

Akut lymfatisk leukemi

Nationellt vårdprogram

2023-11-21 Version: 2.1

Innehållsförteckning

Kapitel 1	10
Sammanfattning.....	10
 Kapitel 2	 11
Inledning.....	11
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	11
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	11
2.3 Standardiserat vårdförlopp	12
2.4 Lagstöd	13
2.5 Evidensgradering	14
2.6 Förkortningsordlista.....	14
 Kapitel 3	 18
Mål med vårdprogrammet	18
 Kapitel 4	 19
Bakgrund och orsaker.....	19
4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken för cancer	19
4.2 Bakgrund och orsaker till akut lymfatisk leukemi	19
 Kapitel 5	 23
Ärftlighet.....	23
 Kapitel 6	 24
Symtom och tidig utredning	24
6.1 Symtom och kliniska fynd.....	24
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	24
6.3 Utredning av patienter i standardiserat vårdförlopp som inte diagnostiseras med akut leukemi	25
 Kapitel 7	 26
Diagnostik	26

7.1	Checklista vid ALL	26
7.2	Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	28
7.3	Utredning	28
7.3.1	Blodprover	28
7.3.2	Benmärgsundersökning.....	29
7.3.3	Likvorundersökning	31
7.3.4	Klinisk undersökning, samsjuklighet och funktionsstatus	32
7.3.5	Radiologi.....	32
7.3.6	Klinisk fysiologi	32
7.3.7	Tandläkarbedömning	33
7.3.8	Planerad behandling enligt ALLTogether-protokoll (18–45 år) eller NOPHO ALL 2008/NOPHO-lite (över 45 år)	33
7.3.9	Biobank.....	33
7.4	Diagnosbesked	33
7.5	Psykosocialt omhändertagande och existentiella frågor	34
7.6	Fertilitetsbevarande åtgärder samt preventivmedel	35
7.7	ALL under graviditet	36
Kapitel 8	38
Kategorisering av leukemin och prognosfaktorer.....	38
8.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	38
8.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet	38
8.2.1	Benmärgsprov	38
8.2.2	Lumbalpunktion för likvorundersökning samt CNS-leukemi	39
8.3	Anamnestisk remissinformation.....	39
8.4	Klassificering av tumören	39
8.4.1	Morfologi.....	39
8.4.2	Immunfenotyp.....	40
8.4.3	Genetik	40
8.5	Prognosfaktorer.....	41
8.5.1	Measurable residual disease (MRD)	41
8.5.2	Metoder för MRD-analyser	41
8.5.3	Mål med analys av MRD.....	42
8.6	Förekomst av Philadelphia-kromosom.....	42
Kapitel 9	43
Multidisciplinär konferens	43
Kapitel 10.....	44
Val av primär behandling samt förbehandling.....	44
10.1	Val av behandling	44

10.2	Förbehandling och profylax mot tumörlyssyndrom	44
10.2.1	Förbehandling.....	44
10.2.2	Riskvärdering och förebyggande behandling av tumörlyssyndrom.....	45
Kapitel 11	47
Ph-negativ B-ALL och T-ALL	47
11.1	Behandling av patienter ≤ 45 år.....	47
11.1.1	Villkor för behandling enligt ALLTogether.....	48
11.1.2	Studier, etikprövning och rapportering	49
11.1.3	Utredning och start av behandling	49
11.1.4	Behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"	49
11.2	Behandling av patienter 46–70 år (enligt NOPHO ALL 2008 med dosreduktion)	49
11.2.1	Utredning	50
11.2.2	Studier, etikprövning och rapportering	50
11.2.3	Behandlingsöversikt	50
11.2.4	Utvärdering med MRD	51
11.2.5	Riskgruppering vid behandlingsstart.....	52
11.2.6	Riskgruppering efter behandlingsstart	52
11.2.7	Definitioner och behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"	53
11.3	Behandling av patienter med biologisk ålder över 70 år och kurativ intention	54
11.3.1	Behandlingsöversikt	55
11.3.2	Patientregistrering	55
11.3.3	Studier och etikgodkännande	55
11.3.4	Utvärdering med MRD	55
11.3.5	Behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"	55
11.4	Behandling av patienter med biologisk ålder över 80 år eller yngre med icke-kurativ intention.....	55
11.4.1	Behandlingsöversikt	56
11.4.2	Behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"	56
Kapitel 12	57
Ph-positiv ALL	57
12.1	Primärbehandling av Ph-positiv ALL	58
12.1.1	Patienter med biologisk ålder under 60 år	60
12.1.2	Patienter med biologisk ålder 60–75 år	62
12.1.3	CNS-profylax vid ålder 60–75 år.....	63
12.1.4	Patienter med biologisk ålder över 75 år	63
12.1.5	CNS-profylax vid ålder över 75 år.....	63
12.2	Remissionsbedömning samt MRD-monitorering vid Ph-positiv ALL	64



Kapitel 13.....	66
Burkittleukemi.....	66
 Kapitel 14.....	 67
Lymfoblastlymfom.....	67
 Kapitel 15.....	 69
Allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT).....	69
15.1 Bakgrund.....	70
15.2 Konditionering vid allo-HSCT	71
15.3 Betydelse av MRD inför allo-HSCT	72
15.4 Klinisk betydelse av MRD efter allo-HSCT	72
15.4.1 Monitorering av MRD efter allo-HSCT	72
15.4.2 Ph-negativ B-ALL eller T-ALL	73
15.4.3 Ph-positiv ALL.....	73
15.5 Behandling med TKI efter allo-HSCT vid Ph-positiv ALL.....	74
15.6 Kompletterande CNS-profylax.....	75
 Kapitel 16.....	 76
Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation	76
 Kapitel 17.....	 77
Handläggning av återfall och refraktär sjukdom	77
17.1 Definition av återfall och refraktär sjukdom.....	77
17.2 Utredning vid återfall	78
17.3 Allmänna principer och mål	79
17.3.1 Prognos	79
17.3.2 Behandling med kurativ intention.....	79
17.3.3 Behandling med palliativ inriktning	80
17.3.4 Behandling vid refraktär sjukdom	80
17.3.5 Allmänna överväganden.....	81
17.3.6 Multidisciplinär konferens	81
17.3.7 Deltagande i kliniska studier.....	81
17.3.8 CNS-profylax	81
17.4 Särskilda behandlingsöverväganden vid extramedullärt återfall och refraktär sjukdom	82
17.4.1 Extramedullärt återfall, refraktär sjukdom och lymfoblastlymfom.....	82
17.5 Ph-negativ B-ALL och T-ALL – val av behandling.....	83
17.5.1 Konventionell kombinerad cytostatikabehandling.....	84
17.5.2 Riktad och subgruppsspecifik behandling.....	85

17.6	Ph-positiv ALL – val av behandling	88
17.6.1	Behandlingssvikt vid ålder upp till 75 år.....	88
17.6.2	Behandlingssvikt vid ålder över 75 år	90
Kapitel 18.....	91	
Understödjande vård	91	
18.1	Blodprodukter.....	91
18.2	Herpes virusprofylax	91
18.3	Svampprofylax eller -behandling	92
18.3.1	Vid Ph-negativ ALL	92
18.3.2	Vid Ph-positiv ALL.....	92
18.4	Protonpumpshämmare.....	93
18.5	T Pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP)-profylax	93
18.6	Antibiotikaprofylax	94
18.7	Trombosprofylax och koagulopati vid asparaginas	94
18.8	Steroidkomplikationer.....	95
18.9	Vaccination.....	96
18.10	Levnadsvanor	96
Kapitel 19.....	97	
Palliativ vård och insatser.....	97	
19.1	Palliativ vård och insatser för patienter med ALL	97
19.2	Brytpunktssamtal.....	97
19.3	Närståendepenning	98
Kapitel 20.....	99	
Omvårdnad och rehabilitering	99	
20.1	Inledning	99
20.2	Kontaktsjuksköterska	99
20.3	Min vårdplan	100
20.4	Aktiva överlämningar.....	101
20.5	Allmän och specifik omvårdnad.....	101
20.5.1	Skötsel av central infart	101
20.5.2	Munhälsa	102
20.5.3	Nutrition	102
20.5.4	Kost vid neutropeni.....	103
20.5.5	Sexuell hälsa	103



20.6	Omvårdnad vid biverkningar.....	104
20.6.1	Allmänna biverkningar	105
20.6.2	Specifika biverkningar	108
20.7	Löpande cancerrehabilitering	110
20.7.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	110
20.7.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	111
20.7.3	Fysisk aktivitet	111
20.7.4	Existentiella frågor	112
20.7.5	Barn som närstående	112
20.8	Återgång till arbete och skola	112
Kapitel 21	114
Egenvård	114
21.1	Levnadsvanor	114
21.2	Komplementär och alternativ medicin.....	114
21.3	Solvanor.....	114
21.4	Akut kontakt med en hematologienhet	114
21.5	Kunskap och stöd.....	115
Kapitel 22	116
Uppföljning	116
22.1	Mål med uppföljningen	116
22.2	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor ...	116
22.3	Självrapportering av symtom	117
22.4	Uppföljning för att tidigt upptäcka eventuella återfall.....	118
22.5	Förslag till uppföljningsintervall.....	118
22.6	Ansvar.....	118
22.7	Avslut av uppföljning	118
22.8	Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning	119
22.9	Bakgrund och evidensläge	119
Kapitel 23	120
Nivåstrukturering	120
Kapitel 24	122
Kvalitetsregister	122
24.1	Nationellt kvalitetsregister akut lymfatisk leukemi	122

24.2	Cancerregistret	123
Kapitel 25.....		124
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....		124
Kapitel 26.....		125
Referenser.....		125
Kapitel 27.....		136
Förslag på fördjupning.....		136
Kapitel 28.....		137
Vårdprogramgruppen		137
28.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	137
28.2	Vårdprogramgruppens medlemmar.....	137
28.3	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	138
28.4	Jäv och andra bindningar	138
28.5	Vårdprogrammets förankring.....	138
Bilaga 1.....		141
Förbehandling.....		141
BILAGA 2.....		142
Ph-negativ ALL Dosreduktion av NOPHO ALL 2008.....		142
BILAGA 3.....		145
Ph-negativ ALL Behandlingsprotokoll för patienter över 70 år och kurativ intention.....		145
BILAGA 4.....		152
Ph-positiv ALL Behandlingsprotokoll yngre patienter.....		152
BILAGA 5.....		155
Ph-positiv ALL Behandlingsprotokoll äldre patienter – SVALL/EWALL		155
BILAGA 6.....		160
Kurer vid behandlingssvikt och återfall, med remissionssyfte		160



BILAGA 7	162
CNS-leukemi	162
BILAGA 8	166
Testikelengagemang.....	166
BILAGA 9	168
"Bulky disease" mediastinalt.....	168
BILAGA 10	171
Behandling med högdos metotrexat (0,5–5 g/m²/dygn)	171
BILAGA 11	175
Leukovorin/folinsyra-rescue	175
BILAGA 12	176
Patientinformation om registrering av personuppgifter i Blodcancerregistret.....	176
BILAGA 13	177
Funktionsstatus enligt WHO	177

KAPITEL 1

Sammanfattning

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancersjukdom som utgår från lymfocyter i tidigt utvecklingsstadium (lymfoblaster) i benmärgen. I Sverige insjuknar cirka 50 vuxna personer per år i sjukdomen. Medianåldern är drygt 50 år, så cirka hälften av de vuxna som insjuknar är under 50 års ålder. Symtomen kan vara vaga med trötthet och infektionsbenägenhet, men även dramatiska och direkt livshotande. Obehandlad har sjukdomen oftast ett snabbt förlopp.

Diagnosen ställs vanligtvis via en benmärgsundersökning där immunfenotypning av de sjuka lymfoblasterna krävs för korrekt diagnostik och identifiering av sjukdomens undergrupper B-ALL och T-ALL. Cytogenetiska undersökningar är nödvändiga för vidare klassifikation, och förekomst av Philadelphia-kromosomen är viktig att upptäcka för alla åldersgrupper då den påverkar val av behandling.

Treårsöverlevnaden för vuxna patienter med ALL är cirka 50 % men prognosen är starkt kopplad till ålder. Återfall i sjukdomen är svårbehandlade och frekvensen av återfall ökar med stigande ålder.

Vårdprogrammet omfattar även lymfoblastlymfom (LBL) av B och T cells typ då både behandling och WHO klassifikation är samstämmig för LBL och ALL. LBL är en ovanlig sjukdom med < 20 % blaster i benmärgen och med en övervikt för insjuknande för yngre män i T cells sjukdom.

Behandlingsprotokollen för ALL och LBL är komplicerade med användande av många olika läkemedel och med behandling i upp till 2,5 år, och för vissa undergrupper kan tillsvidarebehandling bli aktuellt. Till patienter med hög risk för återfall rekommenderas allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT), om det är möjligt med hänsyn tagen till ålder och samsjuklighet. Behandlingsrekommendationerna i vårdprogrammet är rådgivande.



KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-11-21. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Tabell 1. Tidigare versioner.

Datum	Beskrivning av förändring
2020-06-16	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2021-01-11	Version 1.1, korrigering
2023-08-22	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

Riktlinjerna gäller för alla patienter med ALL som är 18 år eller äldre. Riktlinjerna omfattar även yngre patienter 16–18 år om de behandlas vid vuxenklirik. ALL innefattar Philadelphia (Ph)-negativ B-ALL, T-ALL, Ph-positiv ALL och lymfoblastlymfom. Behandlingsprotokollen kan även användas vid bifenotypisk leukemi och "ambiguous leukemia" enligt behandlande klinikers beslut.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta är den första revideringen av det nationella vårdprogrammet för ALL, som i juni 2020 ersatte de nationella riktlinjer som Svenska Vuxen-ALL-gruppen (SVALL) tidigare skrivit.

I version 2.0 av vårdprogrammet var de viktigaste förändringarna följande:

- Ny checklista införd, som ger stöd vid utredning och behandling av nydiagnostiserad ALL samt vid behandling med vissa läkemedel.
- Uppdaterad rekommendation om genetisk utredning vid diagnos ALL för både Philadelphia-negativ och -positiv sjukdom.

- Uppdaterad information om klassifikation av ALL enligt WHO och ICC-klassifikationerna.
- Förändrad rekommendation vid Philadelphia-negativ ALL där MRD-analys bör utföras med två metoder (flödescytometri och RQ-PCR) för patienter där intensivbehandling inkluderande HSCT kan bli aktuell.
- För Philadelphia-positiv ALL utan CNS-leukemi rekommenderas ett ökat antal intratekala metotrexatinjektioner.
- För Philadelphia-positiv ALL rekommenderas mini-VABA som andra kur även för patienter med inadekvat svar på induktionsbehandling.
- Förtydligande av definition av refraktär sjukdom och återfall.
- Uppdaterade riktlinjer om målsättning för MRD inför allo-HSCT samt rekommendationer för att uppnå fullgott behandlingssvar.
- Uppdatering om behandling med TKI efter allo-HSCT och MRD-monitorering.
- Utvidgat kapitel om understödjande vård under ALL-behandling.
- Rekommendationerna inkluderar numera även formellt behandling av lymfoblastlymfom med protokollet NOPHO ALL 2008, med dosreduktioner för patienter > 45 år. Uppdaterad information ges kring responsutvärdering och behandlingsval.
- Burkittleukemi ingår inte längre i nationella vårdprogrammet för ALL utan tas upp i nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom tillsammans med Burkittlymfom i enlighet med WHO-klassifikationen.

I version 2.1 har bilaga 11 uppdaterats då det kommit nya rekommendationer för leukovorin/folinsyra rescue för att undvika att calciumnivåerna blir för höga efter förlångsammad utsöndring av metotrexate.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För ALL finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, senast uppdaterat 2018.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras, medan vårdprogrammet utvecklar hur samt anger vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats ([Standardiserat vårdförlopp ALL](#)).



2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Primärvården har, sedan juni 2021, ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap. 1–2 § patientlagen](#)). Patienten har också rätt att få information om metoder för att förebygga sjukdom och skada (3 kap. 1 §). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** ([hälso- och sjukvårdslagen 9 kap. 1 §](#)) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

2.6 Förkortningsordlista

Förkortning	Förklaring
ABCDV	En typ av remissionsinduktionsbehandling
ALAL	Acute Leukemia of Ambiguous Lineage
ALL	Akut lymfatisk leukemi
Allo-HSCT	Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation
AMH	Anti-mylleriskt hormon
AML	Akut myeloisk leukemi
Ara-C	Cytarabin
ATG	Antitymocytglobulin
AUL	Acute Undifferentiated Leukemia

Förkortning	Förklaring
Auto-HSCT	Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation
<i>BCR/ABL1</i>	Tyrosinkinas, genprodukt av Philadelphiakromosomen
BM	Benmärg
CAR-T-behandling	Typ av immunterapi (modifierade T-celler med chimär antigenreceptor), https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerlakemedel/car-t-cell-behandling/
CHOP	Behandlingsprotokoll cyklofosamid, doxorubicin, oncovin, prednison
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV	Cytomegalovirus
CNA	Copy number alterations
CNS	Centrala nervsystemet
CR	Komplett remission
DLI	Donatorlymfocytinfusion
DT	Datortomografi (även CT: computed tomography)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein–Barr-virus
EKG	Hjärtundersökning med elektrokardiogram
ESMO	European Society for Medical Oncology
EWALL	(Behandlingsprotokoll från) European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FLAG	Cytostatikakur baserad på fludarabin och cytarabin
g-CSF	Granulocyt kolonistimulerande faktorer
GRAALL	(Behandlingsprotokoll från) Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-host disease
HLA	Humant leukocytantigen
HR	Högrisk
HSCT	Hematopoetisk stamcellstransplantation
HSV	Herpes simplexvirus
INCA	Plattform för kvalitetsregister (Informationsnätverk för cancervården)
IR	Intermediär risk

Förkortning	Förklaring
KML	Kronisk myeloisk leukemi
LP	Lumbalpunktion
LPK	Leukocytpartikelkoncentration
Leukovorin	Folinsyra. Används för att bryta toxiska effekter av metotrexat.
MAC	Myeloablative konditionering
MEA	Behandlingsprotokoll med mitoxantron, etoposid och cytarabin
MPAL	Mixed Phenotype Acute Leukemia
MRD	Measurable/minimal residual disease
MRT	Magnetisk resonanstomografi, "magnetkamera"
MTX	Metotrexat
NCI	National Cancer Institute (USA)
NGS	Next generation sequencing. Nya metoder för att analysera stora delar av genetiskt material i samma analys.
NT-rådet	Rådet för nya terapier
PAD	Patologisk-anatomisk diagnos
PJP	Pneumocystis jiroveci pneumoni
PCR	Polymeraskedjereaktion. Flera metoder används, bl.a. RT (reverse transcriptase)-PCR och RQ (real-time quantitative)-PCR.
PET	Positronemissionstomografi, kan bl.a. göras med spårämnet FDG (fludeoxyglukos)
Ph	Philadelphiakromosom
PICC-line	Perifert inlagd central kateter, venkateter
RIC	Reducerad konditionering
SOS	Sinusoidalt obstruktionssyndrom, tidigare benämning VOD
SR	Standardrisk
SVALL	(Behandlingsprotokoll från) Svenska ALL-gruppen
SVP	Subkutan venport
TBI	Helkroppsbestrålning (total body irradiation) fTBI: Fraktionerad helkroppsbestrålning
TDM	Terapeutisk läkemedelsövervakning
TKI	Tyrosinkinashämmare/tyrosinkinasinhibitorer



Förkortning	Förklaring
TPMT	Tiopurinmetyltransferas
VABA/mini-VABA	Behandlingsprotokoll med vinkristin, amekrin, betametason, Ara-C/cytosar
VAD	Behandlingsprotokoll med vinkristin, doxorubicin, dexametason

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med detta vårdprogram är att

- definiera utredning och standardbehandling för patienter med ALL
- säkra en nationellt likvärdig handläggning av patienterna
- följa upp behandlingens resultat, och med utgångspunkt från kvalitetsregistrets data förändra och förbättra behandlingen
- rekommendera deltagande i nordiska och internationella samarbeten och behandlingsstudier för att förbättra utredning och behandling för vissa undergrupper av ALL.

För utvärdering av mål samt kvalitetsindikatorer, se även [Kapitel 24 Kvalitetsregister](#) och [Kapitel 25 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#).



KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken för cancer

[Den europeiska kodexen mot cancer](#) lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer.

Hälsosamma levnadsvanor och sunda solvanor utgör några av de viktigaste påverkbara åtgärderna för att minska insjuknandet i flera olika cancersjukdomar.

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Det finns dock inga kända samband mellan livsstilsfaktorer, levnadsvanor och insjuknande i akut lymfatisk leukemi.

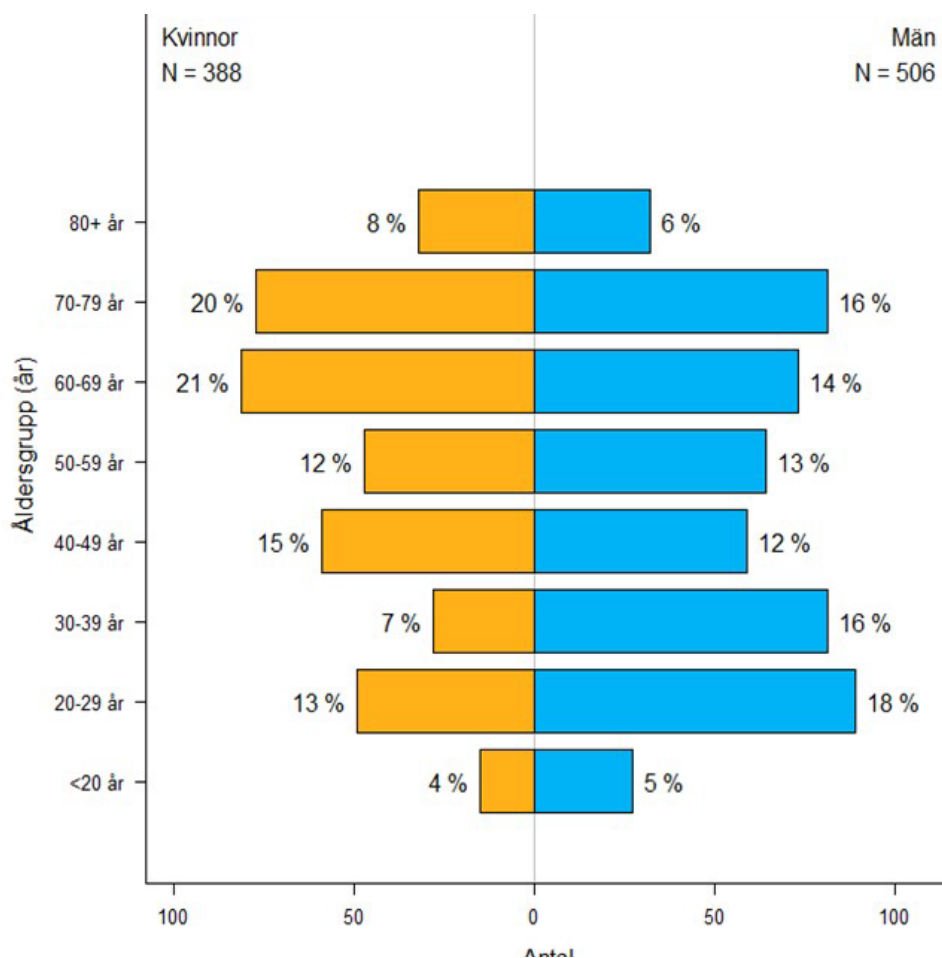
4.2 Bakgrund och orsaker till akut lymfatisk leukemi

Akut lymfatisk leukemi är en cancersjukdom som utgår från omogna celler, lymfoblaster, i benmärgen och som leder till en kraftig ökning av dessa celler. Sjukdomen är ovanlig och varje år insjuknar cirka 50 vuxna i Sverige. Medianåldern för vuxna vid insjuknandet är drygt 50 år. Incidensen är högst i barnaåren, men insjuknande i ALL sker således genom hela livet. Beroende på cellinje, B- eller T-lymfoblastlinje och mognadsgrad, indelas sjukdomen i olika undergrupper. B-ALL är vanligast och relativt jämnt fördelad över åldrarna, och T-ALL ses framför allt hos yngre män. Tidigare kallades ”mogen B-ALL” för Burkittleukemi men denna sjukdom klassificeras nu som ett lymfom med benmärgsengagemang och behandlas inte längre i detta vårdprogram. För detaljer, se det [nationella kvalitetsregistret för akut lymfatisk leukemi](#). Genetiska förändringar, som uppkommit i de sjuka cellerna, är viktiga att kartlägga så att rätt behandling kan väljas. Den så kallade Philadelphia-kromosomen, *BCR::ABL1*, är den vanligast förekommande vid B-ALL och kräver speciell behandling [1].

I de allra flesta fall är orsaken till sjukdomen inte känd. Ett fåtal som insjuknar kan ha ärftliga förändringar som ger en ökad känslighet för att utveckla leukemi (se även [Kapitel 5 Ärftlighet](#)) och patienter med bland annat Downs syndrom har en ökad risk att utveckla sjukdomen. Även tidigare behandling med cytostatika kan öka risken för vissa typer av ALL.

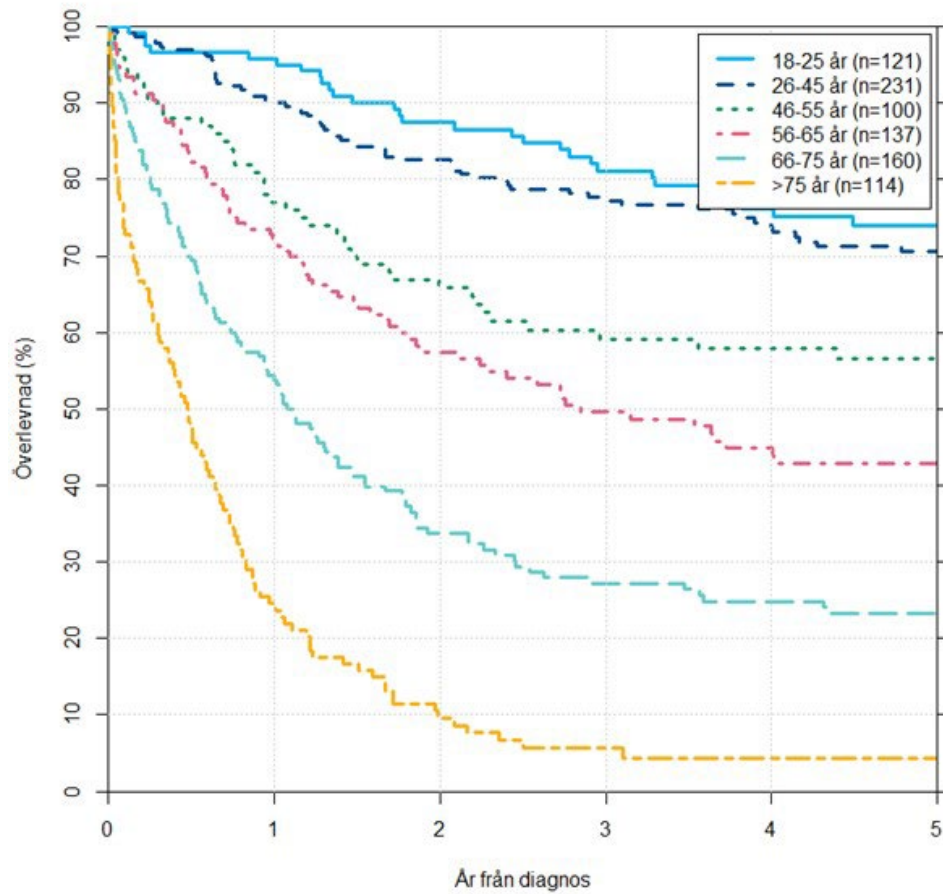
Överlevnaden är starkt åldersberoende och dödligheten beror huvudsakligen på återfall i sjukdomen [1].

Figur 1. Ålder för vuxna patienter vid insjuknande uppdelat på kön, 2007–2022.



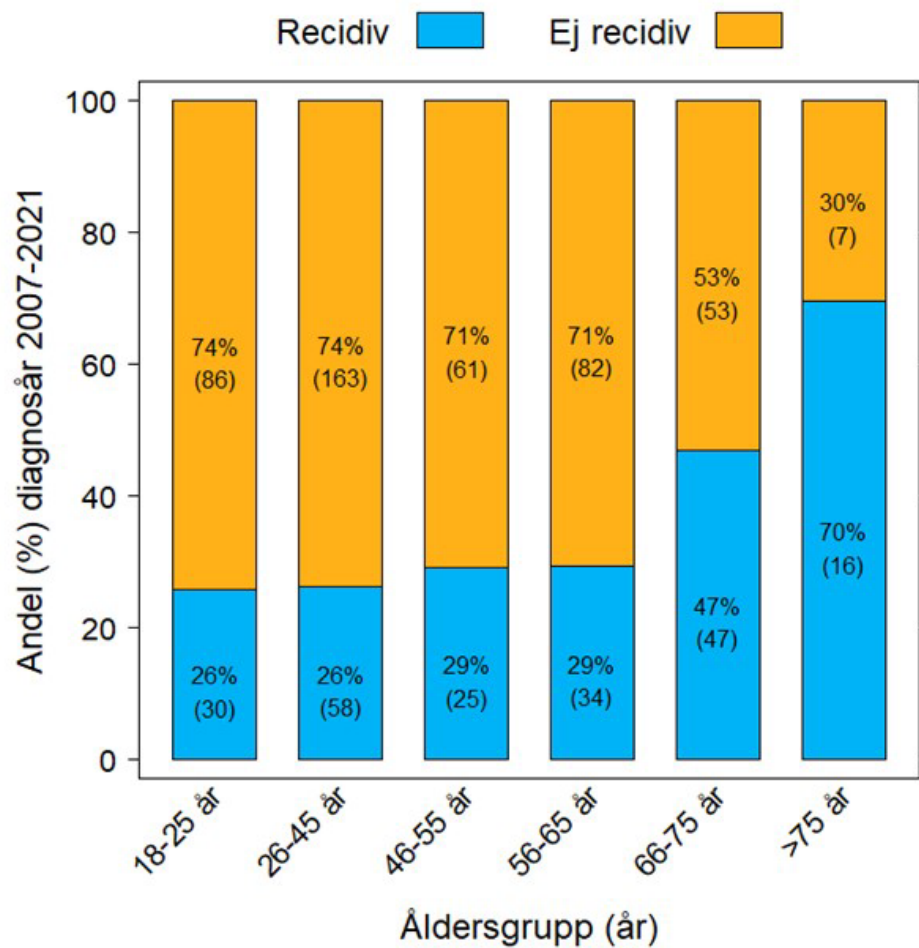
Källa: Svenska ALL-registret (n = 894).

Figur 2. Observerad överlevnad från diagnos per åldersgrupp (n=863), 2007–2021.



Källa: Svenska ALL-registret.

Figur 3. Recidivstatus: Andel med kurativt syftande behandling och första CR per åldersgrupp, 2007–2021, n=662



Källa: Svenska ALL-registret.



KAPITEL 5

Ärftlighet

Den absoluta merparten av ALL är inte ärftlig. Nylig forskning har dock visat att vissa ärftliga genetiska förändringar kan öka känsligheten för att utveckla ALL [2]. Påvisandet av ärftlig predisposition är viktigt vid valet av donator samt vid eventuell anpassning av konditionering inför allogen stamcellstransplantation.

Det finns genetiska tillstånd associerade med ökad risk för ALL, till exempel Downs syndrom och ataxia telangiectasia [2-4]. Ökad risk för ALL förekommer även som del av Li-Fraumeni syndrom och några andra sällsynta cancersyndrom [5].

Misstanke om ärftlig form av ALL bör övervägas om patienten har

- symtom som tyder på syndrom (trombocytopeni, immunbrist, neurologiska symtom)
- om en (1) första- eller andragenerationssläkting haft diagnosen ALL, AML eller MDS eller tecken på ovanstående syndrom och patienten eller släktingen var yngre än 50 år
- om två (2) första- eller andragenerationssläktingar haft ALL, AML eller MDS.

Utredning av Li-Fraumeni syndrom bör övervägas om patienten med ALL har

- en tung familjehistoria av cancer i samma familjegren (tidig bröstcancer, sarkom, hjärntumör)
- en karyotypanalys påvisande låg hypodyploidi (30–39 kromosomer) i blasterna.

Patienter där man misstänker ärftlig predisposition bör diskuteras med och vid behov remitteras till en klinisk genetisk verksamhet för ytterligare utredning samt genetisk vägledning. Det är viktigt att påpeka att evidensbaserade riktlinjer för uppföljning av individer med ökad risk för ALL saknas för de flesta ärftliga tillstånden associerade med ALL. Mer information om ärftlighetsutredning vid cancer finns på [Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomiks hemsida](#).

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

6.1 Symtom och kliniska fynd

Tidsperioden med symtom är oftast kort, några dagar till veckor, men längre symtomduration kan förekomma. De vanligaste symtomen är

- trötthet
- sjukdomskänsla
- nattsvettningar
- låggradig feber
- blåmärken eller blödningstendens
- värk och ömhet i skelettet
- infektion/återkommande, långdragna infektioner.

6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Rekommendationer

För att tidigt fånga upp patienter med ALL (se även [Standardiserat vårdförlopp ALL](#)) ska följande fynd, utan rimlig förklaring, leda till misstanke (enskilt eller tillsammans):

- nyttillkommen trötthet och allmän sjukdomskänsla
- blåmärken eller blödningstendens
- infektioner, med eller utan feber, återkommande eller under lång tid (mer än 2 veckor).

När det finns misstanke om ALL ska man snarast kontrollera

- blodstatus med differentialräkning av vita blodkroppar
- fysikalisk status, särskilt lymfkörtel- och bukpalpation
- koagulationsprover – om patienten har blödningssymtom.



Det räknas som välgrundad misstanke om patienten har ett eller flera av följande:

- omogna vita blodkroppar i perifert blod (till exempel blaster eller promyelocyter)
- anemi i kombination med avvikande mängd vita blodkroppar eller trombocytopeni utan annan förklaring
- avvikande koagulationsprover i kombination med avvikande blodstatus.

Om det finns välgrundad misstanke om akut leukemi ska patienten omedelbart remitteras till utredning enligt standardiserat vårdförlopp. Vart remissen ska skickas beslutas lokalt och den mottagande enheten bör kontaktas per telefon.

Observera: Vid påverkat allmäntillstånd eller alarmerande provsvar ska hematologjour eller motsvarande kontaktas omedelbart för akut bedömning, även utanför kontorstid.

6.3 Utredning av patienter i standardiserat vårdförlopp som inte diagnostiseras med akut leukemi

Patienter med avvikande blodprover som inte visar sig ha akut leukemi bör utredas för infektionssjukdomar, såsom mononukleos (Epstein–Barr-virus, EBV) och infektion med cytomegalovirus (CMV). Om patienten har persisterande lymfkörtelförstoring bör man överväga en biopsi för att utesluta lymfom. Utredningen kan föregå utanför det standardiserade vårdförloppet när man har uteslutit malign orsak till symtomen.

