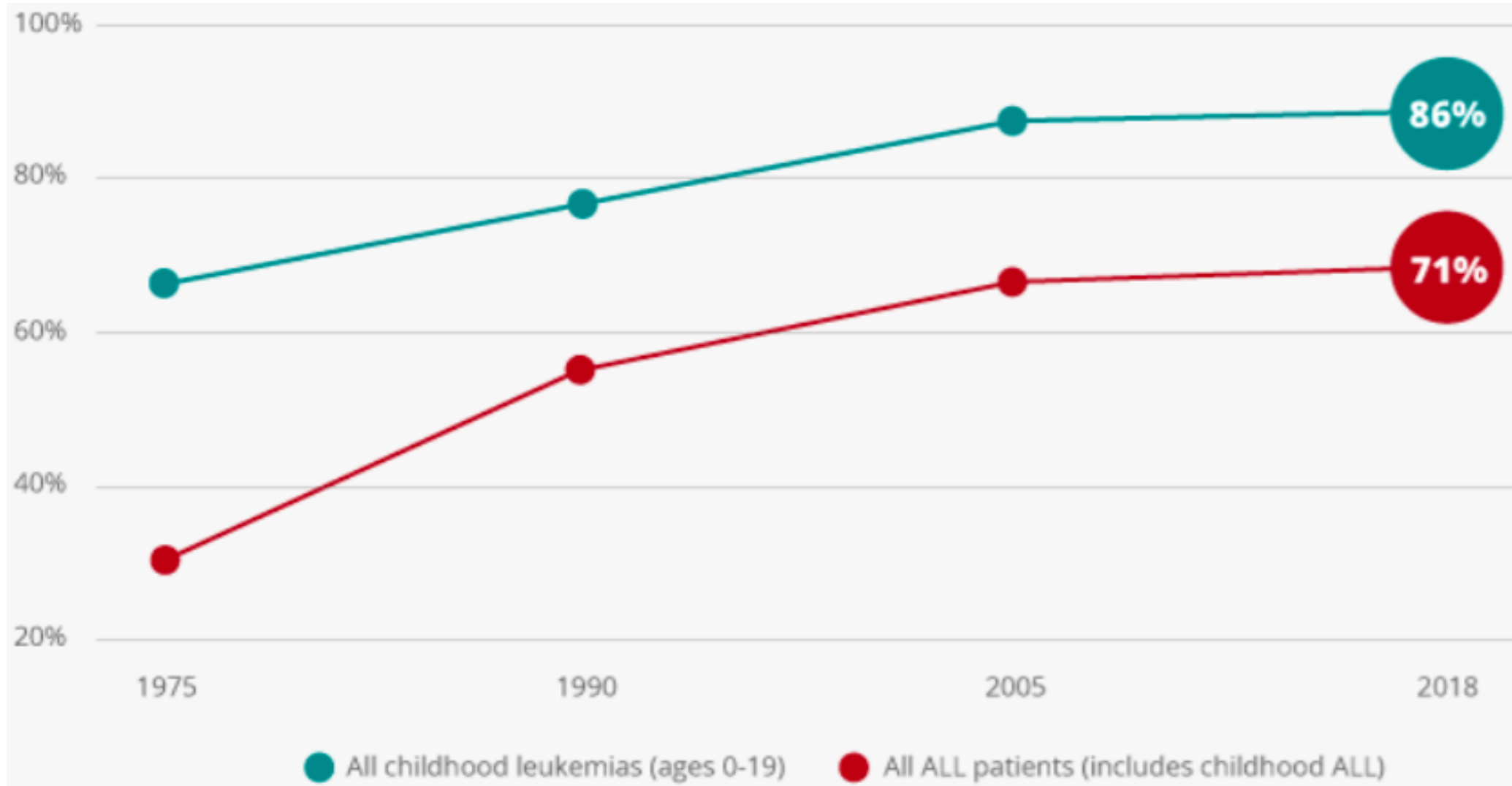


Akut lymphoblastos leukaemia kezelése serdülő- és fiatal felnőttkorú (SFF) betegekben

Kiss Csongor

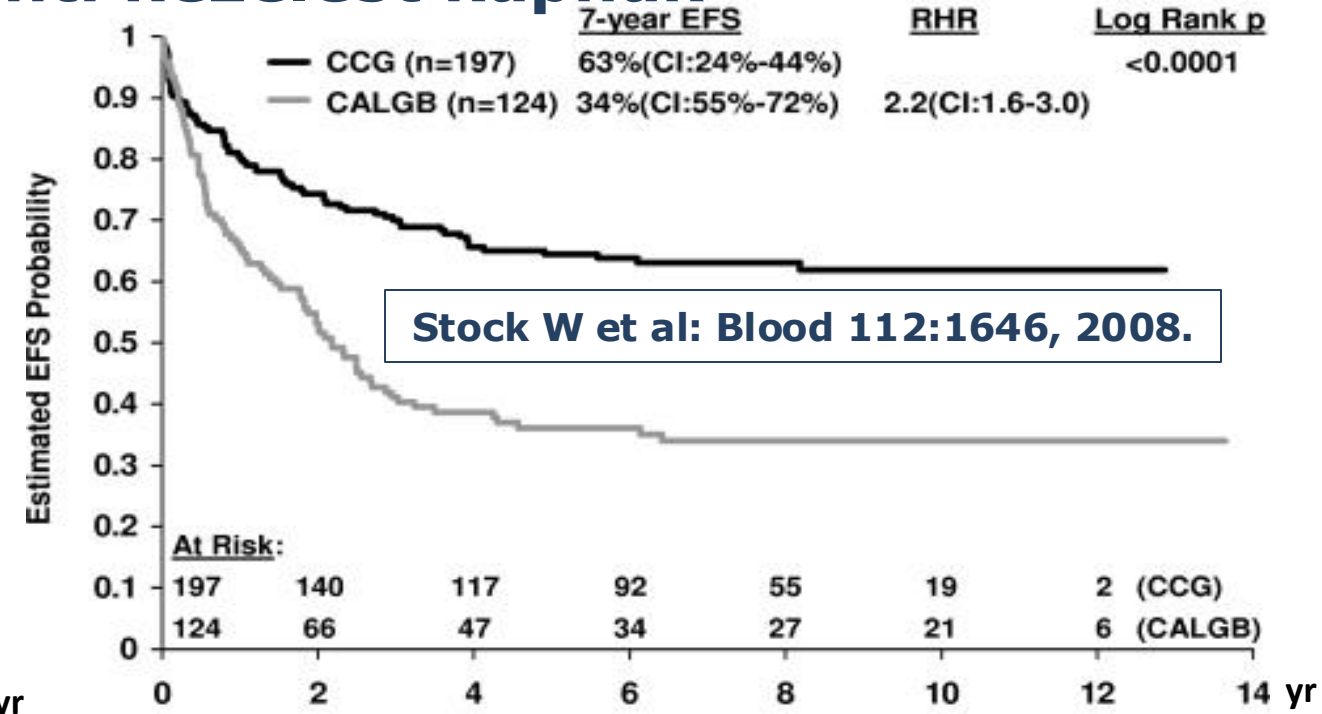
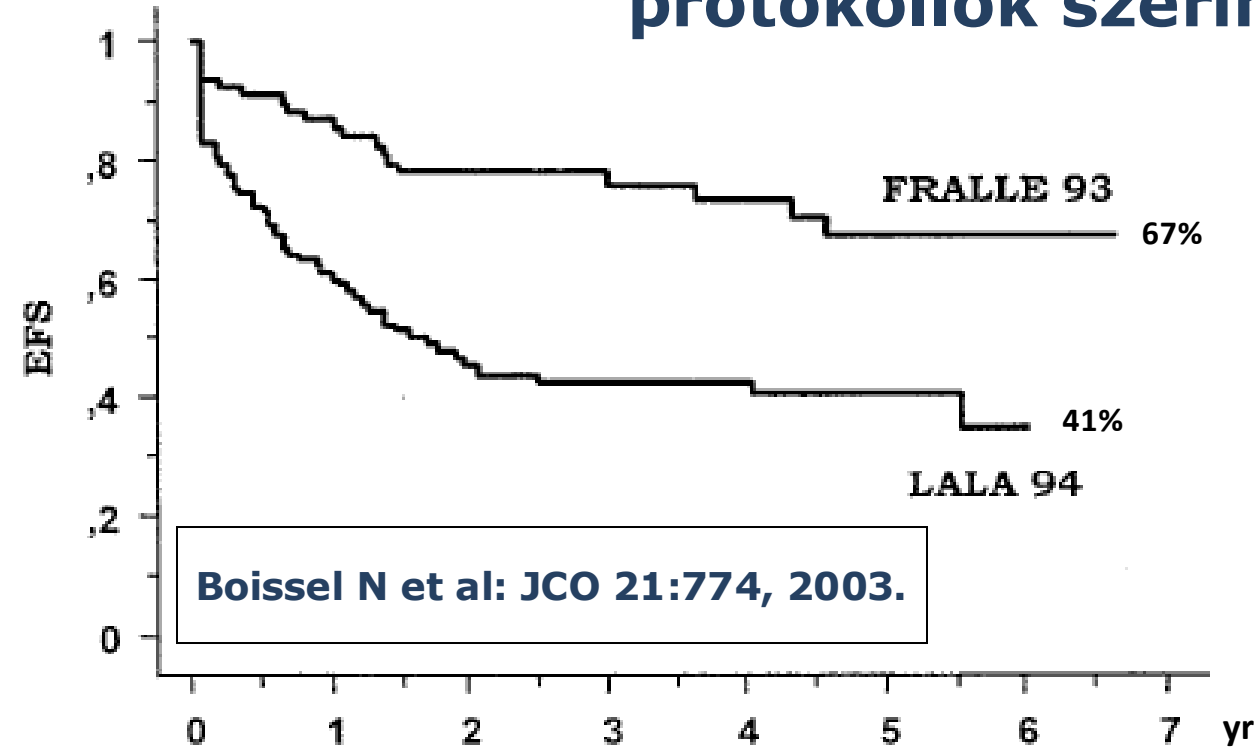
**Hematológiai Továbbképző Tanfolyam
Pécs online, 2025. 02. 27.**

A gyermekkori ALL túlélési aránya meghaladja a teljes ALL túlélési arányt



NCI Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programból gyűjtött adatok

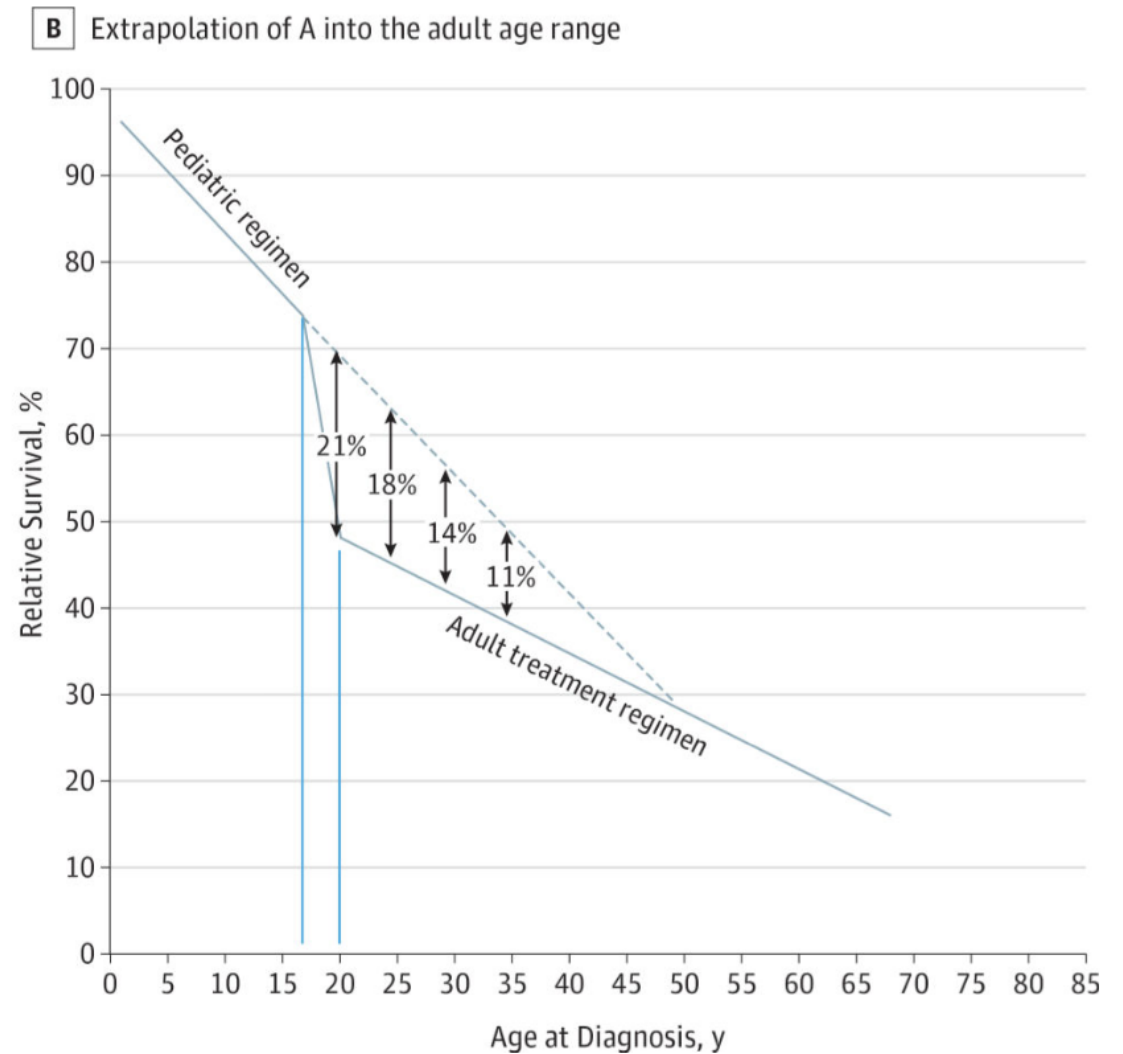
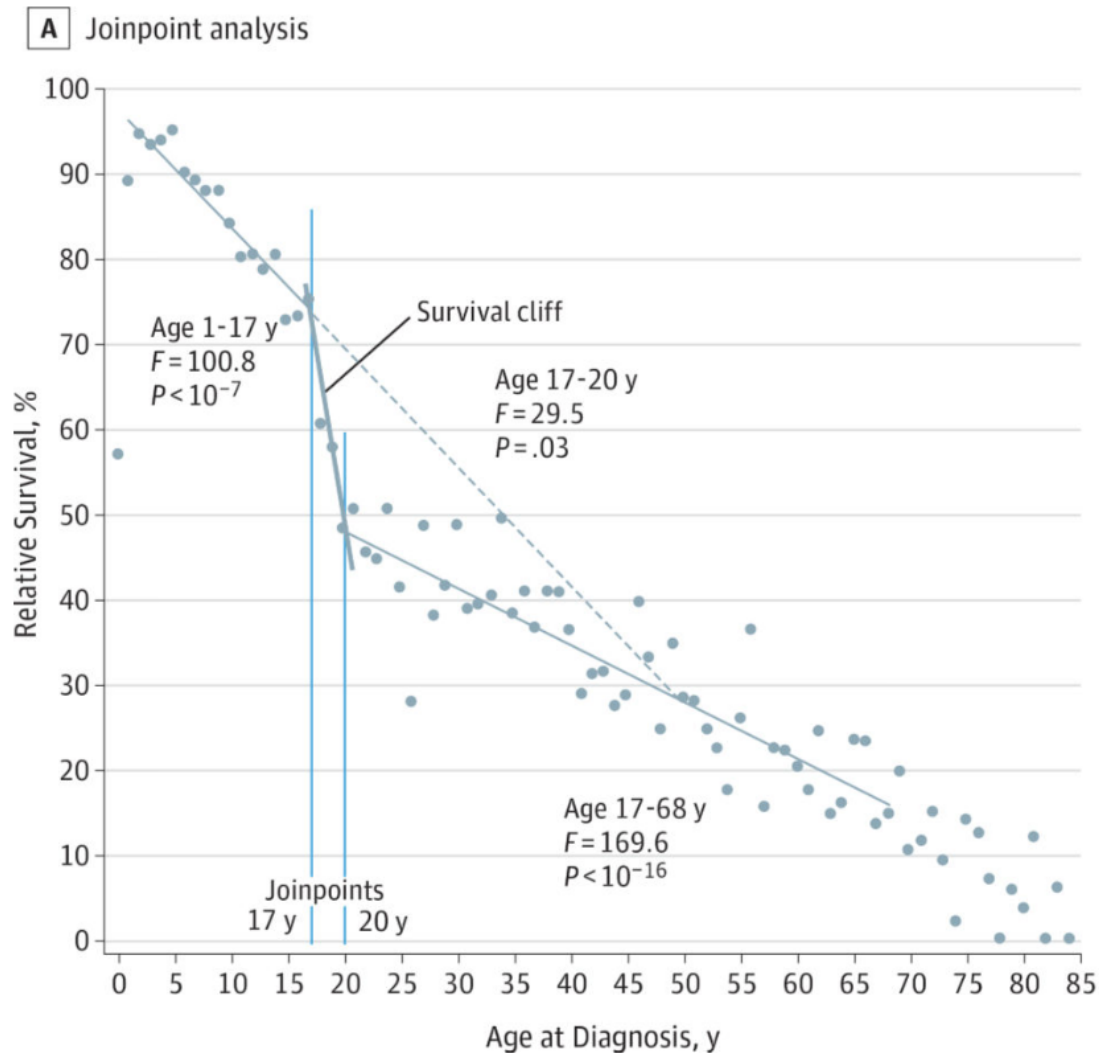
Az SFF betegek gyógyulási eredményei jobbak, ha gyermekkori ALL protokollok szerinti kezelést kapnak



