL blasti $> 5\%$) - ekstramedularni relaps (CNS, drugdje)

MRD, minimalna ostatna bolest od eng. minimal residual disease; BM/PB/CSF, bone marrow (koštana srž)/peripheral blood (periferna krv)/cerebro-spinal fluid -likvor); MFC, multiparameter flow cytometry (protočna citometrija); ALL, akutna limfoblastična leukemija; CNS, central nervous system (središnji živčani sustav)

Alogenična transplantacija

- Preporučeno vrijeme za transplantaciju je **nakon konsolidacijske** kemoterapije u slučaju postizanja MRD negativiteta (u protivnom molim vidjeti *slide 21* za MRD)
- Preporučeni **davatelj** je **HLA-podudarni** srodni ili nesrodni davatelj. Kod bolesnika s visokim rizikom koji nemaju HLA-podudarnog davatelja, može se ponuditi i transplantacija od HLA-nepodudarnog davatelja (1 mismatch) odnosno haploidentičnog davatelja.⁷
- Kod bolesnika < 40 godina preporučeno je mijeloablativno kondicioniranje **Cy-TBI** ili Eto-TBI⁷
- U slučaju ograničene dostupnosti TBI, preporučeno je kondicioniranje s tiotepom (TBF)
- Kod bolesnika > 40 godina preporučeno je kondicioniranje reduciranog intenziteta (reducirani TBI ili rTBF)
- Preporučeni **izvor matičnih stanica** je periferna krv ili koštana srž. U slučaju perifernih matičnih stanica, preporučuje se in-vivo T-stanična deplecija (ATG) radi smanjenja rizika kroničnog GVHD-a.⁷

PREPORUKA: Alogenična transplantacija se preporuča kod visokorizičnih bolesnika (vidi Tablicu Procjena rizika) nakon konsolidacijske kemoterapije. Preporučeni davatelj je HLA-podudaran srodni/nesrodni davatelj, te se preporuča primijeniti kondicioniranje s TBI ukoliko je dostupno.

Terapija održavanja nakon alogenične transplantacije

- Kod **Ph poz B-ALL** preporuča se **preventivni pristup** s inhibitorima tirozin-kinaze (TKI)
- Preporuča se započeti TKI između dana +60 i +100, s **TKI** kojim je posljednje liječen prije transplantacije
- TKI se preporuča kroz minimalno 12 mjeseci kod bolesnika koji je transplantiran u CR1 i trajno MRD negativan, odnosno trajno kod bolesnika koji je transplantiran u CR2¹⁵
- Zamjena s drugim TKI se preporuča: u slučaju rezistencije na primijenjeni TKI prije transplantacije ili netolerancije lijeka, ako se radi o ranom MRD relapsu (prva 3 mjeseca nakon transplantacije), ako je bcr/abl >10⁴ inicijalno ili ako je bcr/abl pozitivan nakon 6-8 tjedana održavanja s imatinibom¹⁵
- Preporuča se **praćenje MRD-a** (PCR na bcr/abl iz koštane srži) te kimerizam **svaka 3 mjeseca** najmanje 3 godine nakon alogenične transplantacije (u prvoj godini svakih 6-8 tjedana)¹⁵

- Kod **Ph neg B-ALL/T-ALL** preporuča se **pre-emptivni pristup**
- Preporuča se **praćenje MRD-a** (imunofenotipizacija +/- PCR iz koštane srži) te kimerizam minimalno **svaka 3 mjeseca** najmanje 3 godine nakon alogenične transplantacije.

PREPORUKA: Kod Ph poz B-ALL preporuča se prevencija relapsa s primjenom TKI najmanje godinu dana nakon alogenične transplantacije, uz praćenje MRD-a iz koštane srži. Kod Ph neg B-ALL/T-ALL preporuča se praćenje MRD-a iz koštane srži (imunofenotipizacija +/- PCR) te pre-emptivno liječenje u slučaju pozitivnog MRD-a.

Liječenje minimalne (mjerljive) ostatne bolesti (MRD)

- Alogenična transplantacija se preporuča kod svih bolesnika s MRD $>10^{-3}$ nakon indukcijske odnosno MRD $> 10^{-4}$ nakon konsolidacijske kemoterapije (“MRD pozitivitet”)
- Kod bolesnika s pozitivnim MRD-om preporuča se prije transplantacije primijeniti 1-2 ciklusa **blinatumomaba**¹⁶
- Pojava MRD-a kod bolesnika koji su bili MRD negativni (“MRD relaps”) također predstavlja indikaciju za upućivanje bolesnika na alogeničnu transplantaciju
- Kod takvih se bolesnika, ukoliko je moguće, preporuča primjena 1-2 ciklusa **blinatumomaba**

- U slučaju nemogućnosti primjene blinatumomaba preporuča se nastavak liječenja po HOVON 100 protokolu do alogenične transplantacije

- U slučaju pojave MRD-a kod bolesnika nakon alogenične transplantacije (“MRD relaps”) preporuča se ukinuti imunosupresivne lijekove
- Kod takvih se bolesnika, ukoliko je moguće, preporuča primjena 1-2 ciklusa **blinatumomaba** +/-DLI

PREPORUKA: Kod pojave MRD-a preporuča se primjena 1-2 ciklusa blinatumomaba te upućivanje bolesnika na alogeničnu transplantaciju.