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Checklista vid ALL

Rekommendationer

Checklista vid diagnos

- Informerade samtycken underskrivna (A2G, NOPHO ALL 2008 dosreducerat, annat).
- Central infart, tag hänsyn till eventuell koagulationsstörning.
- Provtagning och undersökningar enligt lokal checklista eller se [Kapitel 8 Kategorisering av leukemin och prognosfaktorer](#).
- Prover till klinisk genetik och patologi inklusive flödescytometri klara (se resp. protokoll), se även [Kapitel 8](#).
- Prov för TPMT-genotyp och fenotyp skickats, se [Kapitel 8](#).
- Diagnostisk lumbalpunktion inklusive intratekalt metotrexat, cellräkning, cytologi och eventuellt transfixrör (A2G samt [Kapitel 8](#)).
- Preventivmedel och fertilitetsbevarande åtgärd diskuteras, se [avsnitt 7.6](#).
- Kontaktsjuksköterska och Min vårdplan, se [Kapitel 20 Omvårdnad och rehabilitering](#).
- Patientinformation om ALL-registret från RCC, se [bilaga 12 Patientinformation om registrering av personuppgifter i Blodcancerregistret](#).

Checklista vid genomgång av understödjande vård

- Pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP)-profylax, se [avsnitt 18.5](#).
- Aciklovir eller valaciklovir enligt lokal rutin, se [avsnitt 18.2 Virusprofylax](#).
- Trombosprofylax under induktion/asparaginasbehandling om TPK > 30, se [avsnitt 18.7](#).
- Peniövervakning och profylax beroende på protokoll och arm, se [Kapitel 18 Understödjande vård](#).
- CAVE posakonazol och vinkristin. Paus 2–3 dagar före och 3 dagar efter (se [avsnitt 18.3 Svampprofylax eller -behandling](#)).
- SIC TKI och azoler (se [avsnitt 18.3.2 Vid Ph-positiv ALL](#)) samt TKI och asparaginas.



- SIC PPI och TKI (se [avsnitt 18.4 Protonpumpshämmare](#)).
- Omvårdnad vid biverkningar (se [avsnitt 20.6](#)).

Att extra beakta vid A2G utöver ovanstående – läs protokoll och prata med provare.

- Oftast två behövs benmärgsprov vid diagnos.
- LP
 - Diagnostisk LP: Erfaren punktör, atraumatisk nål. Cellräkning, cytologi på cytospinpreparat, prov för flödescytometri i transfixrör. Observera att konventionell erytrocyt- och leukocyträkning (vanligen klinisk kemi analys) vid diagnostisk lumbalpunktion är viktig för riskklassificering. Intratekalt cytostatika ges alltid samtidigt.
 - Övriga LP: Cellräkning varje gång. Cytologi med cytospinpreparat och flödescytometri vid behov enligt protokollet.
- Induktion enligt ”NCI-High Risk”. Benmärg dag 15 och dag 29.
- TKI-tillägg vid ABL-klass fusioner.
- Observera olika startdagar för asparaginas, brytpunktsålder 25 år.
- Prover för asparaginasaktivitet enligt studieprotokoll.
- Två rör med 3 ml aspiration på två nivåer eller två punktioner vid benmärgsprov för MRD-utvärderingarna (både RQ-PCR och flödescytometri för alla).
- Speciell CNS-riskklassifikation.

Asparaginas

- Se lokalt PM.
- Premedicinering (PM A2G) endast vid protokoll med TDM.
- Prover för asparaginasaktivitet (TDM) enligt studieprotokoll A2G.
- Observera på TKI, se respektive protokoll eller diskutera med ALL-ansvarig.
- Observera på trombosrisk inklusive CNS, pankreatitrisk och hyperlipidemi.

Högdos metotrexat

- [Bilaga 10 Behandling med högdos metotrexat \(0,5–5 g/m²/dygn\)](#) ska läsas inför behandlingsstart.
- Paus med de flesta LM på grund av interaktionsrisk (CAVE omeprazol, PcV/Pip-Taz med flera).
- Ondansetron som antiemetika är tillåtet.
- Observanda på viktuppgång och ”3rd space”.

Underhållsbehandling

- Viktigt att uppnå LPK-mål.
- Eventuell dosökning vanligen varannan vecka.
- Transaminasstegring är vanligt och ger ofta inte anledning till dosreduktion – v.g. se respektive protokoll.

7.2 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

För akut leukemi (ALL och akut myeloisk leukemi (AML)) finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, [Standardiserat vårdförlopp akut leukemi](#).

7.3 Utredning

Rekommendationer

- Utredning bör omfatta klinisk undersökning, provtagning och radiologi enligt nedan.
- Tandläkarbedömning bör utföras så tidigt som möjligt.
- Ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder och preventivmedel bör ske före eller vid behandlingsstart.
- Om man planerar behandling enligt ALLTogether hänvisas till studieprotokollet som är tillgängligt på samtliga regionsjukhus.

7.3.1 Blodprover

- SR, CRP, Hb, retikulocyter, LPK, differentialräkning, TPK, natrium, kalium, kreatinin, kalcium, albumin, bilirubin, ALP, ASAT, ALAT, LD, urat, fosfat, P-glukos, proBNP, APTT, PK (INR), fibrinogen och blodgruppering.



- HLA-typning tas redan vid diagnos på patienter som kan bli aktuella för allo-HSCT.
- Serologi: HSV, CMV, hepatit A, B och C samt HIV.
- Tiopurinmetyltransferas (TPMT)-genotyp (innefattande G460A and A719G polymorfismer) för adekvat dosering av purinanaloger. Analys sker på flera platser i landet, bland annat vid avdelningen för klinisk farmakologi i Linköping samt i Göteborg.

7.3.2 Benmärgsundersökning

Rekommendationer

Patologi:

Prov för morfologi, vanligen aspirat.

Prov för flödescytometri

MRD:

Säkra diagnosprov för adekvata MRD-metoder.

Se [avsnitt 8.5.2 Metoder för MRD-analyser](#).

Genetiska analyser:

Basutredning av alla patienter

Samtliga patienter (oavsett ålder och behandlingsintention) bör undersökas gällande förekomst av Philadelphiakromosom (*BCR::ABL1*-fusion).

Bas + utredning ”intensiv behandling, möjlig transplantationskandidat”

Ph-negativa patienter utreds enligt ALLTogether oavsett tänkt behandlingsprotokoll.

Ph-positiva patienter utreds för specifikt transskript att följa samt förekomst av IKZF1/CNA-avvikelse.

Bas + utredning ”intensiv behandling, men ej transplantationskandidat”

Ph-negativa patienter utreds för ABL-klass-rearrangemang (*BCR::ABL1*-like ALL).

Ph-positiva patienter utreds för specifikt transskript att följa.

- **Mikroskopi** (morfologisk undersökning) av utstryk och mörghula eller biopsi. Biopsi rekommenderas om aspirat ger otillräckligt material (”dry tap”). Om blaster påvisas i perifert blod och LPK $> 4 \times 10^9/l$ kan perifert blod vara ett alternativ vid ”dry tap”.
- **Immunfenotypning** inklusive bestämning av MRD-profil (measurable/minimal residual disease). Observera att prov för MRD-

profil måste sändas till godkänt laboratorium vid diagnos för patienter i NOPHO ALL 2008 och ALLTogether, se även nedan.

- **MRD.** För patienter som ska intensivbehandlas (möjlig transplantationskandidat) bör man säkerställa att adekvat provmaterial för att utarbeta både en PCR-baserad och flödescytometrisk MRD-profil finns tillgängligt på laboratoriet.
- **Genetiska analyser** innefattar (beroende av protokoll och diagnostiskt laboratorium) FISH, RT-PCR, MLPA och array-baserade analyser. På flera laboratorier börjar nyare metoder successivt användas, exempelvis helgenom- och RNA-sekvensering. Se lokala anvisningar för vilka rörtyper som ska användas. Vid ”dry tap” kan perifert blod eller färsk biopsi vara aktuellt för vissa analyser. För patienter under 46 år som är aktuella för ALLTogether måste man oftast göra två benmärgsprov, ett vid diagnos och ett ytterligare när diagnosen är bekräftad. Man bör göra två separata aspirat, varav det första fördelas till morfologi, flödescytometri (diagnostiskt) och genetiska analyser och det andra fördelas till att säkerställa MRD-analyser (flödescytometri och PCR) samt biobankning. Se checklista i appendix tillhörande ALLTogether-protokollet för ordning av prover och volymer, samt konfirmera lämpliga rör för samtliga analyser med de aktuella laboratorierna.

Rekommenderade genetiska analyser:

Samtliga patienter (oavsett ålder och behandlingsintention) bör undersökas gällande förekomst av Philadelphiakromosom (*BCR::ABL1*-fusion).

Utredning vid Ph-negativ B-ALL och T-ALL ”intensiv behandling, möjlig transplantationskandidat”

Utredning enligt ALLTogether-protokollet (även vid behandling enligt annat protokoll) och metod väljs av de genetiska laboratorierna som deltar i ALLTogether.

Vid tiden för vårdprogrammets fastställande kartläggs:

t(1;19)(q23;p13)/TCF3::PBX1, *t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1*,
t(17;19)(q22;p13)/TCF3::HLF, *KMT2A*-rearrangemang, *MYC*-rearrangemang, intrakromosomal amplifiering av kromosom 21 (*iAMP21*),
 höghyperdiploidi (51–67 kromosomer), närhaploidi (25–29 kromosomer),



lågypodiploidi (30–39 kromosomer), ABL-klass-rearrangemang av generna *ABL1* (*BCR::ABL1*-fusion ingår inte), *ABL2*, *PDGFRB* eller *CSF1R* samt deletionsprofiler (copy number alterations, CNA) av specifika exoner i generna *CDKN2A/B*, *BTG1*, *EBF1*, *ETV6*, *IKZF1*, *PAX5* och *RB1* samt deletion inom den pseudoautosomala regionen (PAR1) på kromosomerna X och Y, vilken leder till *P2RY8::CRLF2*.

Utredning Ph-negativ B- och T-ALL, ”intensiv behandling, men ej transplantationskandidat”

Begränsad diagnostik till ABL-klass-rearrangemang av generna *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB* eller *CSF1R* (mål att kunna ge målriktad behandling).

Utredning Ph-positiv ALL, ”intensiv behandling, möjlig transplantationskandidat”

BCR::ABL-transkript och IKAROS/CKDN/PAX alternativt deletionsprofil bör göras av specifika exoner i generna *CDKN2A/B*, *BTG1*, *EBF1*, *ETV6*, *IKZF1*, *PAX5* och *RB1* samt deletion inom den pseudoautosomala regionen (PAR1) på kromosomerna X och Y, vilken leder till *P2RY8::* (se [Kapitel 15 Allogen stamcellstransplantation \(allo-HSCT\)](#)).

7.3.3 Likvorundersökning

Likvorundersökningen omfattar minst 2 eller 3 rör enligt nedan:

- cellräkning (till klinisk kemi)
- cytologi, eventuellt med flödescytometrisk analys
- transfixrör om möjlig ALLTogether-patient.

SIC trombocytnivå bör vara $> 50 \times 10^9/l$ inför undersökningen.

Vid trombocytopeni ges inför undersökningen 1–2 trombocytkoncentrat. Om patienten har någon annan koagulationsstörning, överväg att skjuta upp undersökningen tills tillståndet har stabiliserats eller korrigerats.

I samband med provtagning ska intratekal cytostatika ges, vanligen metotrexat. För tidpunkter utöver den diagnostiska lumbalpunktionen, se respektive behandlingsprotokoll.

Blaster i perifert blod är inte en kontraindikation för diagnostisk lumbalpunktion men intratekal cytostatika måste alltid ges. Ökad risk för återfall har rapporterats när punktion utförts vid högt blastantal i blod och om

undersökningen varit traumatisk [6], men sannolikt minskar risken om intratekalt cytostatika ges samtidigt. Överväg att uppskjuta punktion vid LPK $> 50 \times 10^9/l$. Likvordiagnostik på laboratoriet ska göras snabbt (i idealfallet inom 60 minuter från lumbalpunktionen). Genom att använda transfix i rör för flödescytometri går det att analysera inom 2–3 dygn för denna del av diagnostiken.

Inom ramen för ALLTogether bör transfixrör användas vid undersökning av likvor. Observera att provmaterial i så fall ska sändas både i sterilt rör och i transfix, eftersom cellräkning och cytologi inte kan utföras på rör innehållande transfix. Undersökningen bör utföras av en erfaren punktör med atraumatisk nål och kan uppskjutas tills LPK $< 50 \times 10^9/l$ (om hyperleukocytos). Se protokoll och PM för ALLTogether ”Procedural Guidelines for CSF sampling and processing”.

7.3.4 Klinisk undersökning, samsjuklighet och funktionsstatus

- Palpation av lymfkörtlar, lever, mjälte och testiklar.
- Neurologiskt status bör utföras.
- Bedömning av samsjuklighet och funktionsstatus enligt ECOG eller WHO, se [bilaga 13 Funktionsstatus enligt WHO](#) (dokumenteras i journalen och i ALL-registret).

7.3.5 Radiologi

- Lungröntgen.
- DT torax bör utföras vid T-ALL, i övrigt individuell bedömning av behov av DT torax-buk. Undvik intravenös kontrast vid risk för njurpåverkan eller tumörlyssyndrom.
- MRT hjärna och columna bör frikostigt utföras vid misstänkt neurologiska symtom för att utreda tumörförändringar inom centrala nervsystemet.
- Ultraljud testiklar bör utföras vid misstanke om testikelengagemang.

7.3.6 Klinisk fysiologi

- Elektrokardiogram (EKG).
- Ekokardiografi (hjärteko) ingår i utredning av patienter som behandlas enligt ALLTogether. Bör också i övrigt frikostigt övervägas, framför allt vid samsjuklighet och hos äldre eller vid förhöjt proBNP.



7.3.7 Tandläkarbedömning

Patienten bör remitteras till sjukhustandvårdsklinik eller specialistklinik i orofacial medicin så tidigt som möjligt. Eventuella ingrepp får planeras efter samråd mellan tandläkare och hematolog.

Tandläkarbedömningen sker med fokus på infektionsutredning för att minska risken för generella infektionssymtom med tandgenes under pågående behandling.

7.3.8 Planerad behandling enligt ALLTogether-protokoll (18–45 år) eller NOPHO ALL 2008/NOPHO-lite (över 45 år)

- Skriftligt avtal med ALLTogether ska finnas vid den behandlande kliniken.
- Samtycke ska inhämtas för att utvärdera behandling. Patientinformation finns för ALLTogether (yngre än 46 år) respektive NOPHO ALL 2008 (46–70 år).

7.3.9 Biobank

Ingen nationell biobank finns för närvarande för patienter med ALL. För patienter som behandlas enligt ALLTogether (det vill säga patienter med Ph-negativ ALL, yngre än 46 år) bör prov sändas vid diagnos till NOPHO:s biobank i Uppsala, förutsatt att patienten samtycker till detta (patientinformation för behandling enligt ALLTogether, innehåller även en del om biobank). För övriga patienter kan regionala biobanker finnas.

7.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Vid diagnosbeskedet bör närstående och kontaktsjuksköterska närvara.
- Patienter bör få muntlig och skriftlig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat så att de kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro.

- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Hållpunkter för diagnosbesked

Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.

- Ge information om sjukdomen och syftet med behandlingen och förväntat resultat, förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Informera om psykologiska biverkningar, emotionella reaktioner och stresshantering.
- Erbjud kontakt med kurator.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.

Hållpunkter vid uppföljande samtal

- Ge information om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om olika högkostnadsskydd.

7.5 Psykosocialt omhändertagande och existentiella frågor

Att få en cancersjukdom kan innebära en stor psykisk belastning för den som blir sjuk och för de närstående. Känslor av oro, nedstämdhet och sorg är vanliga. I vissa fall utvecklar patienten eller de närstående symtom på psykisk ohälsa, såsom depression eller ångest. Det är viktigt att tidigt upptäcka detta och initiera psykosocialt stöd, psykologisk behandling och/eller farmakologisk behandling. I övrigt hänvisar vi till [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

Att få en cancerdiagnos väcker för de allra flesta många existentiella frågor. Det är viktigt att det finns utrymme för att prata om dessa. Det är också viktigt att denna dialog i samråd med patienten dokumenteras i omvårdnadsjournalen, så att det i ett senare skede är enkelt att se eventuella önskemål från hen. Förutom



teamet kan patienten också kontakta sjukhuskyrkan eller företrädare för andra samfund. Sjukhuskyrkan kan vid behov etablera kontakt med företrädare för andra samfund och religioner än Svenska kyrkan. Utanför sjukhuset kan patienten få stöd inom samfund och ideella organisationer.

7.6 Fertilitetsbevarande åtgärder samt preventivmedel

Rekommendationer

- Alla patienter bör få information om hur behandlingen kan komma att påverka fertiliteten och erbjudas kontakt med en fertilitetsklínik om det är aktuellt.
- Det går inte att ge några generella rekommendationer om när i behandlingsförloppet fertilitetsbevarande åtgärder kan göras för kvinnor, utan detta får avgöras individuellt i samråd med en reproduktionsmedicinsk specialist.
- Män i reproduktiv ålder bör erbjudas att frysa sperma innan cytostatikabehandlingen startar, om det är möjligt med tanke på leukemisjukdomen och allmäntillståndet.
- För patienter i fertil ålder ska preventivmetod diskuteras. Observera att östrogeninnehållande p-piller bör seponeras.

Män i reproduktiv ålder bör om möjligt, med hänsyn till leukemisjukdomen och allmäntillståndet, erbjudas att frysa sperma innan cytostatikabehandlingen startar (+++). I annat fall bör det erbjudas så snart som möjligt. Kvinnor bör få tillfälle att tidigt i sjukdomsförloppet diskutera fertilitet med en fertilitetsklínik, även om det i praktiken brukar vara svårt att frysa embryon, ägg eller äggstocksvävnad i denna situation.

Naturliga graviditeter efter ALL-behandling med konventionella cytostatika finns rapporterade, både från litteraturen och från svensk erfarenhet. I allmänhet anses ALL-behandling innebära låg eller medelhög risk för bestående infertilitet. Förutom cytostatikatyp och dos påverkar även faktorer såsom kön, ålder och fertilitetsstatus.

I dag går det att frysförvara äggceller efter hormonbehandling, eller äggstocksvävnad genom ovarial biopsi, och dessa metoder innebär en möjlighet till graviditet även efter cytostatikabehandling och allo-HSCT [7, 8]. Hos patienter som behandlats för ALL går det dock inte att återtransplantera

en ovarial biopsi eftersom leukemiska celler kan finnas kvar i biopsin och orsaka återfall.

Ett alternativ till ovariebiopsi är att frysa äggceller eller embryon (om patienten har en partner). Det kräver dock hormonell förbehandling i cirka 2 veckor och är därför i princip inte genomförbart innan patienten startar behandling. Fertilitetskliniken och den behandlingsansvariga kan diskutera om och när ett stimuleringsförsök kan vara möjligt. Detta bör i så fall göras när patienten uppnått remission och före eventuell allo-HSCT. Resultatet påverkas dock negativt av att patienten nyligen fått cytostatikabehandling. Se även [Kapitel 22 Uppföljning](#).

För detaljer kring preventivmedel och sexuell hälsa hänvisas till [avsnitt 20.5.5](#).

7.7 ALL under graviditet

Rekommendationer

Diagnos under:

- Första trimestern: Graviditeten bör avbrytas, därefter ges cytostatikabehandling enligt rekommendationerna i vårdprogrammet.
- Andra och tredje trimestern: Graviditeten kan vanligen fortgå. Individualiserad cytostatikabehandling ges efter diskussion med nationell ALL-representant. Observera att ingående cytostatika och eventuella andra läkemedel noggrant måste gås igenom och anpassas.

Cytostatikabehandling kan öka risken för fostermissbildningar under tidig graviditet. Den kliniska erfarenheten av cytostatika given under graviditet är god, särskilt efter graviditetsvecka 14, alltså när den första trimestern är fullgjord. I valet mellan att ge cytostatika under graviditeten eller förlösa patienten i förtid är det ofta bättre för barnet att födas så sent som möjligt. Det finns få beskrivningar i litteraturen av ALL, graviditet och cytostatikabehandling. De flesta studier som finns gäller AML och bröstcancer.

Behandlingen måste anpassas, och flera läkemedel som vanligen ingår i ALL-behandlingen måste undvikas. Därför är det viktigt att löpande bedöma risk mot nytta för mamma och barn, när det gäller både behandling och tid för förlossning. TKI-behandling bör vanligen inte ges under graviditet och inte alls under tidig graviditet. Efter graviditetsvecka 16 finns publikationer gällande behandling med imatinib, för vidare information se [det nationella vårdprogrammet för kronisk myeloisk leukemi](#). Där återfinns också



information gällande TKI behandling vid amning och fertilitetsbevarande åtgärder.

Cytostatika bör i de flesta fall undvikas under de 2–3 sista veckorna före planerad förlossning, för att minimera risken för infektion och blödning. Förlossning kan ske vaginalt eller med kejsarsnitt, och beslut om förlossningsform bör tas individualiserat. Se [Vägledning för cancer under graviditet](#).

KAPITEL 8

Kategorisering av leukemin och prognosfaktorer

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Morfologi, flödescytometri och i förekommande fall immunhistokemiska undersökningar är tillsammans med genetiska undersökningar av de leukemiska blasterna centrala för att ställa diagnos. Material från benmärg och från likvor undersöks, och kan vid behov kompletteras av prov från andra extramedullära lokaler.

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

8.2.1 Benmärgsprov

- Benmärgsaspirat till benmärgsutstryk (morfologi) ska prioriteras vid diagnos. Undantag är MRD-analys vid behandlingsutvärdering, då den första portionen av aspiratet bör användas för att undvika blodtillblandning. För patienter som kan bli aktuella för behandling enligt ALLTogether-protokollet finns ett speciellt PM om benmärgsprovtagning som bör följas. Notera speciellt att två rör med 3 ml aspiration på två nivåer eller två punktioner vid benmärgsprov för MRD-utvärderingarna (både RQ-PCR och flödescytometri för alla) för att säkerställa nog hög kvalitet på MRD analys vid ALLTogether.

För vidare information hänvisas till avsnitt [7.3.2 Benmärgsundersökning](#).



8.2.2 Lumbalpunktion för likvorundersökning samt CNS-leukemi

Instruktioner för provtagning (trombocytnivåer, koagulationsstatus med mera) och givande av obligatorisk intratekala cytostatika finns i avsnitt

[7.3.3 Likvorundersökning](#). Definitioner av CNS-leukemi och information om handläggning finns i [bilaga 7 CNS-leukemi](#).

8.3 Anamnestisk remissinformation

Ange om möjligt tänkt behandlingsprotokoll, eller återkom till laboratoriet med anamnestisk remissinformation om den initiala diagnosen är okänd, så att man kan göra en adekvat och protokollspecifik utredning och upparbeta markörer för MRD-metoder.

8.4 Klassificering av tumören

Klassificering av ALL kan göras enligt WHO-klassifikationen [9, 10] eller ICC-klassifikationen [11]. Det övergripande namnet är prekursor B- respektive prekursor T-neoplasier eller B- respektive T-lymfoblastleukemi/lymfom. Modern benämning i skrift är B-ALL och T-ALL vid benmärgsengagemang över 20 %. Klassificeringen är beroende av immunfenotyp och genetiska förändringar. Sjukdomen ger en klonal expansion av lymfoblaster i benmärgen. Extramedullärt engagemang kan ses med lokalisation till lymfkörtlar, lever, mjälte, centrala nervsystemet och hud samt testiklar. Lymfoblasterna skiljer sig inte från dem vid lymfoblastlymfom vid immunfenotypning. Om blastandelen i benmärgen understiger 20 %, och det finns ett extramedullärt engagemang, bör tillståndet klassificeras som lymfoblastlymfom (LBL). Från 2023 inkluderas behandling av lymfoblastlymfom i nationella vårdprogrammet för ALL och registreras i ALL-registret. Det omvända gäller oavsett blastantal i benmärg vid mogen B-cellsneoplasi som klassificeras som Burkittlymfom stadium IV och numer inkluderas i nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom och ska registreras i lymfomregistret.

8.4.1 Morfologi

Morfologiskt kan B-ALL/B-LBL och T-ALL/T-LBL inte med säkerhet särskiljas. Lymfoblaster föreligger även vid Burkittlymfom stadium IV vilket är en viktig differentialdiagnos. Tumörcellerna är vid Burkittlymfom vanligen medelstora, har basofil cytoplasma och innehåller rikligt med vakuoler.

8.4.2 Immunfenotyp

B-ALL/B-LBL

Blasterna är positiva för CD19, cytoplasmatiskt CD79a och cytoplasmatiskt CD22 och TdT i de flesta fall, men negativa för sIg. De tidigaste stadierna är negativa för CD10 och cytoplasmatiskt IgM (cIgM). Mellanstadier uttrycker CD10 men är fortsatt negativa för cIgM, och de mest mogna är positiva för cIgM. Uttryck av CD34 och CD45 kan variera.

T-ALL/T-LBL

Blasterna är positiva för cytoplasmatiskt CD3 och vanligen för TdT och CD7. T-ALL med kortikal tymocytlik fenotyp är CD1a+.

8.4.3 Genetik

B-ALL/B-LBL

B-ALL kan indelas i 13 separata entiteter [10], grundat på genetiska avvikelser som är associerade med klinik, immunfenotyp och/eller prognostisk innebörd. ICC-klassifikationen innehåller ännu fler undergrupper baserad på genetisk profil [11]. B-ALL/LBL som saknar någon av dessa genetiska avvikelser klassas vid diagnossättning enligt ICD som B-ALL/LBL UNS. Vi har nedan valt att redovisa WHO-klassifikationen i väntan på internationell konsensus.

- B-ALL/LBL NOS
- B-ALL/LBL med hög hyperdiploidi
- B-ALL/LBL med hypodiploidi
- B-ALL/LBL med iAMP21
- B-ALL/LBL med *BCR::ABL1*-fusion
- B-ALL/LBL med *BCR::ABL1*-lika förändringar
- B-ALL/LBL med *KMT2A*-rearrangemang
- B-ALL/LBL med *ETV6::RUNX1*-fusion
- B-ALL/LBL med *ETV6::RUNX1*-lika förändringar
- B-ALL/LBL med *TCF3::PBX1*-fusion
- B-ALL/LBL med *IGH::IL3*-fusion
- B-ALL/LBL med *TCF3::HLF*-fusion
- B-ALL/LBL med andra definierade genetiska avvikelser

T-ALL/T-LBL

Avvikande karyotyp ses i 50–70 % av fallen vid T-ALL/LBL. De vanligaste förändringarna engagerar 14q11.2, 7q35 och 7p14-15. För närvarande används



inga riskstratifierande avvikelser för T-ALL/LBL men den senaste WHO-klassifikationen delar in i T-lymfoblastleukemi NOS och Early-T Precursor lymfoblast leukemi. Se också ICC-klassifikationen enligt referenserna ovan.

8.5 Prognosfaktorer

Rekommendationer

- Riskklassificering vid ALL beror av ett flertal prognosfaktorer som vägs samman, såsom immunfenotyp, genetiska avvikelser, MRD och behandlingssvar vid förekomst av extramedullär sjukdom.
- Efter val av behandlingsprotokoll kommer prognosfaktorena ge vägledning i val av behandlingsarm i aktuellt protokoll.
- Riskklassificeringen skiljer sig åt för olika undergrupper av ALL och varierar också med behandlingsprotokoll.

Det finns flera prognosfaktorer som används för Ph-negativ B-ALL och T-ALL respektive Ph-positiv ALL. I respektive behandlingsprotokoll finns detaljerade beskrivningar av hur förekomst av olika prognosfaktorer vägs samman och resulterar i en behandlingsrekommendation. Nedan beskrivs de viktigaste prognosfaktorena som, vad gäller Philadelphiakromosomen, också har betydelse för valet av behandlingsprotokoll.

8.5.1 Measurable residual disease (MRD)

MRD kan bestämmas med både molekylärbiologiska och flödescytometriska metoder som sinsemellan har god konkordans [12]. Flera stora studier av ALL hos barn har visat att MRD är en stark och oberoende riskfaktor för återfall. För barnpatienter har de tidiga mätpunkterna (efter induktionsbehandling) högst prediktivt värde. Även vid ALL hos vuxna är MRD en oberoende riskfaktor, och mätning av MRD rekommenderas både internationellt och i studieprotokoll för Ph-positiv och Ph-negativ B-ALL och T-ALL [13, 14]. Evidensgrad ++++.

8.5.2 Metoder för MRD-analyser

Rekommendationer

- Ph-negativ B- och T-ALL med intensivbehandling: RQ-PCR samt flödescytometrisk metod.*

- Ph-negativ B-ALL kurativ intention (men ej option HSCT): flödescytometrisk metod.*/**
- T-ALL kurativ intention (men ej option HSCT): RQ-PCR.**
- Ph-positiv ALL: RT-PCR *BCR::ABL1* samt flödescytometrisk metod.

*Patienter med *KMT2A*-rearrangemang kan man följa med RT-PCR för *KMT2A*. Flödescytometrisk och RQ-PCR är dock vanligen förstahandsmetod.

**För vissa patienter kan inte RQ-PCR-markörer följas på grund av att klonspecifika gener för antigenreceptorer inte kunnat identifieras (cirka 10 % av T-ALL). De kan i stället följas med flödescytometrisk metod. Sannolikt får man en lägre känslighet i analysen för dessa patienter, och byte mellan metoderna för T-ALL bör endast ske när RQ-PCR misslyckats.

Information om tidpunkt för provtagning och tolkning av MRD-resultat finns i varje behandlingsavsnitt. Anledningen till att MRD med två metoder rekommenderas är att erhålla en större säkerhet i analyserna och då diskrepans mellan metoderna förekommer. Vid Ph-negativ ALL finns för- och nackdelar med båda metoderna, och generellt är det högsta värdet rådgivande för val av behandlingsstrategi inkluderande indikation för HSCT, under förutsättning att ansvarigt laboratorium bedömer att provmaterial och analys är adekvat. Vid Ph-positiv ALL utgör flödescytometri ett komplement som är viktigt, då enbart den leukemiska blastkomponenten nivåbedöms i flödescytometrianalysen.

8.5.3 Mål med analys av MRD

Rekommendationer

Ph-negativ B-ALL och T-ALL med kurativ behandlingsintention:

- Avgörande för att styra kurativt inriktad behandling.
- Behövs för att avgöra vilka patienter som ska rekommenderas behandling med allo-HSCT.

Ph-positiv ALL:

- Används för att styra behandlingen med bland annat tyrosinkinashämmare.
- Behövs för att avgöra om man ska rekommendera att avstå från allo-HSCT vid till exempel samsjuklighet.

8.6 Förekomst av Philadelphiakromosom

Samtliga patienter med Ph-positiv ALL bör få behandling inkluderande TKI. Se [Kapitel 14 Ph-positiv ALL](#) för vidare information.



KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Alla ALL-patienters diagnos och riskklassificering bör diskuteras på en multidisciplinär konferens mellan kliniker, hematopatolog och genetiker.
- Patienter som är aktuella för allo-HSCT bör diskuteras på en multidisciplinär konferens mellan experter på benmärgstransplantation och ansvarig kliniker.

Slutgiltig diagnos av ALL kräver ett noggrant samarbete mellan hematolog, hematopatolog och genetiker där morfologi, immunfenotyp, cytogenetik och molekylärgenetiska inklusive NGS-baserade genpaneler ingår i diagnostiken. För alla ALL-patienter med kurativ behandlingsintention bör diagnos och riskstratifiering diskuteras på en multidisciplinär konferens mellan kliniker, patolog och om möjligt genetiker.

Beslutet att genomföra eller avstå från allo-HSCT är viktigt och ibland svårt. Beslutet innefattar alltid ett ingående samråd mellan den primärt ansvariga hematologen, patienten och det transplanterande teamet.

Behandlingsorienterade multidisciplinära konferenser bör alltid inkludera den primärt ansvariga hematologen, som är väl insatt i patientens funktionsstatus och samsjuklighet. Det är önskvärt att även patientens kontaktsjuksköterska deltar.

KAPITEL 10

Val av primär behandling samt förbehandling

Rekommendationer

- Behandlingarna är uppdelade efter undergrupp av ALL samt efter ålder.
- Angivna åldersgränser är inte absoluta och hänsyn måste tas till biologisk ålder och samsjuklighet.
- Information om biverkningar bör ges muntligen och skriftligen före behandlingsstarten och biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling.

10.1 Val av behandling

ALL-behandling består av kombinationer av läkemedel som ges enligt komplicerade protokoll och under lång tid. Flera av läkemedlen som ingår i behandlingarna tolereras sämre och ger en klart ökad risk för biverkningar vid stigande ålder. Behandlingarna är därför i kommande kapitel uppdelade efter ålder, men gränserna är inte absoluta och hänsyn måste tas till biologisk ålder och samsjuklighet.

10.2 Förbehandling och profylax mot tumörlyssyndrom

10.2.1 Förbehandling

Vid behov av förbehandling ges högdos steroider. I undantagsfall kan steroider ges i kombination med cyklofosamid. Behandlingen ges efter individuellt övervägande, för att stabilisera en högproliferativ sjukdom i väntan på definitiv diagnos.

Till patienter med stabil sjukdom kan man avstå från förbehandling och därmed minska expositionen för höga doser av steroider. Begränsning av förbehandling finns vid behandling enligt ALLTogether och NOPHO ALL



2008-protokollen. Cyklofosfamid eller längre tids steroidbehandling är då inte tillåtet, rationalen är att MRD annars kan bli svårbedömt som prognosfaktor. Förbehandlingsschema finns i [bilaga 1 Förbehandling](#).

10.2.2 Riskvärdering och förebyggande behandling av tumörlyssyndrom

ALL – risk för TLS (modifierat efter UpToDate) [15]:

- Hög risk (> 5 % risk för TLS) – något av följande
 - Högproliferativ leukemi med LD > 2 x ULN.
 - LPK > 100 x 10⁹/l.
 - Njurpåverkan (förhöjt kreatinin) eller njurengagemang.
 - Förhöjt urat.
 - Förhöjt fosfat.
 - Förhöjt kalium.
 - Enligt vissa riskklassificeringar kan även stor extramedullär sjukdomsburda (lever, mjälte, mediastium eller lymfkörtlar) anses innebära hög risk för TLS.
- Intermediär risk (1–5 % risk för TLS)
 - Samtliga övriga patienter med ALL.
- Låg risk
 - Inga patienter med ALL anses ha låg risk för TLS.

Redan vid diagnos av ALL bör hydrering startas och tecken till spontant TLS värderas. Observera att steroider, även i måttlig dos, kan utlösa tumörlys vid ALL.

Inför start av behandling bör patienten vara väl hydrerad. Vätsketillförsel, 2–3 l/m², startas innan steroider eller cytostatika ges. Observera att vätska bör ges tills tumörbördan gått i regress (värderas i form av LPK-nedgång, LD-normalisering samt till exempel lever- och mjältstorlek). Vid flera av vårdprogrammets induktionsbehandlingar ges högdos steroider tillsammans

med veckodoser av cytostatika. Hydrering måste fortgå under hela behandlingstiden, tills tumörbördan försvunnit och inte endast under cytostatikadagar.