Trial Comparison	AYA Patients/Median age, y	CR Rate	Survival Rate	Trial Comparison	AYA Patients/Median age, y	CR Rate	Survival Rate
The Netherlands			(5 years EFS)	United Kingdom			(5 years OS)
HOVON	73/20	91%	38	UKALLXII/E2993	67/15-17	94%	56
DCOG	47/12	98%	71	ALL97	61/NA	98%	71
Italy			(2 years OS)	Sweden			(5 years OS)
GIMEMA	95/16	89%	71	Adult ALL Grp	99/18	90%	39
AIEOP	150/15	94%	80	NOPHO-92	36/16	99%	74

Túlélési szakadék ("survival cliff") 15 és 20 éves kor között

5-éves relatív túlélési eredmények életkor szerint; SEER adatok: 2000-2007

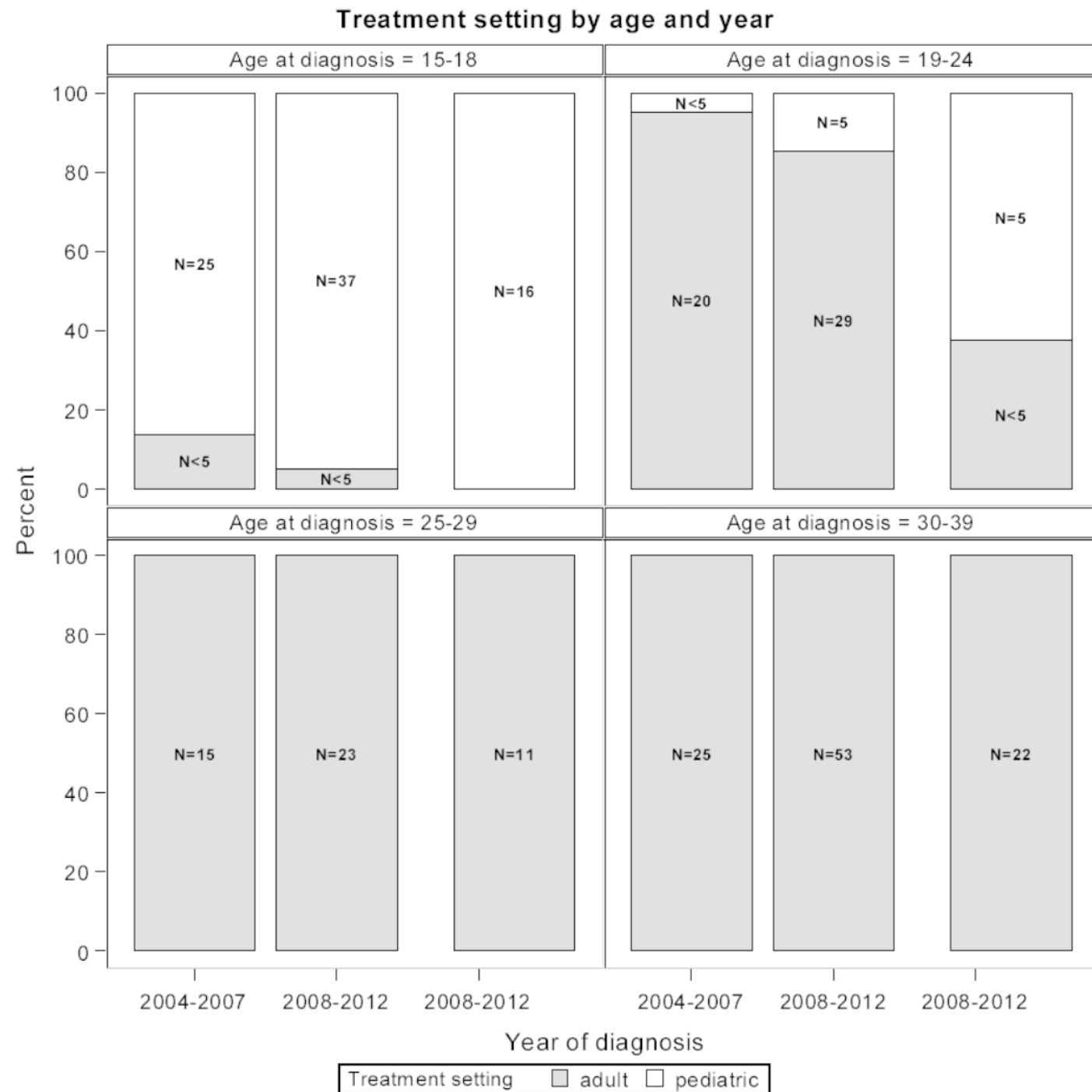


SFF ellátás megoszlása felnőtt és gyermek központok között

Greater Bay régió, CA, US



Muffy L et al. Cancer 2017; 123:122.



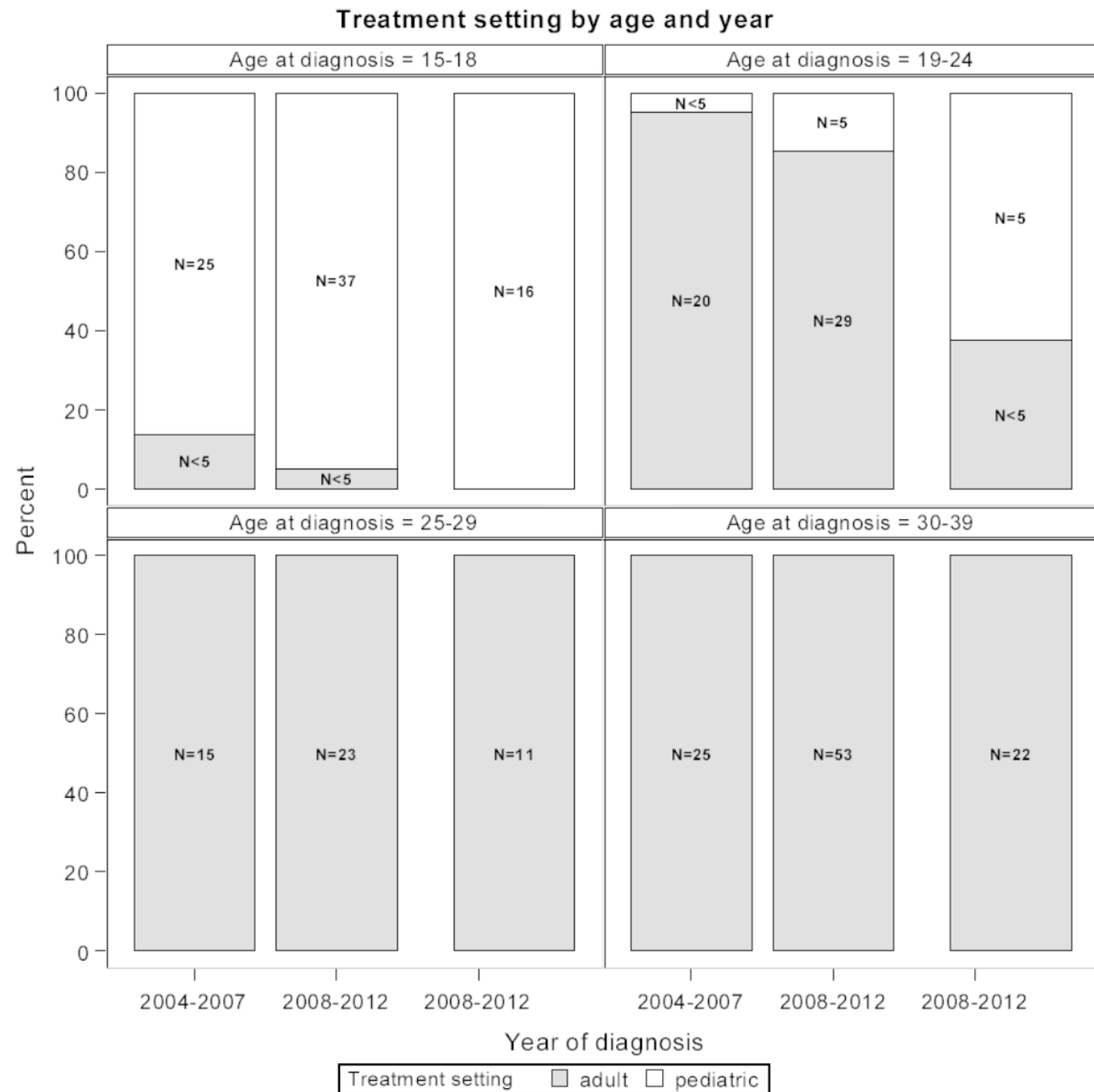
SFF ellátás megoszlása felnőtt és gyermek központok között

Greater Bay régió, CA, US



**Intézményen
belül
elkülönült
SFF
részleg
létesítése?**

Muffy L et al. Cancer 2017; 123:122.



Mik a lehetséges okok, amelyek magyarázzák a különbséget gyermekkori és felnőttkori ALL túlélési eredményei között?

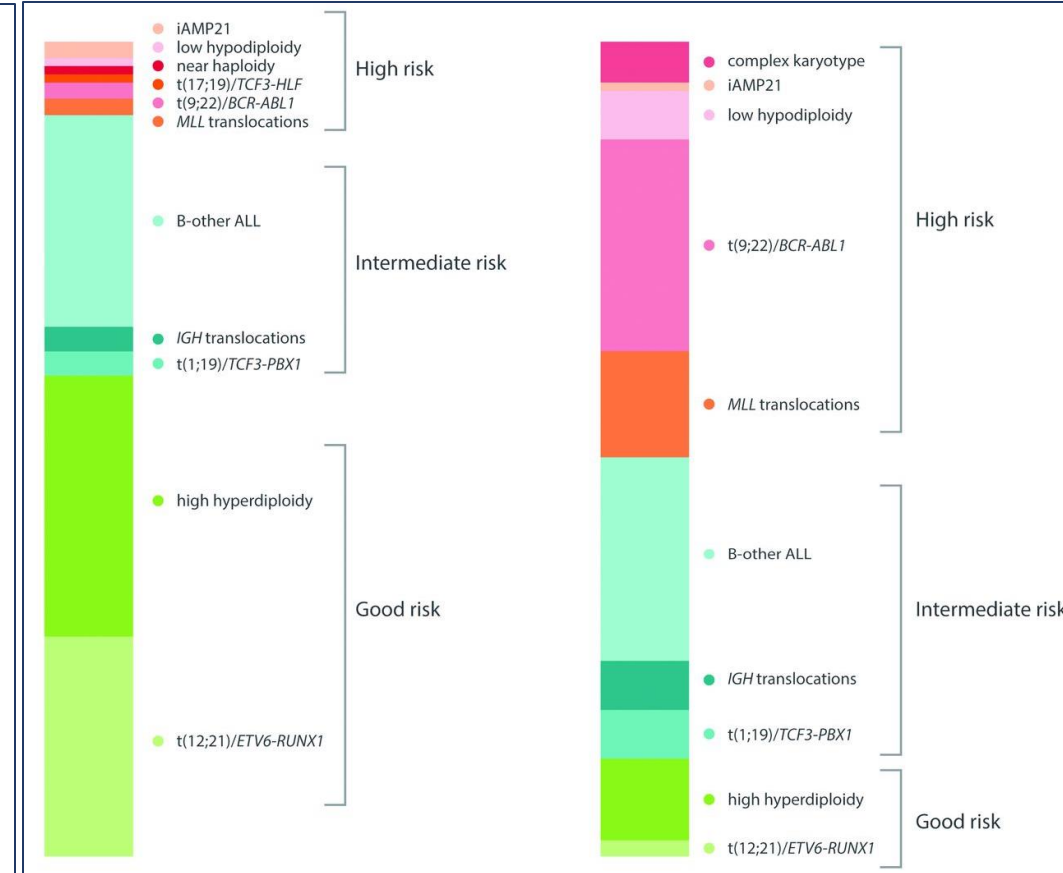
1. Életkor-specifikus alkati különbségek

- a szervezet **physicalis és psychés "állóképessége",**
- **szövődmények iránt fogékonyság,**
- **társbetegségek, stb.**