3.dio –Liječenje “unfit” bolesnika

- Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod “unfit” bolesnika
- Liječenje Ph poz B-ALL kod “unfit” bolesnika

Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod “unfit” bolesnika

- Ukoliko je to moguće, preporuča se ove bolesnike uključiti u kliničku studiju
- U slučaju nemogućnosti uključivanja u kliničku studiju, a ovisno o općem stanju (Karnofsky, ECOG), **prema procjeni ordinarijusa**, preporuča se bolesnike liječiti kemoterapijom niskog ili srednjeg intenziteta
- Preporučeni kemoterapijski protokol **nižeg intenziteta** jest uvodna terapija steroidom uz vinkristin u 2-4 tjedne doze, a potom terapija održavanja po modificiranom protokolu **POMP** (prednizon, vinkristin, metotreksat, 6-merkaptopurin) (*slide 24*)
- Preporučeni kemoterapijski protokoli srednjeg intenziteta su **HOVON 117 (UKALL60+, „pathway D”)** i **PETHEMA ALLOLD07^{17,18}** (*slide 25*)

Mogući protokoli

NIZAK INTENZITET LIJEČENJA

1. Uvodna terapija steroidom i vinkristinom, potom terapija održavanja s modificiranim POMP protokolom (prednizon, vinkristin, metotreksat, 6-merkaptopurin)

SREDNJI INTENZITET LIJEČENJA

1. HOVON 117 (UKALL60+) – „pathway D”
2. PETHEMA ALLOLD07^{17,18}
3. GMALL¹⁹
4. GRAAL²⁰

PREPORUKA: Kod bolesnika lošijeg općeg stanja preporuča se primijeniti POMP, a kod bolesnika boljeg općeg stanja protokol HOVON 117 ili PETHEMA ALLOLD07.

Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod “unfit” bolesnika; kemoterapija NISKOG INTENZITETA

NIZAK INTENZITET LIJEČENJA Ph-negativne ALL (POMP)		
Lijek	Doza	Dan
PREFAZA		
Prednizon (po, iv)	10-60 mg/m ² dnevno u eskalirajućim dozama	-7 do -1
Metotreksat (it)	10 mg jednokratno	-1 (ili nakon nestanka blasta iz periferne krvi)
Deksametazon (it)	4 mg jednokratno	-1 (ili nakon nestanka blasta iz periferne krvi)
INDUKCIJA		
Prednizon (po, iv)	60 mg/m ² u podijeljenim dnevnim dozama	2-4 tjedna i postepeno ukidanje kroz 10-14 dana
Vinkristin (iv)	1 mg	1,8 (15,22)
ODRŽAVANJE (24 mjeseca)		
Vinkristin (iv)	1 mg	1 / 3 mj
Prednizon (po)	60 mg/m ²	1-5 / 3 mj
Metotreksat (po)	5 mg/m ²	1x tjedno
6-merkaptopurin (po)	25-75 mg/m ² * ovisno o vrijednostima ANC i Tr*	1-28
Metotreksat + deksametazon (it)	Mtx 10 mg; dexa 4mg	1x / 3 mj
*6-MP započeti s 25 mg/m ² a potom podizati dozu svaka 4 tjedna do max 75 mg/m ² ; ciljna vrijednost ANC je 0.75-1.5 x10 ⁹ /L a trombocita 75-150 x10 ⁹ /L		

Liječenje Ph neg B-ALL/T-ALL kod “unfit” bolesnika; kemoterapija SREDNJEG INTENZITETA

HOVON 117, pathway D (unfit)		
Lijek	Doza	Dan
INDUKCIJA (2X)		
Deksametazon (po)	3 mg/m ²	1-3
Vinkristin (iv)	1 mg/m ²	1
Idarubicin (iv)	10 mg/m ²	1
Metotreksat (IT)	Mtx 12,5 mg	1x
Metotreksat (po)	5 mg/m ²	1, 8, 15, 22
6-merkaptopurin (po)	25 mg/m ²	1-28
KONSOLIDACIJA (1x)		
Deksametazon (po)	3 mg/m ²	1-3
Vinkristin (iv)	1 mg/m ²	1
Idarubicin (iv)	10 mg/m ²	1
Metotreksat (IT)	Mtx 12,5 mg	1x
Metotreksat (po)	5 mg/m ²	1, 7, 14, 21
6-merkaptopurin (po)	25 mg/m ²	1-28
ODRŽAVANJE (24 mjeseca)		
6-merkaptopurin (po)	25 – 75 mg/m ²	1-28
Metotreksat (po)	5 mg/m ²	1x /tjedno
Vinkristin (iv)	1 mg	1x / 3 mjeseca
Prednizon	60 mg/m ²	5 dana / 3 mjeseca
Metotreksat (IT)	Mtx 12,5 mg	1x / 3 mjeseca

*umjesto Aspa može se primijeniti pegAspa 500 IU/m² →

PETHEMA ALLOLD07 ^{17,18}		
Lijek	Doza	Dan
PREDFAZA		
Deksametazon (iv)	10 mg/m ²	-5 do -1
INDUKCIJA 1		
Vinkristin (iv)	1 mg	1, 8
Idarubicin (iv)	10 mg	1,2,8,9
Deksametazon (iv)	10 mg/m ²	1,2,8-11
INDUKCIJA 2		
Ciklofosamid (iv)	300 mg/m ²	15-17
Citarabin (iv)	60 mg/m ²	16-19, 23-26
KONSOLIDACIJA A (1., 3. i 5. ciklus)		
Metotreksat (iv)	1000 mg/m ²	1
Asparaginaza (iv)*	10 000 IU/m ²	2
KONSOLIDACIJA B (2., 4. i 6. ciklus)		
Citarabin (iv)	1000 mg/m ²	1,3,5
ODRŽAVANJE		
6-merkaptopurin (po)	dnevno	1-28
Metotreksat (po)	25 mg/m ²	tjedno
REINDUKCIJA		
Deksametazon (iv, po)	40 mg	1-2, svaka 2 mjeseca 12 mjeseci, potom svaka 3 mjeseca narednih 12 mjeseci
Vinkristin (iv)	1 mg	1-2, svaka 2 mjeseca 12 mjeseci, potom svaka 3 mjeseca 12 mjeseci