Vid hög risk för TLS rekommenderas rasburikas (observera att G6PD-brist utgör kontraindikation) efterföljt av allopurinol. Ytterligare ökad vätsketillförsel kan övervägas, men data saknas för nivå av optimal vätsketillförsel.

Vid intermediär risk för TLS rekommenderas allopurinol samt vätska. För patienter med till exempel hjärtsjukdom som försvårar adekvat vätsketillförsel kan rasburikas övervägas.



KAPITEL 11

Ph-negativ B-ALL och T-ALL

Rekommendationer

- ≤ 45 år – ALLTogether01.
- 46–70 år – dosreducerad NOPHO ALL 2008, två nivåer beroende på biologisk ålder. Vid högrisksjukdom övervägs allo-HSCT.
- > 70 år med kurativ intention – dosreducerat protokoll utan eskalering till blockbehandling och allo-HSCT.
- > 80 år eller icke-kurativ intention – steroidbaserad behandling med tillägg av till exempel vinkristin och/eller cyklofosfamid.

11.1 Behandling av patienter ≤ 45 år

Prognosen för ALL-patienter i de övre tonåren förbättras om behandlingen följer barnprotokoll i stället för vuxenprotokoll, vilket har visats i ett flertal jämförande studier [16]. Toxiciteten ökar dock med stigande ålder. I en fransk studie noterades att patienter 18–60 år som följt ett barninspirerat protokoll hade en bättre överlevnad jämfört med historisk kontroll, och toxiciteten var acceptabel upp till 45 års ålder men steg sedan [17].

I NOPHO ALL 2008-protokollet stratifierades fler patienter i åldern 18–45 år till högre riskgrupper, framför allt jämfört med barn upp till 10 år. De vuxna patienterna har i huvudsak tolererat behandlingsprotokollet lika väl som barn, undantaget något högre frekvens av trombosor och osteonekroser, speciellt jämfört med yngre barn [18, 19]. Sjukdomsfri överlevnad var 74 % efter 5 år för 221 patienter i Norden och Baltikum 18–45 år [20].

Sedan hösten 2019 behandlas patienter 18–45 år med Ph-negativ B-ALL eller T-ALL enligt ALLTogether01 som standardbehandling, initialt som pilotbehandling men numera studiebehandling inkluderande randomiseringar.

11.1.1 Villkor för behandling enligt ALLTogether

Inklusionskriterier:

- Ålder 18–45 år.
- Nydiagnostiserad Ph-negativ B-ALL eller T-ALL.
- Diagnostiken ska utföras på ett universitetssjukhus.
- Behandling ska ges på ett ackrediterat center.
- Patienterna måste vara invånare i landet eller asylsökande; turister omfattas inte.
- Sexuellt aktiva kvinnor måste ha ett negativt graviditetstest inom 2 veckor före behandlingsstart.
- Information och samtyckesformulär måste vara underskrivet (för registrering).

Exklusionskriterier:

- Ålder ≥ 46 år.
- Patienter med sekundär ALL eller med tidigare cancer inkluderande melanom (undantag: annan hudcancer som har fått lokalbehandling).
- Predisponerande faktorer (till exempel Li-Fraumeni, germline ETV6-mutation). Screening behövs inte. Downs syndrom är inte ett exklusionskriterium.
- Återfall av ALL.
- Burkittleukemi, Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL), Acute Leukemia of Ambiguous Lineage (ALAL) eller Acute Undifferentiated Leukemia (AUL).
- Ph-positiv ALL.
- Behandling med systemiska steroider i mer än 1 vecka innan behandlingsstart och/eller cytostatika under de senaste 4 veckorna.
- Samsjuklighet, till exempel svår hjärt- eller lungsjukdom eller diabetes mellitus med organskada. Vid samsjuklighet avgör behandlande läkare om det är en kontraindikation.
- Graviditet eller pågående amning.
- Sexuellt aktiva patienter som inte är villiga att använda adekvat preventivmedel.



11.1.2 Studier, etikprövning och rapportering

Etikprövning finns för att följa upp och utvärdera toxicitet, komplikationer och behandlingsresultat. Etikprövning och godkännande från Läkemedelsverket finns för de randomiserade studier som ingår i ALLTogether. Godkännande finns också för biobankning i NOPHO:s biobank.

- Patientinformation finns hos de deltagande klinikerna, och patienten tillfrågas om deltagande vid behandlingsstart samt vid eventuellt deltagande i en randomiserad studie.
- Rapportering sker i Castor (ALLTogethers rapporteringssystem) samt i INCA.

Om patienten deltar i ALLTogether bör man skicka biobanksmaterial från blod och benmärg till NOPHO:s biobank i Uppsala, efter patientens godkännande. Observera att biobankning kan ske även om inte diagnosprov kunnat sändas.

11.1.3 Utredning och start av behandling

Alla patienter 18–45 år ska utredas enligt ALLTogethers protokoll. Alla patienter startar induktionsbehandling enligt gruppering NCI högrisk (d.v.s. induktion för patienter över 10 år), se ALLTogethers protokoll, och registreras i Castor. Om patienten startat behandling och visar sig vara Ph-positiv exkluderas hen från ALLTogethers protokoll och går direkt över till riktlinjerna för Ph-positiv ALL (varvid dosen av vinkristin och daunorubicin i ABCDV-kuren reduceras, motsvarande de doser som redan har givits). Alternativt kan enbart steroider (högst 1 vecka) ges i väntan på besked om Philadelphiastatus. Vid lågproliferativ sjukdom kan man överväga exspektans under några dagar.

11.1.4 Behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"

Se information i protokollet ALLTogether.

11.2 Behandling av patienter 46–70 år (enligt NOPHO ALL 2008 med dosreduktion)

Sedan 2017 års uppdatering av vårdprogrammet rekommenderas patienter 46–65 år behandling enligt ett modifierat NOPHO ALL 2008-protokoll, på grund av goda behandlingsresultat med protokollet för patienter upp till 45 år [\[20\]](#),

[21]. Vuxna patienter har tolererat behandlingen nästan lika bra som barn, även om något fler patienter fått trombos och avaskulär osteonekros [21].

Protokollet är modifierat med dosreduktioner för att minska toxicitet och har tillägg av rituximab vid CD20-positivitet på > 20 % av lymfoblasterna.

GRAALL-gruppen har visat cirka 10 % bättre resultat med tillägg av rituximab till likartad behandling [22], vilket stämmer med tidigare retrospektiva jämförelser. UKALL 14 har visat tendens till högre 3-årsöverlevnad men utan att nå signifikans och konkluderar att behandling med rituximab behöver sträcka sig längre än enbart till induktionsbehandlingen för att vara effektivt [23].

11.2.1 Utredning

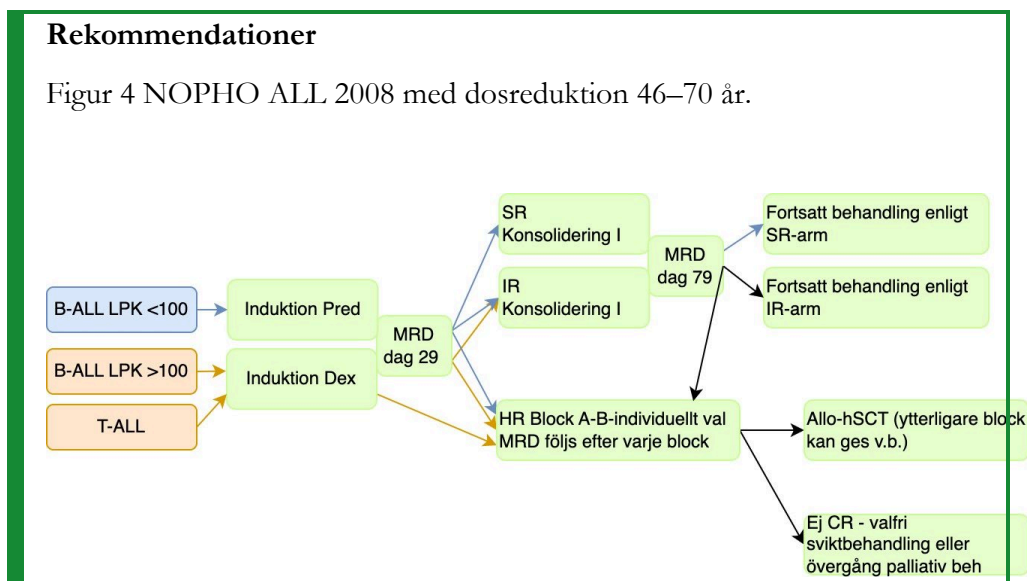
Information om utredning finns i [Kapitel 7 Diagnostik](#).

11.2.2 Studier, etikprövning och rapportering

Etikprövning finns för att följa upp och utvärdera toxicitet och behandlingsresultat. Patientinformation finns hos de deltagande klinikerna, och patienten tillfrågas om deltagande vid behandlingsstart. Efter godkännande rapporteras data till NOPHO:s databas.

Rapportering sker också i INCA på sedvanligt sätt.

11.2.3 Behandlingsöversikt



Tre behandlingsarmar finns: standardrisk (SR), intermediär risk (IR) och högrisk med allo-HSCT (HR-HSCT). Valet av behandlingsprotokoll beror på



fenotyp, leukocyttal vid diagnos, cytogenetiska avvikelser och MRD. Dosreduktion jämfört med ursprungligt behandlingsprotokoll görs efter patientens biologiska ålder (46–55 år respektive 56–70 år) och behandling återfinns i nationella regimbiblioteket. För patienter som behandlas enligt HR-HSCT-armen ges i normalfallet block A efterföljt av block B. Målet är att nå MRD med flödescytometri och RQ-PCR $< 0,01$ % (högst nivå ska vara vägledande om laboratoriet anser att analysen kunnat utföras adekvat).

11.2.3.1 Speciella behandlingsöverväganden för högriskgruppen

Efter block B kan ett individuellt val göras. Vid gott behandlingssvar med MRD $< 0,01$ % kan HSCT genomföras utan ytterligare behandling, alternativt kan block A, B eller C ges i väntan på HSCT. Observera att adekvat behandling och respons också måste föreligga vid eventuell extramedullär sjukdom.

Vid behandlingssvikt med MRD $> 0,01$ % får ett individuellt behandlingsval göras utifrån sjukdomens karaktäristiska och tidigare toxicitet. Block C (FLAG-idarubicin-asparaginas) kan ges både vid B- och T-ALL. Vid B-ALL kan blinatumomab eller inotuzumab övervägas som brygga till transplantation. Vid T-ALL kan nelarabin vara ett alternativ. Speciell hänsyn kan behöva tas om CNS eller annan extramedullär sjukdom föreligger, då till exempel ett upprepat B-block kan vara ett möjligt val om signifikant tumörreduktion erhöles vid den första behandlingen.

För patienter som behandlas enligt schemat med dosreduktion 55–70 år och där samsjuklighet anses kontraindicera delar av blockbehandlingen, får ett individualiserat behandlingsval göras. Om man ändå bedömer att allo-HSCT är genomförbart med reducerad konditionering, och sjukdom kvarstår, kan blinatumomab eller inotuzumab övervägas som brygga till allo-HSCT. Om i stället fortsatt cytostatikabehandling anses lämplig kan man övergå att behandla enligt IR-riskschemat med dosreduktioner.

11.2.4 Utvärdering med MRD

Utvärdering med MRD sker dag 29 och 79. Man bör eftersträva att följa både MRD med flödescytometri och RQ-PCR där högsta nivå, under förutsättning att laboratoriet bedömer provet tillförlitligt och utfört på adekvat material, utgör beslutsunderlag. Utfallet av MRD är avgörande för riskgruppering och val av behandlingsprotokoll. Provtagning bör också göras dag 15 för samtliga, även om det endast är riskklassificerande för patienter som erhåller högriskinduktion. Provet är av värde även för övriga patienter, då analys av dag

15-prov på laboratoriet innebär en förbättrad möjlighet till adekvat tolkning med god känslighet vad gäller följande prov.

11.2.5 Riskgruppering vid behandlingsstart

Rekommendationer

- B-ALL med LPK $< 100 \times 10^9/l$ = icke-högrisk induktionsbehandling (prednisolon).
- T-ALL och B-ALL med LPK $> 100 \times 10^9/l$ = högrisk induktionsbehandling (dexametason).

11.2.6 Riskgruppering efter behandlingsstart

Behandlingsprotokoll väljs efter en värdering av nedanstående parametrar (ett kriterium är tillräckligt för byte till högre riskgrupp). Riskgrupperingen är anpassad för att överensstämma mellan NOPHO ALL 2008 och ALLTogether01. Komplex karyotyp och near haploidi (< 30 kromosomer) innefattas för närvarande inte och enstaka patienter kan behöva diskuteras nationellt gällande riskgruppering.

B-ALL med LPK $< 100 \times 10^9/l$

Behandlings-protokoll	SR	IR	HR-HSCT
MRD dag 29	$< 0,1 \%$	0,1–4,99 %	$> 5 \%$
CNS-sjukdom	Nej	Ja	
Dic (9;20)	Nej	Ja (alt. ej utfört)	
t(1;19)	Nej	Ja (alt. ej utfört)	
Ic21 amp	Nej	Ja (alt. ej utfört)	
KMT2A/MLL	Nej	Ej utfört	Ja
Hypodiploidi 30–39 kromosomer*	Nej	Ej utfört	Ja
t(17;19)	Nej	Ej utfört	Ja
Förfas given**	Nej		
MRD dag 79	$< 0,01 \%$	$< 0,01 \%$	$\geq 0,01 \%$

* Ny definition, skiljer sig från ursprunglig i NOPHO ALL 2008.

** Steroider < 7 dagar är tillåtet.



T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10⁹/l

Behandlings- protokoll	IR	HR-HSCT
MRD dag 15		≥ 25 %*
MRD dag 29*	< 0,1 %	≥ 0,1 %
MLL	Nej (alt. ej utfört)	Ja
Hypodiploidi	Nej (alt. ej utfört)	Ja
MRD dag 79	< 0,01 %	≥ 0,01 %

*För T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10⁹/l vid diagnos med MRD dag 15 ≥ 25 % avbryts induktionsbehandling och block A startas. MRD post block A ≥ 0,1 % innebär indikation för allo-HSCT.

11.2.7 Definitioner och behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"

11.2.7.1 CNS-sjukdom

Grunden till CNS-klassificering är analys av cerebrospinalvätska med

- cellräkning (rutin laboratorium, klinisk kemi)
- morfologi av cytospinpreparat (patologbedömning).

Flödescytometri är ett möjligt komplement som kan ge stöd om de celler som ses vid morfologisk bedömning utgörs av leukemiska blaster, eller inte. Observera att förekomst av leukemiska blaster vid flödescytometrisk undersökning inte kan särskilja mellan CNS 1, 2 och 3.

Radiologisk undersökning, gärna MRT, utförs om neurologiska symtom föreligger.

CNS 1 = ingen CNS-sjukdom definieras som avsaknad av blaster i cerebrospinalvätska (morfologisk bedömning, cytospin) och inga andra tecken på CNS-sjukdom.

CNS 2 > 0 men < 5 x 10⁶/l leukemiska blaster i cerebrospinalvätska, men inga andra tecken på CNS-sjukdom.

CNS 3 ≥ 5 x 10⁶/l leukemiska blaster i cerebrospinalvätska eller andra tecken på CNS-sjukdom.

Vid traumatisk lumbalpunktion (erythrocyter $> 10 \times 10^6/l$) följer patienten ovanstående regler om samtidig förekomst av leukemiska blaster.

För behandling och utvärdering av CNS-sjukdom, se [bilaga 2 Ph-negativ ALL Dosreduktion av NOPHO ALL 2008](#).

11.2.7.2 Testikelengagemang av ALL

Testikelpalpation ingår i undersökning vid diagnos. Vid misstanke om förstorad testikel (uni- eller bilateralt) bör ultraljud utföras. Däremot rekommenderas inte biopsi om ultraljud ger misstanke om leukemiengagemang. Testikelengagemang är inte riskklassificerande i protokollet. Utvärdering sker enligt [bilaga 2 Ph-negativ ALL Dosreduktion av NOPHO ALL 2008](#).

11.2.7.3 Mediastinalt engagemang

Definieras som tumörmassa mer än 1/3 av torax diameter mätt i höjd med TH5. Mediastinalt engagemang är inte riskklassificerande i protokollet. Utvärdering sker enligt [bilaga 2 Ph-negativ ALL Dosreduktion av NOPHO ALL 2008](#).

11.3 Behandling av patienter med biologisk ålder över 70 år och kurativ intention

Rekommendation

- Dosreducerat protokoll rekommenderas för att undvika toxicitet. Ingen eskalering till blockbehandling vid högrisksjukdom.

Vid 2017 års uppdatering av vårdprogrammet ersattes det tidigare protokollet (ABCDV/VABA-protokoll och EWALL-backbone) av ett dosreducerat protokoll, eftersom de tidigare mer intensiva protokollen inte givit någon överlevnadsvinst [24]. Protokollet är en modifierad behandling som utgår från NOPHO ALL 2008 och målet är att kunna ge en kurativt syftande behandling och samtidigt minska antalet tidiga behandlingsrelaterade dödsfall. Det är fortfarande för tidigt för att kunna utvärdera resultatet av de ändrade behandlingsrekommendationerna.



11.3.1 Behandlingsöversikt

Rekommendationer

Figur 5 Protokoll Ph-negativ B-ALL och T-ALL biologisk ålder över 70 år och kurativ behandlingsintention.



- Förekomst av högriskkriterier eller kvarstående sjukdom innebär inte nödvändigtvis att behandlingen eskaleras, och eventuell stamcellstransplantation får värderas individuellt.
- Behandlingsprotokoll finns i [bilaga 3 Ph-negativ ALL](#)
[Behandlingsprotokoll för patienter över 70 år och kurativ intention.](#)

11.3.2 Patientregistrering

Registrering och rapportering sker via INCA-ALL. Detta gäller både initial och uppföljande rapportering.

11.3.3 Studier och etikgodkännande

Inga kliniska behandlingsstudier pågår, och utvärdering av behandlingsresultat kommer ske via INCA. Det finns för närvarande ingen möjlighet till nationell biobankning.

11.3.4 Utvärdering med MRD

Utvärdering med MRD rekommenderas dag 29 och 79. Vid hög MRD-nivå kan övergång till palliativ behandling övervägas.

11.3.5 Behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"

Se [bilaga 7 CNS-leukemi](#), [bilaga 8 Testikelengagemang](#) och [bilaga 9 "Bulky disease" mediastinalt](#).

11.4 Behandling av patienter med biologisk ålder över 80 år eller yngre med icke-kurativ intention

För patienter i de äldsta åldersgrupperna bör man värdera risk mot nytta med måttligt intensiv cytostatikabehandling, eftersom svenska nationella data har

visat att resultaten är likvärdiga mellan mer intensiv remissionsinducerande och palliativ behandling [24]. Till dessa patienter får behandlingen individualiseras och endast begränsade råd kan ges.

11.4.1 Behandlingsöversikt

Rekommendationer

Tänkbara behandlingsalternativ är:

- CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, oncovin/vinkristin, prednison), dosreducerad till cirka 75 %.
- VAD (oncovin/vinkristin, doxorubicin, dexametason).
- Vinkristin intravenöst 1 mg per vecka och dexametason peroralt 10 mg/m² dag 1–4 varje vecka (VAD-lik regim).

Ett fåtal patienter kan förväntas uppnå komplett remission med sådan behandling, och då ges försiktig konsolidering och/eller peroral underhållsbehandling. Tillägg med rituximab kan övervägas för B-ALL-patienter med CD20-positiv sjukdom, men evidens saknas för denna åldersgrupp vid ALL. I övriga fall förordas palliativ behandling såsom enbart steroider. Vad gäller behandlingsprotokoll för CHOP hänvisas till nationella regimbiblioteket.

11.4.2 Behandling av CNS-leukemi, testikelengagemang och mediastinal "bulky disease"

Se [bilaga 7 CNS-leukemi](#), [bilaga 8 Testikelengagemang](#) och [bilaga 9 "Bulky disease" mediastinalt](#).



KAPITEL 12

Ph-positiv ALL

Rekommendationer

- < 60 år utan samsjuklighet behandlas enligt ABCDV + TKI.
- 60–75 år behandlas enligt SWALL + TKI.
- > 75 år behandlas med steroider + TKI +/- lågintensiv cytostatikabehandling.
- Allo-HSCT bör eftersträvas för patienter upp till 65 års ålder om ingen samsjuklighet eller annan kontraindikation föreligger.
- CNS-profylax ges med totalt 10 intratekala behandlingar (< 75 år), profylax till patienter > 75 år bör individualiseras.
- Tidigt byte till nästa linjens TKI rekommenderas vid otillräckligt behandlingssvar.
- Inför varje TKI-byte utförs *BCR::ABL1*-mutationsanalys.

Förekomst av Philadelphiakromosomen (Ph), det vill säga *BCR::ABL1* (t(9;22)(q34;q11)), ökar med stigande ålder och återfinns huvudsakligen hos patienter med B-ALL. Ph-positiv ALL är ovanlig hos barn, men förekommer hos 26 % av vuxna med ALL och 34 % av B-ALL-fallen [1] med högst incidens i gruppen 50–59 år. Förekomst av mutationer i *IKZF1*-genen tillsammans med mutationer i *CDKN2A/B*- och/eller *PAX5*-genen (*IKZF1* plus) är vanligare hos patienter med Ph-positiv ALL (ca 60 %) och har i en del kliniska studier varit associerad med sämre överlevnad oavsett om patienterna har genomgått allo-HSCT [25–28]. Liknande effekt har dock inte kunnat visas i en nylig analys av data från den engelska UKALL14-studien där drygt 600 patienter har inkluderats [29]. Då flertalet studier visat prognostisk betydelse rekommenderas analys av *IKZF1* plus enligt [avsnitt 7.3.2 Benmärgsundersökning](#).

Prognosen vid Ph-positiv ALL har förbättrats betydligt sedan imatinib lades till i standardbehandlingen [1] och är enligt svenska registerdata i dag jämförbar med Ph-negativ ALL för yngre patienter som kan genomgå allo-HSCT. För patienter över 60 år medför den målriktade TKI-behandlingen en bättre prognos jämfört med patienter med Ph-negativ ALL ([ALL-registerrapport nr 6](#)). Ännu finns inga randomiserade studier publicerade som jämför effekten

av första, andra eller tredje generationens TKI-behandling i primärbehandlingen, och i Sverige har endast imatinib indikation för primärbehandling av Ph-positiv ALL.

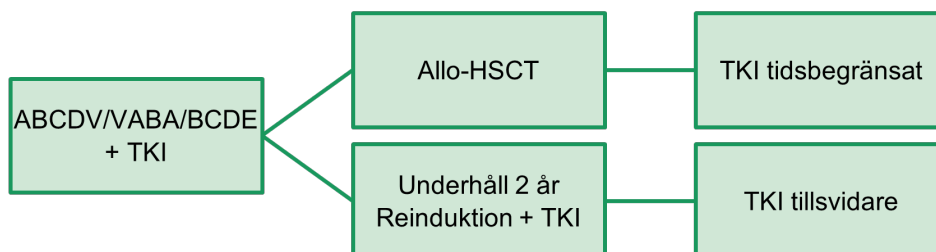
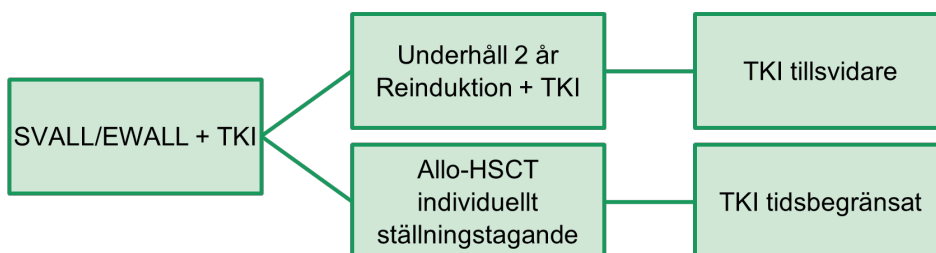
Hög remissionsfrekvens kan uppnås med steroider i kombination med TKI. De senaste åren har man även kunnat visa att andra och tredje generationens TKI i kombination med mindre intensiv cytostatikabehandling eller immunterapi kan ge hög grad av komplett molekyllär remission och låg toxicitet [28, 30, 31]. GRAALL-gruppen har visat att mindre intensiv cytostatikabehandling tillsammans med TKI som induktionsbehandling ger minskad frekvens av tidig död och signifikant högre frekvens av komplett remission [32]. Detta är bakgrunden till den begränsade dosreduktionen av cytostatika för patienter under 60 år som infördes 2017 för ABCVD. Eftersom byte av TKI sannolikt är mer effektivt än cytostatika rekommenderas nu även dosreducerad konsolideringsbehandling (mini-VABA) även för de patienter som ej når ett gott behandlingssvar efter induktionsbehandling.

Internationellt finns icke-randomiserade data som visar långtidsöverlevnad utan HSCT då primärbehandling ges med senare generationers TKI, ofta i kombination med antikroppsbasead terapi och cytostatika (kombinationer av läkemedel som inte ännu rekommenderas enligt NT-rådet i Sverige för denna indikation). I väntan på ytterligare vetenskapligt underlag och godkännande av senare generationers TKI i primärbehandling rekommenderas därför allo-HSCT för yngre patienter upp till cirka 65 år utan samsjuklighet. För något äldre patienter får ett individuellt ställningstagande göras, där svar på initial behandling, samsjuklighet och riskbedömning gällande transplantations relaterad mortalitet får vägas samman. I denna situation kan även förekomst av *IKZF1* plus vägas in i den totala bedömningen.

12.1 Primärbehandling av Ph-positiv ALL

Rekommendationer

Primärbehandling Ph-positiv ALL med hänsyn tagen till biologisk ålder och samsjuklighet.

Figur 6. Under 60 år och utan samsjuklighet.**Figur 7. Under 60 år med samsjuklighet eller ålder 60–75 år.****Över 75 år****TKI samt steroider +/- lågintensiv cytostatikabehandling enligt SVALL/EWALL**

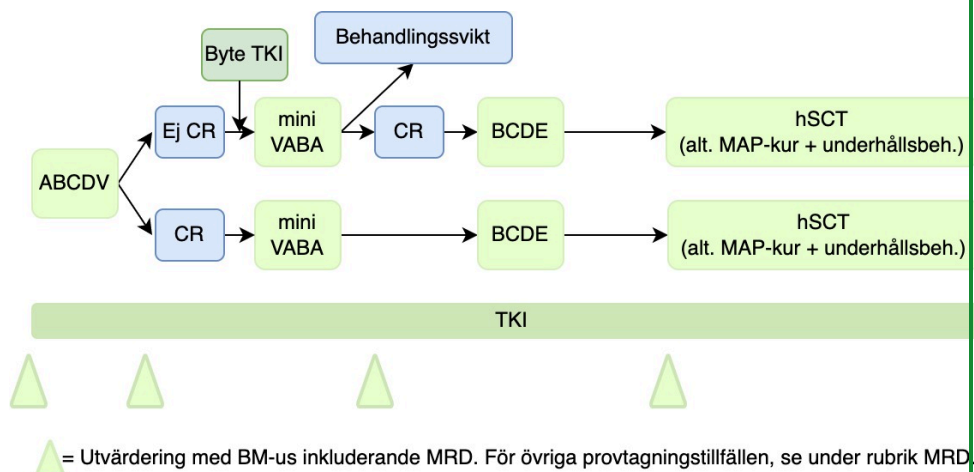
TKI-behandling (samtliga åldrar):

- Imatinib 600 mg x 1 ges som första linjens behandling. Vid intolerans eller svikt rekommenderas tidigt byte till andra generationens TKI, i första hand dasatinib 140 mg.
- Längre uppehåll under cytopenifasen bör undvikas.
- För interaktioner och val av understödande behandling, se kapitel [Kapitel 18 Understödjande vård](#).
- För detaljerad beskrivning av olika TKI-preparat, biverkningar och TKI-specifik uppföljning, se det nationella vårdprogrammet för KML.

12.1.1 Patienter med biologisk ålder under 60 år

Rekommendationer

Figur 8 Behandling av patienter med Ph-positiv ALL och biologisk ålder under 60 år.



CNS-profylax: injektion metotrexat 12 mg intratekalt (10 behandlingar vid CNS1)

För behandlingsprotokoll, se [bilaga 4 Ph-positiv ALL Behandlingsprotokoll yngre patienter](#).

Behandlingen utgörs av 1–2 induktionskuror och 2–3 konsolideringskuror. Så snart *BCR::ABL1* påvisats startas kontinuerlig behandling med imatinib. Behandling i fulldos (det vill säga 600 mg x 1) bör eftersträvas och uppehåll under cytopenifasen bör undvikas, framför allt under den initiala behandlingsfasen [33]. Om komplett morfologisk remission, det vill säga < 1 % leukemiska blaster, inte har uppnåtts inför första konsolideringsbehandlingen bör man starkt överväga att byta TKI föregånget mutationsanalys, se även [avsnitt 12.2 Remissionsbedömning samt MRD-monitorering vid Ph-positiv ALL](#). Bytet rekommenderas efter avslut av mini-VABA (t.ex. i pen fas) då data saknas för kombinationsbehandling med andra TKIer än imatinib vid denna cytostatikakombination.

Allo-HSCT kan planeras till efter 2–3 kuror, det vill säga induktion och 1–2 konsolideringar. Patienter som inte planeras genomgå allo-HSCT bör i normalfallet få fortsatt tillsvidarebehandling med TKI även när underhållet med cytostatikabehandling har avslutats.



12.1.1.1 CNS-profylax vid ålder < 60 år

Riskfaktorer för senare CNS-återfall är bland annat hyperleukocytos och högt LD vid diagnos, faktorer som är vanligare hos patienter med Ph-positiv ALL. Även vilken systemisk cytostatikabehandling som är given och val av TKI-behandling påverkar sannolikt risken. I en nyligen publicerad studie har patienter med Ph-positiv ALL som behandlats med 12 intratekala behandlingar haft betydligt lägre risk för CNS-återfall jämfört med patienter som har fått 8 behandlingar oavsett genomgången allo-HSCT [34]. Antal förebyggande intratekala behandlingar ökas därför till 10 oavsett om allo-HSCT planeras. Att 10 behandlingar (och inte 12) rekommenderas hänger samman med att det svenska protokollet ABCDV/miniVABA innehåller högdos cytarabin som har god CNS-penetrans.

Som CNS-profylax ges alltid vid den diagnostiska lumbalpunktionen injektion metotrexat 12 mg intratekalt. Därefter ges ytterligare 9 intratekala (IT) injektioner för patienter som inte har CNS-leukemi. Injektionerna bör initialt ges en gång per vecka; observera att trombocyter bör hållas $> 50 \times 10^9/l$ vid denna behandling. För patienter som planeras för HSCT bör man eftersträva att hinna ge samtliga intratekala injektioner innan transplantationen, annars bör patienten få resterande injektioner efter genomgången allo-HSCT, [avsnitt 15.6 Kompletterande CNS-profylax](#). Ingen profylaktisk strålbehandling ges mot CNS. Information om patienter med CNS-leukemi finns i [bilaga 7 CNS-leukemi](#).

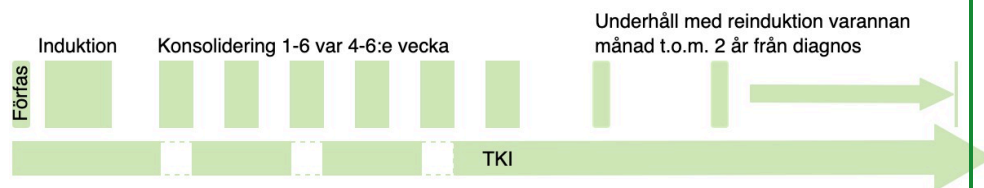
12.1.1.2 Tidpunkt för allo-HSCT

Allo-HSCT bör genomföras så fort som patienten nått en mycket god remission med MRD minst $< 0,01 \%$ med flödescytometri, vanligen efter 1–2 konsolideringar. Observera att viss diskordans kan finnas mellan flödescytometri och RT-PCR *BCR::ABL*, beroende på vilka celler som härbärgerar Philadephiakromosomen. Se även [Kapitel 15 Allogen stamcellstransplantation \(allo-HSCT\)](#).

12.1.2 Patienter med biologisk ålder 60–75 år

Rekommendationer

Figur 9 Behandling av patienter med Ph-positiv ALL och biologisk ålder 60–75 år.



- SVALL/EWALL + kontinuerlig behandling med TKI.
- TKI-uppehåll görs dag 1–3 under HDMTX och asparaginaskonsolideringar.
- För enskilda patienter kan allo-HSCT övervägas.

I en utvärderande studie jämfördes det tidigare European Working Group for Adult ALL (EWALL)-protokollet, som infördes 2009, med det tidigare ABCDV/VABA-protokollet. Resultatet visade en fortsatt hög toxicitet utan någon överlevnadsvinst. Den höga toxiciteten inkluderade hög dödlighet under behandlingens första 60 dagar [35]. Detta ledde till att man 2016 införde ett modifierat och dosreducerat protokoll enligt Svenska ALL-gruppen SVALL/EWALL för patienter över 60 år med Ph-positiv ALL. Behandlingen består av en förbehandling och induktionsbehandling följt av 6 konsolideringar. Reinduktionskuror fortsätter sedan varannan månad i 2 år. Imatinib sätts in så snart som *BCR::ABL1* har detekterats och fortsätter som tillsvidarebehandling.

Om morfologisk remission med MRD < 1 % inte uppnås efter induktion används de 2 första konsolideringarna som fortsatt induktionsbehandling och en ny remissionsutvärdering görs efter den första konsolideringskuren. *BCR::ABL1*-mutationsanalys och tidigt byte till nästa linjens TKI rekommenderas i dessa fall. Protokollet finns i [bilaga 5 Ph-positiv ALL Behandlingsprotokoll äldre patienter – SVALL/EWALL](#).

Uppehåll med TKI görs dag 1–3 under högdos metotrexat/asparaginaskonsolideringarna. Kombinationen av TKI och asparaginas kan orsaka levertoxicitet, och då bör man göra ett individuellt övervägande om att till exempel utesluta asparaginas i kommande kuror. Vid



bedömning av till exempel levertoxicitet bör man observera att effekten av givet PEG-asparaginas kan kvarstå i 14–21 dagar.

För enskilda patienter kan allo-HSCT övervägas, varvid antalet konsolideringar kan minskas. Se även [avsnitt 12.1.1.2 Tidpunkt för allo-HSCT](#).

12.1.3 CNS-profylax vid ålder 60–75 år

Som CNS-profylax ges metotrexat 12 mg intratekalt, vilket är obligatoriskt vid den diagnostiska lumbalpunktionen. Därefter ges intratekal behandling enligt cytostatikaschemat, vilket innebär ytterligare 9 intratekala injektioner. Ingen profylaktisk strålbehandling ges mot CNS. Information om patienter med CNS-leukemi finns i [bilaga 7 CNS-leukemi](#).