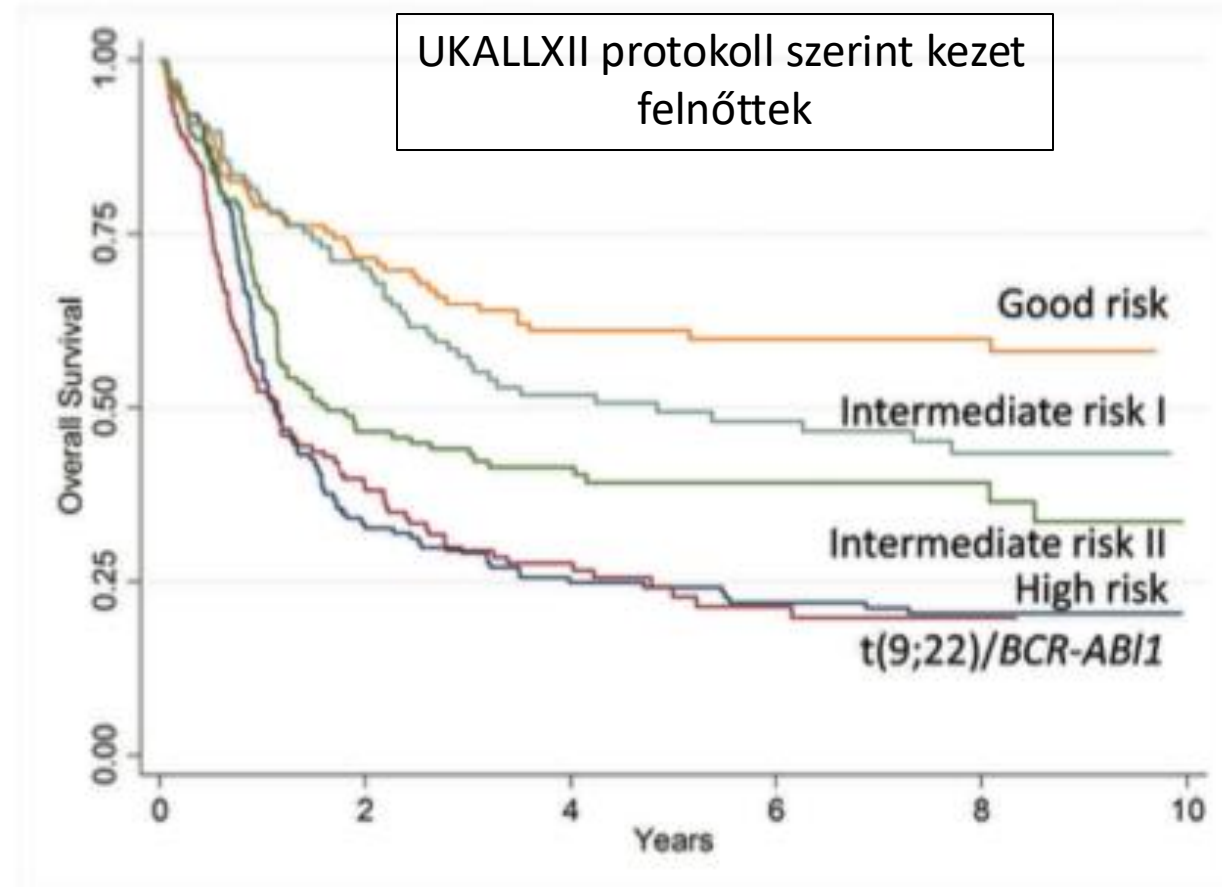
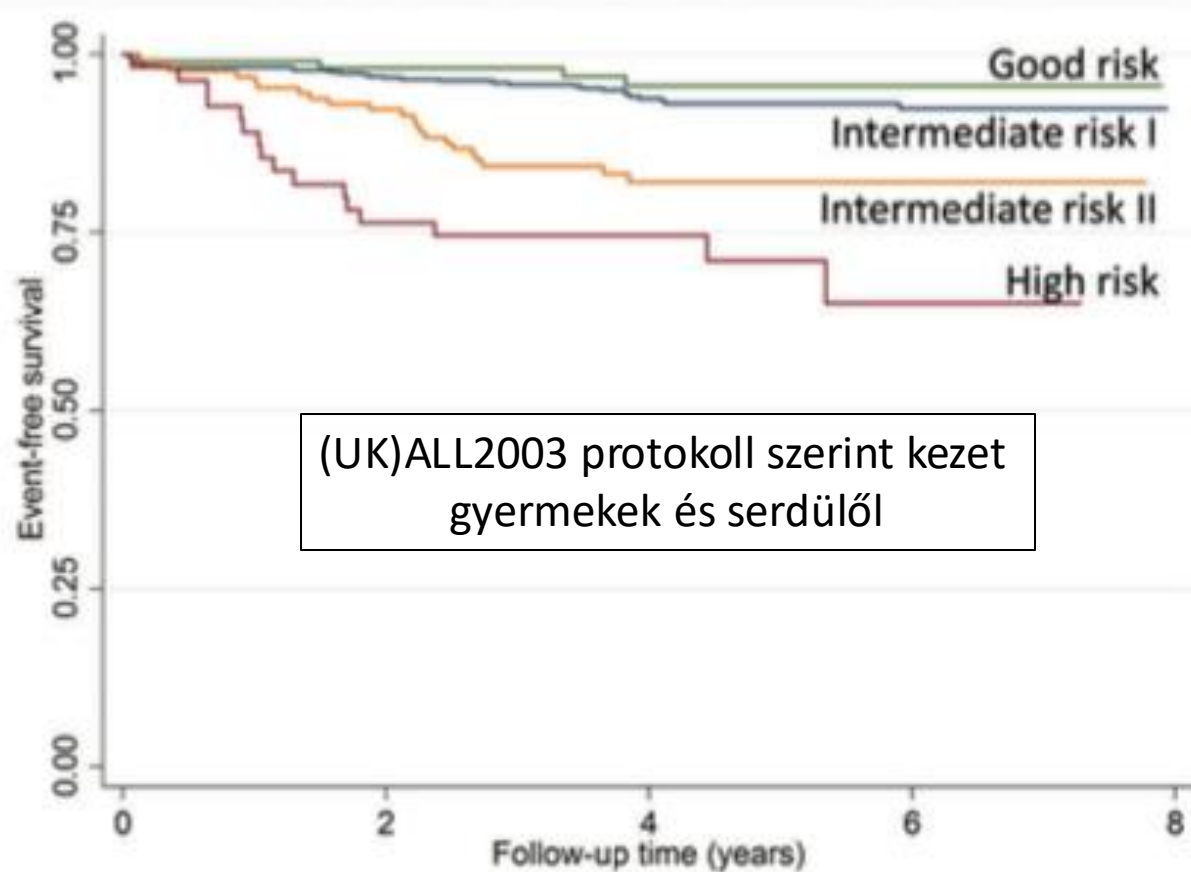
Mik a lehetséges okok, amelyek magyarázzák a különbséget gyermekkori és felnőttkori ALL túlélési eredményei között?

2. Különbségek a gyermek- és felnőttkori ALL biológiájában

- (Serdülő- és felnőttkorban) több T-ALL
- Nagyobb tumortömeg (máj, lép)
- Több éretlen(ebb) ALL (pro-B; ETP)
- Csökkent gyógyszerérzékenység (prednisolon, VCR, ASP)
- Eltérő metilációs mintázat
- **Kedvező, intermedier és kedvezőtlen genetikai eltérések eltérő megoszlása**
- Eltérő MRD válaszarány
- Eltérő arányok a rizikócsoportok között



A gyermekek és serdülők azonban az azonos genetikai rizikócsoportban is "jobban teljesítenek" mint a felnőttek



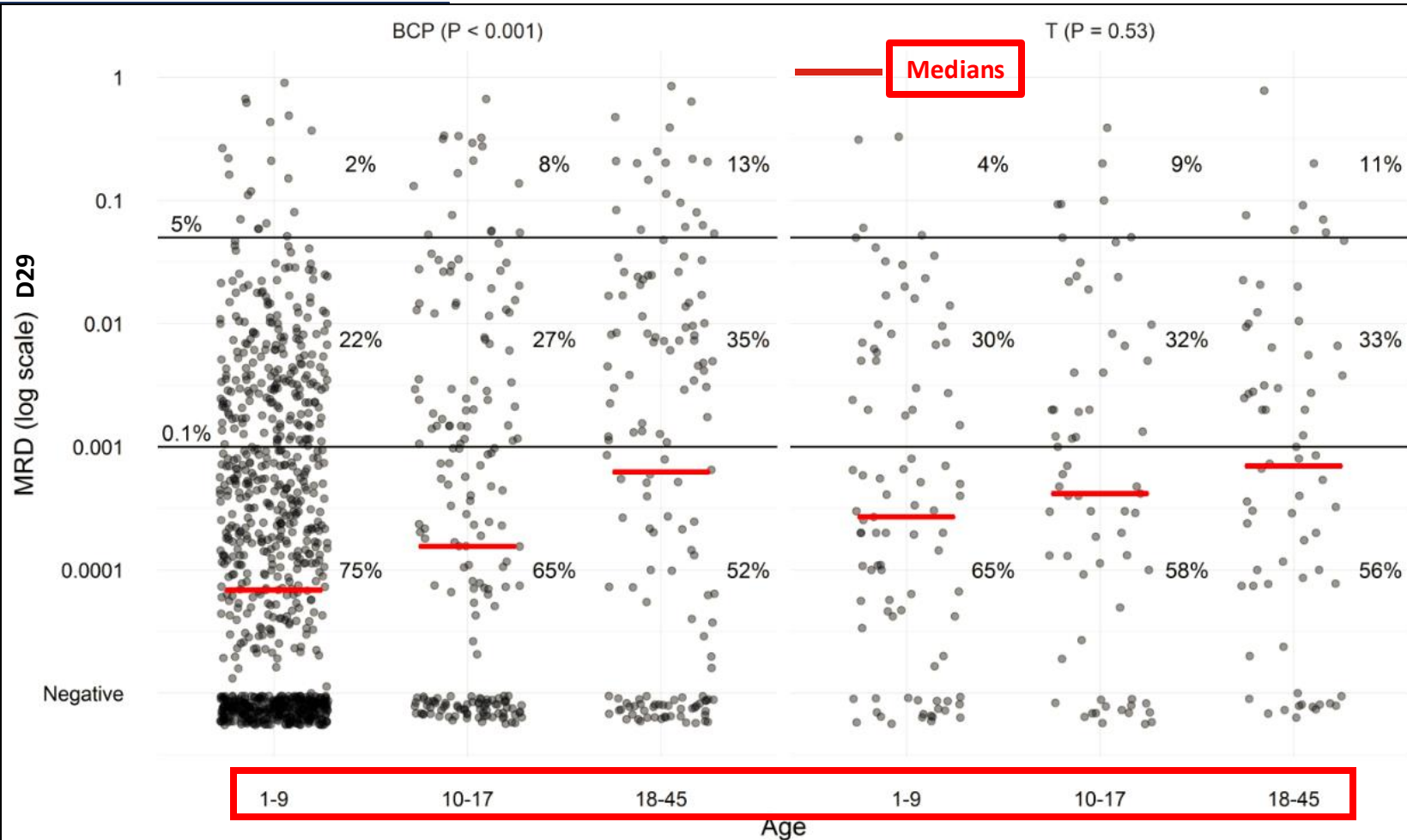
Moorman AV. Haematologica 2016; 101: 407.

Előbbi okok miatt napjainkra egyre elterjedtebb gyakorlattá vált az SFF korcsoport ún. "Pediatric Inspired Protocols" (PIR) szerinti kezelése.

Mik a lehetséges okok, amelyek magyarázzák a különbséget gyermekkori és felnőttkori ALL túlélési eredményei között?

2. Különbségek a gyermek- és felnőttkori ALL biológiai jellemzők között

- (Serdülő- és felnőttkori ALL)
- Nagyobb tumortömeg
- Több éretlen(ebb) ALL
- Csökkent gyógyszerérzékenység (prednisolon, VCR, ASF)
- Eltérő metilációs minták
- Kedvező, intermedier és kedvezőtlen genetikai eltérések elterjedése
- **Eltérő MRD válaszarány**
- **Eltérő arányok a rizikócsoportok között**

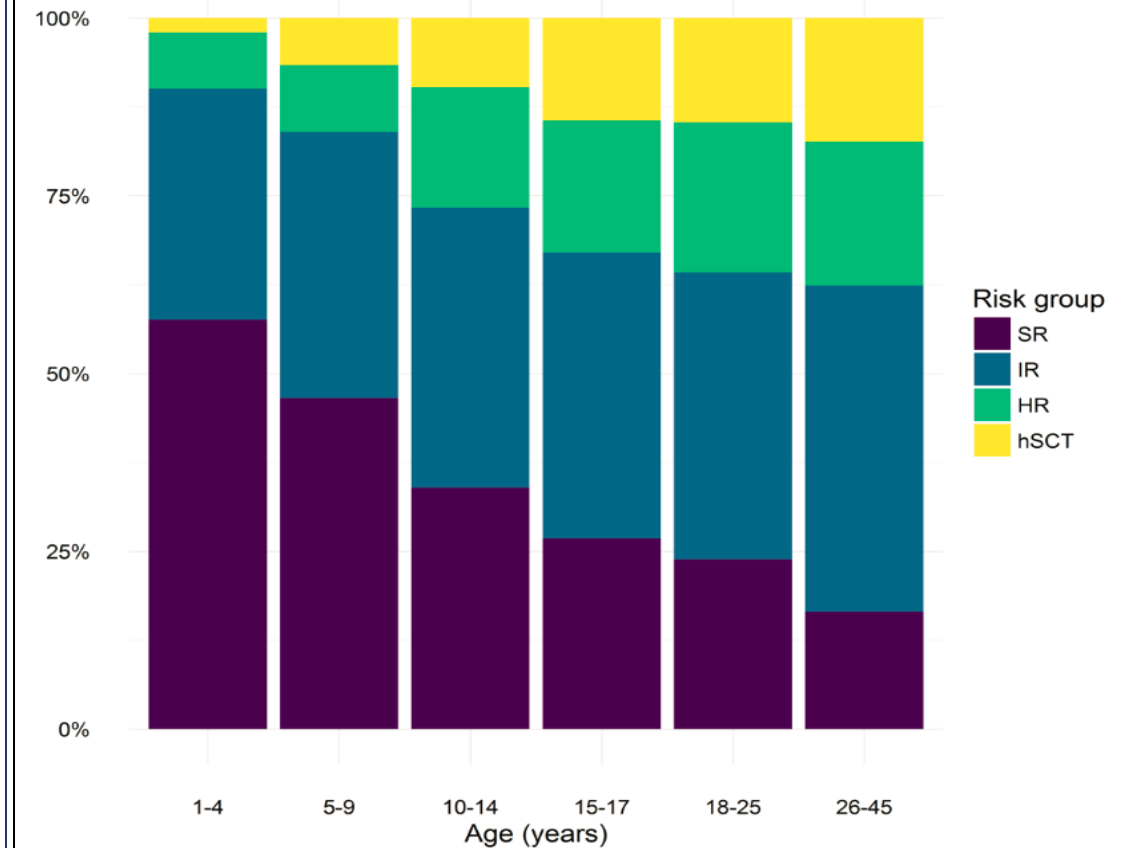


Advani AS et al. Semin Oncol 2009; 36: 213.
Toft N, et al. Leukemia 2018; 32: 606;
Modvig, et al. Leukemia 2019; 33: 1324.

Mik a lehetséges okok, amelyek magyarázzák a különbséget gyermekkori és felnőttkori ALL túlélési eredményei között?

2. Különbségek a gyermek- és felnőttkori ALL biológiájában

- (Serdülő- és felnőttkorban) több T-ALL
- Nagyobb tumortömeg (máj, lép)
- Több éretlen(ebb) ALL (pro-B; ETP)
- Csökkent gyógyszerérzékenység (prednisolon, VCR, ASP)
- Eltérő metilációs mintázat
- Kedvező, intermedier és kedvezőtlen genetikai eltérések eltérő megoszlása
- Eltérő MRD válaszarány
- **Eltérő arányok a rizikócsoportok között**



Advani AS et al. Semin Oncol 2009; 36: 213.
Toft N, et al. Eur J Haematol 2013; 90: 404.
Toft N, et al. Leukemia. 2018; 32: 606.