Liječenje Ph poz B-ALL kod “unfit” bolesnika

- Ukoliko je to moguće, preporuča se ove bolesnike uključiti u kliničku studiju
- U slučaju nemogućnosti uključanja u kliničku studiju, a ovisno o općem stanju (Karnofsky, ECOG, **prema procjeni ordinarijusa**, preporuča se bolesnike liječiti kemoterapijom niskog ili srednjeg intenziteta
- Preporučeni kemoterapijski protokol nižeg intenziteta je kombinacija **TKI+steroid ± vinkristin**²¹⁻²³ (slide 27)
- Preporučeni kemoterapijski protokol srednjeg intenziteta je **EWALL-PH-01**²⁴ (slide 28)
- Prvi izbor za TKI je **dasatinib** u dozi od 140 mg, a u slučaju nedostupnosti **imatinib** u dozi od 800mg

Mogući protokoli

NIZAK INTENZITET LIJEČENJA

1. TKI + prednizon^{21,22}
2. TKI + vinkristin + deksametazon²³

SREDNJI INTENZITET LIJEČENJA

1. EWALL-PH-01²⁴
2. CALGB 10701²⁵

PREPORUKA: Kod bolesnika lošijeg općeg stanja preporuča se primijeniti kombinaciju TKI, steroida i vinkristina, a kod bolesnika boljeg općeg stanja liječenje prema protokolu EWALL-PH-01.

Liječenje Ph poz B-ALL kod “unfit” bolesnika; kemoterapija NISKOG INTENZITETA

IMATINIB + PREDNIZON²¹

Lijek	Doza	Dan
PREFAZA		
Prednizon (po, iv)	10-40 mg/m ² dnevno u eskalirajućim dozama	-7 do -1
INDUKCIJA		
Imatinib (po)	800 mg dnevno	1-45
Prednizon (po, iv)	40 mg/m ² dnevno	1-45
Nakon uvodne terapije preporuča se liječenje nastaviti održavanjem (POMP) kroz 24 mjeseca. Preporučuje se primjena TKI do progresije bolesti ili toksičnosti.		

IMATINIB + VINKRISTIN + DEKSAMETAZON²³

Lijek	Doza	Dan
PREFAZA		
Prednizon (po, iv)	60 mg/m ² dnevno	-7 do -1
Metotreksat (it)	15 mg jednokratno	-7 do -1
INDUKCIJA		
Imatinib (po)	2x400 mg	1-28
Vinkristin (iv)	2 mg	1,8,15,22
Deksametazon (po, iv)	40 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23
Nakon uvodne terapije preporuča se liječenje nastaviti održavanjem (POMP) kroz 24 mjeseca. Preporučuje se primjena TKI do progresije bolesti ili toksičnosti.		

DASATINIB+ PREDNIZON²²

Lijek	Doza	Dan
PREFAZA		
Prednizon (po, iv)	10-60 mg/m ² dnevno u eskalirajućim dozama	-7 do -1
INDUKCIJA		
Dasatinib (po)	2x70 mg dnevno	1-84
Prednizon (po, iv)	60 mg/m ² dnevno	0-24, potom smanjivanje doze i ukidanje do 32
Metotreksat (it)	10 mg	22, 43
Nakon uvodne terapije preporuča se liječenje nastaviti održavanjem (POMP) kroz 24 mjeseca. Preporučuje se primjena TKI do progresije bolesti ili toksičnosti.		

Liječenje Ph poz B-ALL kod “unfit” bolesnika; kemoterapija SREDNJEJG INTENZITETA

EWALL-PH-01 ²⁴		
Lijek	Doza	Dan
PREFAZA		
Deksametazon (po, iv)	10 mg	-7 do -3
Metotreksat (it)	15 mg jednokratno	-7 do -3
INDUKCIJA		
Dasatinib (po)	100 mg	1-42
Vinkristin (iv)	1 mg	1,8,15,22
Deksametazon (po, iv)	20 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23
Metotreksat (it)	15 mg	1,8,15,22
Citarabin (it)	40 mg	1,8,15,22
Prednizon (it)	40 mg	1,8,15,22
KONSOLIDACIJA A (ciklus 1., 3. i 5.)		
Metotreksat (iv)	500 mg/m ²	1
Asparaginaza (iv)*	5 000 IU/m ²	2
Dasatinib (po)	100 mg	15-28
Metotreksat (it)	15 mg	1 (ciklus 1. i 3.)
Citarabin (it)	40 mg	1 (ciklus 1. i 3.)
Prednizon (it)	40 mg	1 (ciklus 1. i 3.)

EWALL-PH-01-nastavak ²⁴		
Lijek	Doza	Dan
KONSOLIDACIJA B (ciklus 2., 4. i 6.)		
Citarabin (iv)	500 mg/m ² svakih 12 h	1
Dasatinib (po)	100 mg	15-28
ODRŽAVANJE (<24 MJESECA)		
Vinkristin (iv)	1 mg	1
Deksametazon (po, iv)	20 mg	1-2
6-merkaptopurin (po)	60 mg/m ²	1-28
Metotreksat (po)	25 mg/m ²	1,8,15,22
Dasatinib (po)	100 mg	29-56
ODRŽAVANJE (>24 mjeseca)		
Dasatinib (po)	100 mg	1-28

*umjesto Aspa može se primijeniti pegAspa 500 IU/m²

4.dio –Liječenje relapsno-refraktornih (R/R) bolesnika

- Liječenje R/R B-ALL – rani relaps
- Liječenje R/R B-ALL – kasni relaps
- Liječenje R/R T-ALL

Liječenje R/R B-ALL kod bolesnika s relapsom <12 mjeseci

- Primijeniti monoklonsko protutijelo – blinatumomab^{26,27} ili inotuzumab ozogamicin^{28,29} (*slide 34*)
- U slučaju nedostupnosti gore navedenih lijekova primijeniti "salvage" kemoterapiju (npr. FLAG-IDA, HAM)*
- Kod izbora monoklonskog protutijela može se voditi prema preporukama Tablice u prilogu (*slide 31*)