12.1.4 Patienter med biologisk ålder över 75 år

Rekommendationer

- Kontinuerlig behandling med TKI + steroider intermittent.
- Tillägg av vinkristin enligt EWALL-protokollet kan övervägas.

Vid Ph-positiv ALL i denna åldersgrupp kan man kortsiktigt få goda behandlingsresultat med TKI, i första hand imatinib i kombination med steroider [36]. Imatinib 600 mg x 1 kombineras med steroider i samma dosering som beskrivs i [bilaga 5 Ph-positiv ALL Behandlingsprotokoll äldre patienter – SVALL/EWALL](#). Tillägg av vinkristin enligt samma protokoll kan övervägas, liksom ytterligare cytostatika enligt protokollet om patientens allmäntillstånd så tillåter. Individualiserad behandling får eftersträvas med syfte att skapa balans mellan effekt och risk för toxicitet. Vid refraktär sjukdom bör man överväga att byta till andra och tredje generationens TKI ([se Kapitel 17 Handläggning av återfall och refraktär sjukdom](#)). Inför ett behandlingsbyte rekommenderas en mutationsanalys.

12.1.5 CNS-profylax vid ålder över 75 år

CNS-profylax kan behöva individualiseras för denna patientgrupp, men som alltid ges metotrexat 12 mg intratekalt vid den diagnostiska lumbalpunktionen. Om patienten uppnår remission, och om det är medicinskt rimligt, föreslås fortsatt intratekal behandling vid motsvarande tidpunkter för cytostatikaschemat för SVALL/EWALL, vilket innebär ytterligare 9 intratekala injektioner. Ingen profylaktisk strålbehandling ges mot CNS. Information om patienter med CNS-leukemi finns i [bilaga 7 CNS-leukemi](#), men även här kan behandlingsschemat behöva individualiseras.

12.2 Remissionsbedömning samt MRD-monitorering vid Ph-positiv ALL

Rekommendationer

- Vid remissionssyftande behandling utförs benmärgsundersökning inklusive prov för MRD inför start av konsolideringsbehandling. Vid långdragen peni bör benmärgsundersökning inklusive MRD göras senast dag 30.
- Som MRD-markör används både RT-PCR för *BCR::ABL1* och flödescytometri.
- Under primärbehandling enligt ABCDV-protokoll utförs MRD på benmärgsprov
 - vid remissionsbedömning (MRD1)
 - inför start av konsolidering 2 (MRD2)
 - inför start av konsolidering 3 (MRD3)
 - inför eventuell allo-HSCT.
- MRD-tidpunkter under behandling enligt SVALL/EWALL, se [bilaga 5 Ph-positiv ALL Behandlingsprotokoll äldre patienter – SVALL/EWALL](#).
- För patienter som får underhållsbehandling bör man överväga fortsatt MRD-monitorering på blodprov med 2–3 månaders intervall. Om nivån stiger eller kvarstår högt ($> 0,01\%$) bör man komplettera med MRD-analys med både PCR för *BCR::ABL1* och flödescytometri och byta TKI vid bekräftat återfall eller refraktär sjukdom.
- Mutationsanalys (*BCR::ABL1* + T315I) bör utföras vid behandlingssvikt och inför behandlingsbyte om tekniskt möjligt, för närvarande vid nivå *BCR::ABL* cirka $> 0,1\%$. Diskutera med laboratoriet vid låga *BCR::ABL*-nivåer.

Vid remissionssyftande behandling utförs benmärgsundersökning, inkluderande prov för MRD-undersökning, inför start av konsolideringsbehandling, motsvarande dag 25–29 (MRD1) efter cytostatikabehandlingens start. Vid hypoplasi utförs en ny undersökning efter en vecka.

Om komplett morfologisk remission, det vill säga $< 1\%$ leukemiska blaster, konfirmerat med flödescytometri, inte har uppnåtts inför första konsolideringsbehandlingen och TKI har givits utan större uppehåll bör man starkt överväga att byta TKI. Mutationsanalys av *BCR::ABL1* samt PCR för T315I rekommenderas [37, 38], men det är inte nödvändigt att invänta svaret



innan byte av TKI. Däremot rekommenderas att bytet sker efter avslut av mini-VABA (t.ex. i pen fas) då data saknas för kombinationsbehandling med andra TKIer än imatinib vid denna cytostatikakombination.

För övriga tidpunkter för MRD-monitorering hänvisas till rekommendationsrutan ovan. För patienter som behandlas med SVALL/EWALL är tidpunkten för MRD2 densamma som starten av andra konsolideringen med högdos metotrexat.

MRD-monitorering (benmärgsprov) rekommenderas med RT-PCR *BCR::ABL1* och flödescytometri; det sistnämnda analyseras åtminstone tills MRD-negativitet med flödescytometri uppnått. Vid stigande MRD med RT-PCR för *BCR::ABL1* i senare analyser bör återfall uteslutas med förnyad RT-PCR för *BCR::ABL1* och flödescytometri från benmärg.

Under underhållsbehandlingen rekommenderas fortsatt MRD-monitorering, i första hand på perifert blod med 2–3 månaders intervall.

Efter avslutat underhåll då fortsatt TKI-behandling ges är det svårt att ge några generella rekommendationer, men även här bör monitorering i blod övervägas med 2–3 månaders intervall. Stigande nivåer av RT-PCR för *BCR::ABL1* kan föranleda byte till andra och tredje generationens TKI. Inför ett behandlingsbyte rekommenderas mutationsanalys.

Information om MRD-monitorering efter allo-HSCT finns i [Kapitel 15 Allogen stamcellstransplantation \(allo-HSCT\)](#).

Åtgärder vid kvarstående MRD

Vid kvarstående höga ($> 0,01$ – $0,001$) eller stigande MRD-nivåer (även från lägre nivåer) under konsolidering eller underhållsbehandling bör konfirmerande prov utföras med både RT-PCR för *BCR::ABL1* och flödescytometri från benmärg och byte till andra (dasatinib) eller tredje generationens TKI (ponatinib) starkt övervägas. Mutationsanalys bör utföras enligt ovan, för närvarande möjligt vid nivåer av *BCR::ABL* $>$ cirka 0,1 %. Vid morfologiskt återfall (MRD > 1 %) bör även annan återfallsbehandling övervägas, och CNS-riktad behandling ges. Viss individuell anpassning kan behöva göras, fr.a. vid palliativt inriktad behandling. Se [Kapitel 17 Handläggning av återfall och refraktär sjukdom](#).

KAPITEL 13

Burkittleukemi

Burkittleukemi, som enligt tidigare nomenklatur kallats mogen B-ALL, behandlas som Burkittlymfom stadium IV. Se det [nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom](#).



KAPITEL 14

Lymfoblastlymfom

Rekommendationer

- Samtliga patienter som bedöms tåla någon form av ALL-inriktad behandling ska erbjudas sådan, inklusive konsolideringsbehandling.
- PET-DT-undersökning rekommenderas inför behandlingsstart och dag 78 i tillägg till benmärgsundersökning (för patienter med benmärgsengagemang) för utvärdering av effekt. En DT kan göras dag 29 för en mellanliggande bedömning.
- Patienter 18–45 år behandlas enligt NOPHO 2008-protokollet IR (+ rituximab för B-LBL) med eskalering till blockbehandling + allo-HSCT vid dåligt svar.
- Patienter 46–70 år (biologisk) utan betydande samsjuklighet behandlas enligt dosreducerad NOPHO 2008 IR (+ rituximab för B-LBL), eskalering till blockbehandling + allo-HSCT kan övervägas vid dåligt svar.
- För patienter över cirka 70 år rekommenderas SWALL/EWALL-protokollet.
- Vid rent palliativ behandling kan CHOP eller mini-CHOP ges samt vid begränsad sjukdom kompletterande strålbehandling.

Lymfoblastlymfom (LBL) är en liten undergrupp (2 %) av högmaligna B- eller T-cellslymfom med samma fenotyp som B-ALL eller T-ALL [39]. Skillnaden mellan leukemi och lymfom baseras på graden av benmärgsengagemang. Vid > 20–25 % blaster i benmärg klassificeras sjukdomen som ALL, men om enbart eller i huvudsak engagemang av lymfoid vävnad ses klassificeras den som LBL. För detaljer, se [Kapitel 8 Kategorisering av leukemin och prognosfaktorer](#).

De flesta lymfoblastlymfom är T-lymfoblastlymfom (T-LBL), 80 %. De presenterar sig ofta med en mediastinal tumör, inte sällan med pleura- eller perikardeffusion. Majoriteten är yngre män. B-LBL, däremot, ses oftare med affektion av hud, ben eller mjukdelar, och sjukdomen spridd vid diagnos. Genuttrycket mellan ALL och LBL varierar något men inga förändringar är i dagsläget riskgrupperande [40].

Det finns ingen tydlig association mellan kliniska riskfaktorer såsom IPI och risk för återfall eller möjligheten till överlevnad vid LBL. Däremot ska monitorering av behandlingseffekt med MRD, precis som vid ALL, göras på patienter med benmärgsengagemang, även om enbart minimalt engagemang föreligger. För dem utan benmärgsengagemang återstår DT och PET-DT där värdet av PET-DT i behandlingsutvärdering inte är fastslaget, men tillgängliga data talar för att normaliserad PET-DT inte förutsäger en lägre risk för återfall [41]. Emellertid kan PET-DT med kvarstående aktivitet vara av värde för bedömning behandlingssvar [42, 43] och bör göras vid behandlingsstart som referensundersökning. En DT kan göras dag 29 för en mellanliggande bedömning av initial respons, men denna tidpunkt är alltför tidig för PET-undersökning [44]. Uppföljande PET-DT bör göras först omkring dag 78. Vid kvarstående aktivitet rekommenderas behandlingseskalerad med blockbehandling och allo-HSCT för patienter som bedöms kunna genomgå denna behandling [45].

Det finns inga randomiserade studier som jämför utfallet efter olika induktionsbehandlingar, men studier med ALL-inriktad behandling har upprepade gånger visat en tydligt högre långtidsöverlevnad jämfört med CHOP-liknande behandling [46]. Det finns heller inga studier som direkt jämför olika ALL-behandlingars effekt, men i den största publicerade studien användes ett modifierat pediatrikt ALL-protokoll, vilket resulterade i en 3-årsöverlevnad på 69 %. I sammanhanget är det en hög andel [42].

På grund av detta rekommenderas till patienter < 46 år behandling enligt NOPHO ALL 2008-protokollet, där goda erfarenheter nu finns sedan flera år. Även om ALL-patienter i motsvarande ålder i dag får behandling enligt ALLTogether är LBL exkluderade i denna studie, och behandling utanför studien är ännu inte att rekommendera.

För patienter 46 till cirka 70 år är rekommendationen för LBL NOPHO ALL 2008, intermediärriskarm med dosjusteringar anpassat för ålder (+ rituximab vid B-LBL). Beakta toxicitet vid eventuell blockbehandling [47]. Patienter > 65–70 år (beroende på övrig samsjuklighet) kan följa SVALL/EWALL-protokollet med tillägg av rituximab för patienter med B-LBL. Vid lokaliserad sjukdom eller resttumör ska inte heller möjligheten till strålning glömmas bort [41].

I händelse av återfall är prognosen dålig. Vid T-cellsfenotyp har nelarabin använts som brygga till allo-HSCT med i sammanhanget acceptabla resultat oaktat ALL eller LBL [48].



KAPITEL 15

Allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT)

Rekommendationer**Indikation för samt utvärdering innan allo-HSCT i CR1****Ph-negativ T-ALL och B-ALL:**

- Enligt riskstratifiering i NOPHO ALL 2008 respektive ALLTogether.
- Stabil remission inkluderande minst MRD < 0,01 % (+++), se även respektive protokoll [\[49\]](#).
- Observera rekommendation om konditionering för patienter behandlade enligt ALLTogether.

LBL

- Kvarstående aktivitet vid PET-DT dag 78 eller kvarstående MRD enligt riskklassifiering NOPHO ALL 2008
- Stabil remission inklusive MRD < 0,01 % och negativ PET-DT

Ph-positiv ALL:

≤ 50 år:

- Samtliga patienter anses ha indikation.
- Stabil remission inkluderande minst MRD < 0,01 % med flödescytometri. Myeloablativ konditionering.

> 50 eller yngre med samsjuklighet:

- Individuellt övervägande, vanligen indikation allo-HSCT.
- Stabil remission inkluderande minst MRD < 0,01 % med flödescytometri. Reducerad konditionering.

Indikation för samt utvärdering innan allo-HSCT > CR 1

- Samtliga patienter kan vara aktuella för HSCT efter återfall. Ålder, samsjuklighet och tid till återfall är viktiga faktorer som måste vägas samman. Se även [avsnitt 17.4.1.3 Allo-HSCT](#).
- Stabil remission inkluderande minst MRD < 0,01 %, negativ MRD eftersträvas.
- Maximalt tolererbar, vanligen myeloablativ konditionering rekommenderas.

15.1 Bakgrund

Allo-HSCT rekommenderas vid högrisk-ALL i första remission till patienter upp till cirka 65 år [50]. Allo-HSCT rekommenderas till patienter med Ph-negativ B-ALL och T-ALL som behandlas i armen HR-HSCT enligt riskstratifieringen i NOPHO ALL 2008-protokollet eller ALLTogether samt till patienter med Ph-positiv ALL som i sig innebär högrisksjukdom.

TBI-innehållande myeloablativ konditionering (MAC) rekommenderas internationellt sedan flera studier visat bättre resultat med TBI jämfört med busulfan/cytostatikabaserad behandling i första remission vid både MRD-positiv och -negativ sjukdom [51, 52]. Randomiserade studier saknas för vuxna men en nylig pediatrik studie, inkluderande patienter upp till 21 år, avbröts i förtid på grund av signifikant högre total överlevnad för etoposid/fTBI jämfört med cytostatikabaserad konditionering [53]. Etoposidinnehållande konditionering, etoposid/fTBI, anses vara mer effektiv men också mer toxisk [54-57]. För något äldre patienter, över 50 år, finns flera mindre studier med reducerad konditionering (RIC) till patienter i första remission med god sjukdomskontroll [58-60]. Genomgång av data från European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) och Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) har visat jämförbara data för MAC och RIC när det gäller leukemifri överlevnad [61, 62].

Vid val av donator prioriteras HLA-identiskt syskon om ett sådan finns eller en acceptabelt matchad obesläktad donator (URD). Om en sådan inte kan identifieras kan en haploidentisk donator accepteras [63]. Retrospektiva data från ALWP EBMT visar på jämförbara resultat med 10/10 eller 9/10 matchad URD respektive haploidentisk stamcellsdonator vid allo-HSCT i CR1.

Egna data för allo-HSCT vid Ph-positiv ALL har visat hög transplantationsrelaterad dödlighet för patienter över 55 år (31 % vid 1 år). Behandlingsresultaten var likvärdiga för patienter med och utan allo-HSCT i



åldrarna 55–85 år, trots att merparten av de transplanterade patienterna var 55–65 år [35].

En nyligen publicerad retrospektiv studie i Blood [64] visade ingen signifikant skillnad i total överlevnad eller återfallsfri överlevnad (RFS) för patienter med Ph-positiv ALL som genomgått allo-HSCT eller behandlats utan transplantation, under förutsättning att de uppnått snabb och djup remission (i studien definierat som MRD med $BCR::ABL1 < 0,01\%$ inom 90 dagar från behandlingsstart. Nivå för 5-årsöverlevnad för grupperna var 61 respektive 68 % (ej signifikant skillnad) och användande av ponatinib var vanligare i gruppen som inte genomgick allo-HSCT.

Tillgängliga data talar således för att man kan identifiera en patientgrupp som uppnår en tidig, djup remission och som samtidigt saknar ogynnsamma genetiska faktorer, till exempel IKAROS-plus [25–27]. Detta tillsammans med behandling enligt nu pågående studier med immunterapi samt andra och tredje generationens TKI kan förhoppningsvis innebära långtidsöverlevnad utan allo-HSCT. I väntan på ytterligare data, och möjlighet att använda dessa läkemedel i primärbehandling, är det inte möjligt att ge en generell rekommendation att avstå från allo-HSCT. Däremot kan djupt tidigt svar och avsaknad av IKAROS-plus och mutationer i $BCR::ABL1$ ge stöd att avstå från transplantation för den något äldre patienten eller patienter med samsjuklighet.

15.2 Konditionering vid allo-HSCT

Konditionering vid allo-HSCT beslutas av transplantationscentrum i samråd med behandlande kliniker. Konditioneringen bör vanligen vara så intensiv som patienten kan tolerera och om möjligt innehålla helkroppsbestrålning i form av fraktionerad TBI. De svenska erfarenheterna med hög transplantationsrelaterad mortalitet vid MAC för patienter med Philadelphiapositiv ALL över 55 år bör beaktas.

MRD inför transplantation, typ av högriskkriterium som föreligger och inte minst tidpunkt för allo-HSCT (första eller senare remission) är viktiga faktorer att ta ställning till då konditionering beslutas. För patienter som behandlas enligt ALLTogether finns rekommendationer om konditionering i protokollet.

Bland möjliga konditioneringar noteras:

Myeloablativa konditioneringar

- Etoposid/fTBI motsvarande 12 Gy (observera hög toxicitet för patienter över cirka 45 år).
- Cyklofosamid/fTBI motsvarande 8–12 Gy.

Reducerade konditioneringar

- Fludarabin, cyklofosamid/fTBI motsvarande 6 Gy.
- Busulfan- eller treosulfanbaserad konditionering kan övervägas till patienter som inte är lämpliga för fTBI [61].

15.3 Betydelse av MRD inför allo-HSCT

Nivån av MRD före allo-HSCT har i en genomgång av EBMT-registerdata samt i en metaanalys [49, 52] visat sig vara direkt förknippad med återfallsfrekvens och överlevnad. I EBMT-studien var påvisbar MRD, definierat som MRD > 0,01, associerat med högre återfallsfrekvens och lägre total överlevnad. Berry et al. visar i metaanalysen [49] att negativ MRD (med känslighet MRD < 0,001 %) är associerat med bättre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad.

MRD minst < 0,01 %, om möjligt negativ MRD, med flödescytometri eller RQ-PCR bör eftersträvas innan allo-HSCT. Däremot kan för Ph-positiv ALL *BCR::ABL1*-positivitet på låg nivå förekomma i vissa fall utan att sämre prognos har kunnat visas [65].

15.4 Klinisk betydelse av MRD efter allo-HSCT

15.4.1 Monitorering av MRD efter allo-HSCT

Rekommendationer

Ph-negativ B-ALL eller T-ALL

Analys av MRD i benmärg med flödescytometri och RQ-PCR:

- 3, 6, (9), 12 månader efter transplantation.
- Vid högrisksjukdom, till exempel vid mätbar MRD innan allo-HSCT eller HSCT i CR 2, rekommenderas tätare provtagning där första benmärgsprovet bör tas vid tydlig regeneration efter cirka 1,5 månad.

Lymfoblastlymfom

- Vid tidigare benmärgsengagemang görs analys av MRD
- enligt schema för Ph-negativ ALL.



- PET-DT kan övervägas 3, 6 och 12 månader efter transplantation.

Ph-positiv ALL

Analys av MRD med RT-PCR för *BCR::ABL1* (flödescytometri vid behov):

- Benmärg: 3, 6, 9 och 12 månader efter transplantation.
- Blod: 1, 2, 4 och 5 månader efter transplantation, ytterligare provtagning planeras månad 6–12 om kliniskt behov.
- > 12 månader efter transplantation sker kontroller med glesare intervall (perifert blod) varannan till var tredje månad fram till minst 2 år efter transplantation samt 1 år efter TKI:s utsättande. Därefter enligt lokal rutin.

15.4.2 Ph-negativ B-ALL eller T-ALL

Påvisad MRD innebär ökad risk för återfall, framför allt cirka 3 månader efter allo-HSCT [66–68]. Evidens saknas för om någon intervention kan minska återfallsrisken, men snabbt utsättande av immunsuppressiv behandling och DLI kan övervägas.

15.4.3 Ph-positiv ALL

RT-PCR *BCR::ABL1* MRD-positivitet (liksom positiv MRD med flödescytometri) efter transplantation medför mycket hög risk för återfall. RT-PCR *BCR::ABL1* rekommenderas i första hand för att följa MRD efter allo-HSCT.

Vid stigande nivå av MRD under pågående TKI eller kvarstående MRD-positivitet efter 2 månaders behandling med TKI bör man göra mutationsanalys + T315i och byta behandling till nästa generationens TKI. Behandlingen kan behöva justeras beroende på svaret på mutationsanalysen. DLI i kombination med TKI vid MRD-positivitet är ett behandlingsalternativ. Patienten får diskuteras i varje enskilt fall där typ av donator och tidigare graft-versus-host disease (GvHD) är exempel på faktorer som får vägas in. Tidpunkter för analys av MRD görs enligt den rutin som föreslås ovan. Vid höga MRD-nivåer efter allo-HSCT bör kompletterande behandling och tätare monitorering övervägas. Se även avsnitt om återfall, [avsnitt 17.6 Ph-positiv ALL – val av behandling](#).

15.5 Behandling med TKI efter allo-HSCT vid Ph-positiv ALL

Rekommendationer

Vid MRD-negativitet:

- TKI bör sättas in 1,5–2 månader efter allo-HSCT (stabil benmärgsfunktion bör föreligga).
- Val av TKI beror på tidigare behandlingssvar, intolerans, toxicitet och mutationsanalys.
- Behandlingsduration minst 1 år, men 2 år bör eftersträvas vid god tolerans [69].

Vid återkomst av MRD-positivitet efter avslutad TKI-behandling:

Vanligen återinsätts TKI som långtidsbehandling. Kompletterande behandling kan vara aktuell beroende på MRD-nivå och dynamik. Se [avsnitt 17.6 Ph-positiv ALL – val av behandling](#).

Vid MRD-positivitet vid första analys(er) efter allo-HSCT:

- Andra eller tredje generationens TKI sätts vanligen in med dosreduktion.
- Behandlingsduration minst 2 år eftersträvas.

Dosering av TKI efter allo-HSCT:

Rekommenderade doser (högre dosering eftersträvas vid MRD-positivitet)

- Imatinib (400–) 600 mg
- Dasatinib (20–) 50–100 mg
- Ponatinib 15 (–30) mg

Behandling med TKI efter allo-HSCT görs rutinmässigt internationellt, men det finns ingen stark evidens för att ”upfront”-behandling (d.v.s. behandling utan påvisad kvarvarande sjukdom) är överlägsen MRD-triggad behandling om man har tät monitorering. Det finns endast en randomiserad studie som visat att upfront-behandling signifikant minskar risken för molekylärt återfall, samt att molekylärt återfall ger ökad risk för återfall, men den leukemifria överlevnaden och totala överlevnaden var likvärdig i båda grupperna [70]. I en retrospektiv EBMT-studie fann man signifikant högre leukemifri och total överlevnad, samt att den kumulativa incidensen av akut GvHD var signifikant lägre när TKI gavs efter allo-HSCT [71]. Studien jämför dock inte upfront-behandling med MRD-triggad TKI-behandling. En analys av 97 patienter som har behandlats med TKI både upfront och MRD-triggad TKI efter allo-HSCT



visade signifikant färre återfall vid en behandlingslängd av minst 2 år jämfört med kortare behandling [69].

Evidens saknas för val av TKI efter allo-HSCT upfront, där man i allmänhet rekommenderar fortsatt behandling med samma TKI som patienten har svarat på före allo-HSCT [38, 72] men beslutet påverkas av förekomst av *BCR::ABL1*-mutationer, interaktioner och biverkningar. Mindre retrospektiva studier har visat lovande resultat gällande dasatinib efter allo-HSCT (observera att reducerad dosering ofta använts). Förnyad mutationsanalys rekommenderas vid insättande av TKI vid MRD-positivitet [72].

På grund av detta rekommenderas behandling med TKI efter allo-HSCT i 2 år om den kliniska situationen tillåter, dock minst 1 år och MRD-negativitet bör ha förelegat under perioden. Den sammantagna effekten bedöms kunna vara positiv (möjlig minskad risk för återfall och sannolikt minskad risk för akut GvHD, det sistnämnda om imatinib används). Rekommendationen bygger också på att detta görs vid flera centrum och vi eftersträvar likvärdig handläggning i hela landet. Evidensgrad saknas.

En mindre subgrupp av patienter med Ph-positiv ALL med kvarvarande *BCR::ABL1*-transkript i RT-PCR (men negativ MRD med flödescytometri och RQ-PCR) har nyligen beskrivits som kronisk myeloisk leukemi-lik ALL, där *BCR::ABL1* föreligger i flera cellslag än de leukemiska blasterna. Hos dessa fåtaliga patienter har *BCR::ABL1*-transkript kunnat påvisas i tidiga progenitorer efter att den leukemiska B-ALL-populationen framgångsrikt har behandlats [65]. Det finns i nuläget inga diagnostiska möjligheter att i klinisk rutin identifiera dessa patienter och i nuläget rekommenderas inte tidsbegränsad TKI-behandling.

15.6 Kompletterande CNS-profylax

För de patienter som inte har fått alla planerade doser intratekal metotrexatprofylax innan transplantationen, rekommenderas fortsatt behandling efter transplantationen. Detta är särskilt viktigt för patienter som erhåller reducerad konditionering, vilket innebär begränsad CNS-behandling och ökad risk för CNS-återfall.

Kompletterande intratekal behandling ska påbörjas tidigast efter 3 månader, för att undvika kumulativ CNS-toxicitet och resterande behandling kan därefter ges varje till varannan månad.

KAPITEL 16

Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommendation

Autolog HSCT rekommenderas för närvarande inte i standardbehandling vid ALL.



KAPITEL 17

Handläggning av återfall och refraktär sjukdom

17.1 Definition av återfall och refraktär sjukdom

Rekommendationer

- Återfall definieras som MRD > 0,01 % eller extramedullär sjukdom, förutsatt att MRD < 0,01 % tidigare uppnåts. Konfirmerande prov rekommenderas.
- Refraktär sjukdom definieras som MRD > 0,01 % efter första konsolidering.

Definitioner av komplett remission, återfall och refraktär sjukdom har traditionellt baserats på morfologiska kriterier, vilka i modern behandling allt mer ersatts av bedömning av measurable residual disease (MRD).

I en nylig Ponte-de-Legno-publikation [73] har nya definitioner för pediatrik ALL föreslagits för komplett remission men också för återfall. Återfall definieras som MRD > 1 % (med två metoder, eller vid två tillfällen med en veckas mellanrum) alternativt påvisbar CNS-sjukdom med cytomorfologi då CNS 3, eller två provtillfällen med CNS 2 samt konfirmation med flödescytologi eller motsvarande. Återfall kan även utgöras av annan extramedullär relaps som då bör biopsiverifieras om inte samtidig sjukdomsförekomst på annan lokal kan bevisas.

I ESMO:s riktlinjer [74] definieras molekylärt återfall som återkomst av påvisbar MRD i nivå > 0,01 %, förutsatt att patienten tidigare uppnått molekylär CR.

Refraktär sjukdom är inte uniformt definierat. ”Treatment failure” eller behandlingssvikt föreslås i Ponte-de-Legno-samarbetet om pediatrik ALL som minst 1 % leukemiska blaster (MRD > 1 %) efter 1:a konsolidering (eller enligt studiegruppens beslut), och molekylär failure eller refraktäritet i ESMO:s riktlinjer som > 0,01 % oavsett tidpunkt. Ur klinisk synpunkt utgör 1 % en relativt stor leukemibörda, och med moderna MRD-metoder kan god säkerhet

i analyser erhållas. Detta är anledningen till att vi i vårdprogrammet använder ESMO:s definition av återfall och refraktäritet som underlag för intervention, med rekommendation av konfirmerande prov för ökad säkerhet i analysen.

17.2 Utredning vid återfall

Utredning av återfall bör göras av eller i samråd med hematolog med erfarenhet av att handlägga dessa. Vid symtomgivande sjukdom och/eller förekomst av blastceller i perifert blod krävs akut utredning, medan återfall på MRD-nivå kan planeras skyndsamt och strategiskt. Olika utredningsmoment kan ingå:

Analys av perifert blod med påvisande av leukemiska blaster kan i vissa fall räcka för att fastställa återfall. Detta gäller speciellt då endast palliativ vård kan erbjudas.

Benmärgsaspirat är central i utredningen, precis som vid primärutredning. Morfologisk bedömning styrkt av immunhistokemisk analys eller flödescytometrisk analys används för att fastställa återfall. Förekomst av terapeutiska mål såsom CD19, CD20 och CD22 bör bekräftas.

Genetiska analyser kan vara av värde och den genetiska diagnostiken utvecklas snabbt. Analyser för att utesluta tillkomst av förändringar som ändrar behandlingen (fr.a. *BCR::ABL1*) bör alltid övervägas. Nu kan även ABL-klass positiv B-ALL upptäckas. Diagnostik är uppsatt för ABL-klassrearrangemang som går att behandla med TKI. Om någon av dessa upptäcks kan man starkt överväga kombinationsbehandling. Denna diagnostik har inte ingått i primärdiagnostiken för alla patienter och rekommenderas därför vid återfall av B-ALL. Övriga genetiska analyser kan ge tilläggsinformation om sjukdomens klonala utveckling och förekomst av högriskavvikelser. Om lång tid förflutit mellan initialt insjuknande och återfall kan förnyad komplett diagnostik övervägas; emellertid är analyserna kostsamma och har ofta begränsad betydelse vid behandling.

Cerebrospinalvätska bör skickas på cytologisk analys. I samband med provtagningen ges alltid en dos metotrexat intratekalt.

Radiologisk utredning bör övervägas med DT hals-torax-buk för att kartlägga extramedullära leukemimanifestationer. Vid misstanke om spridning till CNS görs MR (alternativt DT) av hjärnan och ryggmärgen.



Klinisk-fysiologiska undersökningar som ekokardiografi kan vara av värde vid val av behandling med eller utan antracykliner. Patienter som är aktuella för kurativ behandling inklusive allo-HSCT behöver utredas med ekokardiografi och spirometri.

HLA-typning bör skickas för patienter som kan bli aktuella för allo-HSCT (om det inte redan finns). Dessa patienter bör diskuteras tidigt med transplantationsteam för att påbörja donatorsökning.

Riktad biopsitagning används vid misstanke om extramedullärt återfall.

17.3 Allmänna principer och mål

17.3.1 Prognos

Återfall av ALL innebär i allmänhet en kraftigt försämrad prognos [75]. Olika faktorer kan vägas in i bedömningen, såsom tid från tidigare behandling, patientens ålder och samsjuklighet, sjukdomens genetiska riskprofil, svar på tidigare behandling, tidigare allo-HSCT med mera. Välavvägd information till patienten och, i förekommande fall, närstående är av stor betydelse.

17.3.2 Behandling med kurativ intention

Rekommendation

- Målet är att uppnå MRD-negativitet (eller minst $< 0,01\%$) inför allo-HSCT.

Om kurativ behandling eftersträvas bör allo-HSCT övervägas, framför allt om patienten inte tidigare genomgått denna behandling. För vissa patienter kan CAR-T-behandling övervägas (se [avsnitt 17.4.1.4](#)). Det finns icke-randomiserade data [76] talande för att en bispecifik antikropp (blinatumomab) kan leda till långa remissioner då behandling skett vid kvarstående MRD eller MRD-återfall, men behandling på denna indikation är inte genomlyst eller rekommenderad av NT-rådet. För övriga behandlingsalternativ saknas bevis för att behandling utan allo-HSCT eller CAR-T-behandling kan ge kuration för vuxna patienter efter återfall. Flertalet studier, inte minst för barn och unga vuxna men även för äldre vuxna, har visat en signifikant högre överlevnad och lägre återfallsrisk då negativ MRD uppnås före allo-HSCT [77-79]. Det är samtidigt viktigt att adekvat CNS-behandling erhålls även om inte CNS-återfall föreligger.

17.3.3 Behandling med palliativ inriktning

Om inte allo-HSCT, DLI eller C-ART-behandling är möjlig är möjligheterna till lång tids sjukdomsfrihet vid återfall eller refraktär sjukdom mycket begränsade. Om lång tid gått sedan primärinsjuknandet kan dock möjlighet finnas till en tids remission.

Val av behandling beror av flera faktorer, där samsjuklighet, undergrupp av ALL och tidpunkt för återfall vägs in. De kurer som beskrivs nedan (vid kurativ intention) kan ges, men hög risk för bland annat infektionskomplikationer får vägas mot möjlig nytta. Observera att blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin i nuläget inte är möjliga att ge annat än som brygga till allo-HSCT enligt NT-råd/NAC. De behandlingsprotokoll som rekommenderas för äldre patienter i primärbehandling kan ge effekt med måttlig risk för komplikationer och sjukhusvård. Lågintensiv cytostatikabehandling och/eller steroider ha god symtomlindrande effekt (se [avsnitt 11.4 Behandling av patienter med biologisk ålder över 80 år eller yngre med icke-kurativ intention](#)). [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#) kan användas stöd för den fortsatta palliativa vården.

17.3.4 Behandling vid refraktär sjukdom

Samma typ av behandling kan övervägas vid refraktär sjukdom som efter återfall, men patienter som behandlats enligt högriskarmen i protokollen ALLTogether och NOPHO ALL 2008 har redan fått en intensiv behandling som innehåller de flesta cytostatika som ingår i rekommenderade återfallskurer. För dessa patienter bör man överväga antikroppsmedierad behandling om målet är att nå allo-HSCT. Förekomst av extramedullär sjukdom kräver speciella behandlingsval för att erhålla god penetrans och behandlingseffekt i dessa lokaler.

Figur 10. Överväganden vid refraktär sjukdom. För patienter där man önskar ge behandling rekommenderas kontakt med specialist på ALL.



INO=Inotuzumab ozogamicin, Blina= blinatumumab

17.3.5 Allmänna överväganden

Flera faktorer bör vägas in i valet av lämplig behandling (figur 10). På så sätt individualiseras behandlingen och potentiell nytta vägs mot risker.

17.3.6 Multidisciplinär konferens

Behandling av återfall innebär i regel flera svåra avväganden, och diskussion på en multidisciplinär konferens är ofta värdefull. Svenska ALL-gruppen håller regelbundna konferenser via videolänk där svåra fall tas upp (kontakta lokal SvALL-representant för vidare information).

Se även [Kapitel 9](#) om multidisciplinära konferenser.

17.3.7 Deltagande i kliniska studier

Möjligheten till deltagande i kliniska studier bör undersökas vid behandling av återfall. Genom svenska ALL-gruppens nätverk finns god kännedom om pågående och planerade studier i Sverige. RCC:s databas med pågående kliniska studier finns på <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/>.

17.3.8 CNS-profylax

Profylax mot CNS-återfall bör ges till samtliga patienter oavsett val av behandling. Framför allt ges profylax med intratekalt metotrexat samtidigt som vissa systemiska behandlingar har bra CNS-penetrans. Ett rimligt mål är att ge minst sex intratekala behandlingar innan allo-HSCT. Vid påvisad CNS-leukemi ges intensifierad intratekal behandling så som beskrivs i [bilaga 7 CNS-leukemi](#).