**Megoldást jelenthetnek a gyermekgyógyászati
indíttatású protokollok:
„Pediatric Inspired Regimen (PIR)”**

A PIR vs. felnőtt protokollok **aszparagináz intenzívek** – **több** VCR-nel, steroidál és i.thec. kezeléssel, **kevesebb** antraciklinnel és HSCT-vel

COG AALL1732:

INDUCTION	CONSOLIDATION		INTERIM MAINTENANCE I	DELAYED INTENSIFICATION		INTERIM MAINTENANCE II	MAINTENANCE
Days 1-29 IT-Ara-C - D1 Pred - D1-28 VCR/ DNR - D1, 8, 15, 22 PEG - D4 IT-MTX ^A - D8, 29d	Days 1-28 CPM - D1 Ara-C - D1-4, D8-11 6-MP - D1-14 VCR - D15, 22 IT-MTX ^A - D1, 8, 15, 22	Days 29-56 CPM - D29 Ara-C - D29-32, D36-39 6-MP - D29-42 VCR - D43, 50	Days 1-64 VCR + HD MTX- D1, 15, 29, 43 6-MP - D1-14 D15-28 D29-42 D43-56 IT-MTX - D1, 29	*RE-INDUCTION* Days 1-28 VCR/ DOX - D1, 8, 15 DEX - D1-7, D15-21 PEG - D4 IT-MTX - D1	*RE-CONSOLIDATION* Days 29-64 CPM - D29 VCR - D43, 50 Ara-C - D29-32, D36-39 6-MP - D29-42 PEG - D43 IT-MTX - D29, 36	Days 1-64 VCR + Capizzi MTX- D1, 11, 21, 31, 41 PEG - D2, 22 IT-MTX - D1, 31	12 Week Courses VCR - D1 Pred - D1-5 6-MP - D1-84 PO-MTX - D8, 15, 22, 29 ^a , 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 IT-MTX - D1, D29 ^a

CALGB10403:

INDUCTION	CONSOLIDATION		INTERIM MAINTENANCE	DELAYED INTENSIFICATION		MAINTENANCE
Days 1-29 IT-Ara-C - D1 Pred - D1-28 VCR/ DNR - D1, 8, 15, 22 PEG - D4 IT-MTX ^A - D8, 29	*Extended Induction* Days 1-28 CPM - D1 Ara-C - D1-4, D8-11 6-MP - D1-14 VCR - D15, 22 IT-MTX ^A - D1, 8, 15, 22	Days 29-56 CPM - D29 Ara-C - D29-32, D36-39 6-MP - D29-42 VCR - D43, 50	Days 1-56 VCR + Capizzi MTX- D1, 11, 21, 31, 41 PEG - D2, 22 IT-MTX - D1, 31	*RE-INDUCTION* Days 1-28 VCR/ DOX - D1, 8, 15 DEX - D1-7, D15-21 PEG - D4 IT-MTX - D1	*RE-CONSOLIDATION* Days 29-56 CPM - D29 VCR - D43, 50 Ara-C - D29-32, D36-39 6-MP - D29-42 PEG - D43 IT-MTX - D29, 36	12 Week Courses VCR - D1, 29, 57 Dex - D1-5 D29-33 D57-61 6-MP - D1-84 PO-MTX - D8, 15, 22, 29 ^a , 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 IT-MTX - D1, D29 ^a

^aCNS3 - also D15, 22 for Induction, D15, 22 omitted in Consolidation

^aIT-MTX - D29 for first 2 Cycles, CNS3 - cXRT during first 4 weeks instead

^aExtended Remission Induction:
 Pred - Day 1-14
 DNR - Day 1
 VCR - Day 1 and 8
 PEG - Day 4

^aIT-MTX - D29 IT-MTX for first 4 courses (hold PO)

CD20+ - Add Rituximab for CALGB and HyperCVAD

HyperCVAD:

A1-CYCLE	B1-CYCLE	A2-CYCLE	B2-CYCLE	A3-CYCLE	B3-CYCLE	A4-CYCLE	B4-CYCLE	MAINTENANCE
Days 1-21 CPM - D1, 2, 3 Dox - D4 VCR - D4, 11 Dex - D1-4, D11-14 IT-MTX - D2, 8	Days 1-21 HD-MTX - D2 Ara-C - D3, 4	Days 1-21 CPM - D1, 2, 3 Dox - D4 VCR - D4, 11 Dex - D1-4, D11-14 IT-MTX - D2, 8	Days 1-21 HD-MTX - D2 Ara-C - D3, 4	Days 1-21 CPM - D1, 2, 3 Dox - D4 VCR - D4, 11 Dex - D1-4, D11-14 IT-MTX - D2, 8	Days 1-21 HD-MTX - D2 Ara-C - D3, 4	Days 1-21 CPM - D1, 2, 3 Dox - D4 VCR - D4, 11 Dex - D1-4, D11-14 IT-MTX - D2, 8	Days 1-21 HD-MTX - D2 Ara-C - D3, 4	28 Day Cycles VCR - D1 Pred - D1-5 6-MP - D1-28 PO-MTX - D8, 15, 22

Terápiás megfontolások a PIR protokollokban

- **Terápiás válasz-arányos terápia, MRD prominens szerepe**
- **A posztindukciós terápia intenzifikálása javítja az EFS-t**
- **ASP (PEG-Asp) kezelés esszenciális szerepe**
- **CNS irradiáció csökkentése/elhagyása**
- **A (m)HD-methotrexát nélkülözhetetlen része a kezelésnek**
- **A dexamethasone hatékonyabb mint a predniso(lo)ne, de gyakrabban okoz osteonecrosist**
- **A nem folyamatos dexamethasone adása csökkenti az osteonecrosis előfordulását**
- **A consolidatio kezelést VAGY HSCT (magas rizikójú betegek) VAGY fenntartó kezelés (a kórismézéstől ~ 2 éven át) követi**

Túl a biológiai különbségeken. További lényeges eltérések a gyermek- és felnőttkori protokollok között

3. Eltérő (lehet) a kezelés célja

- Felnőttkorban elfogadható cél a (néhány) életév-nyereség jó életminőség mellett
- Gyermekkorban – de novo ALL esetén – a kezelés célja kizárólag kuratív

4. Eltérő a betegek terápiás adherenciája

5. Eltérő a kezelőorvosok attitűdje

6. Eltérő betegigények (a felnőtt nem "nagy gyermek")

7. Eltérő protokollfegyelem

**Intézményen
belül
elkülönült
SFF
részlegek
létesítése?**

Eltérő mellékhatás-profilok!

Mik az értelmes, elfogadható határai a PIR-knek?

A "nagy mumus" az aszparagináz

Miért tartjuk fontosnak a – teljes dózisu – ASP kezelést?

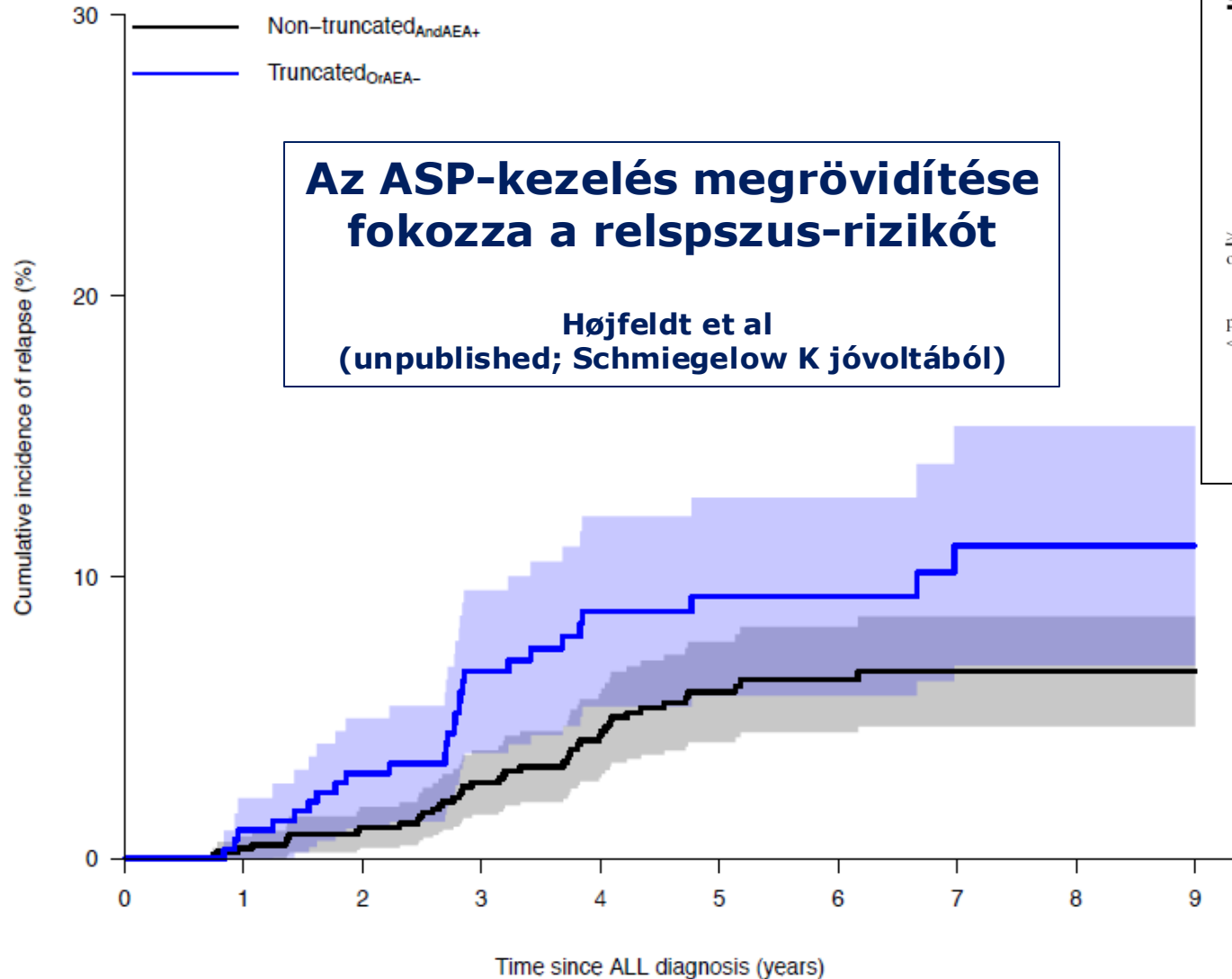
Az ASP-intenzívebb kezelések többségével jobb EFS érhető el

Table 1 Clinical Impact Of Reduced Asparaginase Dose Intensity, Including Shortened Asparaginase (Asp) Therapy

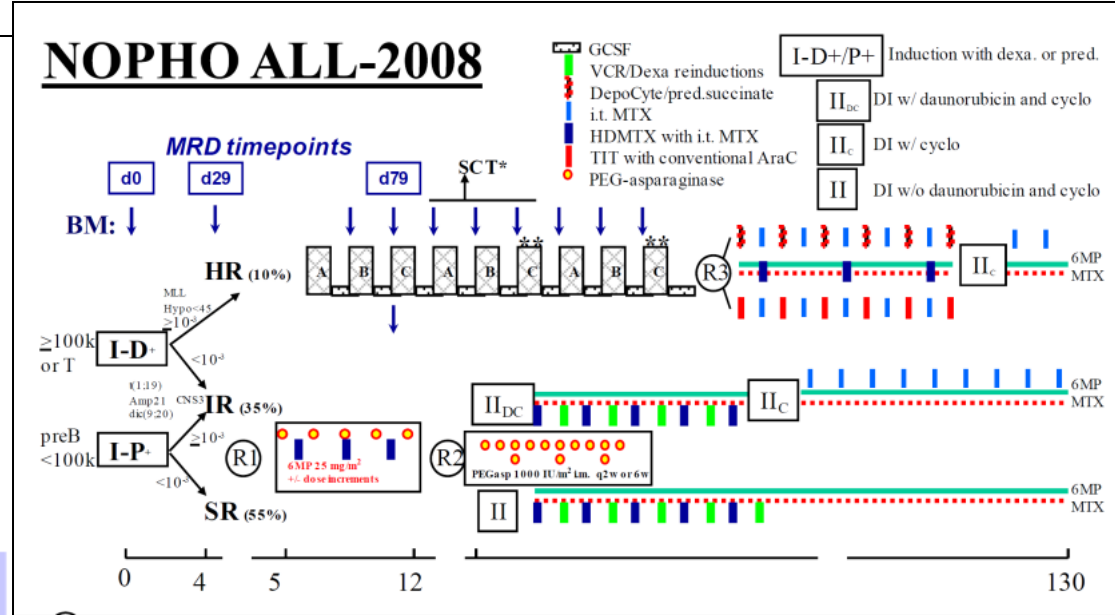
Update on Pieters 2011 ¹³¹	Event-free survival less-intensive asparaginase therapy	Event-free survival more-intensive asparaginase therapy	<i>P</i> < .05	References
Extra 20 wk Asp-in T-ALL POG 8704	55%	68%	Yes	Amylon 1999 ¹³²
Extra 20 wk Asp-in T-NHL POG 8704	64%	78%	Yes	Amylon 1999 ¹³²
≤ or > 25 wk Asp-DFCI 91-01	73%	90%	Yes	Silverman 2001 ¹¹⁹
Extra 20 wk Asp-in IRG AIEOP ALL-91	72%	76%	No	Rizzari 2001 ¹³³
Erwinase vs. <i>E coli</i> Asp-EORTC-CLG 58,881	60%	73%	Yes	Duval 2002 ¹³⁴
Extra 20 wk Asp-I-BFM-SG/IDH-ALL-91	79%	88%	Yes	Pession 2005 ¹³⁵
Erwinase vs. <i>E coli</i> Asp-DFCI 95-01	78%	89%	Yes	Moghrabi 2007 ¹³⁶
Truncated vs. continuous Asp (with <i>Erwinia</i>) in COG AALL0331/AALL0232	Event HR = 1.5	1.1	Yes	Gupta 2020 ¹³⁷
Truncated (including no activity) vs. continuous Asp-therapy in NOPHO ALL2008	Relapse risk 11.1%	Relapse risk 6.7%	Yes	Gottschalk Højfeldt 2020 ¹³⁸

Pieters R et al. Cancer 2011; 117: 238. Schmiegelow K et al. Clin Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021; 21: 725.

Miért tartjuk fontosnak a – teljes dózisu – ASP kezelést?



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Non-truncated _{AndAEA+}	810	788	700	586	451	333	228	133	46	
Truncated _{OrAEA-}	292	281	242	199	163	122	92	53	26	

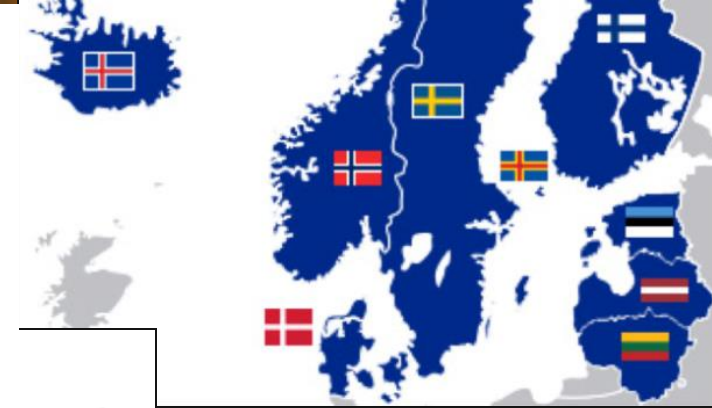


NOPHO ALL 2008
Betegbevonás: 1-45 év

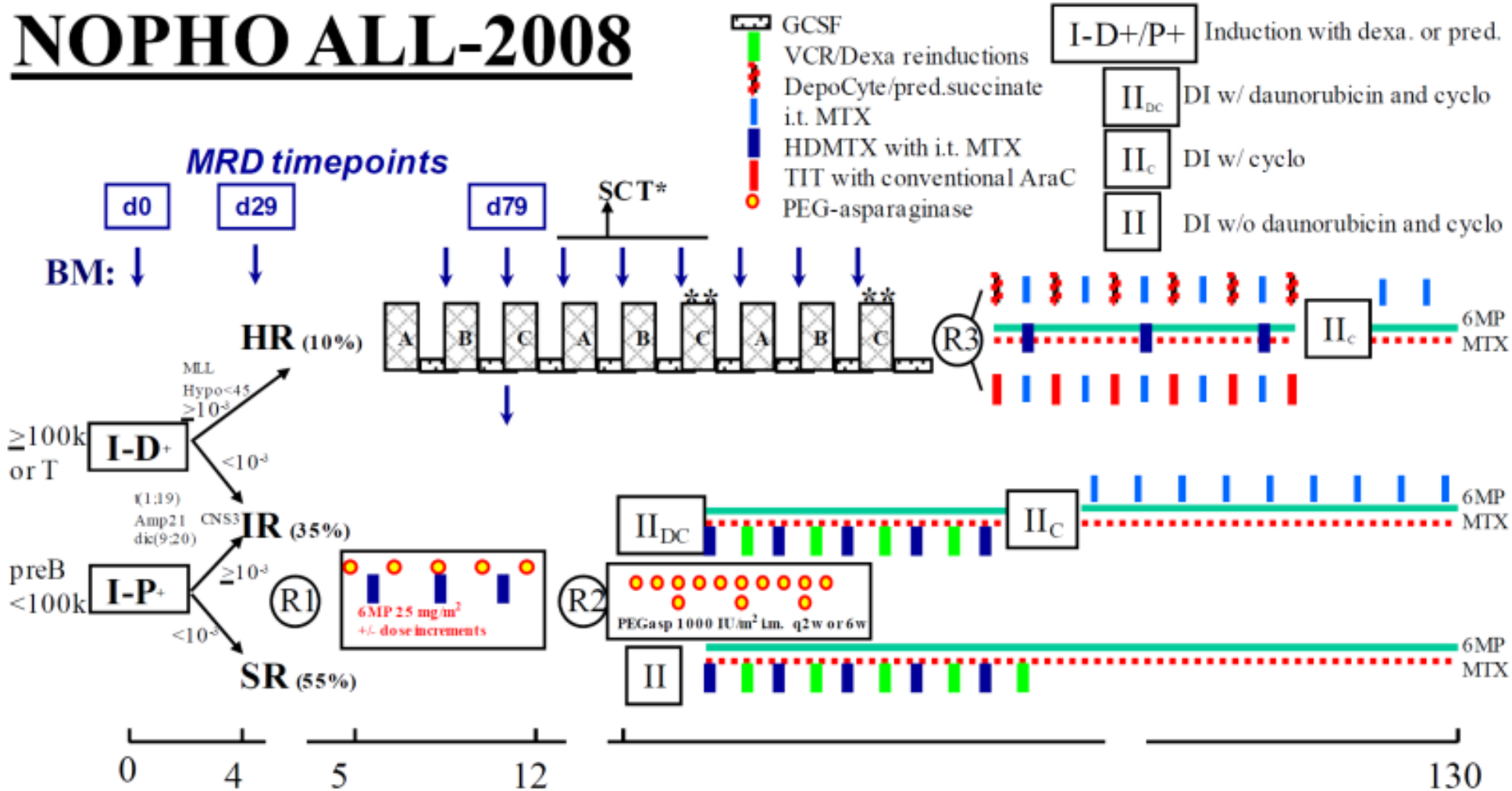
Toft N, et al. Leukemia 2018;32:606.