- Nakon 2 ciklusa inotuzumaba ili blinatumomaba, usmjeriti bolesnika prema alogeničnoj transplantaciji
- Ukoliko nema odgovora na 2 ciklusa monoklonskog protutijela, prekinuti terapiju
- Preferirani izbor je primijeniti 1 ciklus **inotuzumaba**, potom 1 ciklus **blinatumomaba** te potom uputiti bolesnika na alogeničnu transplantaciju
- Ukoliko je postignut odgovor, a bolesnik se ne može alogenično transplantirati, primijeniti još 3 ciklusa blinatumomaba kao konsolidaciju (alternativno se može primijeniti terapija održavanje po HOVON-u 100)

- *Kod Ph+ R/R ALL preporuča se analiza BCR-ABL mutacije i dodatak **TKI** prema Tablici u prilogu (*slide 34*)

- Za "unfit" R/R bolesnike preporuča se nekurativni pristup terapijom tipa održavanja (POMP), a u slučaju Ph+ ALL palijativni pristup kombinacijom TKI i steroida

PREPORUKA: U slučaju ranog relapsa (<12 mjeseci) preporučuje se primijeniti 1 ciklus inotuzumaba, potom jedan ciklus blinatumomaba a potom provesti alogeničnu transplantaciju.

Liječenje R/R B-ALL bolesnika – rani relaps. Izbor mAb.

Preferirani lijek	Blinatumomab	Inotuzumab ozogamicin
CD19+ ili CD22+	CD19+/CD22-	CD19-/CD22+
Visok broj leukocita pri dijagnozi	Potreban oprez zbog nuspojava Moguća slabija učinkovitost Primijeniti citoredukciju	
Simptomatska zahvaćenost CNS-a	NE (može se razmotriti nakon intratekalne th)	DA
CVI/TIA/Epilepsija	NE	DA
Kandidat za 2.a logeničnu transplantaciju	DA	NE (ako da, max 2 ciklusa)
Dob >55 godina	DA	NE
Nesrodni davatelj	DA	NE
Jetrena lezija (bil>1.5 ULN, AST/ALT>3xULN)	DA	NE
Kandidat za CAR-T	NE	DA

Liječenje R/R B-ALL kod bolesnika s relapsom >12 mjeseci

- **Ponoviti protokol** na koji je bolesnik ušao u remisiju prvi put.*
- Ukoliko je moguće, te ukoliko se postigne CR nakon prve konsolidacije ponovljenog startnog protokola, usmjeriti bolesnika prema alogeničnoj transplantaciji
(ako se postigne barem PR nakon prve konsolidacije, može se nastaviti s 1 do 2 ciklusa blinatumomaba ili inotuzumaba, a potom usmjeriti bolesnika prema alogeničnoj transplantaciji)
- U slučaju da nema odgovora na reindukcijsku terapiju, primijeniti inotuzumab ozogamicin ili blinatumomab
- * Kod Ph+ R/R ALL preporuča se analiza BCR-ABL mutacije i dodatak **TKI** prema Tablici u prilogu (*slide 34*)

PREPORUKA: U slučaju kasnog relapsa (>12 mjeseci) preporučuje se ponoviti protokol koji je bolesnika uveo prvi put u remisiju.

Liječenje R/R T-ALL

- Ukoliko se radi o ranom relapsu < 12 mjeseci - primijeniti **nelarabin**³⁰ (slide 34).
- U slučaju nedostupnosti nelarabina primijeniti "salvage" kemoterapiju (FLAG-IDA, HAM)
- U slučaju povoljnog odgovora na nelarabin, nastaviti do max 3 ciklusa a potom usmjeriti bolesnika prema alogeničnoj transplataciji ili nastaviti održavanje po HOVON-u 100
- Ako nema odgovora nakon 2 ciklusa, prekinuti nelarabin
- U slučaju zahvaćanja CNS-a kombinacija (nelarabin (AraG) 400 mg/m²/5 dana, etopozid 100 mg/m²/5 dana, ciklofosamid 440 mg/m²/5 dana)³¹

- Ukoliko se radi o kasnom relapsu > 12 mjeseci primijeniti protokol na koji je bolesnik ušao u remisiju prvi put
- U slučaju da nema odgovora na reindukcijsku terapiju, primijeniti nelarabin
- U slučaju odgovora, ukoliko je moguće, usmjeriti bolesnika prema alogeničnoj transplataciji
- Ako nema mogućnosti za alogeničnu transplantaciju, nastaviti terapijom održavanja po HOVON 100 protokolu

- Za unfit R/R bolesnike preporuča se nekurativni pristup sličan kao i kod R/R B-ALL

PREPORUKA: U slučaju ranog relapsa T-ALL preporuča se primijeniti nelarabin a u slučaju kasnog relapsa T-ALL preporuča se ponoviti protokol koji je bolesnika uveo prvi put u remisiju.

Liječenje R/R ALL

INOTUZUMAB OZOGAMICIN		
Lijek	Doza	Dan
INDUKCIJA (1. ciklus -28 dana)		
Inotuzumab (iv)	0.8 mg/m ²	1
Inotuzumab (iv)	0.5 mg/m ²	8, 15
KONSOLIDACIJA (2. - 6.ciklus - 21 dan)		
Inotuzumab (iv)	0.5 mg/m ²	1, 8, 15

NELARABIN		
Lijek	Doza	Dan
INDUKCIJA (1. ciklus -21 dana)		
Nelarabin (iv)	1,5 g /m ²	1, 3, 5
KONSOLIDACIJA (2. - 3.ciklus - 21 dan)		
Nelarabin (iv)	1,5 g / m ²	1, 3, 5

BLINATUMOMAB		
Lijek	Doza	Dan
INDUKCIJA (1.ciklus -28 dana)		
Blinatumomab (iv kontinuirano)	9 mcg/m ²	1-7
	28 mcg/m ²	8-28
dan 29-42 bez terapije		
KONSOLIDACIJA (2. - 6.ciklus - 28 dana)		
Blinatumomab)	28 mcg/m ²	1-28

Izbor TKI	Kontraindicirane mutacije
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, ili F317L ^a
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, ili V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I or G2
Ponatinib ^b	nijedna

^aBosutinib ima minimalnu aktivnost protiv F317L mutacije. Nilotinib se može preferirati nad bosutinibom u bolesnika s F317L mutacijom.