17.4 Särskilda behandlingsöverväganden vid extramedullärt återfall och refraktär sjukdom

17.4.1 Extramedullärt återfall, refraktär sjukdom och lymfoblastlymfom

Behandlas enligt samma behandlingsprinciper som återfall i benmärg. Bedömning av respons görs radiologiskt. Vid isolerat extramedullärt återfall kan någon MRD-bedömning inte utföras och ersätts med bedömning av metabol respons (PET-DT). Vissa behandlingar, inklusive blinatumomab, har visat sämre behandlingssvar vid extramedullär sjukdom och saknar också indikation vid lymfoblastlymfom [80]. Strålbehandling i kombination med systemisk behandling kan övervägas i symtomlindrande eller konsoliderande syfte.

17.4.1.1 CNS-sjukdom

Behandlas enligt rekommendationer i [bilaga 7 CNS-leukemi](#). Intratekal behandling bör kombineras med systemisk behandling om behandlingen ges i botande syfte. När allo-HSCT blir aktuell kan utökad bestrålning av CNS i samband med TBI övervägas (CNS-boost) [81].

17.4.1.2 Allo-HSCT

Vid återfall bör yngre patienter som tidigare inte genomgått allo-HSCT värderas för detta. I så fall bör man genast starta med vävnadstypning och söka efter en lämplig donator. Allo-HSCT i andra remission gav i ett historiskt material förbättrad överlevnad för patienter som var yngre än 35 år vid diagnos [75]. Generellt har överlevnaden efter allo-HSCT förbättrats, och möjligheterna att uppnå MRD-negativ andra remission stärkts med modern behandling. The American Society for Transplant and Cellular Therapy (ASTCT) [82] rekommenderar allo-HSCT för patienter i CR 2 eller senare om ålder och samsjuklighet inte utgör kontraindikation. Observera att MRD-negativitet eller mycket låg MRD < 0,01 % bör eftersträvas [77-79, 83]. Myeloablativ konditionering rekommenderas i första hand om samsjuklighet inte utgör kontraindikation. Även retransplantation kan övervägas för enstaka patienter.

Autolog stamcellstransplantation har ingen påvisad nytta och rekommenderas inte.



17.4.1.3 CAR-T

CAR-T-behandling med tisagenlecleucel är registrerat vid B-ALL för patienter upp till 25 år med avancerad sjukdom. Det är också rekommenderat av NT-rådet för patienter upp till 25 år som är refraktära, återfallande efter allo-HSCT, eller vid andra eller senare återfall. NT-rådet har en pågående översyn av den EMA-godkända CAR-T-behandlingen brexukabtagen autoleucel och deras bedömning inväntas innan det kan rekommenderas i vårdprogrammet.

Tills vidare bör eventuellt användning av tisagenlecleucel för individuella patienter diskuteras på nationell nivå. Unga vuxna (18–25 år) ska diskuteras i SVALL innan behandlingsbeslut tas.

17.5 Ph-negativ B-ALL och T-ALL – val av behandling

Rekommendationer, remissionssyftande behandling

Behandlingar bör kompletteras med intratekal behandling enligt CNS-profylax, infektionsprofylax och vid behov G-CSF.

B-ALL

Undersök möjlighet att delta i klinisk studie.

Behandling:

- FLAG-idarubicin +/- asparaginas.
- NOPHO ALL 2008 HR block B.
- FLAG-asparaginas.
- MEA.
- Blinatumomab* (kan övervägas om man inte får respons på konventionell cytostatikabehandling, då som brygga till allo-HSCT eller DLI).
- Inotuzumab ozogamicin (kan övervägas om man inte får respons på konventionell cytostatikabehandling, då som brygga till allo-HSCT).
- CAR-T kan övervägas om tillgängligt, indikation enligt NT-rådets rekommendation.
- Tillägg av TKI vid ABL-klass positiv ALL.

T-ALL

Undersök möjlighet att delta i klinisk studie.

Behandling:

- FLAG-idarubicin +/- asparaginas.
- NOPHO ALL 2008 HR block B.
- Nelarabin ensamt eller i kombination med andra cytostatika.
- FLAG-asparaginas.
- MEA.
- Andra läkemedelskombinationer, se nedan.

17.5.1 Konventionell kombinerad cytostatikabehandling

17.5.1.1 Mål och risker med behandling

Konventionell cytostatikabehandling är oftast förstahandsval vid behandling av återfall. Målet med behandlingen är allmänt att uppnå god remission med låg MRD, oftast i syfte att kunna genomföra allo-HSCT. När låg MRD inte uppnås kan behandlingen fortfarande ge en betydande reduktion av leukemibörda, vilket ger optimala förutsättningar för vidare immunologisk behandling i förekommande fall.

Cytostatikakurerna som används innebär betydande risk för toxicitet och komplikationer. G-CSF-stöd bör ges till samtliga patienter samt full antimikrobiell profylax (inklusive svampprofylax) enligt lokala riktlinjer. Behandlingen kan behöva anpassas (dosering och/eller antal kurddagar) utifrån patientens individuella förutsättningar. När målet inte är kuration, det vill säga vanligen att nå allo-HSCT, bör noggrant övervägande av nytta kontra toxicitet göras och intensiva behandlingar användas med försiktighet.

17.5.1.2 Gängse behandlingsregimer

FLAG-idarubicin +/- asparaginas (fludarabin, cytarabin, idarubicin, asparaginas) – HR block C.

Regimen motsvarar NOPHO ALL 2008 och ALLTogeheter1 HR block C och används ofta internationellt vid återfall [84]. Behandlingen är kraftigt immunsuppressiv. Bestrålade blodprodukter bör ges i efterförloppet. Behandlingen kan ges utan idarubicin (FLAG-asparaginas [75]) för att minska toxicitet eller om maximal total dos antracykliner uppnåtts. Asparaginas kan övervägas, särskilt om det inte ingick i tidigare behandling, och om inte svikt kan anses föreligga.

HDMTX-HiDAC-vinkristin +/- asparaginas (metotrexat, cytarabin, vinkristin, merkaptopurin, dexametason, asparaginas) – HR block B.



Regimen motsvarar NOPHO ALL 2008 och ALLTogether1 HR block B. Behandlingen kan vara effektiv vid högrisksjukdom som inte svarat fullgott på tidigare primärbehandling och ger möjlighet till god penetrans till extramedullära lokaler inkluderande CNS [20, 47]. Behandlingen kräver god njurfunktion och innebär risk för akut njurtoxicitet. Vid induktionsbehandling och hög leukemibörda med risk för tumörlyssyndrom är behandlingen synnerligen utmanande och bör skötas av hematolog med stor vana av denna typ av situation. Asparaginas kan övervägas, särskilt om det inte ingick i tidigare behandling, och om inte svikt kan anses föreligga.

MEA (mitoxantron, etoposid, cytarabin)

Denna regim kan övervägas då en tidigare svensk studie visat hög frekvens av kompletta remissioner [75]. Ackumulerad dos av antracykliner bör beaktas. Behandlingen ger lång cytopeni och hög risk för infektiösa komplikationer.

17.5.1.3 Övriga regimer

Fler cytostatikaregimer är tänkbara beroende på den individuella situationen och lokal erfarenhet.

Klofarabin är godkänt för behandling av behandlingsresistent sjukdom men har studerats och används framför allt i pediatrika populationer. Ingen erfarenhet finns av behandling av vuxna inom Svenska ALL-gruppen och i brist på evidens rekommenderas behandlingen normalt inte.

Amsakrin (i kombination med exempelvis cytarabin och etoposid) ingår inte i de vanliga behandlingsregimerna men är ett tänkbart alternativ, speciellt om övriga behandlingar inte kan användas.

Barnprotokoll. Vid sena återfall kan behandling enligt barnprotokoll (till exempel NOPHO ALL 2008 IR eller ALLTogether1 IR med eventuella anpassningar) väljas även om patienten behandlades enligt motsvarande protokoll i primärbehandlingen. Målet är att uppnå MRD-negativitet med så lite toxicitet som möjligt. Målet är allo-HSCT oavsett protokollets kriterier.

17.5.2 Riktad och subgruppsspecifik behandling

17.5.2.1 Philadelphianegativ B-ALL

Utredning av ABL-klassrearrangemang bör vara utförd och TKI tillagt i behandlingen om ABL-klass positiv ALL har diagnostiserats.

Antikroppsmedierad behandling med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin kan övervägas som brygga till allo-HSCT eller DLI vid återfall eller refraktär sjukdom.

Förutsättningen för rekommendation och godkännande av NT-rådet är att allo-HSCT är målet med behandlingen (bryggbehandling). Vid tidigare diskussion med Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel har DLI kunnat jämföras med HSCT då DLI utgör alternativ till retransplantation vid återfall efter allo-HSCT. Båda läkemedlen har effekt vid återfall eller refraktär sjukdom och flera faktorer kan påverka valet av behandling.

Blinatumomab

- Kräver uttryck av CD19 på lymfoblasterna.
- Har högst svarsfrekvens och lägre risk för cytokinfrisättningssyndrom vid låg sjukdomsburda [85]. Om möjligt eftersträvas blastreduktion till < 1–(5) % innan behandlingen ges [86].
- Har sannolikt låg penetrans till extramedullära lokaler inkluderande CNS, vid extramedullär sjukdom och behandlingsval blinatumomab finns en viss ökad risk för extramedullärt återfall även efter HSCT [80].
- Bör kombineras med intratekal behandling.
- Har EMA- och FASS-indikation för vuxna patienter:
 - CD19-positiv recidiverande eller refraktär B-ALL.
 - CD19-positiv B-ALL med MRD-positivitet större än eller lika med 0,1 % vid första eller andra kompletta remissionen.
 - (Vid Philadelphia-kromosompositiv B-ALL ska patienten ha genomgått behandling med minst 2 TKI:er och inte ha några andra behandlingsalternativ.)
- Har bedömts av NT-rådet gällande pediatrik indikation och extrapolering har skett till vuxna patienter i NT-rådets bedömning av vuxna patienter som brygga till HSCT.

Inotuzumab ozogamicin

- Kräver uttryck av CD22 på lymfoblasterna.
- Har svarsfrekvens som sannolikt är oberoende av blasttal i benmärg.



- Ger viss risk för sinusoidalt obstruktionssyndrom (SOS/VOD), framför allt vid efterföljande allo-HSCT [87] och kan därmed påverka valet av konditioneringsbehandling.
- Har EMA- och FASS-indikation för behandling av refraktär eller recidiverande Ph-positiv och Ph-negativ B-ALL. (Ph-positiv ALL ska ha sviktat på tidigare behandling med minst en TKI.)
- Om patienten tidigare genomgått allo-HSCT, och målet är en andra allo-HSCT eller DLI, bör inotuzumab ozogamicin användas med stor försiktighet. Se även NT-rådets rekommendationer [87].

17.5.2.2 T-ALL

Nelarabin

Vid T-ALL saknas för närvarande ”nya” läkemedel vid svikt på cytostatikabehandling. Sedan längre tid finns dock nelarabin som är ett cytostatikum som är registrerat för användande vid T-ALL och T-lymfoblastlymfom som inte svarat på eller recidiverat efter behandling med minst två cytostatikaregimer [48]. Nelarabin kan således övervägas vid återfall och refraktär sjukdom. Olika behandlingsscheman finns beroende på ålder och behandlingen kan kombineras med andra cytostatika (till exempel cyklofosamid och etoposid), men används ofta som singelbehandling. Behandlingen innebär betydande risk för allvarliga neurotoxiska biverkningar och bör skötas av eller i samråd med en erfaren hematolog. Intratekal behandling får inte ges i samband med behandlingen (+/- 1 vecka).

Nya behandlingsalternativ

Ett flertal läkemedel [88], registrerade för andra diagnoser, ingår i pågående kliniska prövningar vid T-ALL. Bland dessa kan venetoklax [89] i kombination med decitabin eller azacitidin, bortezomib och daratumumab nämnas. Även dasatinib kan ha effekt vid vissa undergrupper av T-ALL men studier har försvårats av avsaknad av tillgängliga markörer för respons. Större randomiserade studier saknas ännu. Observera att inget av ovan nämnda läkemedel har indikationen ALL och därmed inte kan rekommenderas i ett nationellt vårdprogram. Ovanstående får ses som en genomgång av internationella publikationer.

Diskussion på nationell konferens kan vara av värde för den enskilde patienten.

17.6 Ph-positiv ALL – val av behandling

17.6.1 Behandlingssvikt vid ålder upp till 75 år

Rekommendationer

Utebliven komplett remission efter 2 induktionsbehandlingar (alt. induktion + 2 ”konsolideringsblock” 60–75 år):

- Överväg upprepad *BCR::ABL1*-mutationsanalys + T315I PCR, förutsatt att inget längre uppehåll av TKI-behandling har skett. Överväg förnyat byte av TKI.

Kombinera med cytostatika eller immunterapi:

- Cytostatikabehandling* enligt respektive protokoll – tidig utvärdering eftersträvas. *Eller*
- Kombinationsbehandling med blinatumumab och ponatinib vid refraktär sjukdom (efter svikt på 2 TKI) om allo-HSCT är planerad.

Återfall efter tidigare komplett remission:

- Misstänkt återfall ($> 0,01$ %) bekräftas med benmärgsundersökning med flödescytometri och *BCR::ABL1*.
- Mutationsanalys (*BCR::ABL1*-mutationsanalys + T315I) bör utföras om tekniskt möjligt, för närvarande vid nivå *BCR::ABL* cirka $> 0,1$ %. Diskutera med laboratoriet vid låga *BCR::ABL*-nivåer.
- Vid molekyllärt återfall enbart rekommenderas byte av TKI.
- Vid sjukdomsborða (> 1 %) rekommenderas även tillägg av cytostatika, immunterapi eller steroider beroende på syfte med behandling. Undersök om extramedullär sjukdom föreligger, och ge CNS-riktad behandling.
- Tag ställning till eventuell allo-HSCT i CR 2, retransplantation, DLI eller CAR-T.

TKI-behandling:

- Val av TKI styrs av tidigare given behandling, biverkningsprofil och resultat av mutationsanalys.
- Rekommenderad dos dasatinib 140 mg. Ponatinib 45 mg startdos med snabb nedtrappning till 30 mg vid bra behandlingssvar. Ytterligare nedtrappning kan övervägas vid MRD-negativitet för att minska risken för kardiovaskulära komplikationer.
- Observera tillgängliga data om toxicitet vid kombination av cytostatika och andra eller tredje generationens TKI inför start av

kombinationsbehandling. För detaljerad beskrivning av olika TKI:er inklusive biverkningar, se det nationella vårdprogrammet för KML.

*Observera tillgängliga data om toxicitet vid kombination av cytostatika och TKI inför start av kombinationsbehandling; se [Kapitel 18 Understödjande vård](#).

17.6.1.1 Mutationsanalys och val av TKI

Vid molekylärt eller morfologiskt återfall av Ph-positiv ALL eller refraktär sjukdom bör *BCR::ABL1*-mutationsanalys och PCR för T315I-mutation utföras och tidigt byte av TKI övervägas, där svar på mutationsanalyserna inte behöver inväntas. Känsligheten för NGS-baserad *BCR::ABL*-mutationsanalys ligger på 0,1–0,5 % *BCR::ABL1*, varför små resistent kloner kan missas vid låga *BCR::ABL1*-nivåer. Prov kan sändas även vid lägre nivåer (> 0,1 %) men känsligheten kan variera mellan laboratorier varför diskussion med laboratoriet föreslås. Tillgång till ddPCR-metodik för att detektera T315i kommer snart finnas tillgänglig. Val av TKI styrs i första hand av tidigare given behandling, biverkningsprofilen och resultatet av mutationsanalysen. Vid påvisad T315I-mutation rekommenderas byte till tredje generationens TKI – ponatinib. Om någon specifik mutation inte påvisas får man byta till nästa generations TKI, det vill säga dasatinib respektive ponatinib. Vid samsjuklighet får man välja mellan de TKI-preparat som finns tillgängliga på marknaden med indikation ALL utifrån biverkningsprofil och mutationsanalys. Det föreligger även data att nilotinib kan ha effekt vid ALL, men indikation saknas.

För att uppnå snabb behandlingseffekt i denna situation bör, oavsett val av TKI, fulldos enligt FASS eftersträvas initialt. Vid optimalt behandlingssvar kan dosminskning övervägas, särskilt vid samsjuklighet eller biverkningar. Ponatinib i fulldos, det vill säga 45 mg dagligen, ger ökad risk för allvarliga kardiovaskulära komplikationer, särskilt hos patienter med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom [20]. Dessa biverkningar är sannolikt dosberoende varför dosreduktion till 30 mg rekommenderas så fort ett bra behandlingssvar har uppnåtts, under noggrann uppföljning av *BCR::ABL1*. Även en underhållsdos på 15 mg kan vara tillräcklig i vissa situationer, till exempel efter allo-HSCT eller efter uppnådd och persisterande MRD-negativitet, vilket är visat i CR 1, men inte i återfalls- och refraktärsituation [21]. För en detaljerad beskrivning av olika TKI-preparat inklusive biverkningsprofil, se det nationella vårdprogrammet för KML.

Vid CNS-engagemang kan man överväga att byta till dasatinib eftersom det finns viss evidens för att dasatinib penetrerar i CNS [22]. Det har inte kunnat visas för imatinib eller ponatinib.

17.6.1.2 Val av behandling att kombinera med TKI

Vid molekyllärt återfall (stigande nivåer av RT-PCR *BCR::ABL1*) kan det räcka med ett TKI-byte. Vid manifest återfall (leukemiska blaster > 1 %) bör man starkt överväga en kombination med steroider och cytostatika med TKI, och ge CNS-profylax. Valet av cytostatika måste individualiseras vid manifest återfall av Ph-positiv ALL. Samma kurer som ges vid återfall av Ph-negativ B-ALL kan övervägas (eventuellt med dosreduktion) i kombination med TKI. Alternativt kan TKI ges enbart med till exempel högdos steroider och vinkristin. Valet av behandling styrs bland annat av behandlingssyfte, återfallslokal och samsjuklighet. Observera att endast dasatinib har bevisad penetration till CNS. Tänk på att kombinationen TKI och asparaginas ger ökad risk för levertoxicitet. Var också observant på tillgängliga data om toxicitet vid kombination av cytostatika och framför allt 3:e generationens TKI vid valet av kombinationsbehandling.

Vid refraktär sjukdom eller återfall efter behandling med två olika TKI:er och om allo-HSCT planeras, rekommenderas behandling med blinatumumab i kombination med ponatinib förutsatt att CD 19 positiv-sjukdom föreligger. Även inotuzumab ozogamicin kan användas i denna situation, dock får den ökade risken för SOS beaktas. Diskussion inom den nationella diagnosgruppen rekommenderas. Allo-HSCT i andra kompletta remission kan övervägas (även retransplantation) för vissa patienter liksom DLI (se kapitel [Kapitel 15 Allogen stamcellstransplantation \(allo-HSCT\)](#)). För enstaka patienter kan man överväga behandling med CAR-T (se [avsnitt 17.4.1.4](#)).

17.6.2 Behandlingssvikt vid ålder över 75 år

Rekommendationer

- *BCR::ABL1*-mutationsanalys + T315I PCR.
- Överväg byte av TKI.
- Överväg tillägg av lågintensiv behandling, till exempel steroider och oncovin.
- Understödjande vård.
- Behandlingen bör om möjligt kompletteras med intratekal behandling.



KAPITEL 18

Understödjande vård

Rekommendationer

- Profylax mot PJP bör ges från start av ALLTogether och NOPHO 2008 tills dess att behandlingen avslutas.
- Profylax mot PJP bör ges från start av behandling av Ph-positiv ALL, behandlingstid avgörs individuellt.
- Vid blockbehandling (Ph-negativ ALL) bör azolprofylax ges med särskild observans på interaktioner med framför allt vinkristin.
- Vid NOPHO 2008 och ALLTogether, SR och IR eller IR High bör azoler generellt inte ges.
- Vid NOPHO 2008 och ALLTogether induktion och så länge asparaginas ingår i protokollet bör trombosprofylax ges när TPK > 30. Observera att uppehåll görs inför LP.

18.1 Blodprodukter

Användning av filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter innebär lägre risk för feberreaktioner, HLA-immunisering samt CMV-överföring och är i dag rutin vid svenska sjukhus.

Användning av bestrålade blodprodukter (för att inaktivera kvarvarande lymfocyter) rekommenderas en månad före planerad allo-HSCT samt minst ett år efter allo-HSCT. Vid kronisk GvHD med immunsuppression ges alltid bestrålade blodprodukter. Vid behandling med immunsuppressiva cytostatika såsom fludarabin bör bestrålade blodprodukter ges.

18.2 Herpes virusprofylax

Aciklovir ges under neutropen fas (neutrofila < $0,5 \times 10^9/l$). Dosering enligt lokal rutin, vanligen aciklovir 400 mg x 2–3 (eller valaciclovir 500 mg x 2). Profylax kan även övervägas medan patienten får högdos steroider eller enligt lokala rutiner vid intensiva protokoll.

18.3 Svampprofylax eller -behandling

Profylax mot, respektive behandling av, svamp vid ALL är svårt och några klara rekommendationer finns inte [23]. Risken för invasiv svampinfektion hos vuxna är relativt hög och för vissa patienter sannolikt minst lika hög som för AML-patienter [24]. Beskrivna riskfaktorer är sådana som ålder, diabetes, högrisksjukdom, återfall och förlängd neutropeni. Därför rekommenderas profylax till dessa patienter, vilket i praktiken blir vid blockbehandling (högriskarmarna i ALLTogether och NOPHO ALL 2008). Tyvärr har azoler många interaktioner där de med vinkristin och TKI är av avgörande betydelse [25]. Generellt bör samtidig administration av azoler med cytostatikabehandling undvikas på grund av risk för interaktioner. Notera också att posakonazol och isavukonazonium har lång halveringstid. Vid behov av samtidig behandling är ofta amfotericin B under tiden med vissa cytostatika det enda alternativet – diskutera varje fall med infektionsexpertis på universitetssjukhuset.

18.3.1 Vid Ph-negativ ALL

Givet gällande indikationer och tillgängliga preparat rekommenderas posakonazol som profylax till patienter efter blockbehandling under neutropen fas (med granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$). Observera att posakonazol kan sättas in först (2-) 3 dagar efter och ska sättas ut (2-) 3 dagar före vinkristin (risk för livshotande neurologisk toxicitet), vilket vid till exempel ett B-block innebär att man kan starta först (2-) 3 dagar efter sista dosen vinkristin och inte direkt efter avslutad kur [26]. Posakonazol bör generellt inte ersättas med något annat läkemedel intravenöst om patienten inte kan ta perorala läkemedel. Flukonazol 100 mg dagligen kan däremot ges som slemhinneprofylax [27].

18.3.2 Vid Ph-positiv ALL

ABCDV, mini-VABA och BCDE ger penier som vid blockbehandling men TKI:s interaktion med azoler försvårar profylaxmedicinering och inga internationella rekommendationer finns att stödja sig på.

Med anledning av detta rekommenderas till patienter utan särskilda riskfaktorer endast slemhinneprofylax med flukonazol 100 mg x 1 i penifas.

Imatinib kan sannolikt kombineras med posakonazol och isavukonazol, men dosjustering kan krävas liksom koncentrationsbestämningar av båda läkemedlen. Därtill har isavukonazol en halveringstid vilket innebär mycket lång washout-tid – att beakta inför cytostatika.



Vid dasatinib i kombination med posakonazol finns data på att exponeringen för dasatinib ökar cirka 4 gånger, varför kombinationen bedöms som riskfylld och svårstyrd.

Exponeringen för ponatinib ökar också vid samtidig azolanvändning och dosreduktioner är nödvändiga om kombinationen måste ges [28].

Vid TKI och behov av svampbehandling

Diskutera varje fall med regionansvarig hematologklinik och infektionsspecialist. Anpassning av behandling är troligtvis nödvändig.

18.4 Protonpumpshämmare

Med tanke på risken för interaktioner med annan ALL-behandling bör användning av protonpumpshämmare endast ske vid tydlig indikation och behandlingseffekten bör omprövas regelbundet. Protonpumpshämmare ska sättas ut inför behandling med högdos metotrexat.

TKI, särskilt andra och tredje generationens, är pH-beroende. Serumkoncentration av dasatinib minskar med upp till 50 % vid samtidig syrahämmande behandling som därför är kontraindicerad. Även upptag av nilotinib och i mindre utsträckning av ponatinib påverkas. Däremot påverkas inte upptag av imatinib i nämnvärd utsträckning.

18.5 T Pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP)-profylax

För samtliga patienter som behandlas enligt ALLTogether och NOPHO-protokoll inklusive med dosreduktion rekommenderas profylax från behandlingsstart till avslutande av cytostatikabehandling. För patienter med Ph-positiv ALL bör profylax ges under den mer intensiva, första delen av behandlingen och individuellt ställningstagande får göras när behandlingen kan avslutas.

Trimetoprim-sulfametoxazol ges enligt lokala rutiner (Bactrim forte eller Eusaprim forte 800 mg/160 mg; 1 x 1, 3 dagar per vecka eller 1 x 2, 2 dagar per vecka). Observera att uppehåll ska göras 24 timmar innan högdos metotrexat, och behandlingen återupptas först när metotrexat har eliminerats. Denna rekommendation är inte längre aktuell i ALLTogether, men då sulfametoxazol interagerar med metotrexat bibehålls denna rekommendation för vuxna patienter.

Vid allergi mot trimetoprim-sulfametoxazol rekommenderas Pentacarinat-inhalationer 1 gång per månad. Som andra alternativ kan atovakvon 750 mg x 2 ges (ska intas med mat), men observera risken för leverpåverkan och interaktion med bland annat etoposid.

18.6 Antibiotikaprofylax

Ciprofloxacin kan övervägas under neutropeniperioder enligt lokala rutiner.

18.7 Trombosprofilax och koagulopati vid asparaginas

Rekommendationer

Behandling med asparaginas ökar risken för trombosser.

- Profylax med lågmolekylärt heparin motsvarande enoxaparin 80–100E per kg och dag eller dalteparin 100E per kg och dag, så länge asparaginas ges och till och med 3 veckor efter sista dos.

Behandling med PEG-asparaginas (Oncaspar) samt icke-pegylet asparaginas innebär ökad risk för trombosser och koagulopati [99].

Behandling av ALL, särskilt med intensiva pediatrika protokoll (såsom NOPHO ALL 2008 och ALLTogether), ökar risken för venös tromboembolism. Hos patienter som behandlades enligt NOPHO ALL 2008 påvisades trombos hos 18 % i åldersgruppen 18–45 år [18].

Man har påvisat lägre incidens av trombosser vid profylaktisk användning av lågmolekylärt heparin i en studie [100] samt funnit att lågmolekylärt heparin inte ger ökade blödningskomplikationer [100]. Studier pågår för att utvärdera effekten av apixaban jämfört med standardbehandling med lågmolekylärt heparin [101].

Med tanke på detta rekommenderas profylax med lågmolekylärt heparin motsvarande enoxaparin 80–100E per kg och dag, eller dalteparin 100E per kg och dag [100], så länge asparaginas ges och till och med 3 veckor efter sista dos. Detta gäller under förutsättning att ingen koagulopati ses, inga komplicerande faktorer finns, inga andra blodförtunnande eller trombocythämmande läkemedel ges och att TPK > 30.

Om TPK < 30 behöver inte lågmolekylärt heparin eller transfusioner ges (till skillnad från vid till exempel färsk trombos). Längre trombosprofilax bör



överbågas hos patienter med ytterligare riskfaktorer, till exempel tidigare venös tromboembolism, trombofili eller immobilisering [102].

Vid manifest trombos, se specifika rekommendationer om substitution av fibrinogen och kontroll av anti-Xa-nivåer i NOPHO ALL 2008 och ALLTogether. Lågmolekylärt heparin rekommenderas sedan i minst 6 månader.

Observera att lågmolekylärt heparin bör tillfälligt utsättas 24 timmar innan ingrepp såsom lumbalpunktion.

I Sverige rekommenderas INTE, utan tromboembolisk händelse eller initial svår koagulopati, rutinmässig kontroll av koagulationsstatus eller tillförsel av fibrinogenkoncentrat, antitrombinkoncentrat eller plasmasubstitution.

18.8 Steroidkomplikationer

Rekommendation

Var särskilt uppmärksam på psykiska besvär, diabetesutveckling och osteonekros vid och efter högdos steroidbehandling.

Behandlingen av ALL är i perioder mycket intensiv när det gäller behandling med steroider. Förutom vanliga biverkningar såsom muskelatrofi, cushingoida drag och tunn hud, är det inte ovanligt att patienterna utvecklar diabetes som måste behandlas efter gällande riktlinjer.

Psykiska biverkningar såsom ångest, depression och rastlöshet är också vanligt, speciellt i induktionsfasen när flera veckors behandling med dexametason eller prednisolon ges. Det är viktigt att patienterna erbjuds kuratorkontakt i denna fas och kontakt med specialist i psykiatri kan behövas.

Långvarig behandling med steroider ger även ökad risk för osteonekros, speciellt i höftlederna men även i andra stora leder. Vid symtom ska patienten utredas med bilddiagnostik (MRT) och remitteras till ortopederna för bedömning. Det finns inga studier som påvisar effekt av profylaktisk behandling med bisfosfonat. Bisfosfonat har tveksam effekt vid behandling av manifest osteonekros. Man kan dock överväga bisfosfonat i smärtlindrande syfte. Det är viktigt att patienterna startar rehabilitering med fysioterapi så snart de känner att det är lämpligt för att bibehålla rörlighet. Vid stora leddestruktioner kan patienter bli aktuella för ortopediska åtgärder med ledprotes.

18.9 Vaccination

Barn upp till 18 år behöver genomgå ett nytt fullvaccinationsprogram efter full ALL-behandling [103].

Patienter med ALL som behandlats enligt NOPHO ALL 2008 eller ALLTogether bör vaccineras efter avslutad behandling. Vaccination mot polio, tetanus, pertussis, difteri (tetravac eller motsvarande), en dos, kan ges 3–6 månader efter avslutad behandling förutsatt att patienten tidigare är fullvaccinerad. Även vaccination mot pneumokocker rekommenderas under maintenance eller efter avslutad behandling.

Influensavaccin: Patienter bör överväga att vaccinera sig mot säsongsinfluensa, även om effekten av vaccination är osäker i perioder med stark immunsuppression. Det är därför lika viktigt att närstående som patienten lever med också vaccinerar sig.

18.10 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, kapitlet Prehabilitering](#), [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling](#) samt [Nationellt kliniskt kunskapsstöd](#).



KAPITEL 19

Palliativ vård och insatser

19.1 Palliativ vård och insatser för patienter med ALL

Här anges endast de insatser som är speciella för patienter med ALL. I övrigt hänvisar vi till det [nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#).

Patienter som inte anses tåla remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ vård. I den ingår bromsande behandling, såsom TKI, steroider, vinkristin eller perorala cytostatika för att lindra sjukdomssymtom, samt infektionsbehandling, blodprodukter och psykosocialt stöd med syfte att främja livskvaliteten. Palliativ vård i livets slutskede bör erbjudas när döden anses vara oundviklig inom en överskådlig framtid. Inför övergång till palliativ vård i livets slutskede bör patienten och de närstående erbjudas ett brytpunktssamtal.

Vården kan ges via en hematolog- eller medicinmottagning, via hemsjukvård eller som avancerad sjukvård i hemmet. Lokala rutiner får gälla.

19.2 Brytpunktssamtal

Ett brytpunktssamtal med patienten och de närstående är aktuellt om läkaren identifierar palliativa vårdbehov och bedömer att det huvudsakliga målet med vården har ändrats från att vara kurativt till att vara lindrande. Vid samtalet ska innehållet i vården diskuteras utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål. Brytpunktssamtal kan hållas vid ett eller flera tillfällen och det är viktigt att involvera kontaktsjuksköterskan eller en sjuksköterska. Samtalet är viktigt eftersom det ger patienten en möjlighet att besluta hur hen vill ha det under den sista tiden.

Brytpunktssamtalet ska dokumenteras i journalen av den behandlande läkaren.

19.3 Närståendepenning

Närstående personer kan få närståendepenning om de avstår från arbete för att vara ett stöd för patienten, vid svår sjukdom. Med svår sjukdom menas sådana sjukdomstillstånd som innebär ett påtagligt hot mot patientens liv.

Information om hur man ansöker om närståendepenning finns på [Försäkringskassans webbplats](#).

Vid behov kan närstående få hjälp och råd med sådan ansökan av kuratorn.



KAPITEL 20

Omvårdnad och rehabilitering

20.1 Inledning

Rekommendationer

- Alla patienter bör ha en utsedd kontaktsjuksköterska.
- Min vårdplan bör upprättas för varje patient.
- Man bör kartlägga social och kulturell situation, inklusive minderåriga barn som närstående.
- Man bör skatta rehabiliteringsbehovet och ge stöd och behandling efter behov.

En viktig del av vårdens uppdrag är att patienten ska bli delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd, behandlingarnas biverkningar och rätten till en ny medicinsk bedömning (patientlagen 2014:821).

Omvårdnad är en angelägenhet för hela vårdteamet och innebär generellt att patientens allmänmänskliga och personliga behov tillgodoses, och att individens egna resurser tillvaratas för att hen ska bevara eller återvinna optimal hälsa. Omvårdnad i cancervården innebär således alltid ett moment av rehabilitering, se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

Sjukvårdsteamets uppgift är att stödja patienten genom dennes sjukdom, finnas till hands, lyssna och ge adekvat information. Utöver teamet av läkare och sjuksköterskor är det nödvändigt att patienten vid behov har tillgång till hälsoprofessioner såsom fysioterapeut, kurator, dietist, arbetsterapeut och sexolog.

20.2 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

- Samtliga patienter med ALL bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska.

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patienten och vårdenheten, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationella uppdragsbeskrivningen på [sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på [sidan Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

20.3 Min vårdplan

Rekommendation

- Alla cancerpatienter ska få en skriftlig individuell vårdplan, Min vårdplan, för att kunna vara delaktiga i sin egen vård och behandling. I den individuella vårdplanen ska även rehabiliteringsåtgärder ingå

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patienten och vårdprofessionen. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. Om nationell Min vårdplan finns bör den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer om Min vårdplan på [sidan Min vårdplan på cancercentrum.se](#).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplanen i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se](#). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.



Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehållet i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

20.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

20.5 Allmän och specifik omvårdnad

20.5.1 Skötsel av central infart

Rekommendation

- Cytostatikabehandling vid ALL kräver en central infart (central venkateter, PICC-line eller subkutan venport). Subkutan venport (SVP) är att föredra på grund av långvarig behandling.

En central infart kan vara ingångsport för infektioner, och en vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd [104].

En utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av central venkateter, PICC-line eller SVP finns i lokala riktlinjer eller i [Vårdhandboken](#).