NOPHO példa az Asp alkalmazásra

NOPHO ALL-2008; életkor 1-45 év
PEG-Asp: 1,000 IU/m², i.m. wk 5-33



NOPHO ALL-2008



5-yr EFS:

1 - 9 yr: 89%
10-17 yr: 80%
18-25 yr: 75%
26-45 yr: 68%

Induction death:

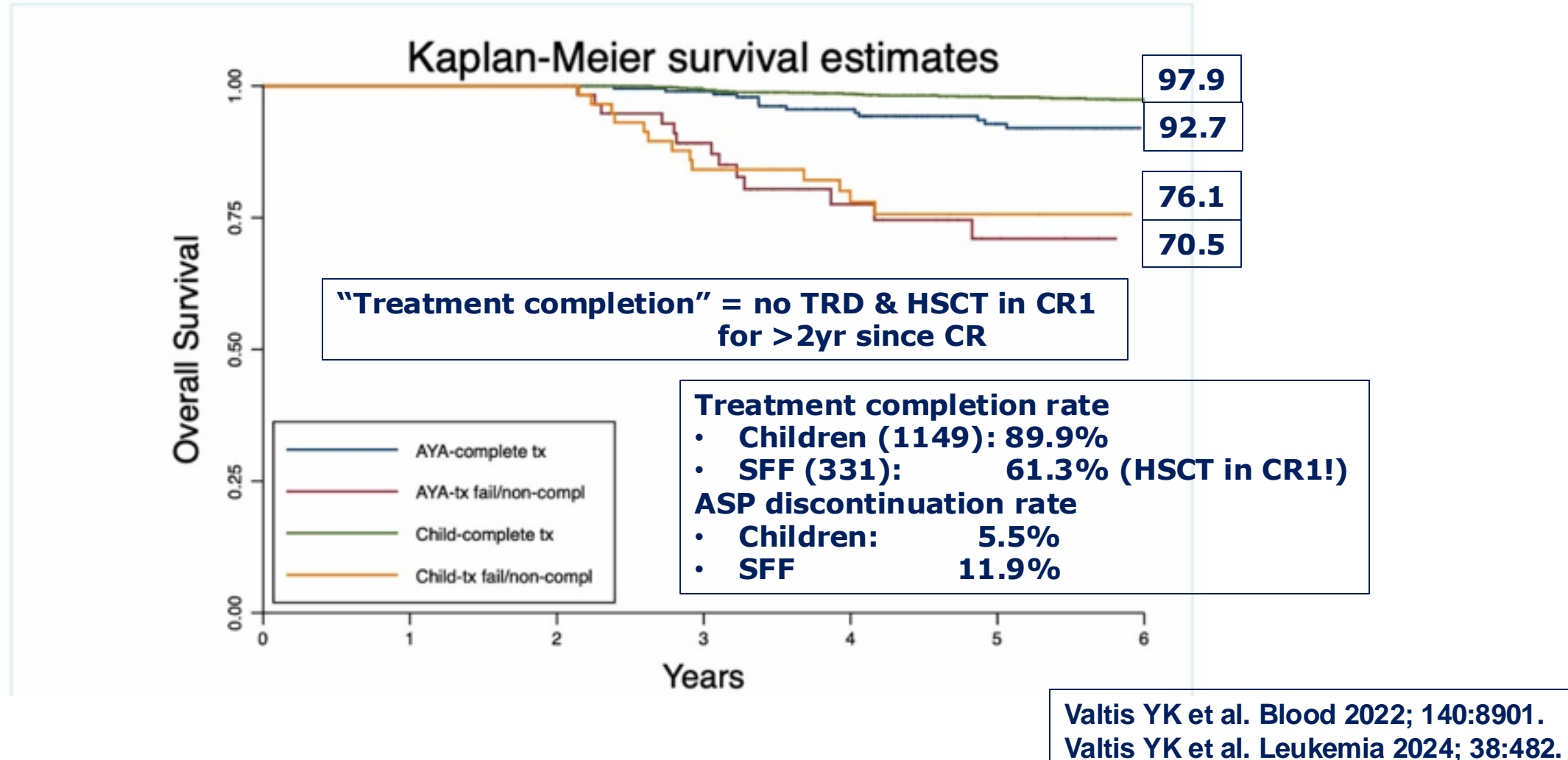
18-25 yr: 1%
26-45 yr: 2%

Death in CR1:

18-25 yr: 5%
26-45 yr: 7%

DFCI Consortium protokollokkal (00-001, 05-001, 01-175, 06-254) kezelt Ph- SFF ALL-k túlélése 2000 és 2018 között

Figure 1: Kaplan Meier landmark analysis for patients with OS > 2 years



DFCI ALL Consortium Trials

18-50 yr

3 weekly cycles

3 weekly cycles

Induction

CNS Phase

Consolidation

Maintenance

4 weeks

IT Chemo +/- XRT

Over a period
of 30 weeks

Until 2 years
of CCR

PRED po 28x

VCR 4x

DOX 2x

ASP 25000 U 1x

MTX 4g/m² 2x

it. A 1x+trp. 2x

VCR 1x

DOX 1x

XRT

it. A+M 4x

po. 6MP 14x

DEXA 5x/cycle

VCR 1x/cycle

DOX 1x/cycle:wks 1-24

ASP (adj.d.) 30x

MTX 1g/m²/cy:wks 27,30

it. trp.1x/cycle

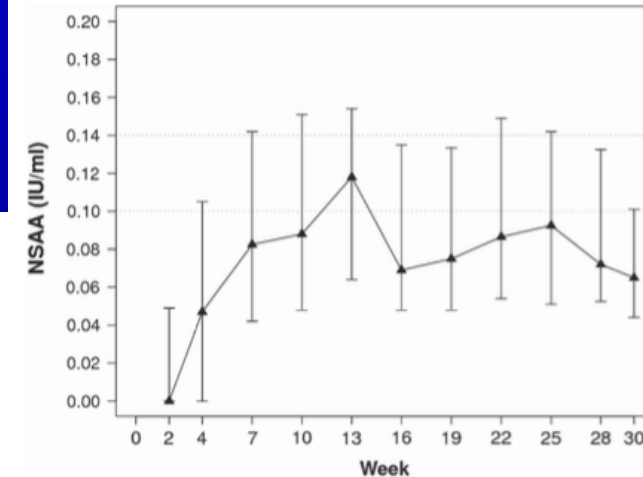
po. 6MP 14x/cy

dexa 5x/cycle

VCR 1x/cycle

it.A+M 1x/18w

idem



**Szérum ASP
aktivitási szintek**

Ph+ALL: +imatinib 600 mg/day (2006-)

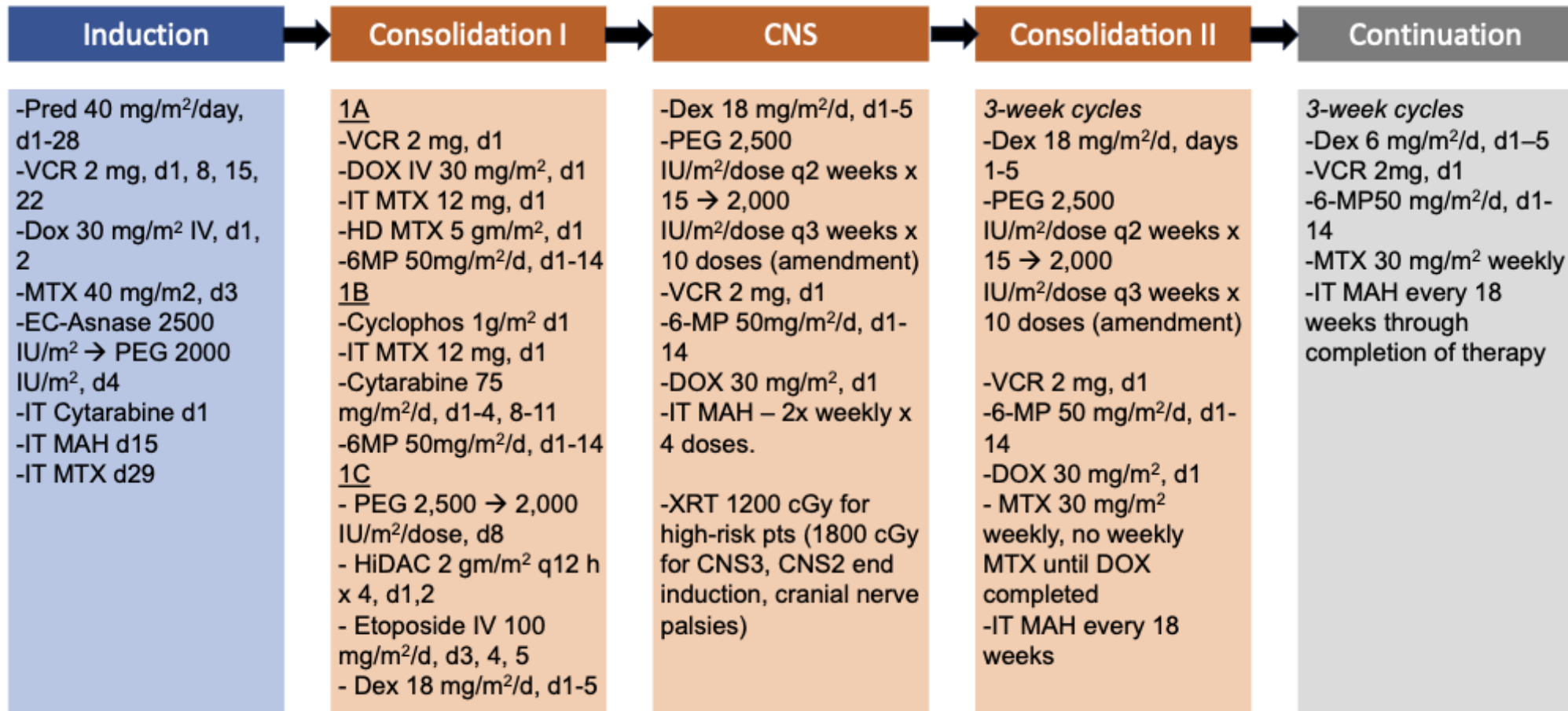
HSCT encouraged for **pts. w unfavorable cytogenetics**

DEXA discontinued in pts. w clin+rad proven osteonecrosis

ASP temp.discd.: mild/mod pancreatitis/DVT, permanently discd.: severe pancr.

Barry E et al. JCO 25:813, 2007.
DeAngelo DJ et al.
Leukemia 2015; 29: 526.

DFCI 06-254 klinikai vizsgálat - kezelés



Korcsoport: 18-50 év – a DFCI 15-001 gyermekprotokoll VHR ága alapján tervezve;
Design: 4-drug indukció, BFM-like konszolidáció, HD-MTX, BFM-like HD-ARA-C/VP-16,
fenntartó kezelés a kórismézéstől 2 évig, reindukciós ciklusokkal
Egyszeri dózis PEG-Asp az indukció alatt, majd 30 heti PEG-Asp a konszolidáció alatt;
PEG-Asp kéthetenkénti 2500 NE/m²-ről háromhetenkénti 2000 NE/m²-re csökkentve –
dózismaximum 2,3 m²-re számolva.

Valtis YK et al. ASH Conference Poster 2023; 4238. Abstract: Blood 2023; 142(S1):4238.

PEG-ASP mellékhatások felnőtt betegekben

Toxicity	Any grade (%)	High grade (≥ 3) (%)	Risk factors
Hypersensitivity	7-22	4-10	Second dose and future doses, HLA-DRB1*07:01 polymorphism, no concurrent rituximab administration, younger age, no pre-medication
Hyperbilirubinemia	86	24-39	During the induction cycle, older age, obesity, higher dose of pegasparginase, low albumin, low platelet count, CC genotype of rs4880 polymorphism
Pancreatitis	24	5-13	Older age, high-risk ALL stratification, germline polymorphisms in <i>ULK2</i> variant rs281366 and <i>RGS6</i> variant rs17179470
Hypertriglyceridemia	77	11-51	Beyond first cycle, high BMI, younger age
Thrombosis		11-27	First cycle, older age, obesity, mediastinal mass, cryoprecipitate replacement
Hypofibrinogenemia (<100)		48-51	First cycle, severe obesity (BMI >35)
Hyperglycemia	91	31-33	Concomitant use of steroid

ASP toxicitás a NOPHO SFF ALL vizsgálatokban

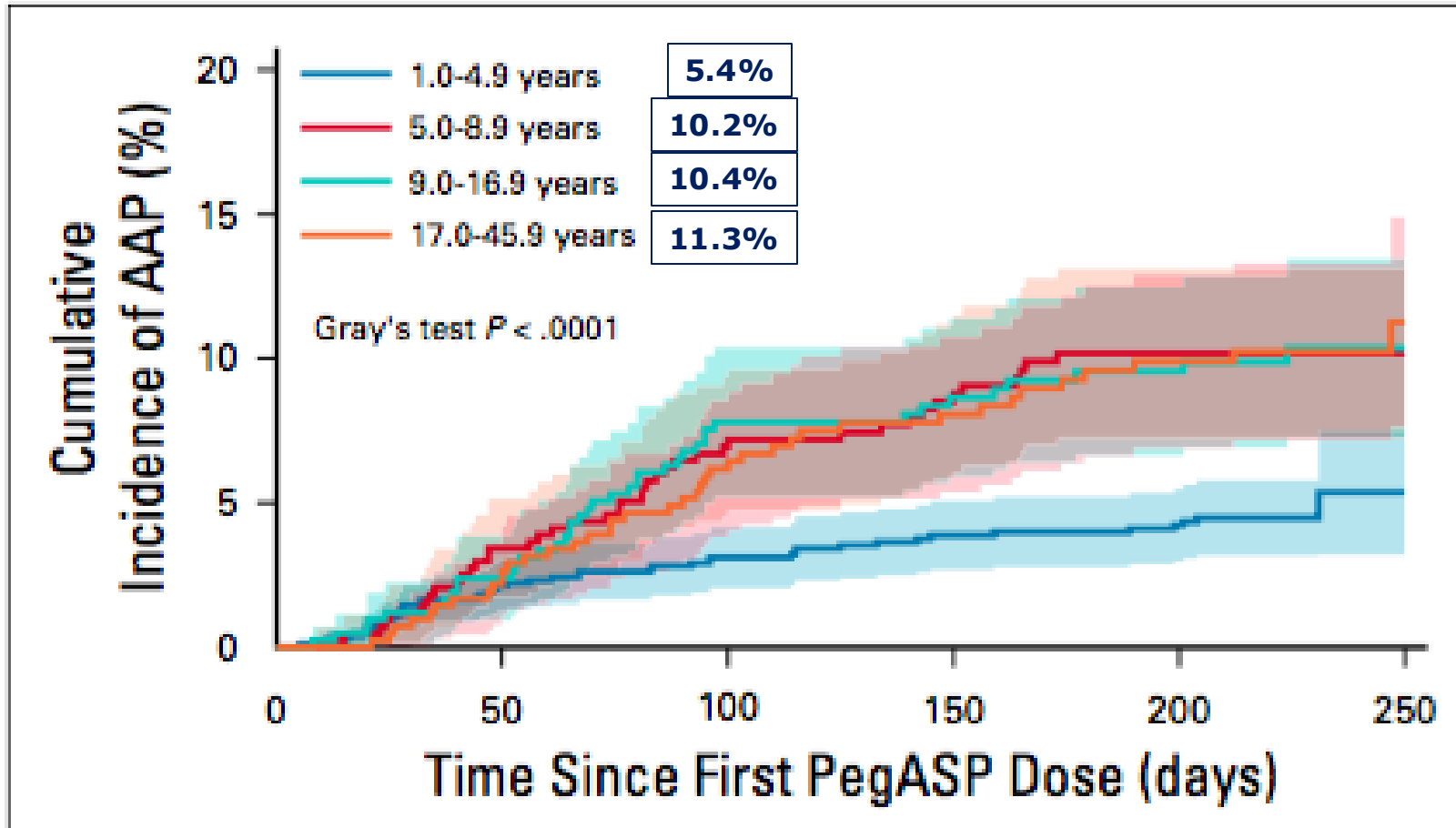
- **ASP allergia (vs. ASP-intolerancia), csendes inaktiváció**
- **TE**
- **Pancreatitis**
- **Májtoxicitás**
 - **G3-4 hyperbilirubinaemia (10-31% az SFF-k között)**
 - **G3-4 transaminitis (28-63% az SFF-k között)**
- **Hypertrigliceridaemia (G3-4: 11-50% SFF-k között)**