^bPonatinib je lijek izbora za bolesnike s T315I mutacijom i/ili za bolesnike za koje nije indiciran ni jedan drugi TKI.

CAR-T terapija

- Indicirana je za odrasle bolesnike od 18 do uključivo 25 godina s B-ALL koja je refraktorna, u recidivu nakon alogenične transplantacije ili u drugom ili kasnijem recidivu.
- Prije primjene CAR-T stanica nije nužno primijeniti intenzivnu kemoterapiju (nije nužno da je bolesnik MRD negativan)
- Prije primjene CAR-T, a nakon prikupljanja stanica može se primijeniti kemoterapija **reduciranog intenziteta** (terapija održavanja, POMP, 6-merkaptopurin, vinkristin, metotreksat, prednizon, TKI)
- Nakon primjene CAR-T stanica preporuča se praćenje MRD-a i B-stanične aplazije iz koštane srži
- U slučaju negativnog MRD-a i postojanja B-stanične aplazije, nastaviti redovito praćenje bolesnika
- U slučaju pojave MRD-a ili gubitka B-stanične aplazije, razmotriti mogućnost primjene 2.CAR-T terapije (ukoliko je dostupna)/usmjeriti bolesnika prema alogeničnoj transplantaciji.

PREPORUKA: Za redukciju tumorske mase prije CAR-T terapije može se koristiti kemoterapija reduciranog intenziteta.

5.dio –Suportivno liječenje

- Suportivne mjere uz PEG-asparaginazu
- Suportivne mjere uz metotreksat

- Suportivne mjere uz blinatumomab
- Suportivne mjere uz inotuzumab-ozogamicin

- Antimikrobna profilaksa

Pegilirana asparaginaza

Nuspojava	Zbrinjavanje
Pankreatitis	Prekinuti daljnju primjenu PEG asparaginaze kod kliničkog pankreatitisa ^{31,32} . Kod kemijskog pankreatitisa (visoke vrijednosti amilaze i lipaze bez kliničkih znakova pankreatitisa) nastaviti primjenu.
Hipertrigliceridemija	Nastaviti primjenu uz uvođenje fibrata ukoliko nema znakova jetrenog oštećenja.
Jetrena lezija (bilirubin +/- AST i ALT \geq 5 x ULN)	Prekinuti do opravka a potom nastaviti liječenje istom dozom pegasparaginaze. Preporuča se profilaktička primjena ursodiola 3x250 mg. Kod BMI >30, jetrene bolesti i kod dobi >45-50 god reducirati dozu PEG asparaginaze na 500-1000 IU/m ³² .
Preosjetljivost – alergijska ili anafilaksijska reakcija	Premedikacija : kortikosteroid, antihistaminik i paracetamol prije svake primjene. U slučaju reakcije prijeći na Erwinia asparaginazu. 1 PEG-asparaginaza ->6 Erwinia asparaginaza 15.000 IU/m ² /1h, 3x tj/2 tjedna. Reakcija preosjetljivosti rijetka kod odraslih.
Tromboza	Kod pojave nekomplikirane DVT nastaviti liječenje PEG asparaginazom uz liječenje tromboze niskomolekulskim heparinom u terapijskoj dozi. Kod visokorizične VTE (CNS tromboze, visokorizična PE) privremeno zaustaviti primjenu ^{33,34} . Preporuča se profilaktička primjena niskomolekulskog heparina tijekom indukcije do 2 tjedna nakon primjene pegasparaginaze. Zaustaviti profilaksu kod vrijednosti trombocita <30x10 ⁹ /L. ³⁴
Kontrola parametara koagulacije (fibrinogen, AT3)	Krioprecipitat ili fibrinogen je ako fibrinogen<0.8, SSP je <u>kontraindicirana</u> ³³ . Nadoknada AT3 u skladu s preporučenim protokolom i/ili institucijskom praksom. *Terapija koncentratom AT3 se preporuča u slučaju AT<50-60%; ciljne vrijednosti AT3 su 80-120%³⁴. Upotreba CVK uz L-asparaginazu povećava rizik venske tromboze, a upotreba PICC-a je kontraindicirana.

PREPORUKA: Kod primjene PEG-asparaginaze preporuča se kontrola koagulograma, jetrenih enzima 2x tjedno, a lipidogram 1x tjedno.

Visoke doze metotreksata (>500 mg/m²)^{9,35}

- Hiperhidracija (2.5-3.5 l/m²/dan) 4-12h prije početka MTX te nastaviti dok koncentracija ne bude ≤0.2 microM
- Alkalizacija urina s NaHCO₃ po ili iv za održavanje pH urina ≥7.0 dok koncentracija ne bude ≤0.2 microM
- ne koristiti istovremeno H₂ blokatore, prekinuti kotrimoksazol 3 dana prije do 5 dana nakon visokih doza MTX-a, te paziti na interakcije s azolima, kinolonima, makrolidima, NSAID, tiazidskim diureticima i aminoglikozidima
- Kod bubrežnog oštećenja i produljenog vremena izlučivanja MTX pojačati hidraciju i alkalizaciju urina uz obavezno održavanje adekvatne diureze (150-200 ml/h)
- U slučaju produljenog izlučivanja MTX preporuča se farmakogenomičko ispitivanje, ukoliko je dostupno
- Zaštitnu terapiju kalcij-folinatom (leucovorin) davati dok koncentracija MTX ne bude ≤0.2 microM prema tablici:

Razina MTX microM/L	H36	H48	H72	H96	> H96
>10	45 mg p.o. x 2	50 mg/m ² i.v. x 4	200 mg/m ² i.v. x 4	200 mg/m ² i.v. x 4	200 mg/m ² i.v. x 4
>5	45 mg p.o. x 2	45 mg p.o. x 4	100 mg/m ² i.v. x 4	200 mg/m ² i.v. x 4	200 mg/m ² i.v. x 4
>1	45 mg p.o. x 2	45 mg p.o. x 4	50 mg/m ² i.v. x 4	100 mg/m ² i.v. x 4	200 mg/m ² i.v. x 4
>0.5	45 mg p.o. x 2	45 mg p.o. x 4	45 mg p.o. x 4	50 mg/m ² i.v. x 4	100 mg/m ² i.v. x 4
>0.2	45 mg p.o. x 2	45 mg p.o. x 4	45 mg p.o. x 4	45 mg p.o. x 4	50 mg/m ² i.v. x 4
≤0.2	Bez primjene	Bez primjene	Bez primjene	Bez primjene	Bez primjene

PREPORUKA: Kod primjene visokih doza metotreksata preporuča se kontrola bubrežne funkcije prije svake doze te dnevno praćenje kreatinina, elektrolita i koncentracije metotreksata.