20.5.2 Munhälsa

Rekommendation

- När diagnosen ALL har ställts ska en remiss skickas till orofacial medicin/sjukhustandvård för utredning och uppföljning. Munhålan bör inspekteras regelbundet under aktiv behandling och vid behov.

Patienter med ALL drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med neutropeni. Munslemhinnelesioner kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för nutritionsproblem, bakteriemi och sepsis. Infektioner i munnen orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan.

En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner och reducera munhålekomplikationernas svårighetsgrad och varaktighet [105, 106]. Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste, även eltandborste går bra, och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan frekvent med vanligt vatten eller kolsyrat vatten [105]. Specialistklinik i orofacial medicin eller sjukhustandläkare kan konsulteras vid svår mukositis.

I efterförloppet kan patienten vara berättigad till [särskilt tandvårdsbidrag](#).

20.5.3 Nutrition

Rekommendation

- Dietist bör kopplas in tidigt för att identifiera riskpatienter för undernäring. Nutritionsstatus bör värderas vid behandlingens start och följas under hela sjukdomsförloppet.

Patienter med ALL är en riskgrupp när det gäller undernäring. Nutritionsstatus bör därför följas [107, 108] på alla dessa patienter, från diagnos och under hela sjukdomsförloppet. Speciellt vid induktionsbehandling bör man vara särskilt uppmärksam på ofrivillig viktnerdgång och förlust av muskelmassa beroende på höga steroiddoser. Det är viktigt att även uppmärksamma ofrivillig viktuppgång under steroidbehandling, framför allt för patienter som är överviktiga vid behandlingsstart.

En strukturerad nutritionsbedömning bör baseras på en sammanvägning av följande faktorer (se även [Vårdhandboken](#)):



- ofrivillig vikt förlust (oavsett tidsförlopp och omfattning)
- ättsvårigheter
- undervikt, det vill säga BMI < 20 om patienten är under 70 år, eller < 22 om patienten är över 70 år.

Om patienten har en av dessa faktorer måste orsaken till undernäring utredas och behandlas. Det finns flera instrument för nutritionsbedömning, till exempel Subjective Global Assessment (SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA) och Nutritional Risk Screening.

Att vara i ett gott nutritionsstatus är gynnsamt för den medicinska behandlingen och minskar problem med fatigue.

20.5.4 Kost vid neutropeni

Goda rutiner för all livsmedelshantering är viktigt. Livsmedel och tillagningsmetoder som ger risk för toxoplasma- eller listeriainfektion bör undvikas under ALL-behandling. Se [Livsmedelsverkets rekommendationer](#).

Det saknas evidens för att mer rigorösa kostrestriktioner skulle ha något värde ur infektionsrisk för patienter med akut leukemi och cytostatikainducerad neutropeni [109].

Det är viktigt med information till patienten om hur länge eventuella kostrestriktioner ska gälla.

20.5.5 Sexuell hälsa

Rekommendation

- Alla patienter bör informeras om att sexualiteten påverkas, och kontaktsjuksköterskan eller läkaren bör också aktivt efterfråga symtom från underlivet.

All cancer och cancerbehandling påverkar den sexuella hälsan, och det är sjukvårdens ansvar att ta upp ämnet sexuell hälsa med patienten. Om patienten har en partner bör denna, med patientens medgivande, erbjudas att delta i samtalet ([Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#)).

Cytostatikabehandling påverkar cellnybildningen och kan hos kvinnor ge sköra slemhinnor och torrhet. Behandlingen leder ofta till att kvinnor som inte har kommit i menopaus slutar att menstruera och kommer in i klimakteriet, vilket ofta innebär besvär i form av värmevallningar och svettningar. Kvinnor ska

erbjudas remiss till gynekolog för bedömning och diskussion av problem med sköra slemhinnor och eventuella postmenopausala besvär.

Yngre kvinnor får ofta övergående amenorré under pågående cytostatikabehandling. Trots att fertiliteten är nedsatt medan behandlingen pågår kan man inte garantera att patienten är infertil, och sexuellt aktiva kvinnor i fertil ålder måste använda adekvat preventivmedel under behandlingen. Valet av metod kan med fördel diskuteras med gynekolog, eftersom interaktioner och ökad trombosrisk bör beaktas noggrant. För patienter som behandlas enligt ALLTogether, se även studieprotokoll.

Cytostatikabehandling ökar risken för erektil dysfunktion hos män. Potenshöjande läkemedel kan dock ofta ha god effekt [110]. Män bör också informeras om att använda kondom, eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 72 timmar efter behandling. Om partnern är en kvinna i fertil ålder måste hon dessutom använda adekvat skydd med lågt Pearl Index.

Även biverkningar såsom illamående, trötthet och eventuellt håravfall kan påverka intimiteten, sexualiteten och kroppsuppfattningen. Patienten bör informeras om ovanstående biverkningar och få möjlighet att prata om sexuella problem före, under och efter behandlingen eftersom de ofta inte går över av sig själva [111]. Vid behov bör man remittera patienten till en gynekolog, androlog eller sexolog.

Låga blodvärden är inget hinder för samlag. Kondom bör användas i samband med cytostatikabehandling för att skydda partnern, och det är viktigt att tänka på även under peroral underhållsbehandling. Patienter bör avvakta innan de försöker bli gravida efter avslutad cytostatikabehandling. Det är lämpligt diskutera med hematolog inför planering av eventuell graviditet med tanke på möjlig kvardröjande effekt av cytostatika, värdering av fertilitet och återfallsrisk, se [Kapitel 22 Uppföljning](#).

20.6 Omvårdnad vid biverkningar

Rekommendationer

- Information om biverkningar bör ges muntligen och skriftligen före behandlingsstart.
- Biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling. Även närstående bör få denna information.



Kontaktsjuksköterska och läkare informerar patienten om kommande steg i behandlingen. Eftersom behandlingen mestadels sker i öppenvården behöver patienten kunskap om de biverkningar som förväntas, för att veta vad hen kan göra själv (egenvård) och när det är dags att kontakta sjukvården.

Information om biverkningar bör ges muntligen och skriftligen före behandlingsstarten. Även närstående bör få denna information. Den behandlande läkaren och kontaktsjuksköterskan eller behandlande sjuksköterskan bör regelbundet fråga efter biverkningar under pågående behandling samt skatta behovet av rehabilitering.

Biverkningar vid ALL kan delas in i allmänna och specifika. Bland allmänna biverkningar bör följande omnämnas:

- benmärgspåverkan
- fatigue
- gastrointestinala biverkningar
- håravfall
- illamående
- infektionskänslighet
- mukosit
- smakförändringar.

Patienten bör även informeras om följande specifika biverkningar:

- buksmärta
- neuropati
- steroidkomplikationer
- trombos och emboli.

20.6.1 Allmänna biverkningar

Nedan följer information om de allmänna biverkningarna. Läs mer i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

20.6.1.1 Benmärgspåverkan

Rekommendation

- Blodprover bör tas regelbundet för att upptäcka avvikande provsvar.

Cytostatika påverkar bildandet av blodkroppar i benmärgen. Detta kan leda till lågt blodvärde, låga vita blodkroppar och även låga trombocyter. Var uppmärksam på samt informera patienten om anemisymtom, infektionskänslighet och ökad blödningsbenägenhet. Se även [Kapitel 18 Understödjande vård](#).

20.6.1.2 Fatigue

Rekommendation

- Patienter med ALL behöver få information om att de kan uppleva fatigue och de bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och fortsätta med dagliga aktiviteter. Fysioterapeut och/eller arbetsterapeut bör kopplas in i ett tidigt skede för att ge råd om lämplig aktivitetsnivå.

Läs mer i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

20.6.1.3 Gastrointestinala biverkningar

Rekommendation

- Förstoppning är vanligt förekommande under behandling, och osmotiskt verkande laxantia bör sättas in i ett tidigt skede.

Förstoppning är en vanlig biverkan av understödjande läkemedel, såsom antiemetika (5-HT₃-antagonister) och opiater, men också av antitumoral behandling, till exempel vinkristin. Farmakologisk behandling bör sättas in för att förebygga besvären.

Diarré kan förekomma som en biverkan av flera läkemedel vid behandling mot ALL. Propulsionsdämpande läkemedel kan hjälpa. För ytterligare råd om tarmbesvär hänvisas till det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och [Vårdhandboken/tarmfunktion](#).

20.6.1.4 Håravfall

Håravfall drabbar de flesta patienter som cytostatikabehandlas. Håravfall beror på att cytostatika är utformad för att döda snabbväxande celler. Detta innebär att de även påverkar de friska snabbväxande cellerna såsom cellerna i hårsäckarna. Håravfallet är övergående, och kommer oftast cirka 3 veckor efter starten av cytostatikabehandling. När det nya håret växer ut, kan det ofta vara av annan karaktär, till exempel mörkare, mjukare eller lockigare, jämfört med innan cytostatikabehandlingen. Patienten ska erbjudas utprovning av peruk i samband med behandlingsstart.



20.6.1.5 Illamående

Rekommendation

- Illamående vid cytostatikabehandling bör bedömas kontinuerligt och förebyggas med antiemetika. Antiemetikabehandlingen bör individualiseras beroende på typ av cytostatika och patientens tidigare respons. Vid nutritionsproblem, kontakta dietist.

Att tänka på är att 5-HT₃-receptorblockerare ger ökad risk för förstoppning både ensamt och vid samtidig behandling med vinkristin, och patienten bör även ordinerars laxantia. Tänk också på risken för fördröjt illamående vid behandling med högdos metotrexat.

Lokala rutiner för antiemetikabehandling kan följas men vi rekommenderar att följa det nationella stöddokument som tagits fram: [Antiemetika – Vuxen](#). Här finns rekommendationer för antiemetikabehandling i olika steg beroende på behandlingens emetogena grad. I dokumentet finns även mall för riskbedömning och utvärdering av den givna antiemetikabehandlingen. Observera interaktionsproblematik vid användande av netupitant och palonosetron med etoposid och vinkristin.

20.6.1.6 Infektionskänslighet

Rekommendation

- Patienter med ALL behöver få information om risken för ökad infektionskänslighet, framför allt i samband med cytostatikabehandling. Informationen måste balanseras och individualiseras så att patienterna och de närstående inte isolerar sig i onödan.

Patienter med ALL som behandlas med höga doser cytostatika löper en stor risk för att drabbas av allvarliga infektioner, främst bakteriella, under fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Infektionen härrör då i de flesta fall från patientens egen bakterieflora. Virus- och svampinfektioner ses framför allt hos patienter med mycket långsam återhämtning av benmärgen och hos steroidbehandlade patienter. För att skydda patienten mot infektioner under och mellan cytostatikabehandlingarna krävs strikta vårdhygieniska rutiner. Patienten ska skyddas mot både sin egen och omgivningens bakterieflora.

Endogena infektioner förebyggs bäst genom att bevara huden och slemhinnor hela, och därigenom hindra mikroorganismer från att tränga igenom vävnaden och orsaka infektioner. Stor vikt bör läggas vid mun- och stjärtvård eftersom det i dessa områden normalt förekommer mycket bakterier.

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner, i synnerhet en mycket god handhygien ([Vårdhandboken](#)).

Vid inläggande vård ”skyddsisoleras” vanligen patienten under fasen med grav neutropeni. Det innebär att hen vårdas i ett enkelrum med förrum eller ventilerad sluss, och med särskilt noggranna hygienrutiner. Värde av sådan skyddsisolering har inte klart visats, men vårdformen gör det lättare att tillämpa basala hygienrutiner och minskar patientens exposition för mikrobiologiska agens i sjukhusmiljön – inte minst infekterade medpatienter.

Så få personer som möjligt bör delta i vården av den skyddsisolerade patienten. Besökare bör vara få och friska. Personal som sköter ALL-patienter bör vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19 för att undvika smittspridning. För mer information se [Kapitel 18 Understödjande vård](#).

20.6.1.7 Mukosit

Vid behandling av ALL är mukosit en biverkning som har stor påverkan på patientens livskvalitet. MASCC/ISOO har tagit fram riktlinjer för bedömning och hantering av mukosit relaterat till cancerbehandling [[106](#)].

20.6.1.8 Smakförändringar

Smakförändringar är mycket vanligt bland cancerpatienter. De är relaterade till behandlingen och håller oftast i sig från ett par dagar till flera veckor efter avslutad behandling. Förändringarna beror på flera faktorer, bland annat i vilken grad behandlingen påverkat eller skadat smaklöklarna och spottkörtlarna i munnen [[112](#), [113](#)].

20.6.2 Specifika biverkningar

20.6.2.1 Buksmärtor

Rekommendation

- Patienter som får asparaginas som del av sin behandling bör informeras om att diffus buksmärtor, smärta i övre delen av buken och smärta som strålar ut i ryggen kan vara tecken på pankreatit till följd av asparaginasbehandlingen. De bör då snarast kontakta den behandlande enheten.

Asparaginas ökar risken för bukspottkörtelinflammation (pankreatit) samt leverpåverkan [[114](#)]. Lokala riktlinjer och studieprotokoll ska följas för övervakning av prover. Radiologisk diagnostik ska frikostigt utföras vid



buksymtom. Högdos steroider ökar risken för gastrit och ulcus vilket också får beaktas.

20.6.2.2 Neuropati

Rekommendation

- Vid behandling med cytostatika bör patienten informeras om risken för neuropati. Fysisk aktivitet bör rekommenderas, med särskilt fokus på och anpassning till sensibilitetsbortfall och balanssvårigheter. Om patienten utvecklar smärtor bör läkemedelsbehandlingen omprövas.

Vissa cytostatika, i synnerhet vinkaalkaloider, kan påverka nerverna. De symtom som uppkommer beskrivs som

- parestesi (förändrad, obehaglig upplevelse, till exempel myrkrypningar, vichyvattenkänsla)
- dysestesi (lätt beröring kan utlösa stickande eller brännande smärta)
- allodyn (kyla utlöser smärta)
- domning (bortfall av känsel för beröring och vibration)
- försämrad proprioception (att inte kunna lokalisera en kroppsdel utan att titta på den)
- försämrad balans och nervsmärta (värk eller spontana smärtstötter i avgränsade delar av extremiteterna).

Vid uttalade besvär kan behandlingen behöva justeras. Hos yngre patienter är dessa skador ofta övergående, men med stigande ålder finns risk för bestående skador.

Läs mer i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och kunskapsunderlaget [Neurotoxiska sidoeffekter av cytostatika](#).

20.6.2.3 Steroidkomplikationer

Rekommendation

- Var särskilt uppmärksam på psykiska besvär, diabetesutveckling och osteonekros vid och efter högdos steroidbehandling.

Behandlingen av ALL är i perioder mycket intensiv när det gäller behandling med steroider. Förutom vanliga biverkningar såsom sömnstörningar, muskelatrofi, cushingoida drag och tunn hud, är det inte ovanligt att patienterna utvecklar diabetes som måste behandlas efter gällande riktlinjer.

Psykiska biverkningar såsom ångest, depression och rastlöshet är också vanligt, speciellt i induktionsfasen när flera veckors behandling med dexametason eller prednisolon ges. Det är viktigt att patienterna erbjuds kuratorkontakt i denna fas och kontakt med specialist i psykiatri kan behövas.

Långvarig behandling med steroider ger även ökad risk för osteonekros, speciellt i höften men även i andra stora leder. Det är viktigt att vara uppmärksam på smärta, som är ett vanligt symtom vid osteonekros, även en tid efter avslutad behandling, se [Kapitel 18 Understödjande vård](#).

20.6.2.4 Trombos och emboli

Rekommendation

- Patienten bör informeras om att omedelbart kontakta vården vid tecken på trombos och emboli, exempelvis smärta i en extremitet, ensidig arm- eller bensvullnad, plötslig dyspné eller neurologiska symtom.

Vid behandling av ALL, särskilt med höga doser steroider och asparaginas, finns en ökad risk för trombos och emboli. Patienten bör informeras om att kontakta vården omedelbart vid tecken på detta, till exempel smärta i en extremitet, ensidig arm- eller bensvullnad eller plötslig dyspné. De har även ökad risk för sinustrombos, vilket kan ge huvudvärk, krampfall och neurologiska bortfallssymtom. Förebyggande trombosprofylax bör ges under asparaginasinnehållande del av protokollet, se [Kapitel 18 Understödjande vård](#).

20.7 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

20.7.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Hälsoenkätning kan användas för strukturerad bedömning av cancerrehabiliteringsbehov och finns att hämta på [Regionalt cancercentrum/Bedömning av rehabiliteringsbehov](#).



Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut. Patienten bör därför ha tillgång till sin kontaktsjuksköterska även en tid efter avslutad behandling för att få vård, stöd och hjälp under en period när hen är sårbar och utsatt.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller en annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

20.7.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående. All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

20.7.3 Fysisk aktivitet

Rekommendation

- Patienter bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och att fortsätta med dagliga aktiviteter. Individuell hänsyn bör tas till TPK-värden.

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandling är viktig för att förbättra livskvaliteten, och det får positiva effekter i form av minskad fatigue, depression och minskat illamående [[115-117](#)]. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer såsom förlust av muskelmassa. Detta är särskilt viktigt att tänka på under högdos steroidbehandling.

En av fysioterapeutens och sjuksköterskans viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, där målen främst är att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka och behålla

rörligheten. Vid behov kan man också ta kontakt med en arbetsterapeut. Ett viktigt område för arbetsterapeuten handlar om personens aktivitetsförmåga och vardagens meningsfulla aktiviteter. Arbetsterapeuten arbetar med att stödja personen att kunna vara fysiskt aktiv i de dagliga aktiviteterna på ett skonsamt sätt.

20.7.4 Existentiella frågor

De existentiella frågorna berör alla och blir ofta särskilt aktuella då någon får problem med hälsan och behöver vård. Cancer väcker i samhället tankar om lidande och död, men också om skuld, ansvar, trygghet och tillit. Uppgiften som vårdpersonal är att öppet och lyhört lyssna till patientens berättelse och ge utrymme för reflektion, utan att förmedla färdiga svar och lösningar på patientens existentiella frågor ([Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#)).

20.7.5 Barn som närstående

Minderåriga barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har lagstadgad rätt enligt HSL 5 kap. 7 § till stöd och information från sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har mindre barn som närstående. Barns delaktighet och kunskap under sjukdomstiden är viktig, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationssamtal och besök på till exempel berörd vårdavdelning eller mottagning.

Patienten och eventuell ytterligare vårdnadshavare bör erbjudas kontakt med kurator för råd och stöd. Barn har rätt till information och bemötande som är anpassade efter deras ålder, och ofta är föräldrarna de som bäst kan tala med sitt barn om sjukdomen. [Nära Cancer \(naracancer.se\)](#) har informationsmaterial både för föräldrar och vårdpersonal samt direkt till barnet eller ungdomen, som även ges möjlighet att prata med andra i samma situation via forum. Länk till Nära Cancer och andra liknande webbplatser finns i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#).

Se även Socialstyrelsens ”[Barn som anhöriga](#)”.

20.8 Återgång till arbete och skola

Den aktiva behandlingen av ALL är mycket krävande, och det är vanligt att vara heltidssjukskriven åtminstone tills man kommer till underhållsbehandlingen, som i de flesta protokoll är efter drygt ett år. Komplikationer i behandlingen kan göra att sjukskrivningen måste förlängas ytterligare. Samtidigt är det viktigt att man börjar rehabilitering tidigt efter



induktionsfasen, och planerar för återgång till arbete när den mest krävande delen av behandlingen är klar. Långvarig behandling, som vid ALL, kan leda till problem senare i livet.

Läs mer om långvariga och sena komplikationer till cancerbehandling och vilka konsekvenser det kan ha för patientens livssituation i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#).

KAPITEL 21

Egenvård

Rekommendation

- Information om egenvård bör ges till patienten, både muntligt och skriftligt.

21.1 Levnadsvanor

Levnadsvanorna bör uppmärksammas hos varje patient och patienten bör få personcentrerad information om levnadsvanor (tobak, alkohol, drogmissbruk, fysisk aktivitet, matvanor), se [Understödjande vård](#).

21.2 Komplementär och alternativ medicin

I samrådet kring cancerbehandling bör vårdpersonalen fråga om patienten använder andra behandlingsmetoder än de som vårdteamet rekommenderar.

Vårdpersonalen får inte rekommendera behandlingsmetoder som saknar stöd i vetenskap och beprövad erfarenhet.

I de fall patienten väljer en annan behandling än den som vårdteamet rekommenderar, ska detta respekteras. Patienten bör erbjudas information om eventuella interaktioner. ([Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#))

21.3 Solvanor

Informera patienten om att vara försiktig med att vistas i starkt solljus i samband med cytostatikabehandling eftersom huden då är mer känslig för solljus. Patienten bör rekommenderas att använda solskydd med hög solskyddsfaktor och vistas i skuggan.

21.4 Akut kontakt med en hematologienhet

Informera patienten om att omedelbart höra av sig till närmaste sjukhus om hen får feber över 38,0 °C, hosta, andfåddhet, buksmärter, tecken på djup ventrombos, blödning, blåsor i huden (bältros), diarré eller kräkningar.



21.5 Kunskap och stöd

Informera patienten och de närstående om patientföreningen [Blodcancerförbundet](#) och [Cancerfonden](#). Här finns aktuell och saklig information om bland annat diagnos, sex och cancer, cytostatikabehandling, att vara närstående och vad som händer efter cancerbeskedet.

Genom patientföreningen kan man även få en stödperson. Blodcancerförbundets stödpersonsverksamhet riktar sig till patienter och närstående. För patienter mellan 16-30 år finns också möjlighet till information och stöd via [Ung cancer](#).

KAPITEL 22

Uppföljning

22.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften:

- tidigt upptäcka återfall
- fånga upp sena komplikationer inklusive följa patientens behov av rehabilitering.

Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen bör dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inklusive datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för till exempel sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

22.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument och en dokumenterad rehabiliteringsplan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:



- målet med rehabiliteringen
- planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs
- patientens eget ansvar för rehabiliteringen, inklusive egenvårdsråd
- vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- nästa avstämning.

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- A Förekomst av depression och oro
- B Existentiella frågor och oro för återfall
- C Nedsatt kondition och muskelsvaghet, behov av fysisk träning
- D Behov av behandling på grund av prematur menopaus och eventuella behov av specialistkontakt när det gäller fertilitet.

En förnyad bedömning bör också göras av patientens levnadsvanor (se [Kapitel 15 Understödjande vård](#)) och eventuellt behov av fortsatt stöd.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Har patienten en eller flera ohälsosamma levnadsvanor?
- Föreligger risk för undernäring eller nedsatt fysisk förmåga?
- Patientens motivation och förmåga att förändra.

I det fall patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska stöd erbjudas enligt lokala rutiner. Patienten ska få information om vart hen kan vända sig vid frågor.

22.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- A Infektioner
- B Blödningar
- C Nedstämdhet och oro.

För patienter som genomgått allo-HSCT hänvisas till råd från patientens transplantationsenhet.

22.4 Uppföljning för att tidigt upptäcka eventuella återfall

ALL består av flera olika undergrupper med differentierad behandling. Nedanstående rekommendationer är endast rådgivande. Information om uppföljning för patienter med Ph-positiv ALL finns i [Kapitel 14 Ph-positiv ALL](#). När det gäller patienter som genomgått allo-HSCT, se [Kapitel 15 Allogen stamcellstransplantation \(allo-HSCT\)](#) och den transplanterande klinikens rutiner. För patienter som behandlas enligt studieprotokoll finns information i dessa protokoll. För patienter med kvarvarande sjukdom får man ta fram en individuell uppföljning.

22.5 Förslag till uppföljningsintervall

	Intervall	Blodprover
1:a året	1 gång per månad	Blodstatus, B-celler (differentialräkning)
2:a året	Varannan månad	Blodstatus, B-celler (differentialräkning)
3:e året	Var 3:e månad	Blodstatus, B-celler (differentialräkning)

Fortsatt uppföljning sker enligt lokala rutiner. När patienten fått höga antracyklindoser bör man överväga kardiell uppföljning (med proBNP eller hjärteko) enligt lokala rutiner. Benmärgsprov rekommenderas endast vid misstanke om återfall.

22.6 Ansvar

Den hematologiska kliniken ansvarar för uppföljning under de första 5 åren och för initial sjukskrivning. Vidare uppföljning kan ske på en hematologklinik eller så kan patienten remitteras till primärvården.

22.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling, inklusive livslånga



behov, risker och egenrådsråd. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

I samtalet bör följande särskilt uppmärksammas:

- A Given antracyklindos och eventuell risk för kardiell påverkan
- B Viss riskökning för sekundär malignitet.

När det gäller patienter som genomgått allo-HSCT, se respektive transplantationsenhets riktlinjer för långtidsuppföljning.

22.8 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

Fem år efter avslutad behandling utan återfall kan man i regel avsluta de sjukdomsspecifika kontrollerna av en icke-transplanterad patient med Ph-negativ ALL. Primärvården kan meddelas för kännedom, eller så utremitteras patienten dit. Vid utremittering anges vilken uppföljning som i så fall rekommenderas för den enskilde patienten. Den behandlande hematologiska enheten har dock fortsatt ansvar för rapporteringen till ALL-registret. För Ph-positiv ALL bör patienterna följas på hematologavdelning så länge de står på TKI, bland annat på grund av risken för kardiella biverkningar och för att följa behandlingseffekten.

22.9 Bakgrund och evidensläge

Det saknas internationell konsensus om hur uppföljning efter behandling för ALL bör ske. Högre doser antracykliner är associerade med hjärtsvikt [118], och flera TKI kan ge kardiella biverkningar [119].

KAPITEL 23

Nivåstrukturering

För att bedriva kurativt syftande behandling av patienter med ALL behövs följande:

- Minst 2 specialister i hematologi.
- Tillgång till hematologisk specialistkompetens, dygnet runt, veckans alla dagar.
- Hög andel sjuksköterskor med fortbildning inom hematologi eller erfarenhet av hematologisk intensivvård.
- Tillgång till kurator och fysioterapeut.
- Tillgång till intensivvårdsavdelning på det egna sjukhuset.
- Möjlighet att säkra att patienter som genomgår hematologisk intensivvård inte vårdas som överbelägnings- eller satellitpatienter.
- Möjlighet att ge cytostatika samt transfusioner av erythrocyter och trombocyter under helger.
- Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar. Dessa patienter bör kunna vårdas på isoleringsrum.
- En organisation som säkrar tillgång till centralvenös infart inom ett dygn.
- Tillgång till laboratorium som kan koncentrationsbestämma metotrexat och tillhandahålla akutsvar dygnet runt, veckans alla dagar.
- Etablerad samverkan med infektionsspecialist, lungspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår hematologisk intensivvård.
- Tillgång till hög mikrobiologisk kompetens när det gäller diagnostik av bakterier, virus och svampar.
- Möjlighet att genomföra diagnostisk bronkoskopi med bronchioalveolärt lavage (BAL) inom 24 timmar (vardagar).
- Rutiner för regelbundna diagnostiska konferenser med hematopatolog och klinisk genetiker.
- Upparbetade rutiner för att kunna frysa spermier från nydiagnostiserade manliga patienter.
- Fungerande rutiner för inledande utredning inför eventuell stamcellstransplantation.



- Resurser och rutiner för att rapportera till kvalitetsregister och följa upp den egna vårdkvaliteten.
- Möjlighet att inkludera patienter i kliniska studier.

KAPITEL 24

Kvalitetsregister

24.1 Nationellt kvalitetsregister akut lymfatisk leukemi

Samtliga fall av nyupptäckt ALL och lymfoblastlymfom ska anmälas till ALL-registret som är ett nationellt kvalitetsregister och del av Blodcancerregistret.

Rapporteringen görs elektroniskt till RCC:s INCA-databas

(<http://www.cancercentrum.se/INCA>) så snart diagnosen är fastställd.

Kvalitetsregisteranmälan ersätter den lagstadgade anmälan till Cancerregistret.

Rapporteringen består av anmälan med basdata från diagnostillfället, en behandlingsblankett för primärbehandling, en uppföljningsblankett årligen i fem år och därefter var tredje år, och i förekommande fall en transplantationsblankett. Patienter som behandlas enligt studieprotokollet ALLTogether rapporteras enbart med en anmälnings- och en behandlingsblankett. INCA:s uppföljningsblankett ersätts av studiens rapporteringsformulär.

Registreringen till Blodcancerregistret förutsätter att patienten gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och haft möjlighet att ta del av skriftlig patientinformation (se [bilaga 12 Patientinformation om registrering av personuppgifter i Blodcancerregistret](#) och [RCC:s webbplats](#)). Skriftligt samtycke krävs inte. Om patienten avlider innan samtycke hunnit inhämtas bör man kunna förutsätta samtycket och rapportera patienten till Blodcancerregistret.

I ”Koll på läget” går det nu att följa aktuell status av inrapportering och uppfyllelse av målindikatorer för den egna kliniken i jämförelse med hela riket. Därutöver finns onlinerapporter tillgängliga via INCA. Där kan inrapportörer via upplagda rapportmallar få ut data i realtid för sin klinik, regionen och hela riket. Man kan själv begränsa sin sökning med bland annat tidsperiod och åldersgrupp. Eftersom få patienter per år diagnostiseras med ALL kan vissa data endast fås för hela riket, för att minska risken för att enskilda patienter ska gå att identifiera.



ALL-registret publicerar regelbundet rapporter med data från registret, tillgängligt via

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-lymfatiskt-leukemi-all/kvalitetsregister/>.

24.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag, och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till Cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs att samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till Cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara maligna tumörsjukdomar, utan även vissa tillstånd som är benigna eller premaligna eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information, se <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/>.

De diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas samtliga i kvalitetsregistret, och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

KAPITEL 25

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i ALL-registret (inom 12 månader från diagnos)	> 95 %
Anmälningssblanketter inrapporterade i ALL-registret inom 3 månader från diagnos	> 70 %
Genetisk analys utförd vid diagnos för patienter med kurativ behandlingsintention	100 %
Överlevnad 30 dagar efter diagnos för patienter med kurativ behandlingsintention	> 95 %
Ledtid från välgrundad misstanke till start av första behandling	Se vårdförlopp akut leukemi
Inkluderad i strukturerad behandlingsstudie (patienter med Ph-negativ ALL, 18–45 år)	> 95 %
CNS-utredning utförd för patienter med behandling syftande till remission vid diagnostillfället	> 90 %



KAPITEL 26

Referenser

1. Lennmyr E, Karlsson K, Ahlberg L, Garelius H, Hulegardh E, Izarra AS, et al. Survival in adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL): A report from the Swedish ALL Registry. *European journal of haematology*. 2019;103(2):88-98.
2. Yokota T, Kanakura Y. Genetic abnormalities associated with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer science*. 2016;107(6):721-5.
3. Churchman ML, Qian M, Te Kronnie G, Zhang R, Yang W, Zhang H, et al. Germline Genetic IKZF1 Variation and Predisposition to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2018;33(5):937-48 e8.
4. Kratz CP, Stanulla M, Cavé H. Genetic predisposition to acute lymphoblastic leukemia: Overview on behalf of the I-BFM ALL Host Genetic Variation Working Group. *European Journal of Medical Genetics*. 2016;59(3):111-5.
5. Qian M, Cao X, Devidas M, Yang W, Cheng C, Dai Y, et al. TP53 Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol*. 2018;36(6):591-9.
6. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3381-4.
7. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer*. 2011;117(10 Suppl):2301-10.
8. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, Kjeldsen L, Andersen MK, Andersen CY. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertility and sterility*. 2010;94(6):2186-90.
9. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
12. Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction

- for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004;18(5):934-8.
13. Gokbuget N, Dombret H, Giebel S, Bruggemann M, Doubek M, Foa R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2019;24(1):337-48.
 14. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *American journal of hematology*. 2019;94(2):257-65.
 15. Larsson RA, Ching-Hon P. Tumor lysis syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, definition, etiology and risk factors: UpToDate; [updated 24 maj, 2022 Cited 2023-03-08]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-pathogenesis-clinical-manifestations-definition-etiology-and-risk-factors>.
 16. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):725-34.
 17. Boissel N, Sender LS. Best Practices in Adolescent and Young Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Focus on Asparaginase. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2015;4(3):118-28.
 18. Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, Grell K, Nielsen OJ, Frandsen TL, et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood*. 2018;131(22):2475-84.
 19. Mogensen SS, Harila-Saari A, Makitie O, Myrberg IH, Niinimäki R, Vestli A, et al. Comparing osteonecrosis clinical phenotype, timing, and risk factors in children and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(10):e27300.
 20. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(3):606-15.
 21. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008-comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *European journal of haematology*. 2016;96(2):160-9.
 22. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2016;375(11):1044-53.
 23. Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ, Aguiar M, Bailey KE, Beaton B, et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e262-e75.

24. Bergfelt E, Kozlowski P, Ahlberg L, Hulegardh E, Hagglund H, Karlsson K, et al. Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. *Medical oncology* (Northwood, London, England). 2015;32(4):135.
25. Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, Elia L, Matarazzo M, Piciocchi A, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica*. 2021;106(7):1828-38.
26. Li H, Zhang W, Kuang P, Ye Y, Yang J, Dai Y, et al. Combination of IKZF1 deletion and early molecular response show significant roles on prognostic stratification in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(8):1890-8.
27. Hohtari H, Pallisgaard N, Kankainen M, Ellonen P, Brück O, Siitonen T, et al. Copy number alterations define outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2022;107(8):1971-6.
28. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *The New England journal of medicine*. 2020;383(17):1613-23.
29. Moorman AV, Barretta E, Butler ER, Ward EJ, Twentyman K, Kirkwood AA, et al. Prognostic impact of chromosomal abnormalities and copy number alterations in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL14 study. *Leukemia*. 2022;36(3):625-36.
30. Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, Robustelli V, Soverini S, Terragna C, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood advances*. 2022;6(6):1742-53.
31. Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, Wood BL, Park JH, Wieduwilt MJ, et al. Dasatinib/Prednisone Induction Followed by Blinatumomab/Dasatinib in Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood advances*. 2022.
32. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(24):3711-9.
33. Lim SN, Joo YD, Lee KH, Kim DY, Lee JH, Lee JH, et al. Long-term follow-up of imatinib plus combination chemotherapy in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *American journal of hematology*. 2015;90(11):1013-20.
34. Paul S, Kantarjian H, Sasaki K, Marx K, Jain N, Savoy JM, et al. Intrathecal prophylaxis with 12 versus 8 administrations reduces the incidence of central nervous system relapse in patients with newly

- diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *American journal of hematology*. 2023;98(1):E11-e4.
35. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, et al. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *European journal of haematology*. 2017;99(2):141-9.
 36. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, 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(9):3676-8.
 37. Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, Abruzzese E, Apperley J, Cortes J, et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *American journal of hematology*. 2022;97(11):1419-26.
 38. Ribera JM, Chiaretti S. Modern Management Options for Ph+ ALL. *Cancers*. 2022;14(19).
 39. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;113:304-17.
 40. Kroeze E, Loeffen JLC, Poort VM, Meijerink JPP. T-cell lymphoblastic lymphoma and leukemia: different diseases from a common premalignant progenitor? *Blood advances*. 2020;4(14):3466-73.
 41. Ellin F, Jerkeman M, Hagberg H, Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults - a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2014;53(7):927-34.
 42. Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, Salles G, et al. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):572-80.
 43. Gökbuğet N, Wolf A, Stelljes M, Hüttmann A, Buss EC, Viardot A, et al. Favorable Outcome in a Large Cohort of Prospectively Treated Adult Patients with T-Lymphoblastic Lymphoma (T-LBL) Despite Slowly Evolving Complete Remission Assessed By Conventional Radiography. *Blood*. 2014;124(21):370-.
 44. Elhussein A, Fawzy M, Abdel Rahman H, Omar W, Hussein EM. Productivity of 18F-FDG-PET/CT Diagnostic Tool in the Management of Pediatric Lymphoblastic Lymphoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2019;22(1):23-8.
 45. Fox TA, Carpenter B, Taj M, Perisoglou M, Nicholson E, Castleton A, et al. Utility of 18F-FDG-PET/CT in lymphoblastic lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(4):1010-2.
 46. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *European journal of haematology*. 2016;96(5):447-60.
 47. Quist-Paulsen P, Toft N, Heyman M, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallböök H, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1-45

- years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia*. 2019.
48. Candoni A, Lazzarotto D, Ferrara F, Curti A, Lussana F, Papayannidis C, et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *American journal of hematology*. 2020;95(12):1466-72.
 49. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):e170580.
 50. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, 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(6):798-809.
 51. Giebel S, Labopin M, Potter M, Poire X, Sengeloev H, Socie G, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;96:73-81.
 52. Pavlu J, Labopin M, Niittyvuopio R, Socie G, Yakoub-Agha I, Wu D, et al. Measurable residual disease at myeloablative allogeneic transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective registry study on 2780 patients from the acute leukemia working party of the EBMT. *Journal of hematology & oncology*. 2019;12(1):108.
 53. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):295-307.
 54. Bruserud O, Reikvam H, Kittang AO, Ahmed AB, Tvedt TH, Sjo M, et al. High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;70(6):765-82.
 55. Jamieson CH, Amylon MD, Wong RM, Blume KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Experimental hematology*. 2003;31(10):981-6.
 56. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, Perez WS, Weisdorf DJ, Keating A, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(4):438-53.