NOPHO ALL-2008

ASP allergia, csendes inaktiváció, ASP-intolerancia

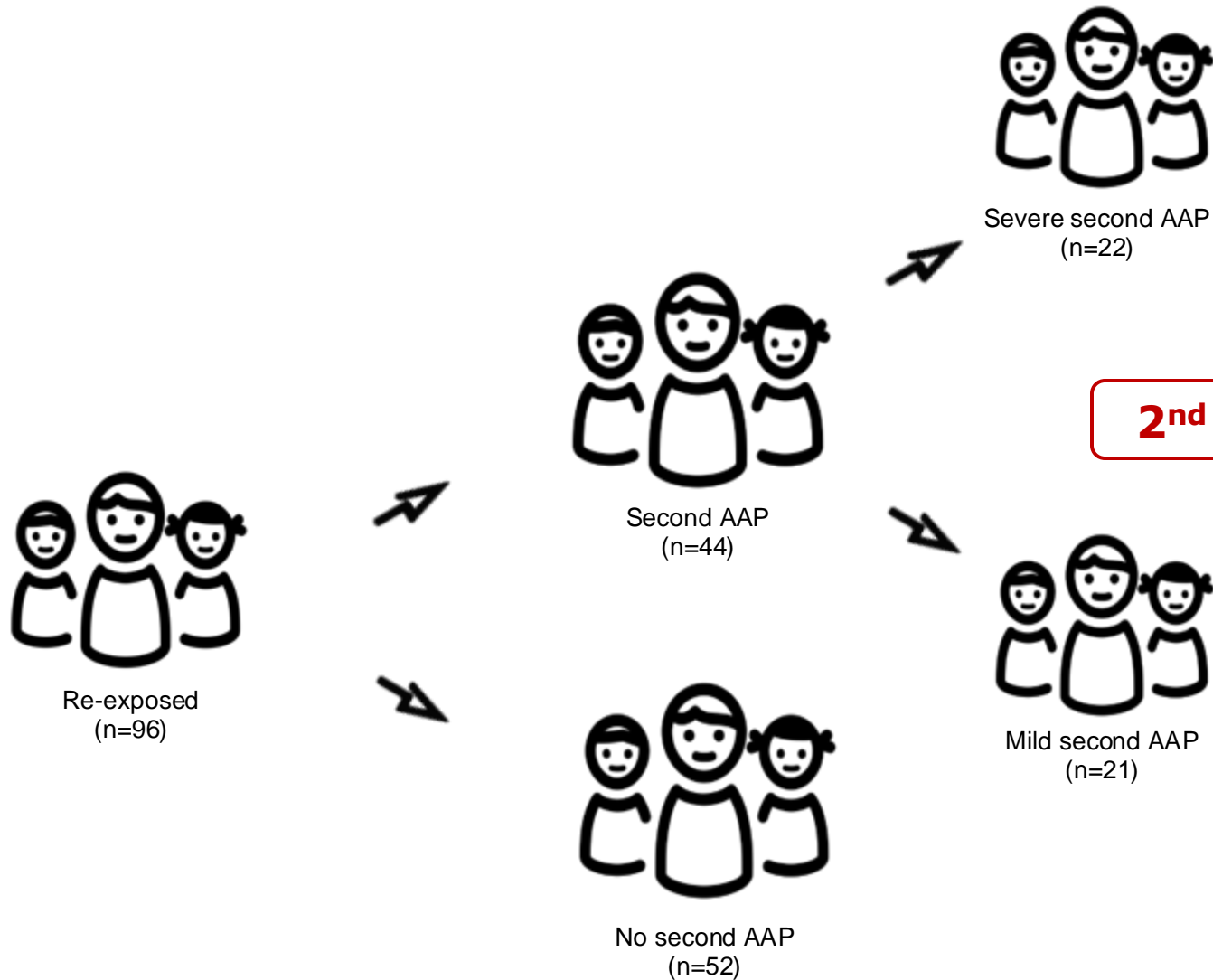
- A klinikailag manifesztálódó hypersensitivitási reakció (akár annak enyhe formája is) együtt jár az ASP inaktivációval. A klinikai tünetek kezelhetők steroiddal, antihisztaminnal, **az inaktiváció NEM!**
- Csendes inaktiváció esetén az ASP-aktivitás 7 nap után < 100 NE/L; 14 nap után a mérési határ alatt van
- Az intolerancia tünetei: hasfájás, hányás, kipirulás – az infúzió adása során **KÉSŐBB**, a túlérzékenység tünetei már **KORÁN**, akár az első cseppeket követően lépnek fel!

ASP-asszociált pancreatitis (AAP) NOPHO ALL-2008



Az első AAP epizód gyakorisága

Második AAP epizód kockázata

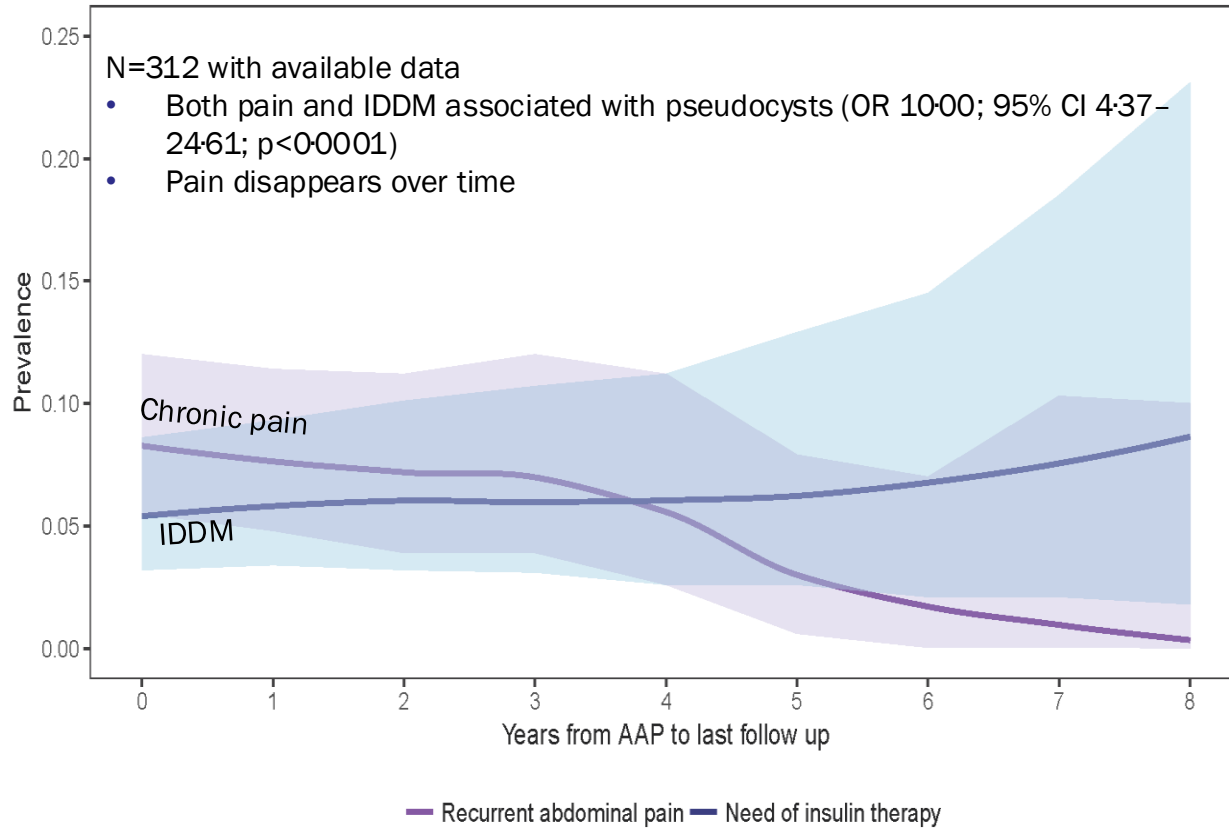


2nd AAP = 46%

Egy 2. AAP epizód kockázati tényezői nem ismeretesek.

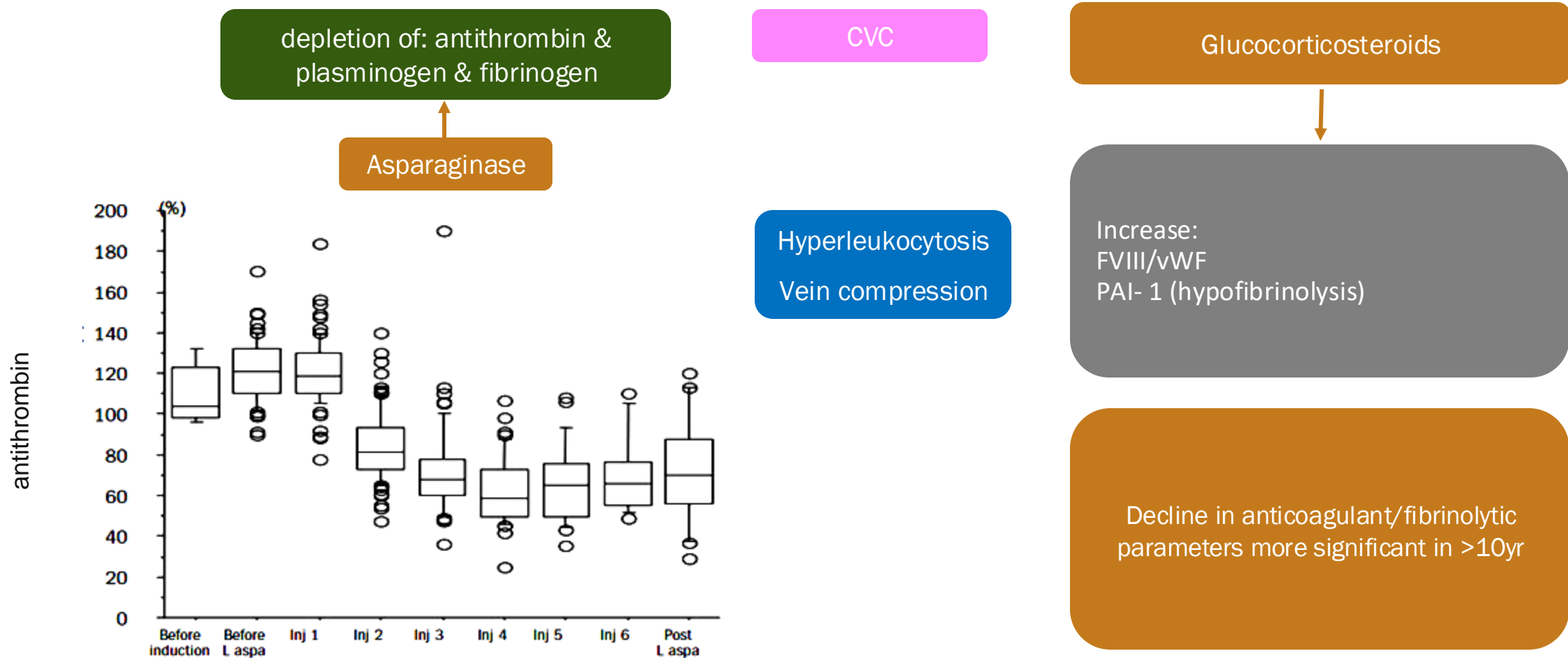
Az ASP ismételt alkalmazása kepcsán mérlegelni kell az AAP epizód súlyosságát, a beteg általános állapotát és a visszaesés kockázatát!

AAP – maradandó szövődmények

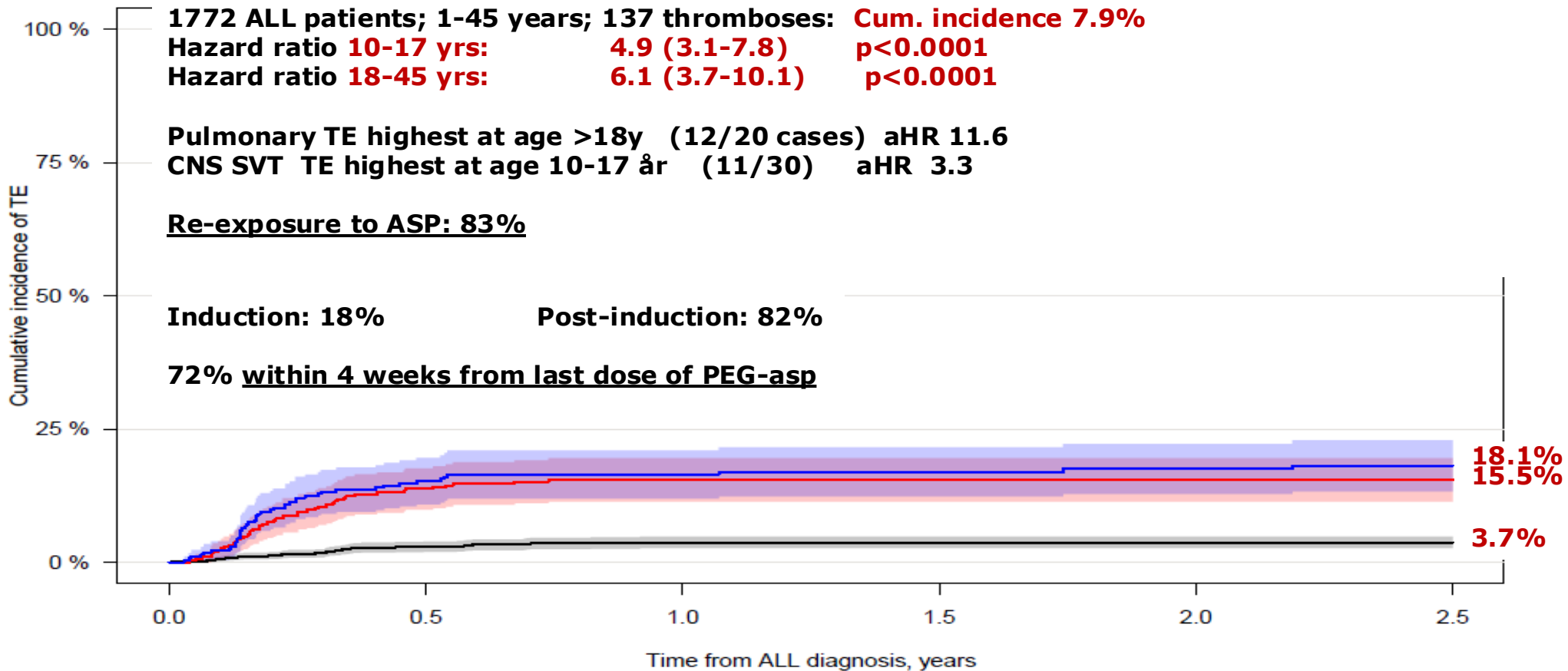


Years from AAP	Patients (n)	Need of insulin (n)	Recurrent pain (n)
0	312	17	26
1	275	16	21
2	216	13	15
3	180	11	13
4	137	8	8
5	108	7	3
6	77	5	1
7	52	4	1
8	35	3	0