Blinatumomab^{3,36}

- Prije primjene blinatumomaba preporuča se učiniti citoredukcija do $<15.000/\text{mm}^3$ leukocita u perifernoj krvi
- Citoredukcija se provodi kortikosteroidima
- Preporuča se primjena 20 mg deksametazona 1. dan liječenja, kod eskalacije doze i kod ponovnog uključivanja
- **Neurotoksičnost** stupnja 1-4 se javlja u oko 50% bolesnika, na medijan 7 dana od početka primjene lijeka
- Sindrom otpuštanja citokina (**CRS**) stupnja 1-4 se javlja na medijan 2 dana od početka primjene lijeka
- U slučaju pojave više od jedne konvulzije, kod ostale neurotoksičnosti stupnja 4 i kod CRS-a stupnja 4 treba trajno prekinuti primjenu lijeka, kao i kod pojave jetrene toksičnosti stupnja 4 (AST/ALT $>20\text{X}$)
- U slučaju neurotoksičnosti stupnja 3, CRS-a stupnja 3, te jetrene toksičnosti stupnja 3 (AST/ALT 5-20X) treba zaustaviti lijek do oporavka i nastaviti s $9 \mu\text{g} / \text{dan}$. Nakon 7 dana povećati na $28 \mu\text{g} / \text{dan}$ (u slučaju ponovne toksičnosti potpuno prekinuti lijek)

PREPORUKA: Preporuča se svakodnevno monitoriranje za znakove neurotoksičnosti te razvoja CRS-a, kao i monitoriranje jetrenih enzima dvaput tjedno.

Blinatumomab - CRS

	Potporna terapija	Tocilizumab	Steroidi	Nastavak
Stupanj 1 Vrućica ≥ 38 C BEZ hipotenzije BEZ hipoksije	antipiretici, iv hidracija, dijagnostička obrada infekcije, antinbiotik širokog spektra	-	-	Ukoliko temperatura perzistira >3 dana razmotriti tocilizumab 8mg/kg IV (max 800 mg)
Stupanj 2 Vrućica s hipotenzijom BEZ potrebe za primjenom vazoaktivnih lijekova Hipoksija - dovoljna primjena kisika do 4 L/min na nosni kateter	iv bolus F.O. (2x1,0 L/h) potom 2-3L/24h i/ili O ₂ 4 l/min na nosni kateter	u slučaju komorbiditeta: razmotriti tocilizumab 8mg/kg IV (max 800 mg)u inf/1 h;može se ponoviti nakon min 6 h maksimalno 3x u 24h	ako nema učinka nakon 1-2 doze tocilizumaba - deksametazon 10 mg iv (ili ekviv metilprednizolona); dozu se može ponavljati svakih 6 h	Poboljšanje Zaustaviti tocilizumab Taper steroida Bez poboljšanja Kao Stupanj 3 Zaustaviti blinatumomab
Stupanj 3 Vrućica s hipotenzijom - potreban više od jednog vazoaktivnog lijeka Hipoksija -potrebna oksigenacija s > 4 L/min na nosni kateter ili putem maske	Indikacija za ISH Potreban vazopresor ako ne odgovara na 2L infuzije. Zaustaviti blinatumomab	tocilizumab 8mg/kg IV (max 800 mg)u inf/1 h;može se ponoviti nakon min 6 h maksimalno 3x u 24h	deksametazon 10 mg iv svakih 6h, može se povišiti na 20 mg	Poboljšanje Zaustaviti tocilizumab Taper steroida Bez poboljšanja Kao Stupanj 4
Stupanj 4 Vrućica s hipotenzijom - potreban više od jednog vazoaktivnog lijeka Hipoksija - potrebna ventilacija s pozitivnim tlakom (npr. CPAP, BiPAP, intubacija i mehanička ventilacija)	Kao Stupanj 3 Indikacija za ISH Zaustaviti blinatumomab	-	Metilprednizolon: 1000mg/dan IV x 3d	Poboljšanje Zaustaviti tocilizumab Taper steroida; 250 mg x 2d, 125 mg x 2d en 60 mg x2d Bez poboljšanja Nastaviti tocilizumab može se pokušati siltuksimab u dozi od 11 mg/kg iv dnevno

Blinatumomab – Neurotoksičnost (ICE index)