57. Czyz A, Labopin M, Giebel S, Socie G, Apperley J, Volin L, et al. Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *American journal of hematology*. 2018;93(6):778-85.
58. Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, Wang H, de Lima M, Aljurf MD, et al. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia*. 2014;28(3):658-65.
59. Hwang YY, Mohty M, Chim CS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia-negative adult ALL: myeloablative, non-myeloablative, and beyond. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;20(2):61-71.
60. Speziali C, Paulson K, Seftel M. Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Current hematologic malignancy reports*. 2016;11(3):175-84.
61. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socie G, Esteve J, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010;116(22):4439-43.
62. Marks DI, Wang T, Perez WS, Antin JH, Copelan E, Gale RP, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*. 2010;116(3):366-74.
63. Shem-Tov N, Peczynski C, Labopin M, Itala-Remes M, Blaise D, Labussiere-Wallet H, et al. Haploidentical vs. unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: on behalf of the ALWP of the EBMT. *Leukemia*. 2020;34(1):283-92.
64. Ghobadi A, Slade M, Kantarjian H, Alvarenga J, Aldoss I, Mohammed KA, et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. *Blood*. 2022;140(20):2101-12.
65. Zuna J, Hovorkova L, Krotka J, Koehrmann A, Bardini M, Winkowska L, et al. Minimal residual disease in BCR::ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: different significance in typical ALL and in CML-like disease. *Leukemia*. 2022;36(12):2793-801.
66. Zhao XS, Liu YR, Zhu HH, Xu LP, Liu DH, Liu KY, et al. Monitoring MRD with flow cytometry: an effective method to predict relapse for ALL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2012;91(2):183-92.
67. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult

- patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007;92(5):612-8.
68. Uzunel M, Jaksch M, Mattsson J, Ringden O. Minimal residual disease detection after allogeneic stem cell transplantation is correlated to relapse in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;122(5):788-94.
 69. Saini N, Marin D, Ledesma C, Delgado R, Rondon G, Popat UR, et al. Impact of TKIs post-allogeneic hematopoietic cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2020;136(15):1786-9.
 70. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhauser M, Stadler M, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(6):1254-62.
 71. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, Socie G, Rambaldi A, Volin L, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(3):392-9.
 72. Warraich Z, Tenneti P, Thai T, Hubben A, Amin H, McBride A, et al. Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(3):e55-e64.
 73. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood*. 2022;139(12):1785-93.
 74. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
 75. Kozlowski P, Astrom M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegardh E, Hagglund H, et al. High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007. *Haematologica*. 2012;97(9):1414-21.
 76. Gokbuget N, Zugmaier G, Dombret H, Stein A, Bonifacio M, Graux C, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2020;61(11):2665-73.
 77. Merli P, Ifversen M, Truong TH, Marquart HV, Buechner J, Wolf M, et al. Minimal Residual Disease Prior to and After Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukaemia: What Level of Negativity Is Relevant? *Front Pediatr*. 2021;9:777108.
 78. Sanchez-Garcia J, Serrano J, Serrano-Lopez J, Gomez-Garcia P, Martinez F, Garcia-Castellano JM, et al. Quantification of minimal

- residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(3):396-402.
79. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica*. 2022;107(12):2783-93.
 80. Aldoss I, Otoukesh S, Zhang J, Mokhtari S, Ngo D, Mojtahedzadeh M, et al. Extramedullary disease relapse and progression after blinatumomab therapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2022;128(3):529-35.
 81. Gao RW, Dusenbery KE, Cao Q, Smith AR, Yuan J. Augmenting Total Body Irradiation with a Cranial Boost before Stem Cell Transplantation Protects Against Post-Transplant Central Nervous System Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(3):501-6.
 82. DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(11):2113-23.
 83. Jabbour E, Short NJ, Jorgensen JL, Yilmaz M, Ravandi F, Wang SA, et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2016.
 84. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-41.
 85. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-31.
 86. Cabannes-Hamy A, Brissot E, Leguay T, Huguet F, Chevallier P, Hunault M, et al. High tumor burden before blinatumomab has a negative impact on the outcome of adult patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. A real-world study by the GRAALL. *Haematologica*. 2022;107(9):2072-80.
 87. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gokbuget N, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*. 2019;125(14):2474-87.
 88. Pocock R, Farah N, Richardson SE, Mansour MR. Current and emerging therapeutic approaches for T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2021;194(1):28-43.

89. Farhadfar N, Li Y, May WS, Adams CB. Venetoclax and decitabine for treatment of relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of literature. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2021;14(3):246-51.
90. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
91. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo CD, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e618-e27.
92. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008;112(4):1005-12.
93. Stafylidis C, Diamantopoulos P, Athanasoula E, Solomou E, Anastasopoulou A. Acute Lymphoblastic Leukemia and Invasive Mold Infections: A Challenging Field. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2022;8(11).
94. Oh SM, Byun JM, Chang E, Kang CK, Shin DY, Koh Y, et al. Incidence of invasive fungal infection in acute lymphoblastic and acute myelogenous leukemia in the era of antimold prophylaxis. *Scientific reports*. 2021;11(1):22160.
95. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*. 2012;55(4):290-7.
96. Lehrnbecher T, Groll AH, Cesaro S, Alten J, Attarbaschi A, Barbaric D, et al. Invasive fungal diseases impact on outcome of childhood ALL - an analysis of the international trial AIEOP-BFM ALL 2009. *Leukemia*. 2023;37(1):72-8.
97. Maertens JA, Girmenia C, Bruggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(12):3221-30.
98. Marx KR, Rausch CR, Lovell AR, Short NJ, Paul S, Jain N, et al. Incidence of adverse effects in patients receiving ponatinib with concomitant azole antifungals. *Leukemia & lymphoma*. 2023;64(1):79-86.
99. Klaassen ILM, Zuurbier CCM, Hutten BA, van den Bos C, Schouten AYN, Stokhuijzen E, et al. Venous Thrombosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on DCOG ALL-9 and ALL-10 Protocols: The Effect of Fresh Frozen Plasma. *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis*. 2019;3(2):e109-e16.
100. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Kolb R, et al. THROMBOTECT - a randomized study comparing low

- molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica*. 2019;104(4):756-65.
101. O'Brien SH, Li D, Mitchell LG, Hess T, Zee P, Yee DL, et al. PREVAPIX-ALL: Apixaban Compared to Standard of Care for Prevention of Venous Thrombosis in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)-Rationale and Design. *Thrombosis and haemostasis*. 2019;119(5):844-53.
 102. Zwicker JI, Wang TF, DeAngelo DJ, Lauw MN, Connors JM, Falanga A, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(2):278-84.
 103. Ek T, Nilsson A. Vaccinationer efter lågintensiv cytostatikabehandling [20200122]. Available from: <http://www.blf.net/onko/page16/files/VaccinationsPM%2020140509.pdf>.
 104. Pénichoux J, Rio J, Kammoun L, Vermeulin T, Pepin LF, Camus V, et al. Retrospective analysis of the safety of peripherally inserted catheters versus implanted port catheters during first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of haematology*. 2022;109(1):41-9.
 105. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(1):223-36.
 106. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-31.
 107. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(5):2898-913.
 108. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(7):4745-61.
 109. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(9):Cd006247.
 110. Sanchez Varela V, Zhou ES, Bober SL. Management of sexual problems in cancer patients and survivors. *Current problems in cancer*. 2013;37(6):319-52.

111. Olsson C, Sandin-Bojö AK, Bjuresäter K, Larsson M. Patients treated for hematologic malignancies: affected sexuality and health-related quality of life. *Cancer nursing*. 2015;38(2):99-110.
112. Epstein JB, de Andrade ESSM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019;27(12):4587-95.
113. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(4):1917-31.
114. Douer D, Gökbuget N, Stock W, Boissel N. Optimizing use of L-asparaginase-based treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood reviews*. 2022;53:100908.
115. Alibhai SM, O'Neill S, Fisher-Schlombs K, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, et al. A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. *Leukemia research*. 2012;36(10):1255-61.
116. Chang PH, Lai YH, Shun SC, Lin LY, Chen ML, Yang Y, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *Journal of pain and symptom management*. 2008;35(5):524-34.
117. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;1(1):Cd009075.
118. Higgins AY, O'Halloran TD, Chang JD. Chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Heart failure reviews*. 2015;20(6):721-30.
119. Galvano A, Guarini A, Iacono F, Castiglia M, Rizzo S, Tarantini L, et al. An update on the conquests and perspectives of cardio-oncology in the field of tumor angiogenesis-targeting TKI-based therapy. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019;18(6):485-96.

KAPITEL 27

Förslag på fördjupning

Protokollet ALLTogether innehåller inte bara behandlingsprotokollen utan också utmärkt information om ingående läkemedel. Protokollens bilagor är uppdelade i obligatoriska bilagor, som utgör del av protokollet, och rådgivande bilagor, som kan ersättas med nationella eller lokala dokument. Bilagorna avhandlar speciella behandlingssituationer och biverkningar. Samtliga dessa dokument rekommenderas varmt och de kan även ge allmän information vid behandling av patienter med ALL. De finns tillgängliga på universitetsklinikerna och hos de kollegor som deltar i behandlingen av patienter enligt protokollet.

För allo-HSCT rekommenderas EWALL:s och EBMT:s gemensamma publikation [[50](#)].



KAPITEL 28

Vårdprogramgruppen

28.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av ordförande, en representant per regionalt cancercentrum, patologrepresentant och omvårdnadsrepresentant som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde.

28.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Helene Hallböök (ordförande), docent, överläkare, sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Rose-Marie Amini, professor, överläkare, enheten för patologi, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Piotr Koslowski, med.dr, överläkare, hematologisektionen, Örebro universitetssjukhus, RCC Mellansverige

Antonio Izarra, överläkare, hematologisektionen, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Jóel Jóelsson, specialistläkare, medicinsk enhet hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm Gotland

Sofia Dovborg, sjuksköterska, medicinsk enhet hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm Gotland

Thomas Erger, överläkare, hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

Hege Gravdahl Garelius, med.dr, överläkare, hematologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Inger Andersson, med.dr, sjuksköterska, hematologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Petra Lindroos Kölqvist, sjuksköterska, hematologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Beata Tomaszewska-Toporska, överläkare, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Emma Lennmyr, specialistläkare, med.dr, sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Stella Wei, specialistläkare, med.dr, hematologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Anna Lübking, överläkare, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Alicja Markuszewska-Kuczyńska, överläkare, medicinsk enhet CAST, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, RCC Stockholm Gotland

Maria Ljungqvist, överläkare, medicinsk enhet hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm Gotland

28.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till versioner av den nationella riktlinje som föregick vårdprogrammet och tidigare versioner av vårdprogrammet: Maria Åström, Erik Hulegårdh, Per Bernell, Karin Karlsson, Lucia Ahlberg och Andreea Moicean.

28.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer går att få från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

28.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Helene Hallböök till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer



för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Akademiskt primärvårdscentrum, Region-Stockholm
- Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel (NAC)
- Nationella arbetsgruppen för cancerprevention
- Nationella primärvårdsrådet
- NPO Tandvård
- Primärvårdskvalitet
- Regionalt programområde Stockholm-Gotland
- Regionalt programområde rehabilitering habilitering och försäkringsmedicin, Region Stockholm-Region Gotland
- Region Jönköpings län
- Region Kalmar län
- Region Östergötland
- Svensk förening för hematologi
- Svensk förening för nuklearmedicin
- Svensk Sjuksköterskeförening
- Sjuksköterskor i cancervård
- Svenska BMT-gruppen
- Sveriges arbetsterapeuter
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)
- Patient- och närstående rådet RCC Väst
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska Sjukhuset
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.



BILAGA 1

Förbehandling

För beslut om huruvida förbehandling ska ges eller inte, se [Kapitel 10 Val av primär behandling samt förbehandling](#). Förbehandling inkluderande cyklofosfamid är inte tillåtet om man planerar behandling enligt ALLTogether eller NOPHO ALL 2008 (patienter 46–65 år), och ges endast i undantagsfall.

Observera vikten av god vätsketillförsel samt allopurinol eller rasburikas även under förbehandlingen på grund av risk för tumörlyssyndrom!

Förbehandling alternativ 1	Dag
Tablett prednisolon 60 mg/m ² (fördelat på 3 doser)	1–5

Förbehandling alternativ 2	Dag
Infusion cyklofosfamid 200 mg/m ² intravenöst (1 timme)	1–5
Tablett prednisolon 60 mg/m ² (fördelat på 3 doser)	1–5

BILAGA 2

Ph-negativ ALL

Dosreduktion av NOPHO ALL 2008

Behandlingen följer studieprotokollet NOPHO ALL 2008 med **dosreduktioner** för äldre. Behandlingen finns beskriven i Nationella Regimbiblioteket. I originalprotokollet finns ytterligare information om behandlingsprotokoll med riskklassificering, utredning och toxicitetshantering.

För behandlingsöversikt, se protokollet NOPHO ALL 2008 sida 54 samt [avsnitt 11.2](#) i detta dokument.

Obs! **Rituximab** ingår i behandlingen av B-ALL och **CD20-positivitet > 20 % vilket inte varit fallet i grundprotokollet.**

Behandling och utvärdering av CNS-leukemi (CNS 2 och 3)

Intratekal trippelbehandling

- metotrexat 12 mg
- cytarabin 30 mg (ges inte samtidigt som högdos cytarabin)
- prednisolon 16 mg

Behandling vid CNS 3

Intratekal trippelbehandling (kombinationsbehandling med metotrexat, cytosar och kortison) ges med 3–4 dagars mellanrum tills att 3 injektioner (1 metotrexat + 3 tripplar) givits. Vid den tredje intratekala trippeln görs utvärdering.

Vid avsaknad av leukemiska blaster vid detta tillfälle ges ytterligare 2 intratekala tripplar med en veckas mellanrum. Därefter fortsätter patienten behandling enligt protokoll, och intratekal trippel ges vid varje intratekal behandling



genom hela protokollet. CNS3-patienter är uteslutna från SR-behandlingsgruppen.

Behandling vid CNS 2

Intratekal trippelbehandling (kombinationsbehandling med metotrexat, cytosar och kortison) ges med 3–4 dagars mellanrum tills att 3 injektioner (1 metotrexat + 3 tripplar) givits. Vid den tredje intratekala trippeln görs utvärdering.

Vid avsaknad av leukemiska blaster vid detta tillfälle sker fortsatt behandling med intratekalt metotrexat och patienten följer sin riskgrupp enligt övrig riskklassificering.

Responsutvärdering vid radiologiskt diagnostiserad CNS-sjukdom.

Utvärderande MRT bör göras cirka dag 85 (IR) eller efter första B-block (HR).

Vid behandlingssvikt – kvarstående sjukdom efter 4 intratekala behandlingar (1 metotrexat + 3 tripplar) alternativt kvarvarande tecken på aktiv leukemisk sjukdom vid MRT av hjärna eller ryggmärg vid tidpunkt enligt ovan – bör diskussion om fortsatt behandling ske nationellt. Högrisksjukdom med transplantationsindikation får anses föreligga.

Om biverkningar relaterade till den täta intratekala behandlingen uppkommer får individuellt ställningstagande tas till den fortsatta behandlingen.

Vid dosreduktion eller avbruten högdos metotrexat, överväg att komplettera med strålbehandling 24 Gy i fraktioner om 2 Gy/dag mot skallen till och med C2.

Behandling och utvärdering av sjukdomsengagemang i testiklar

Vid tecken på testikelengagemang ges behandling enligt den riskgrupp övriga riskkriterier tillskriver. Utvärdering sker med ultraljud dag 85 (SR och IR) eller efter block B (HR). Om ultraljud visar kvarstående förstörd testikel eller testiklar bör biopsi utföras. Vid kvarvarande leukemisk infiltration räknas detta som svikt på given behandling och diskussion om fortsatt behandling föreslås ske nationellt.

Behandling och utvärdering av mediastinalt sjukdomsengagemang

Vid tecken på mediastinal sjukdom ges behandling enligt den riskgrupp övriga riskkriterier tillskriver. Utvärdering sker med radiologi (DT) dag 85 (SR och IR) eller efter block B (HR). PET-DT kan övervägas (se lymfoblastlymfom). Vid tecken på kvarvarande sjukdom bör biopsiverifiering göras om möjligt. För patienter i SR- eller IR-arm bör behandling skiftas till HR med allo-HSCT-indikation.



BILAGA 3

Ph-negativ ALL Behandlingsprotokoll för patienter över 70 år och kurativ intention

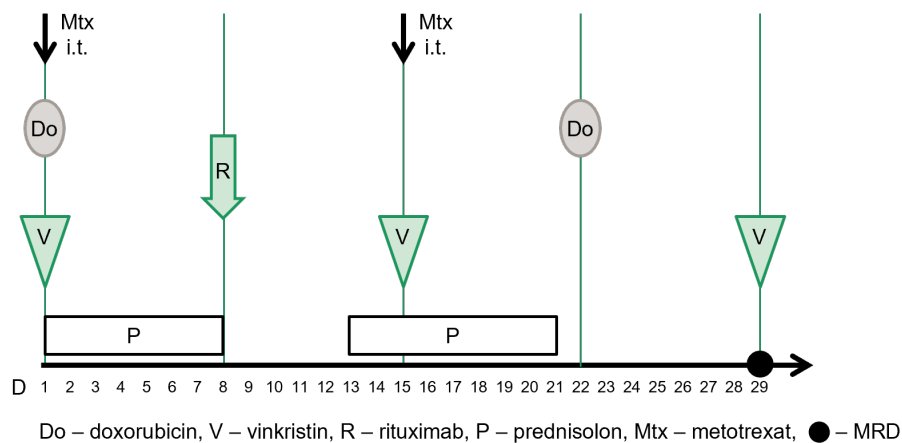
- Biologisk ålder 70–80 år
- B-ALL, Ph-negativ
- T-ALL

Detta protokoll är en kraftigt modifierad variant av NOPHO ALL 2008 och därför skrivs **samtliga doser** nedan och har fått **svenska namn**. Behandlingen omfattar **dag 1 till vecka 130**.

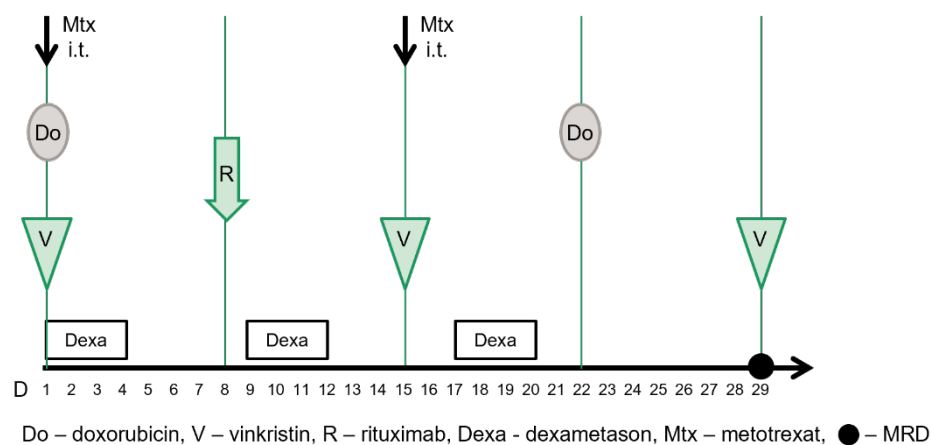
För toxicitetshantering hänvisas till ursprungsprotokollet.

Efter metotrexat intratekalt ges alltid engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat®) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller inte vid högdos metotrexat eftersom leukovorin redan ingår i behandlingsschemat.)

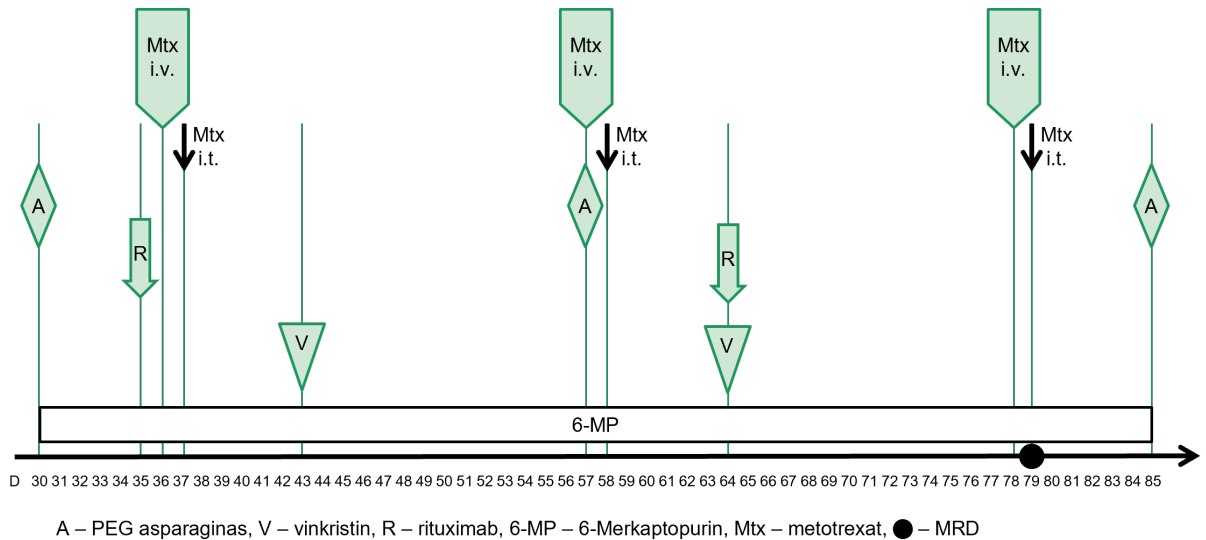
**Figur 1. Ph-negativ ALL hos patienter 70–80 år (biologisk ålder).
Induktionsbehandling (B-ALL, LPK < 100x10⁹/l)**



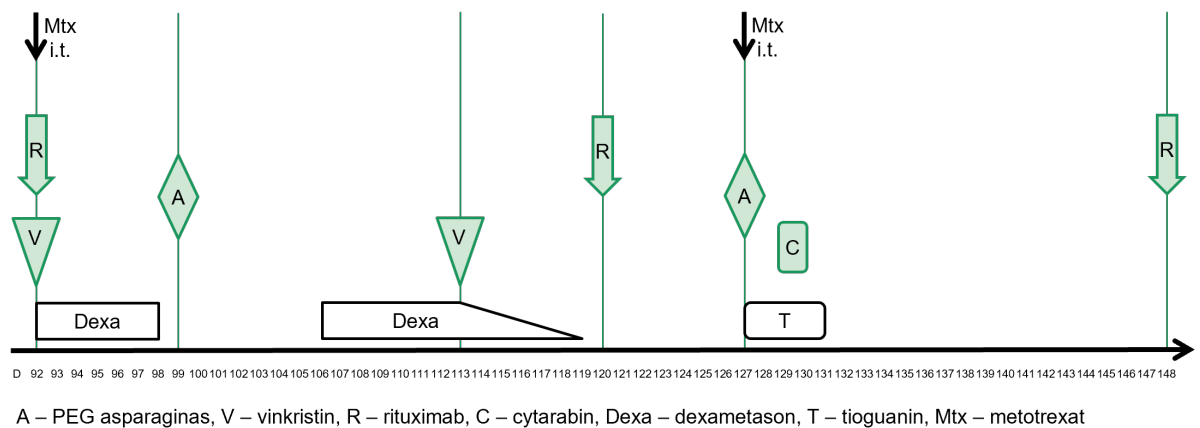
**Figur 2. Ph-negativ ALL hos patienter 70–80 år (biologisk ålder).
Induktionsbehandling (B-ALL, LPK > 100x10⁹/l och T-ALL)**



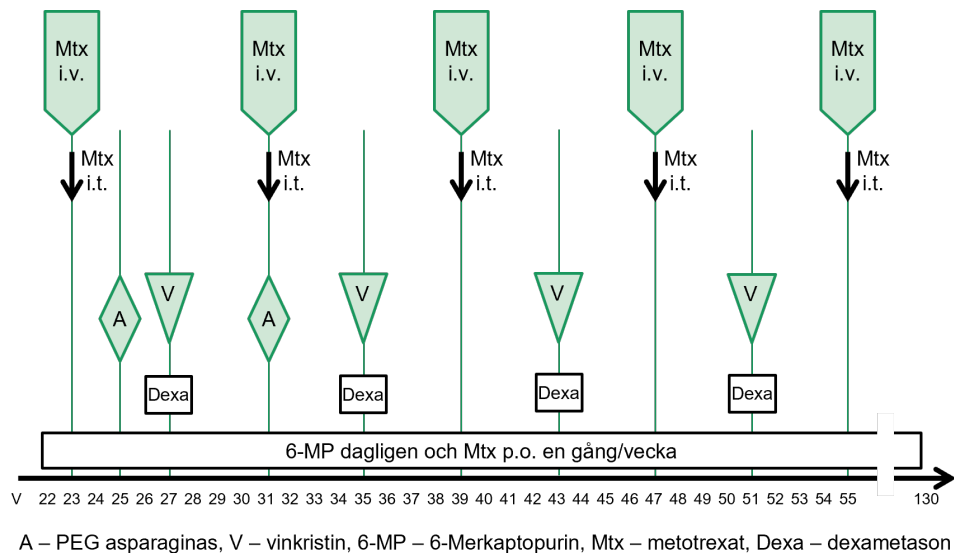
**Figur 3. Ph- ALL hos patienter ca 70-80 år (biologiskt).
Konsolidering I**



**Figur 4. Ph- ALL hos patienter ca 70-80 år (biologiskt).
Intensifiering och Konsolidering II**



**Figur 5. Ph- ALL hos patienter ca 70-80 år (biologiskt).
Underhållsbehandling I och II**



Induktion – äldre

Tablett prednisolon 60 mg/m² (fördelat på 3 doser) dag 1–8 och 13–21
(B-ALL med LPK < 100 x 10⁹/l).

Alternativt tablett dexametason 6 mg/m² (fördelat på 3 doser) dag 1–4, 9–12
och 17–20 (T-ALL och B-ALL med LPK > 100 x 10⁹/l)

Infusion vinkristin 1 mg (totaldos) intravenöst dag 1, 15 och 29.

Infusion doxorubicin 30 mg/m² intravenöst dag 1 och 22*. Bör ges som
infusion på 6 timmar.

Injektion metotrexat 12 mg intratekalt dag 1 och 15 (leukovorin peroralt efter
24 timmar).

Infusion rituximab 375 mg/m² intravenöst dag 8 (*B-ALL med CD20-positivitet*
> 20 %).

*Doxorubicin dag 22 ges inte om neutrofila < 0,5 x 10⁹/l.

Konsolidering I – äldre

Injektion Oncaspar (PEG-asparaginas) 500 E/m² intramuskulärt dag 30, 57
och 85.



Tablett merkaptopurin (6-MP) 25 mg/m² (reduceras vid TPMT-mutation) dag 30–85.

Infusion rituximab 375 mg/m² intravenöst dag 35 och 64 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*).

Infusion metotrexat 500 mg/m² intravenöst (24 timmar)* dag 36, 57 och 78 samt intratekalt metotrexat 12 mg (ges under pågående infusion).

(Start av högdos metotrexat när neutrofila > 0,5 × 10⁹/l och TPK > 50 × 10⁹/l.)

Infusion vinkristin 1 mg (totaldos) intravenöst dag 43 och 64.

**Metotrexat ges som kontinuerlig infusion under 24 timmar där 1/10 av dosen ges under 1 timme och resterande 9/10 under 23 timmar. Obs! Om GFR < 30 ml/min bör behandlingen inte genomföras, och även vid måttligt nedsatt njurfunktion bör individuellt ställningstagande göras.*

Starta leukovorinrescue 42 timmar efter start av infusion av metotrexate.

Se även bilaga 10 och bilaga 11 gällande alkalisering av urin, vätska med mera.

Intensifiering (dag 92) och konsolidering II (dag 127) – äldre

Konsolidering II startas vid neutrofila > 1,0 × 10⁹/l och TPK > 50 × 10⁹/l.

Infusion rituximab 375 mg/m² intravenöst dag 92, 120 och 148 (*B-ALL med CD20-positivitet > 20 %*).

Tablett dexametason 6 mg/m² (delat på 3 doser) dag 92–98 och 106–113.
Nedtrappning till dag 119.

Infusion vinkristin 1 mg (totaldos) intravenöst dag 92 och 113.

Injektion metotrexat 12 mg intratekalt dag 92 och 127 (leukovorin peroralt efter 24 timmar).

Injektion Oncaspar (PEG-asparaginas) 500 E/m² intramuskulärt dag 99 och 127.

Tablett tioguanin 60 mg/m² (reduceras vid TPMT-mutation) dag 127–131.

Injektion cytarabin (Ara-C) intravenöst 75 mg/m² dag 129–130.

Underhållsbehandling I, vecka 22–52 – äldre

Tablett metotrexat 20 mg/m²* en gång per vecka från och med vecka 22.

Tablett merkaptopurin (6-MP) 75 mg/m² per dag* till **natten** (reduceras vid TPMT-mutation) från och med vecka 22.

Infusion metotrexat 500 mg/m² intravenöst (24 timmar)** vecka 23, 31, 39, 47 och 55

samt metotrexat intratekalt 12 mg (ges under pågående infusion).

(Start bögdos metotrexat när neutrofila > 1,0 × 10⁹/l och TPK > 50 × 10⁹/l.)

Injektion Oncaspar (PEG-asparaginas) 500 E/m² intramuskulärt vecka 25 och 31.

Tablett dexametason 6 mg/m²/dag (fördelat på 3 doser) i **5 dagar** vecka 27, 35, 43 och 51.

Injektion vinkristin 1 mg (totaldos) intravenöst vecka 27, 35, 43 och 51.***

**Doser av merkaptopurin (6-MP) och metotrexat anpassas så att LPK-värdet vid underhållsbehandlingen är 2–3 × 10⁹/l.*

*Obs! Få patienter når upp till angivna doser, och målvärden för LPK är viktigare än faktisk dos som ges. Ofta ses en lätt till måttlig stegring av transaminaser (2–5 × referensvärde), vilket **inte** leder till någon ändring i underhållsbehandlingen.*

***Metotrexat ges som kontinuerlig infusion under 24 timmar där 1/10 av dosen ges under 1 timme och resterande 9/10 under 23 timmar. Obs! Vid GFR < 30 ml/min bör behandlingen inte genomföras, och även vid måttligt nedsatt njurfunktion bör individuellt ställningstagande göras.*

Starta leukovorinrescue 42 timmar efter start av infusion av metotrexate..

Se även bilaga 10 och 11 gällande alkalisering av urin, vätska med mera.

**** Vid uppkomst av neuropati: Om neuropati över grad 1, det vill säga med påverkan av funktioner, inträffar någon gång under behandlingen bör vinkristin bytas mot vindesin 2 mg intravenöst (absolut dos) eller etoposid 100 mg intravenöst (absolut dos) om neuropatin förvärras.*

Underhållsbehandling II, vecka 53–130 – äldre

Tablett metotrexat 20 mg/m²* en gång per vecka till och med vecka 130.



Tablett merkaptopurin (6-MP) 75 mg/m²/dag* till natten (reduceras vid TPMT-mutation) till och med vecka 130.

**Dosererna av merkaptopurin (6-MP) och metotrexat anpassas så att LPK-värdet vid underhållsbehandlingen är $2-3 \times 10^9/l$.*

*Obs! Få patienter når upp till angivna doser, och målvärden för LPK är viktigare än faktisk dos som ges. Ofta ses en lätt till måttlig stegring av transaminaser ($2-5 \times$ referensvärde), vilket **inte** leder till någon ändring i underhållsbehandlingen.*

BILAGA 4

Ph-positiv ALL

Behandlingsprotokoll

yngre patienter

- Biologisk ålder under 60 år
- I behandlingen ingår även CNS-profylax, se [avsnitt 12.1.1.1](#).
- Om patienten är kandidat för allo-HSCT – kontakta regionalt transplantationscentrum tidigt

Tablett imatinib 600 mg ges dagligen under hela behandlingsperioden.

Intratekalt metotrexat ges enligt [avsnitt 12.1.1.1](#). Ges inte samma dag som högdos cytosar. **Observera att daunorubicin i ABCDV endast ges dag 1 och 2** (vilket är en reduktion från de ursprungliga riktlinjerna) och att **mini-VABA** ges som konsolidering eller reinduktion.

ABCDV (remissionsinduktionsbehandling)

Preparat	Dos (infusionstid)	Dag
Ara-C (cytosar) [#]	3 000 mg/m ² var 12:e timme intravenöst (2 timmar)	1, 2 och 3
Betametason	20 mg/m ² peroralt	1, 2, 3, 4 och 5
Cyklofosamid	600 mg/m ² intravenöst (30 minuter)	1
Daunorubicin	30 mg/m ² intravenöst (6 timmar)	1 och 2
Vinkristin	2 mg (totaldos) intravenöst (15 minuter)	1

[#]Lokal steroidbehandling för ögonen dag 1–4.