TE kockázatát fokozó tényezők az ALL kezelésében



TE kockázatát fokozó tényezők az ALL kezelésében – NOPHO ALL-2008 kohorsz



At risk:

1.0-9.9 years :	1192	1158	1110	1074	1057	1024	991	953	913	874	832
10.0-17.9 years :	306	272	246	230	219	210	202	195	184	175	169
18.0-45.9 years :	274	226	192	165	147	138	130	120	111	107	100

TE kockázat a DFCl protokollokban

(Pediatric 00-001, Pediatric 05-001, Adult 01-175, and Adult 06-254)

Thromboppx:

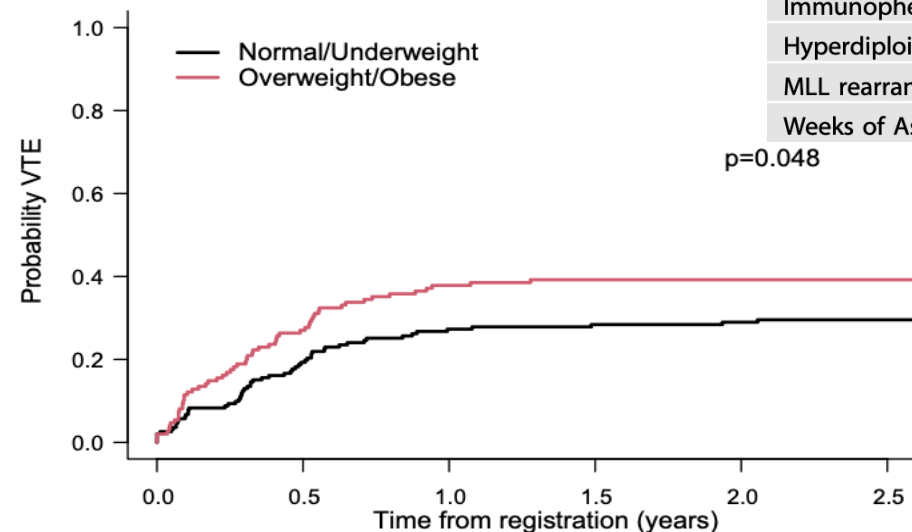
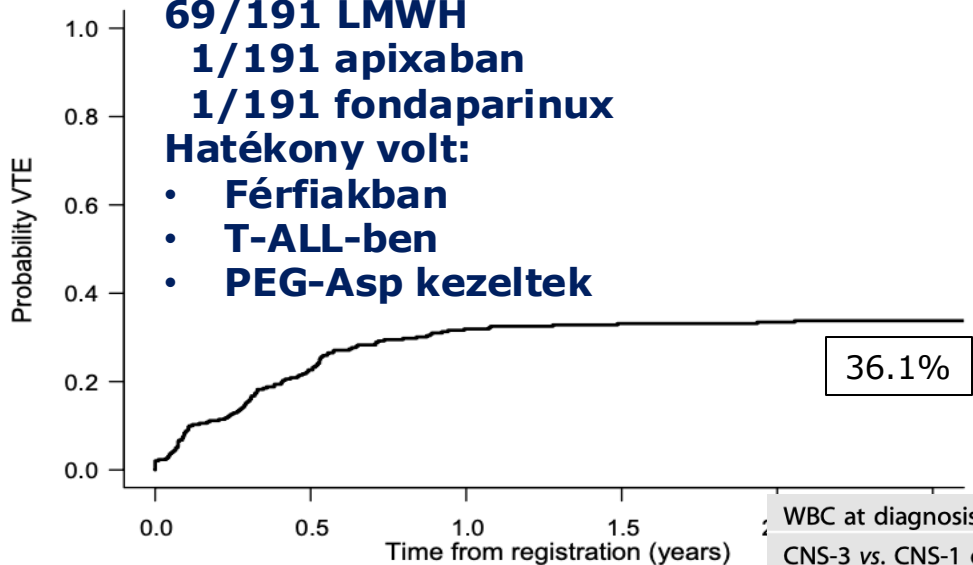
69/191 LMWH

1/191 apixaban

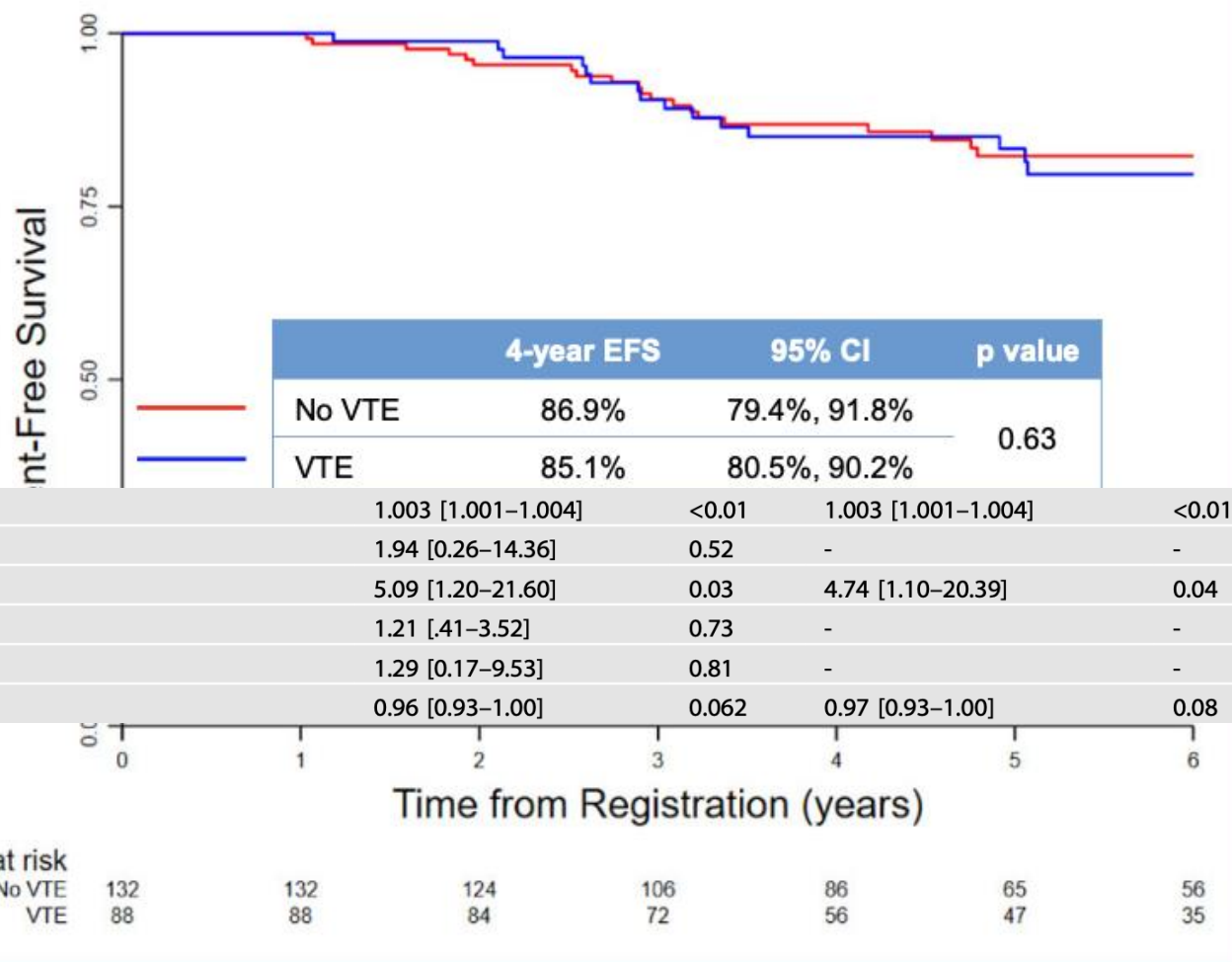
1/191 fondaparinux

Hatékony volt:

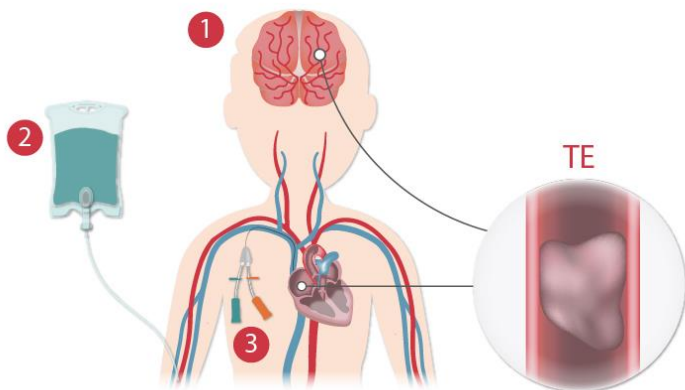
- Férfiakban
- T-ALL-ben
- PEG-Asp kezeltek



	WBC at diagnosis	CNS-3 vs. CNS-1 or CNS-2	Immunophenotype B- vs. T-ALL	Hyperdiploid (yes vs. no)	MLL rearrangement (yes vs. no)	Weeks of Asparaginase
	1.003 [1.001–1.004]	1.94 [0.26–14.36]	5.09 [1.20–21.60]	1.21 [.41–3.52]	1.29 [0.17–9.53]	0.96 [0.93–1.00]
	<0.01	0.52	0.03	0.73	0.81	0.062
	1.003 [1.001–1.004]	-	4.74 [1.10–20.39]	-	-	0.97 [0.93–1.00]
	<0.01	-	0.04	-	-	0.08



TE-PPX az indukció alatt? THROMBOTECT vizsgálat

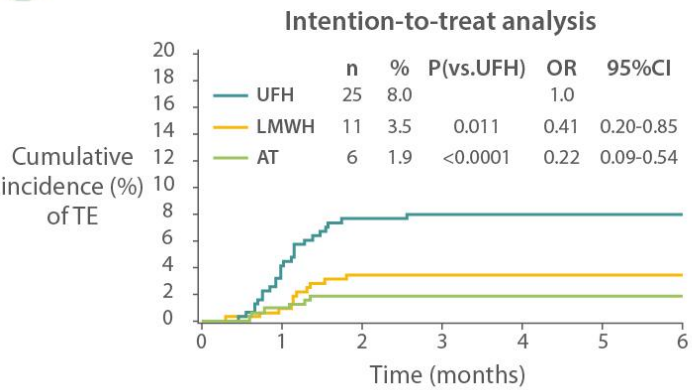


1 Leukemia in children
 2 Chemotherapy (including asparaginase)
 3 Central venous catheter
 ↓
 Risk of thromboembolic events (TE)

Balti/skandináv munkacsoportok gyakorlata gyermek-és SFF betegek között

	Risk of TE	Rejection of treatment	5-year-event free survival
949 Children (age 1 to 18 years) with acute lymphoblastic leukemia			
312 Low-dose Unfractionated Heparin (UFH)	8.0%	3%	85.9±2.0%
317 Prophylactic-dose Low Molecular Weight Heparin (LMWH)	3.5% (P=0.011)	33%	86.2±2.0%
320 Activity-adapted Antithrombin substitution (AT)	1.9% (P<0.001%)	3%	80.9±2.2%

Coag szűrőtesztek: ~100%
További alvadásvizsg.: 59%
LMWH PPX



Az AT vagy LMWH profilaktikus alkalmazása potenciálisan csökkenti a TE kockázatát az 1-18 éves korcsoportban

- Felnőtt centrumok: 92%
 - Gyermek centrumok: 0%
- Fbg supplementáció: 59%
 AT supplementáció: 28%

Greiner J et al. Haematologica 2019; 104: 756.

Andersson NG et al. Br J Haematol 2022; 199: 127.

Toxicity	Management	Prevention
Hypersensitivity	Administer corticosteroid and antihistamine Replace future doses of L-asparaginase with <i>Erwinia</i> asparaginase	Pre-medicate with hydrocortisone and antihistamine Infuse slowly over 2 h
Hyperbilirubinemia	Adjust other medications and delay subsequent cycle until grade 1 is achieved Consider L-carnitine and ursodiol	Avoid hepatotoxic medications or adjust doses Not an indication to discontinue pegasparaginase or reduce the dose
Transaminitis	Consider delaying therapy for grades 3 and 4 until resolved to grade 2 Consider L-carnitine	Avoid hepatotoxic medications or adjust doses Not an indication to discontinue pegasparaginase or reduce dose
Pancreatitis	Early diagnosis and treatment Supportive medical care Further avoid asparaginase therapy of any form No intervention for chemical pancreatitis in the absence of clinical or imaging features	Avoid administering pegasparaginase or any other formulation of asparaginase after clinical asparaginase-associated pancreatitis
Hypertriglyceridemia	Consider gemfibrozil	Not an indication to discontinue pegasparaginase
Thrombosis	Anticoagulation "not clear" Maintain adequate platelet counts while patient is receiving anticoagulation	ATIII replacement for low activity level is not yet standard Prophylactic anticoagulation is controversial Not an indication to discontinue pegasparaginase Avoid replacement with cryoprecipitate to correct laboratory abnormalities in the absence of clinical bleed
Hypofibrinogenemia	Cryoprecipitate replacement only during active bleeding or before procedures	Not an indication to discontinue pegasparaginase
Hyperglycemia	Insulin and other anti-glycemic medications	Not an indication to discontinue pegasparaginase

PEG-ASP mellék- hatások kezelése és megelőzése

**Aldoss I, Douer D.
Blood 2020; 135:987.**

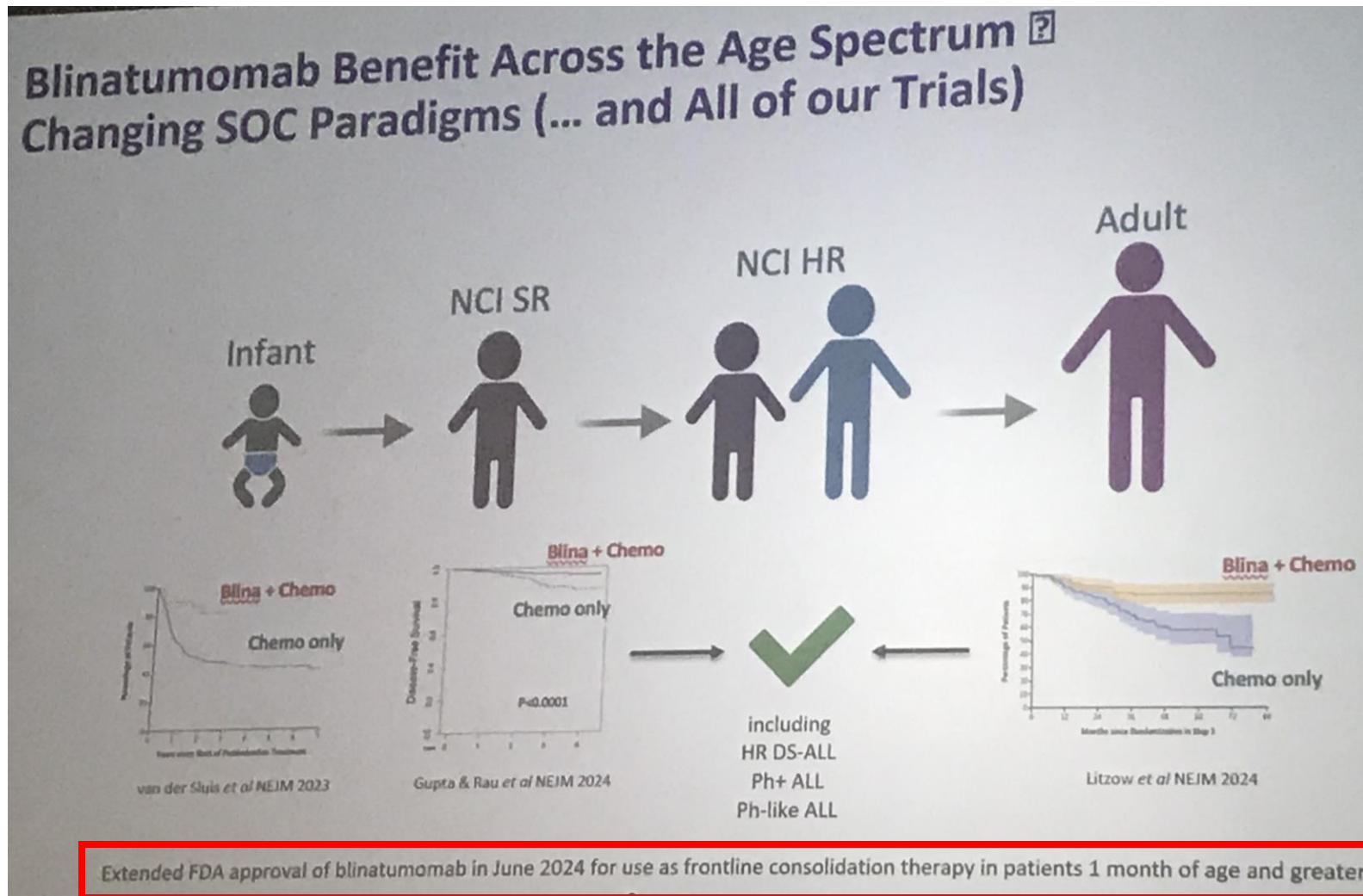
Az ALL kezelése paradigmaváltás küszöbén áll

- **blinatumomab (Blina)**
- **egyéb immunterápiák**
- **egyéb célzott kezelések**

REPLACEMENT	ADDITION
<ul style="list-style-type: none">• 1st Relapse<ul style="list-style-type: none">• USA AALL 1331 (<i>JAMA</i> 2021)• EU INTREALL (<i>JAMA</i> 2021)• 1st Line<ul style="list-style-type: none">• UK non randomised study (<i>JCO</i> 2023)• ALLTogether DS phase 2 non randomized study (<i>EHA2024</i>)• AIEOP BFM 2017 HR ALL : randomised study (efficacy data pending)	<ul style="list-style-type: none">• 1st line<ul style="list-style-type: none">• Infant ALL (<i>NEJM</i> 2023)• NCI-SR ALL AALL 1731 (<i>NEJM</i> 2024)• MRD neg Adult ALL 1910 (<i>NEJM</i> 2024)• AIEOP BFM 2017 MR ALL

A Blina „berobbant” az ALL protokollokba!