	Potporna terapija	Tocilizumab	Steroidi	Nastavak
Stupanj 1 ICE indeks 7-9 i somnolencija, no spontano se budi Nema epi napada, motoričkih ispada, povišenog IK tlaka, edema mozga	opasnost od aspiracije- zamijeniti oralnu terapiju iv, uzglavlje na 30 ⁰	N/A	N/A	Bez poboljšanja Suportivno liječenje
Stupanj 2 ICE indeks 3-6 i/ili somnolencija, no bolesnik se budi na poziv Nema epi napada, motoričkih ispada, povišenog IK tlaka ni edema mozga	razmotriti premještaj u ISH EEG; CT i/ili MR mozga	razmotriti primjenu tocilizumaba ako ima i CRS	deksametazon 10 mg iv (ili ekviv metilprednizolona); dozu se može ponavljati svakih 6 h	Poboljšanje Zaustaviti tocilizumab Taper steroida Bez poboljšanja Kao Stupanj 3
Stupanj 3 ICE indeks 0-2 i/ili somnolencija, no bolesnik se budi na dodir Epi napad, fokalni ili generalizirani koji brzo prolazi/nekonvulzivne atake na EEGu koje prolaze na terapiju, nema motoričkih ispada Radiološki vidljiv fokalni, odnosno lokalni edem	Indikacija za ISH	Kao Stupanj 2 razmotriti primjenu tocilizumaba ako ima i CRS tocilizumab 8mg/kg IV (max 800 mg)u inf/1 h;može se ponoviti nakon min 6 h maksimalno 3x/24h	deksametazon 10 mg iv svakih 6h	Poboljšanje Zaustaviti tocilizumab Taper steroida Bez poboljšanja Kao Stupanj 4
Stupanj 4 ne budi, stupor ili koma Dugotrajni (> 5 min)/ponavljani epi napadi Značajni motorički ispadi, Radiološki generalizirani edem	Kao Stupanj 3	Kao Stupanj 2 i 3	Metilprednizolon: 1000mg/dan IV x 3d	Poboljšanje Zaustaviti tocilizumab Taper steroida; Bez poboljšanja Nastaviti tocilizumab može se pokušati siltuksimab u dozi od 11 mg/kg iv dnevno

Inotuzumab-ozogamicin³

- Prije primjene inotuzumab-ozogamicina preporuča se učiniti citoredukcija do $<10.000/\text{mm}^3$ leukocita u perifernoj krvi
- Preporuča se citoredukcija hidrokortikoidima +/- vinkristinom
- Preporuča se antimikrobna profilaksa zbog česte mijelosupresije
- Zbog rizika od razvoja venookluzivne bolesti jetre (VOD-a) profilaksa ursodiolom 3x250 mg
- Poseban rizik za VOD imaju bolesnici:
 - Kod kojih se provodi kondicioniranje dvostrukom terapijom alkilirajućim lijekovima
 - Kod kojih se nastavlja primjena InO i nakon 2 ciklusa (bolesnici koji nisu kandidati za aloTKS)
- Preporuča se razmak od 6 tjedana između posljednje doze InO i transplantacije matičnih stanica

PREPORUKA: Kod bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin preporuča se praćenje bilirubina i transaminaza 2x tjedno te strogo monitoriranje za znakove VOD-a.

EBMT kriteriji za za dijagnozu i stupnjevanje SOS/VOD kod odraslih³⁷

Klasični SOS/VOD u prvih 21 dan (nakon HSCT)	Kasni SOS/VOD >21 dan (nakon HSCT)
Bolna hepatomegalija Porast TT>5% Ascites	Klasični VOD/SOS nakon 21 dan ILI Histološki dokazan SOS/VOD ILI Prisutna 2 ili više kriterija: Bilirubin ≥ 2 mg/dL (or 34 μ mol/L) Bolna hepatomegalija Porast TT >5% Ascites i hemodinamski ili/i UZV dokaz SOS/VOD

	Blagi ^a	Umjereni ^a	Teški	Vrlo teški – MOD/MOF ^b
Vrijeme od pojave simptoma SOS/VOD ^c	>7 Dana	5–7 Dana	≤ 4 Dana	Bilo kada
Bilirubin (μ mol/L)	≥ 34 i <51	≥ 51 i <85	≥ 85 i <136	≥ 136
Kinetika bilirubina			Udvostručenje unutar 48 h	
Transaminaze	$\leq 2 \times$ normal	> 2 i $\leq 5 \times$ normal	> 5 i $\leq 8 \times$ normal	$> 8 \times$ Normal
Porast tjelesne mase	< 5%	$\geq 5\%$ i <10%	$\geq 5\%$ i <10%	$\geq 10\%$
Bubrežna funkcija	<1.2 \times početnih vrijednosti	≥ 1.2 i <1.5 \times početnih vrijednosti	≥ 1.5 i <2 \times početnih vrijednosti	$\geq 2 \times$ početnih vrijednosti i drugi znakovi MOD/MOF

Pacijenti pripadaju kategoriji koja ispunjava 2 ili više kriterija. Ukoliko pacijent ispunjava 2 ili više kriterija u različitoj kategoriji, moraju se klasificirati u najtežoj kategoriji. Porast tjelesne mase $\geq 5\%$ i <10% se uobičajeno smatra kriterijem za teški SOS/VOD; Ukoliko pacijenti ne ispunjavaju druge kriterije za teški SOS/VOD, porast tjelesne mase $\geq 5\%$ i <10% je kriterij za umjereni SOS/VOD.

a U slučaju prisutnosti dva ili više faktora za SOS/VOD pacijent treba biti u višoj kategoriji

B Pacijenti sa multiorganskim zatajenjem trebaju biti klasicirani kao teški

C Vrijeme od prve pojave simptoma i znakova SOS/VOD (utvrđeno retrospektivno) i datum kada simptomi zadovoljavaju SOS/VOD dijagnostičke kriterije

- Dijagnoza VOD-a se postavlja te stupnjeva na temelju kliničkih, redvidiranih EBMT kriterija³⁶
- U slučaju pojave teškog ili vrlo teškog VOD-a treba započeti liječenje defibrotidom - 6.25 mg/kg IV/2h svakih 6h kroz minimalno 21 a maksimalno 60 dana, uz suportivnu terapiju (kontrola prometa tekućina, diuretici)

Antimikrobna profilaksa^{38,39}

- Prevencija **HSV**: **aciklovir** 3x400 mg kontinuirano tijekom liječenja
- Prevencija **Pneumocystis** infekcije: trimetoprim / sulfametoksazol (**TMP-SMZ**) 2x960 mg, 3x tjedno kontinuirano tijekom liječenja * isključiti 48h prije primjene MTX do potpunog izlučivanja
- Prevencija **gram-negativne** bakterijemije: **ciprofloksacin** 2x500 mg po tijekom perioda neutropenije i mukozitisa
- Prevencija **invazivne mikoze**: **flukonazol*** 400 mg po tijekom terapije visokim dozama kortikosteroida i tijekom neutropenije
 - * prekinuti primjenu azola 72h prije liječenja vinkristinom te uključiti 48h nakon
 - * ne davati istovremeno s TKI
 - * u slučaju hepatotoksičnosti alternativno se može dati mikafungin 50 mg iv⁴⁰

PREPORUKA: Kod svih bolesnika se preporuča antimikrobna profilaksa s aciklovirom i TMP-SMZ-om dok traje liječenje. Preporučaju se ciprofloksacin i flukonazol tijekom neutropenije.