**Mini-VABA (konsolidering)**

Preparat	Dos (infusionstid)	Dag
Vinkristin	2 mg (totaldos) intravenöst (15 minuter)	1
Amekrin [§]	200 mg/m ² intravenöst (2 timmar)	1 och 2
Betametason	20 mg/m ² peroralt	1, 2, 3, 4 och 5
Ara-C (cytosar) [#]	3 000 mg/m ² intravenöst 1 gång/dag (2 timmar)	1, 2 och 3

[§]Observera risken för allvarliga hjärtarytmier i anslutning till amekrinbehandling.

[#]Lokal steroidbehandling för ögonen dag 1–4.

BCDE (konsolidering)

Preparat	Dos (infusionstid)	Dag
Betametason	20 mg/m ² peroralt	1, 2, 3, 4 och 5
Cyklofosfamid	1 000 mg/m ² intravenöst (30 minuter)	1
Daunorubicin	45 mg/m ² intravenöst (6 timmar)	1 och 2
Etoposid	100 mg/m ² intravenöst (1 timme)	1, 2, 3, 4 och 5

MAP (konsolidering endast för vissa högriskpatienter)

Preparat	Dos (infusionstid)	Dag
Högdos metotrexat	1 500 mg/m ² intravenöst (24 timmar infusion) (1/10 av dos under 1 timme och 9/10 under kommande 23 timmar)*	1 och 15
Leukovorinrescue	Start 42 timmar efter start av metotrexatinfusion	
PEG-asparaginas (Oncaspar)	1 000 E/m ² (2 timmar intravenös infusion alternativt intramuskulärt)	2 och 16
Merkaptopurin (6-MP)	60 mg/m ² peroralt (reduktion om TPMT-mutation)	1–21

*Se även bilaga 10 och 11 om alkalisering av urin, vätska med mera.

Observera ökad risk för levertoxicitet vid kombinationen av asparaginas och imatinib. Om behandlingen behöver förändras på grund av leverpåverkan bör asparaginas och inte imatinib uteslutas.

Underhållsbehandling vid Ph-positiv ALL

Underhållsbehandling med *tablett imatinib 600 mg dagligen*. Om byte av TKI skett ges vald TKI som underhållsbehandling.

Observera att metotrexat och merkaptopurin inte ingår i underhållsbehandlingen vid Ph-positiv ALL. Reinduktionskurer ges varannan månad under det första året samt var tredje månad under det andra året. Underhållsbehandling ges till de patienter som inte genomgår allo-HSCT.

Tillsvidarebehandling med TKI ges till de patienter som fortfarande är i remission vid avslutad underhållsbehandling (2 år efter behandlingsstart).

Reinduktion första året i remission, ges varannan månad

Preparat	Dos (infusionstid)	Dag
Daunorubicin	40 mg/m ² intravenöst (6 timmar)	1
Vinkristin	2 mg (totaldos) intravenöst (15 minuter)	1
Prednisolon	60 mg/m ² peroralt	1–7

Reinduktion, andra året i remission, ges var tredje månad

Preparat	Dos	Dag
Ara-C/cytarabin	60 mg/m ² x 1 subkutant	1–5
Tioguanin	80 mg/m ² peroralt	1–5
Prednisolon	60 mg/m ² peroralt	1–5



BILAGA 5

Ph-positiv ALL Behandlingsprotokoll äldre patienter – SVALL/EWALL

- **Biologisk ålder cirka 60–75 år**

Protokollet bygger på det gamla EWALL-protokollet så vi kallar det SVALL/EWALL.

Efter metotrexat intratekalt ges alltid engångsdos **leukovorin (Calciumfolinat) 30 mg peroralt 24 timmar** efter lumbalpunktion. (Gäller inte vid högdos metotrexat eftersom leukovorin redan ingår i behandlingsschemat.)

Tillsvidarebehandling med imatinib eller annan vald TKI

I nuläget är rekommendationen att fortsatt behandling med TKI ges till de patienter som fortfarande är i remission vid avslutad underhållsbehandling (2 år efter behandlingsstart).

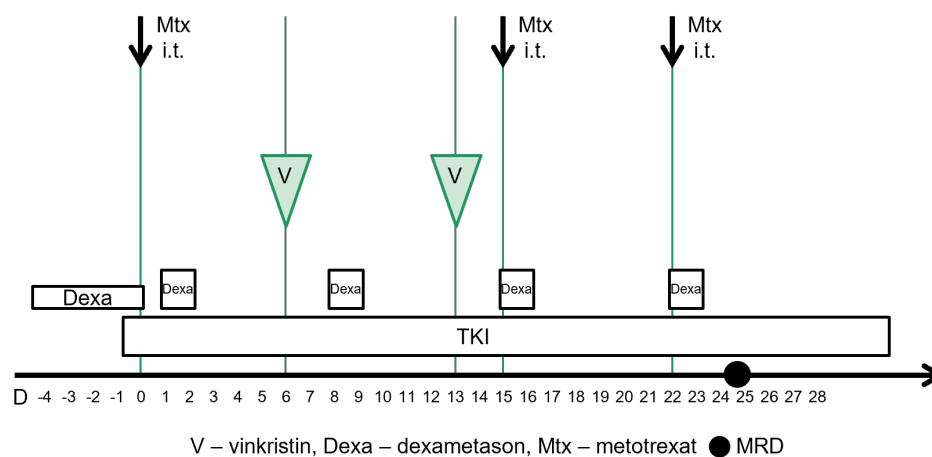
Uppehåll eller dosreduktion vid toxicitet av imatinib eller annan TKI

Under hela behandlingstiden med imatinib eller annan TKI ska levervärden (transaminaser, bilirubin och ALP) kontrolleras regelbundet. Vid allvarlig icke-hematologisk toxicitet (grad 3–4) bör man överväga att göra uppehåll i TKI-behandlingen, med återinsättning i samma eller lägre dos, exempelvis 400 mg, vid förbättring. Vid hematologisk toxicitet bör man bara göra uppehåll med TKI om den förväntade cytopeniperioden efter senaste cytostatikabehandling har överskridits så att TKI är trolig orsak till toxiciteten. Om byte av TKI skett bör biverkningsprofilen inklusive risken för hjärttoxicitet av valt preparat beaktas; för sammanställning hänvisas till det [nationella vårdprogrammet för kronisk myeloisk leukemi](#).

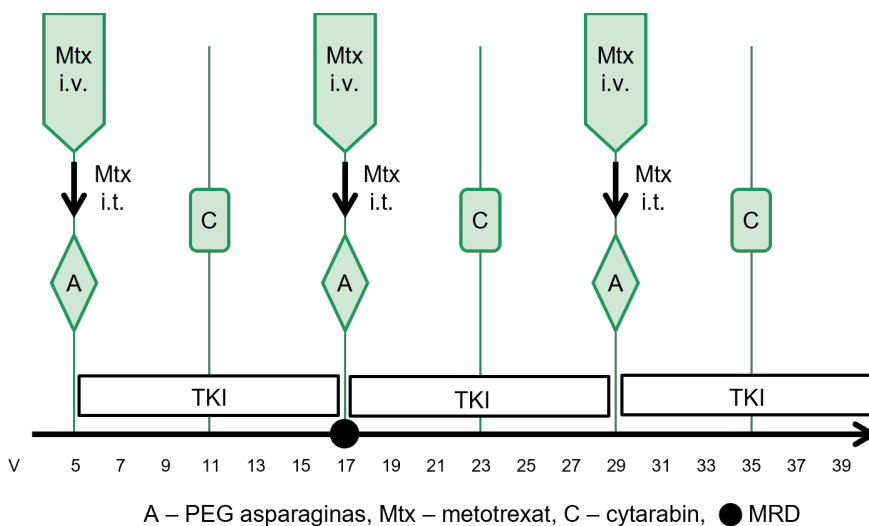
Neuropati

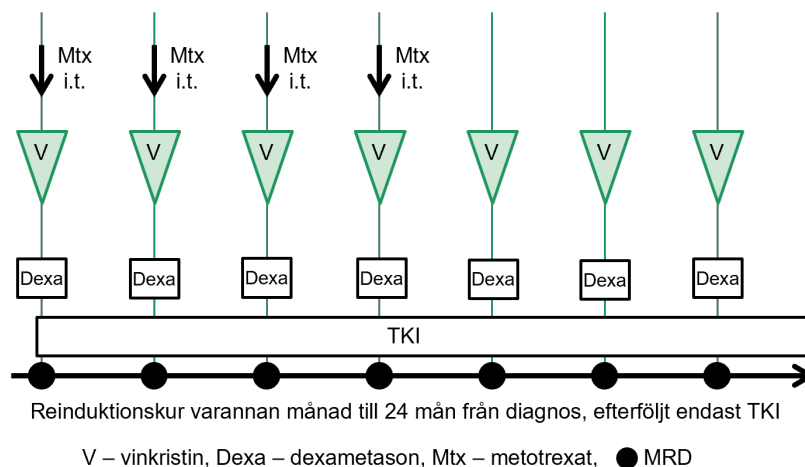
Om patienten får neuropati över grad 1, det vill säga med påverkan av funktioner, bör vinkristin bytas mot vindesin 2 mg intravenöst (absolut dos) eller etoposid 100 mg intravenöst (absolut dos) om neuropatin förvärras.

Figur 1. Ph+ ALL hos patienter 60-75 år (biologiskt) – Induktionsbehandling



Figur 2. Ph+ ALL hos patienter 60-75 år (biologiskt) – Konsolidering



Figur 3. Ph+ ALL hos patienter 60-75 år (biologiskt) – Underhållsbehandling**Förbehandling och induktionsbehandling, SVALL/EWALL**

Tablett dexametason 10 mg/m² peroralt: dag -4 till 0.

(Alternativt 5 dagar med annan steroid som givits i väntan på diagnostik.)

Injektion metotrexat 12 mg (totaldos) intratekalt (+ leukovorin): dag 0.

Tablett imatinib 600 mg x 1: Kontinuerlig behandling*.

Så snart Philadelphia-kromosomen/BCR-ABL konstaterats: Starta imatinib 600 mg dagligen som kontinuerlig behandling.

**Uppehåll dag 1–3 i varje konsolidering med asparaginas, se nedan.*

Tablett dexametason 40 mg (> 70 år: 20 mg): dag 1–2, 8–9, 15–16 och 22–23.

Infusion vinkristin 1 mg (totaldos): dag 6 och 13.

Injektion metotrexat 12 mg (totaldos) intratekalt (+ leukovorin): dag 15 och 22.

Konsolidering, SVALL/EWALL

(omväxlande kurer högdos metotrexat och cytarabin, ges var 4–6:e vecka)

Före start av konsolideringsbehandling ska följande vara uppfyllt:

- Neutrofila > 1,0 × 10⁹/l

- *Trombocyter* $> 80\text{--}100 \times 10^9/l$
- *Ingen svår organotoxicitet och inga infektioner*
- *Acceptabelt allmäntillstånd*

Filgrastin 5 µg/kg subkutant (eller motsvarande) dagligen efter konsolideringsbehandlingar rekommenderas för patienter som haft svår eller långdragen neutropeni efter tidigare kurer, eller vid neutrofiler $< 1,0 \times 10^9/l$.

Högdos metotrexat (cykel 1, 3 och 5)

Tablett imatinib 600 mg x 1 (alternativt annan TKI vid behandlingssvikt):

Kontinuerlig behandling*

**På grund av risk för toxicitet vid kombination med asparaginas görs uppehåll med imatinib dag 1–3 vid start av varje cykel.*

Infusion metotrexat $1\,000\text{ mg/m}^2$ intravenöst (24 timmar)*: dag 1.

Metotrexat intratekalt 12 mg (totaldos) (ges under pågående infusion).

Injektion PEG-asparaginas (Oncaspar) 500 E/m^2 intramuskulärt: dag 2.

**Metotrexat ges som kontinuerlig infusion under 24 timmar där 1/10 av dosen ges under 1 timme och resterande 9/10 under 23 timmar. Obs! Vid ålder > 70 år eller nedsatt njurfunktion med $\text{GFR} < 70\text{ ml/min}$ görs dosreduktion av metotrexat till 500 mg/m^2 intravenöst. Vid $\text{GFR} < 30\text{ ml/min}$ bör behandlingen inte genomföras, och även vid måttligt nedsatt njurfunktion bör individuellt ställningstagande göras.*

Starta leukovorinrescue efter 42 timmar.

Se även bilaga 10 och 11 gällande gällande alkalisering av urin, vätska med mera.

Högdos cytarabin (cykel 2, 4 och 6)

Tablett imatinib 600 mg x 1 (alternativt annan TKI vid behandlingssvikt):

Kontinuerlig behandling*

Infusion cytarabin (Ara-C) $1\,000\text{ mg/m}^{2**}$ (2 timmar): dag 1, 3 och 5.

***Obs! Vid ålder > 70 år dosreduktion till 500 mg/m^2 intravenöst. Dosreduktion bör även övervägas vid måttligt nedsatt njurfunktion.*



Tablett imatinib 600 mg x 1 fortsätts kontinuerligt som underhållsbehandling och ges ofta som tillsvidarebehandling utan tidsbegränsning.

Inget uppehåll görs i samband med reinduktionskurerna. Observera att 6-merkaptapurin och metotrexat inte ingår i underhållsbehandlingen för Ph-positiva patienter.

Reinduktion vid underhållsbehandling, ges varannan månad till och med 2 år från diagnos

Tablett dexametason 40 mg (totaldos): dag 1–2.

Infusion vinkristin 1 mg (totaldos): dag 1.

Injektion metotrexat 12 mg (totaldos) intratekalt (+ leukovorin): vid de första 4 reinduktionerna.

BILAGA 6

Kurer vid behandlingssvikt och återfall, med remissionssyfte

- B-ALL, både Ph-negativ och Ph-positiv
- T-ALL

Förslag om val av kurer finns i [Kapitel 17 Handläggning av återfall och refraktär sjukdom](#). Nedan beskrivs endast de kurer som inte är beskrivna på andra ställen i vårdprogrammet, FASS, NOPHO ALL 2008 och ALLTogether01.

MEA

Preparat	Dos (infusionstid)	Dagar
Mitoxantron	12 mg/m ² intravenöst (6 timmar)	1, 2, 3 och 4
Etoposid	100 mg/m ² intravenöst (1 timme)	1, 2, 3 och 4
Ara-C (cytarabin)	1 000 mg/m ² var 12:e timme intravenöst (2 timmar)	1, 2, 3 och 4

FLA-asparaginas

Preparat	Dos (infusionstid)	Dagar
Fludarabin	30 mg/m ² intravenöst (30 minuter)	1, 2, 3, 4 och 5
Ara-C (cytarabin)#	2 000 mg/m ² intravenöst (2 timmar)	1, 2, 3, 4 och 5
PEG-asparaginas (Oncaspar)	1 000 E/m ² (2 timmar intravenös infusion alternativt intramuskulärt)	2 och 16



#Ara-C ges 4 timmar efter avslutad fludarabinbehandling. Lokal steroidbehandling för ögonen ges dag 1–6. Filgrastim ges enligt lokala riktlinjer, ingen kontraindikation föreligger vid ALL.

Nelarabin (Obs, endast vid T-ALL eller T-lymfoblastlymfom)

Preparat	Dos (infusionstid)	Dag
Nelarabin	1 500 mg/m ² intravenöst (2 timmar)	1, 3 och 5

Ny kur kan ges dag 21. Särskild kontroll av neurologiska biverkningar, se Fass.

Upp till två kurer kan ges efter komplett remission. Observera att behandlingen inte kan kombineras med intratekal behandling (får inte ges 1 vecka före eller 1 vecka efter given behandling).

BILAGA 7

CNS-leukemi

Inledning

Incidensen av CNS-leukemi vid ALL-diagnos är cirka 6 %. Redan under 1960-talet insåg man vikten av behandling som är riktad mot CNS för att förebygga sjukdomsåterfall. Standardbehandlingen består av intravenösa cytostatika med hög penetrationsgrad till CNS, metotrexat och cytarabin, samt intratekal tillförsel av samma läkemedel. Lokal strålbehandling mot CNS ingår inte längre i CNS-profylax på grund av risk för neurotoxicitet och kognitiv påverkan.

Vid påvisad CNS-leukemi intensifieras den intratekala behandlingen och strålbehandling kan i enskilda fall övervägas.

Diagnostik

Diagnosen CNS-leukemi ställs vid

- leukemiceller i cytocentrifugerat likvorprov (cytologi) där det inte funnits någon stickblödning
- kranialnervspares, eller
- leukemiska infiltrat/expansivitet inom CNS vid radiologisk undersökning (MRT rekommenderas).

Observera att förekomst av leukemiska blaster vid flödescytometri ensamt inte räcker för att diagnosen CNS-leukemi ska kunna ställas. Det utgör däremot en hjälp att bedöma om de cytologiskt noterade blasterna verkligen är leukemiska.

Definition av CNS-sjukdom

Observera att en något annorlunda definition används för patienter som behandlas enligt protokollet *ALLTogether*. **Klassifikation och handläggning följer då *ALLTogether*-protokollet och berörs därför inte av nedanstående.**

CNS 1 Inga blaster vid cytologisk undersökning, och inga andra tecken på CNS-sjukdom.



- CNS 2 < 5 celler/mikroL likvor, vid cytologisk undersökning förenliga med leukemiska blaster och utan andra tecken på CNS-sjukdom.
- CNS 3 ≥ 5 celler/mikroL likvor, vid cytologisk undersökning förenliga med leukemiska blaster och/eller andra tecken på CNS-sjukdom.

Behandling av CNS 2 vid primärinsjuknande i ALL

- Ph-negativ B-ALL och T-ALL ≥ 70 år och Ph-positiv B-ALL
 - Intratekal trippelbehandling i dosering som vid CNS 3 tills likvor är fri från blastceller (cytologi), minst 2 behandlingar.
 - Ingen CNS-bestrålning.

Behandling av CNS 3 vid primärinsjuknande i ALL

- Ph-negativ B-ALL och T-ALL ≥ 70 år och Ph-positiv B-ALL
 - Intratekal trippelbehandling :
 - metotrexat 12 mg
 - cytarabin 30 mg (Obs se nedan)
 - prednisolon 16 mg
 - Vid samtidig eller närliggande behandling med högdos cytarabin:
 - metotrexat 12 mg
 - prednisolon 16 mg
 - Intratekal behandling ges enligt följande:
 - 1–2 gånger per vecka (minst 4 dagars mellanrum) tills likvor är fri från blastceller, följt av
 - 1 gång per vecka i 4 veckor, följt av
 - 1 gång per månad i 1 år (avslutas om allo-HSCT är utförd)
 - Strålbehandling 24 Gy i fraktioner om 2 Gy per dag mot skallen till och med C2 om allo-HSCT inte är aktuell och behandlingsintentionen är kurativ.

Behandling av återfall lokaliserat till CNS

Vid kurativ behandlingsintention:

- Ge intensiv cytostatikabehandling, enligt rekommendation för återfallsbehandling med fokus på god CNS-penetrans av den systemiska behandlingen, kombinerat med intratekal behandling på samma sätt som beskrivits ovan.
- Allo-HSCT rekommenderas om det inte utförts tidigare. Vid allo-HSCT i andra kompletta remissionen kan man, om patienten fått CNS-återfall, komplettera TBI-konditionering med en strålboost (+) [\[1\]](#) mot CNS.

Palliativ behandling

Behandlingen bedöms bli palliativ till äldre patienter som har svårt att tåla högdosbehandling med metotrexat respektive cytosar, liksom vid ett andra eller senare sjukdomsåterfall. Den anpassas då individuellt. Förutom cytostatikabehandling kan nedanstående alternativ övervägas:

- intratekal behandling, trippel eller enbart metotrexat
- dexametason peroralt (god CNS-penetrans)
- lokal strålbehandling.

Dasatinib vid Ph-positiv ALL, förutsatt att inte resistens föreligger.

Referenser

1. Gao RW, Dusenbery KE, Cao Q, Smith AR, Yuan J. Augmenting Total Body Irradiation with a Cranial Boost before Stem Cell Transplantation Protects Against Post-Transplant Central Nervous System Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(3):501-6.

BILAGA 8

Testikelengagemang

Testikelengagemang hos vuxna är ovanligt. Palpation av testiklarna ingår i rutinundersökningen vid diagnos, och vid fynd av förstorad testikel unilateralt eller bilateralt rekommenderas bilateralt ultraljud för att ha som utgångsvärde för senare uppföljning. Biopsi rekommenderas inte primärt men vid bristande behandlingssvar. Uppföljning sker enligt protokollet ALLTogether vid avslutad induktion (dag 29) och vid slutet av första konsolidering (dag 71). Om man vid dag 71 fortfarande misstänker testikelengagemang ska en biopsi utföras. Motsvarande handläggning rekommenderas också för patienter som behandlas enligt övriga behandlingsprotokoll. Se även ALLTogether-protokollet.

Till barn ges inte lokal strålbehandling vid testikelengagemang vid primär ALL-diagnos. Hos vuxna avtar intensiteten i behandlingsprotokollen med stigande ålder, vilket motiverar fortsatt rekommendation av strålbehandling som konsolidering.

Behandling vid testikelengagemang vid primär ALL-diagnos

Ph-negativ B-ALL, T-ALL:

- Under 46 år enligt ALLTogether-protokollet.
- NOPHO ALL 2008, 46–70 år, enligt grundprotokollet.

Övrig ALL:

- Lokal strålbehandling 24 Gy mot testiklarna bilateralt som konsolidering.
- Om man planerar allo-HSCT samordnas strålbehandlingen med TBI i konditioneringen.

Behandling av återfall lokaliserat till testikeln

Vid kurativ behandlingsintention:

- Intensiv cytostatikabehandling, enligt rekommendation för återfallsbehandling för respektive undergrupp av ALL, kombinerat med lokal strålbehandling 24 Gy mot testiklarna.
- Allo-HSCT rekommenderas om det inte utförts tidigare. Strålbehandlingen samordnas med TBI i konditioneringen.



Palliativ behandling:

- Anpassad cytostatikabehandling.
- Lokal strålbehandling 24 Gy mot testiklarna bilateralt.

BILAGA 9

"Bulky disease"

mediastinalt

Inledning

"Bulky disease" ses vid diagnos hos 5 % av ALL-patienterna, men frekvensen vid T-ALL är högre: 23 %.

Tumörmassans utbredning kartläggs med DT.

Utvärdering med ^{18}F -FDG PET-DT som prognosmarkör eller bedömning av viabel tumörvävnad i resttumör är ännu inte en helt etablerad metod vid ALL. ^{18}F -FDG PET-DT rekommenderas därför inte rutinmässigt, men är ett komplement till biopsi vid mediastinal resttumör som kan vara av extra värde vid avsaknad av till exempel MRD-markör. Vid LBL rekommenderas FDG-PET som utvärdering (se [Kapitel 14 Lymfoblastlymfom](#)). För patienter som behandlas enligt ALLTogether finns rekommendation om PET-DT, se protokollet.

Definitioner

- Bulky disease: Tumörmassa mer än 1/3 av torax diameter mätt i höjd med TH5, alternativt tvärdiameter > 10 cm.
- Komplett remission: På DT regress av körtelförstoring till största tvärdiameter $\leq 1,5$ cm jämfört med utgångsundersökning [1]. Utvärdering sker efter konsolidering 1. Observera! För patienter som behandlas enligt särskilda protokoll kan andra riktlinjer gälla.
- Tymushyperplasi: Reaktiv förstoring av tymus som bland annat ses efter genomgången cytostatikabehandling. Överväg tillståndet som differentialdiagnos vid resttumör.

Behandling

Nyttan av konsoliderande strålbehandling till mediastinum är inte säkerställd. Randomiserade studier saknas, och mindre studier är av äldre datum och visar divergerande resultat [2-5]. Strålbehandling har uteslutits ur pediatrika



protokoll vid primärbehandling av Ph-negativ B-ALL och T-ALL på grund av biverkningar såsom hjärtpåverkan, pneumonit och risk för sekundära maligniteter. Införandet av dessa pediatrika protokoll hos vuxna upp till 45–50 års ålder har även här lett till goda behandlingsresultat [6-8].

Strålbehandling aktualiseras därför vid refraktär sjukdom eller återfall, till äldre som behandlas med mindre intensiva behandlingsprotokoll och när patienten har en resttumör. Patientgrupperna är små och utgör inte underlag för studier. Strålbehandling kan vara värdefull för sjukdomskontroll i mediastinum men det är osäkert om det medför någon överlevnadsvinst.

Mediastinal strålbehandling kan övervägas:

- Vid resttumör vid DT-undersökning efter konsolidering 1.
 - Obs! Patienter med behandling enligt ALLTogether och NOPHO ALL 2008 46–70 år följer sina respektive protokoll*.
 - Planeras allo-HSCT i andra kompletta remissionen koordineras eventuell strålbehandling med TBI, och man får diskutera risken för ökad toxicitet med strålbehandlingsavdelningen innan beslut.
- För sjukdomskontroll i mediastinum vid palliativ behandling.

*För definition av resttumör gäller det protokoll som patienten behandlas enligt. Notera att även körtelförstoring $\leq 1,5$ cm kan kräva kompletterande utredning för att komplett remission ska vara uppnådd.

Referenser

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.
2. Hoelzer D, Gökbuget N, Digel W, Faak T, Kneba M, Reutzel R, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002;99:4379-85.
3. Dabaja BS, Ha CS, Thomas DA, Wilder RB, Gopal R, Cortes J, et al. The role of local radiation therapy for mediastinal disease in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Cancer.* 2002;94(10):2738-44.
4. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Faderl S, Verstovsek S, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood.* 2004;104(6):1624-30.
5. Cortelazzo S, Intermesoli T, Oldani E, Ciceri F, Rossi G, Pogliani EM, et al. Results of a lymphoblastic leukemia-like chemotherapy program with

- risk-adapted mediastinal irradiation and stem cell transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma. *Ann Hematol.* 2012;91(1):73-82.
6. Quist-Paulsen P, Toft N, Heyman M, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1-45 years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia.* 2019.
 7. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):911-8.
 8. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015;29(3):526-34.



BILAGA 10

Behandling med högdos metotrexat (0,5–5 g/m²/dygn)

Bakgrund

LÄS HELA PM INFÖR START. För patienter som behandlas enligt ALLTogether finns även ett speciellt PM som bör följas. Flera kliniker har även lokalt gällande PM, så det nedanstående får anses rådgivande.

Högdos metotrexat är potentiellt njur- och levertoxiskt och kan ge svår mukositis. Toxiciteten ökar vid långsam metotrexat (MTX)-utsöndring och motverkas genom alkalisering av urinen, rikligt med vätska intravenöst och antidoten folinsyra/kalciumfolinat. Vid pleura- och perikardvätska eller ascites ansamlas metotrexat i dessa vätskor och behandlingen blir mycket svårstyr. Därför är dessa tillstånd kontraindikationer för högdos metotrexat.

Före start

- Undersökning av kreatininclearance (eGFR) bör beräknas före start. Vid GFR under **80 ml/min/1,73** bör dosreduktion av MTX-dosen starkt övervägas.
- Njurtoxiska läkemedel (till exempel sulfametoxazol, NSAID) utsätts 24 timmar före MTX-start. Detta gäller för vuxna patienter även om ALLTogheter har annan rekommendation.
- Ett flertal interaktioner finns med andra läkemedel. Så få läkemedel som möjligt ges under MTX-dygnet. Exempel på läkemedel där interaktion finns och som ger fördröjd utsöndring är protonpumpshämmare såsom omeprazol och antibiotika såsom piperacillin-tazobactam (dessa är kontraindicerade under behandling). Kontrollera läkemedel som patienten kvarstår på via interaktionsguide i läkemedelsmodul eller Sfinx interaktionstjänst.

- Antiemetika ges enligt rutin. Allopurinol ska INTE ges, dels då det sällan är indicerat, dels då interaktion finns med merkaptopurin (6-MP) som ofta ges i samma behandlingscykel.
- Prehydrering (4 timmar före MTX-start) (1–)2 liter 5 % glukos med 20 mmol kalium och 100 ml natriumbikarbonat 50 mg/ml ges (1 liter vid MTX doser $\leq 1 \text{ g/m}^2$).
- Patienten ska undvika intag av ”sura” drycker (till exempel juice) under MTX-dygnen.
- Kontrollera att glukarpidas (Voraxaze) finns tillgängligt.

Start

- Urin-pH ska vara ≥ 7 . Annars ges extra natriumbikarbonat 50 mg/ml 100 ml intravenöst på 30 minuter.
- Kontinuerlig hydrering påbörjas samtidigt som MTX-infusion med mål minst 3 l/m^2 (varav minst 2 l/m^2 ges intravenöst) – som förslag omväxlande 1 000 ml 0,9 % natriumklorid med 20 mmol kalium och 100 ml natriumbikarbonat 50 mg/ml/6 timmar och 1 000 ml 5 % glukos med 20 mmol kalium och 100 ml natriumbikarbonat 50 mg/ml/6 timmar. Mängden intravenös vätska får justeras kontra kroppsstorlek samt ökas om inte samtidigt adekvat intag peroralt sker.
- Vid MTX-doser $\leq 1 \text{ g/m}^2$ ges 1 liter vätska/8 timmar.

Provtagning

- MTX-koncentrationer som beskrivet under leukovorinrescue med start timme 23 (vid timme 23 ska inte provtagning ske från samma infart som MTX ges i).
- Elstatus (Na, K, krea) tas var 12:e timme.

Kontroller

- Urinvolym mäts var fjärde timme med mål $> 600 \text{ ml}$ per 4 timmar, annars åtgärd enligt nedan.
- U-pH mäts efter varje gång patienten kastat vatten (U-pH ≥ 7 , annars åtgärd enligt nedan).
- Vikt kontrolleras vanligen var 12:e timme. 20–40 mg furosemid ges intravenöst om viktökning. Vid svårighet att hålla vikten kan den behöva kontrolleras var 6:e timme och furosemid ges vid behov.



Provhantering, logistik, ansvar och dokumentation

- Blodprov för MTX-koncentration och elstatus ska utan dröjsmål lämnas till laboratoriet. Akutmärks.
- Ansvarig sjuksköterska ska bevaka provsvaren och rapportera dessa till ansvarig läkare.
- Ordinationer och åtgärder dokumenteras och signeras i LM-listan på vanligt sätt.

Observera!

- MTX-infusionen ska pågå exakt 24 timmar.
- Tidspassning och noggrannhet är avgörande för att undvika toxicitet.
- Extra natriumbikarbonat och diuretika skrivs in som vid behovsordination
- Extra kalciumfolinat, vätska och elektrolyter ordineras av läkare.

Alkalisering, hydrering och diuretika

- Urin-pH ska vara ≥ 7 vid MTX-start och vid varje kontroll av U-pH, tills MTX-koncentrationen är under $0,2 \mu\text{mol/l}$. Om U-pH är under 7 ges extra natriumbikarbonat 50 mg/ml 100 ml intravenöst på 30 minuter.
- Natriumbikarbonat ska inte ges samtidigt som kalciumfolinat; spola venvägen med 20 ml natriumklorid före och efter.
- Hydrering: ges från start av MTX och åtminstone till MTX-koncentrationen är under $0,2 \mu\text{mol/l}$. Hydrering får aldrig avbrytas innan koncentrationen nått $< 0,2 \mu\text{mol/l}$.
- Ytterligare vätska, mål totalt $4,5 \text{ l/m}^2$ och dygn, får ordineras vid kreatininstegring eller om MTX-koncentrationen är hög (se nedan).
- Diuretika. Tillräcklig urinmängd och stabil vikt upprätthålls med furosemid intravenöst om diures är mindre än 600 ml per 4 timmar.
- Kalciumfolinat avslutas när MTX-koncentrationen är $< 0,2 \mu\text{mol/l}$.
- Minst 2 doser kalciumfolinat måste ges.
- Extra kalciumfolinat-doser ges vid förhöjda MTX-koncentrationer (se tabell 1 och 2).

Extra åtgärder

- Kalciumfolinatdoser > 50 mg ska alltid ges intravenöst. Höga doser bör ges som intravenös infusion på grund av det höga kalciuminnehållet, för vidare information se FASS.
- Vid behov av höga doser leukovorin (kalciumfolinat) kan man överväga att byta till natriumlevofolinat som innehåller natrium istället för kalcium. Hälften av den beräknade dosen för kalciumfolinat ges då.

Åtgärd vid stegrat kreatinin

Om kreatinin stiger 50 % från patientens eget utgångsvärde:

Hydreringen ökas till 4,5 l/m² per dygn. Detta gäller redan från timme 23 och startas direkt efter att provsvar ankommit (oavsett MTX-koncentration). Den högre vätsketillförseln pågår till MTX-koncentrationen är < 0,2 µmol/l. Se till att urin-pH hela tiden är ≥ 7. Ge vid behov furosemid så att vikten hålls konstant. Mät timdiures, mål minst 200 ml per timme, eftersträva 300 ml per timme.

Om kreatinin stiger 100 %:

Öka diures enligt ovan. Behandling med glukarpidas (Voraxaze) bör starkt övervägas. För dosering se NOPHO:s riktlinjer.

Åtgärd vid mycket hög MTX-koncentration

S-MTX timme 23 > 250 µmol/l (kontrollera att prov är taget på korrekt sätt)

S-MTX timme 36 > 30 µmol/l

S-MTX timme 42 > 10 µmol/l)

Öka hydreringen till 4,5 l/m² per dygn. Den högre vätsketillförseln pågår till MTX-koncentrationen är < 0,2 µmol/l. Se till att urin-pH hela tiden är ≥ 7. Ge vid behov furosemid så vikten hålls konstant. Mät timdiures. Glukarpidas (Voraxaze) kan övervägas, framför allt vid samtidig kreatininstegring (se ovan).

Obs! Om glukarpidas (Voraxaze) övervägs, kontrollera tillgänglighet och transporttid till sjukhuset. För god effektivitet bör läkemedlet ges tidigt i förloppet, om möjligt inom 48–60 timmar från start av MTX-infusionen.



BILAGA 11

Leukovorin/folinsyra-rescue

Varje behandlande klinik ser till att det finns ett adekvat schema för ordination innan behandlingsstart.

Administrering av leukovorin/folinsyra startar timme 42 och fortsätter tills metotrexatkoncentrationen är $< 0,2 \mu\text{mol/l}$, men minst 2 leukovorin/folinsyra måste ges.

För vidare information hänvisas till riktlinjer gällande leukovorin/folinsyra rescue vid högdos metotrexate som finns på samtliga Universitetssjukhus samt till guideline från NOPHO /ALLTogheter.

BILAGA 12

Patientinformation om registrering av personuppgifter i Blodcancerregistret

Patientinformation om registrering av personuppgifter i det nationella kvalitetsregistret Blodcancerregistret hittas här:

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-lymfatiskt-leukemi-all/kvalitetsregister/dokument/>



BILAGA 13

Funktionsstatus enligt WHO

0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta. Är uppe och i rörelse mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
3	Kan endast delvis sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting. Kan inte sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.

Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens

[cancervård.\[www.cancercentrum.se\]\(http://cancervard.www.cancercentrum.se\)](http://cancervard.www.cancercentrum.se)