Reference

1. Akkari YMN, Bruyere H, Tanner Hagelstrom R, et al. **Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia.** *Cancer Genetics* 2020; 243:52–72.
2. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al. **Recommendations for the Assessment and Management of Measurable Residual Disease in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Consensus of North American Experts.** *Am J Hematol.* 2019; 94(2): 257–265.
3. Brown PA, et al. **NCCN Guidelines Version 2.2020**
https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
4. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. **Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Annals of Oncology* 2016; 27(5):69–82.
5. O’Dwyer K. **The challenge to further improvements in survival of patients with T-ALL: Current treatments and new insights from disease pathogenesis.** *Seminars in Hematology* 2020;57:149–156.
6. Marks DI, Rowntree C. **Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia.** *Blood* 2017;129(9): 1134-1142.
7. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al. **Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).** *Bone Marrow Transplantation* 2019;54:798–809.
8. Sorrow M, Maris MB, Storb R, et al. **Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT.** *Blood* 2005; 106 (8): 2912-2919.
9. **HOVON 100 protokol:** https://www2.hematologie-amc.nl/hovon_100
10. Rijneveld A.W., Bellido JM, Cornelissen J, et al. **Richtlijn acute lymfatische leukemie - Diagnostiek en behandeling.** Organisatie HOVON leukemie werkgroep,2020.
11. Rijneveld A, van der Holt B, de Weerdt O, et al. **RANDOMIZED PHASE III HOVON-100 STUDY OF CLOFARABINE COMBINED WITH STANDARD TREATMENT IN ADULT PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ALL.** *EHA Library.* Rijneveld A. 06/15/19; 267238; PS937
12. UKALL-14 trial: <https://redbook.streamliners.co.nz/UKALL14%20-%20Protocol%20-%20v5.0%2020.07.12.pdf>

Reference

13. Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. for the Group of Research on Adult ALL (GRAALL). **Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial.** *Journal of Clinical Oncology* 2018;24:2514-2523.
14. Siegel SE, Advani A, Seibel N, et al. **Treatment of young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Hyper-CVAD vs. pediatric-inspired regimens.** *Am J Hematol.* 2018;93(10):1254-1266.
15. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. **Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.** *Cancer* 2016;122(19):2941-2951.
16. Gökbuğet N, Dombret H, Bonifacio M, et al. **Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.** *Blood* 2018;131(14):1522-1531.
17. Ribera JM, García O, Oriol A, et al. **Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group.** *Leuk Res.* 2016;41:12-20
18. Ribera JM, García O, Fernández-Abellán P, et al. **Lack of negative impact of Philadelphia chromosome in older patients with acute lymphoblastic leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era: comparison of two prospective parallel protocols.** *Br J Haematol.* 2012;159(4):485-8.
19. Gokbuğet N, Beck J, Brüggemann M, et al. **Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL (GMALL).** *Blood.* 2012;120:Abstract 1493.
20. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. **Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol.** *Blood.* 2007;109:3676-3678.

Reference

21. Foa R, Vitale A, Voignetti MM, et al. **Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.** *Blood* 2011;118:6521-6528.
22. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. **Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol.** *Blood*. 2007;109:3676-3678.
23. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. **Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia.** *Blood* 2015;125:3711-3719..
24. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. **Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL.** *Blood* 2016;128:774-782.
25. Weiduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, et al. **A phase II study of dasatinib and dexamethasone as primary therapy followed by transplantation for adults with newly diagnosed Ph/BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL): Final results of Alliance/CALGB Study 10701.** *Blood* 2018;132(suppl_1):309.
26. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. **Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia.** *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
27. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. **Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study.** *Eur J Cancer*. 2021;146:107-114.
28. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. **Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia.** *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-53.
29. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, et al. **Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.** *Cancer* 2021;127(6):905-913.
30. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. **High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation.** *Blood* 2011 Sep 29;118(13):3504-11.

Reference

31. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, Rheingold SR. **Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma.** *Br J Haematol* 2010;150(3):345-51.
32. Burke PW, Hoelzer D, Park JH, et al. **Managing toxicities with asparaginase based therapies in adult ALL: summary of an ESMO Open–Cancer Horizons roundtable discussion.** *ESMO Open* 2020;5:e000858.
33. Lussana, F., Minetto, P., Ferrara, F. et al. **National Italian Delphi panel consensus: which measures are indicated to minimize pegylated-asparaginase associated toxicity during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia?** *BMC Cancer* 2020; 20(1):956.
34. Zwicker JJ, Wang TF, DeAngelo DJ, Lauw MN, Connors JM, Falanga A, McMasters M, Carrier M. **The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH.** *J Thromb Haemost* 2020;18(2):278-284.
35. LaCasce AS. **Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate.** In: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.*
36. **Blincyto - Summary of Product Characteristics (SPC).** Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf
37. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. **Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.** *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(7):906-912.
38. Cook, J., Litzow, M. **Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia.** *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15:276–293.
39. Maertens JA, Girmenia C, Bruggemann RJ, et al. **European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult hematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia.** *J Antimicrob Chemother* 2018;73(12):3221-3230.
40. El Cheikh J, Ceballos P, Dalle JH, et al. **Micafungin prophylaxis in routine medical practice in adult and pediatric patients with hematological malignancy: a prospective, observational study in France.** *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Jul;94(3):268-273.