Az FDA törzskönyvben életkori megkötés nélkül, az EMA törzskönyvben >18 korban elsővonalban, >1 é korban r/r ALL-ben van regisztrálva

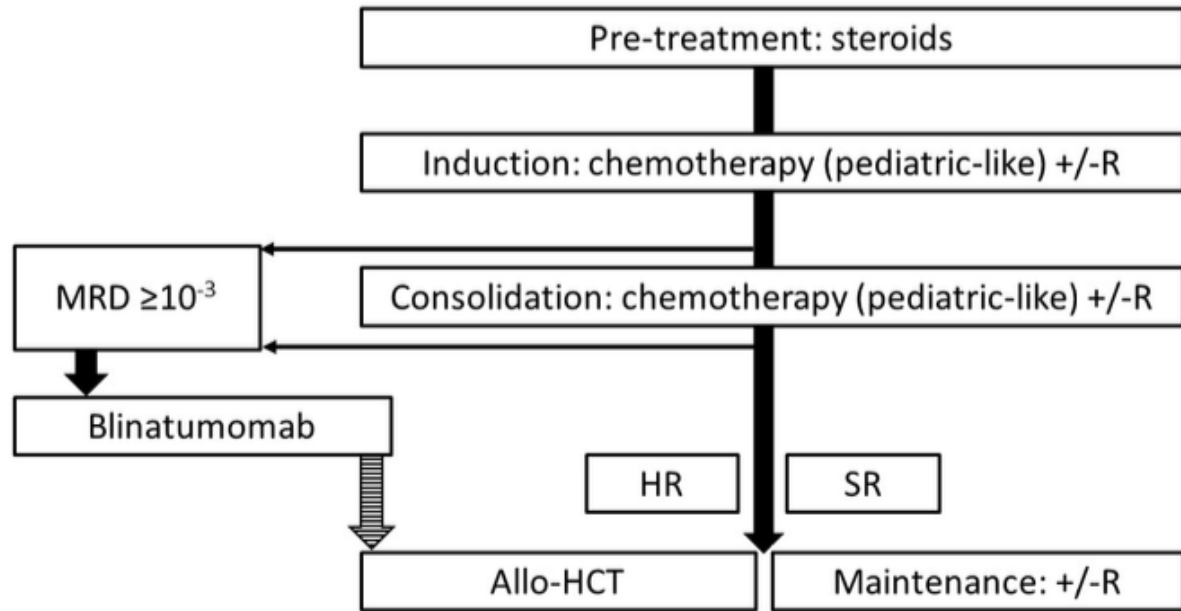


COG helyzet – CHOP előadó

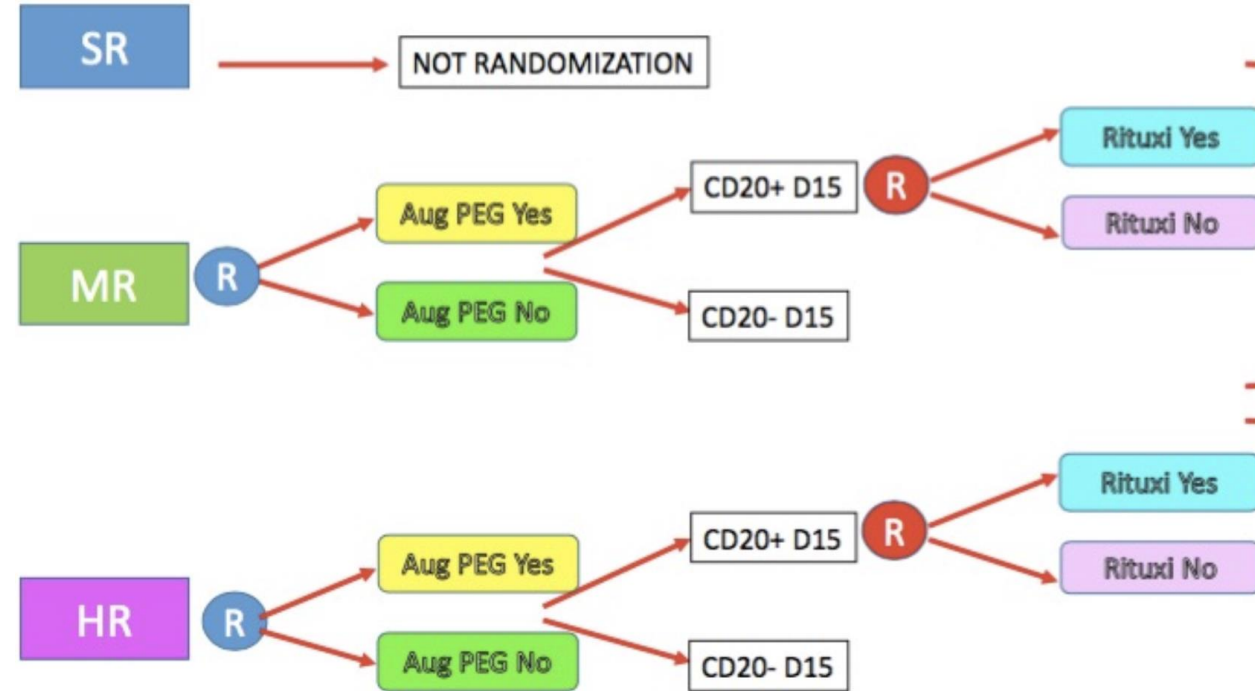
Hogyan tovább?

Ajánlások az évezred 3. évtizedében

de novo Ph- BCP-ALL



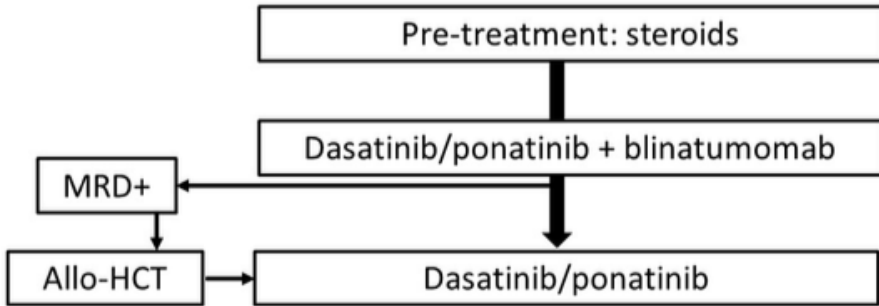
Sebastian G. How I treat ...? Clin Hematol Internatl 2024; 6:51.



Kiss C, Kovács G, Marisa F. ALLIC 2022 protocol design – saját ábra

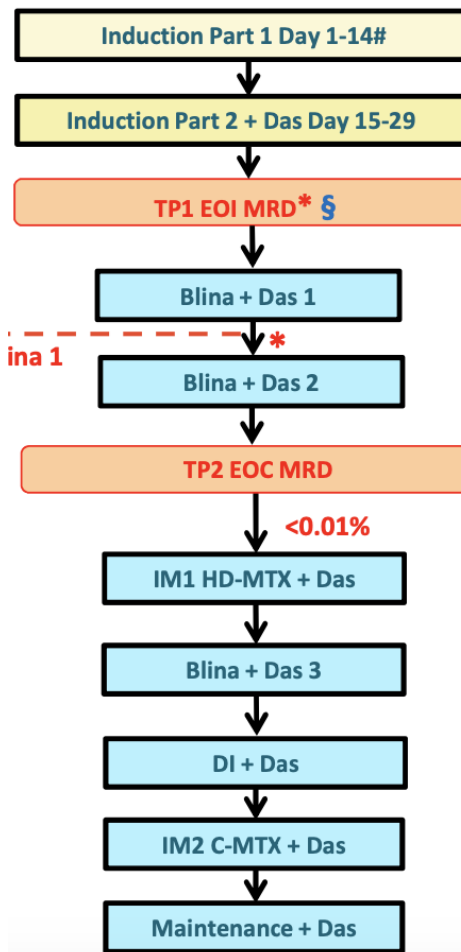
de novo Ph-ALL (Ph-like ALL)

Amiben a felnőtt hematológia a PIR-k előtt jár



Sebastian G. How I treat ...?
Clin Hematol Internatl 2024; 6:51.

BCR::ABL1



ABL-class Ph-like BCP-ALL

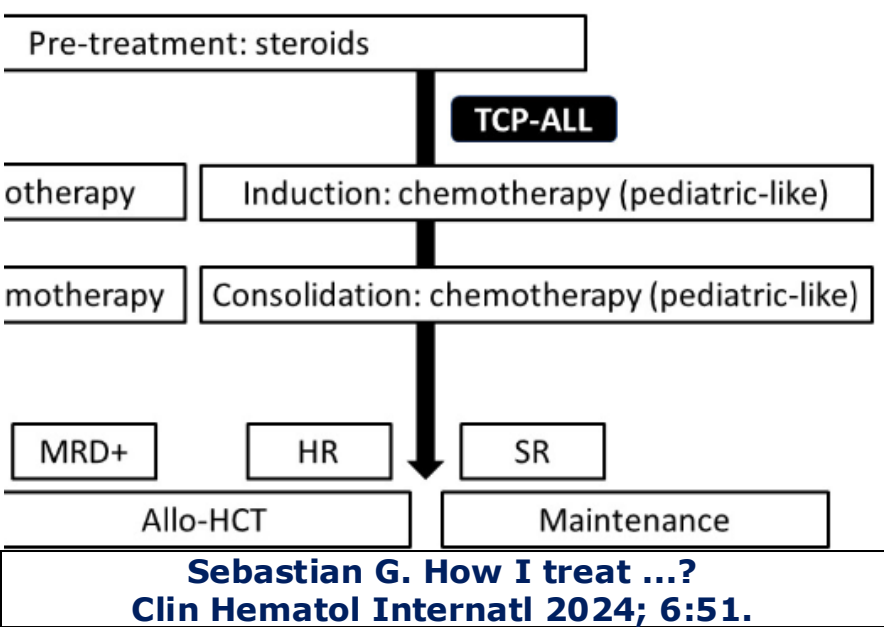


COGAALL2131/EsPhALL2022 clinical trial

CD19 CAR-T tervek r/rBCP-ALL-ben

Key inclusion criteria

- Pediatric and young adult patients with first relapse of CD19 positive BCP-ALL and characteristics of VHR, or SR or HR disease and not achieving complete response (CR) at the end of induction therapy, or HR disease and patients not achieving minimal residual disease (MRD-) after blinatumomab (per IntReALL 2020 definitions)
- VHR group include those patients with at least one of the following characteristics:
 - *KMT2A::AFF1* t(4;11)
 - *TCF3::PBX1* [t(1;19)]
 - *TCF3::HLF3* [t(17;19)]
 - Hypodiploidy (i.e. <44 chromosomes)
 - TP53 alterations
 - Very early (i.e. <18 months from diagnosis) isolated or combined bone marrow relapse
- Age: 1 year – 21 years at the time of screening
- CD19 expression must be detected on the malignant cells by local flow-cytometry laboratory. Subsequent confirmation by central laboratory will also be performed.
- For patients having received B-cell depleting agents (InO, Blinatumomab): CD19+ count > 50 cells/ μ l and/or MRD > 10^{-4} (in case of use of fresh apheresis)
- CD3+ absolute count in the peripheral blood > 200 cells/ μ l
- Subjects with Trisomy 21 can be enrolled in the study when each of the inclusion criteria and the exclusion



T-ALL

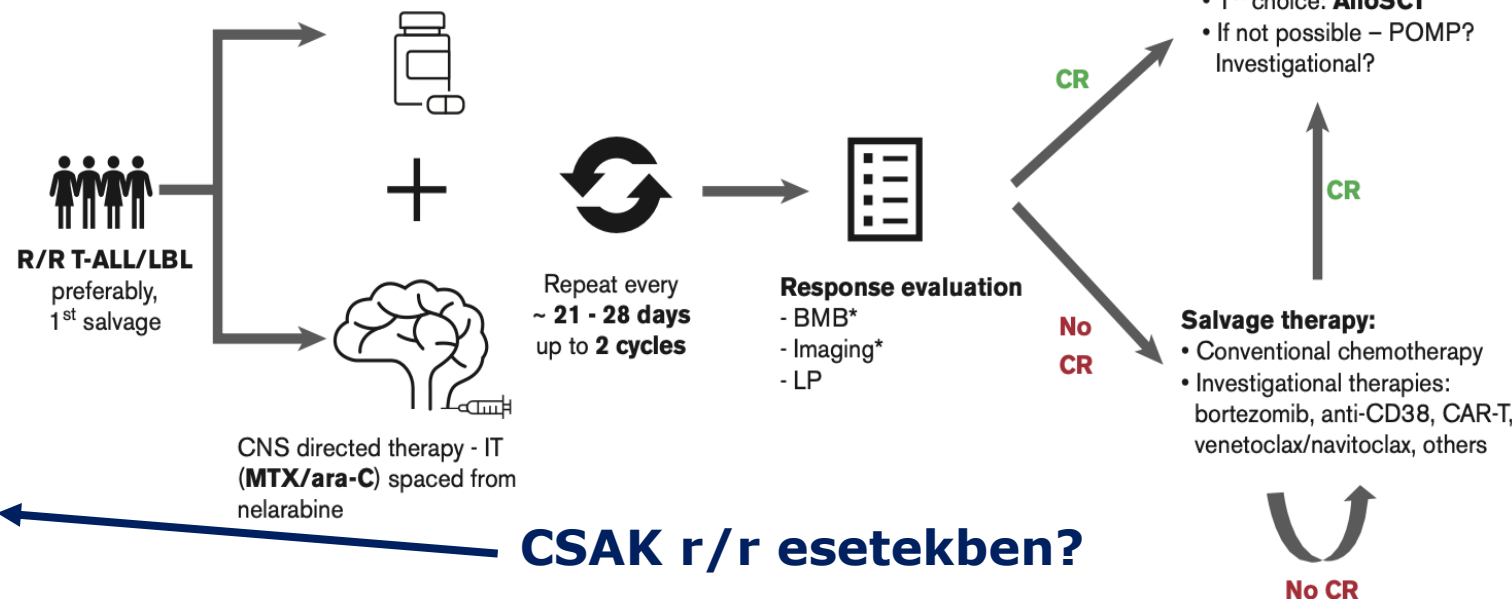
Nelarabine r/r T-ALL/LBL-ben

Nelarabine -

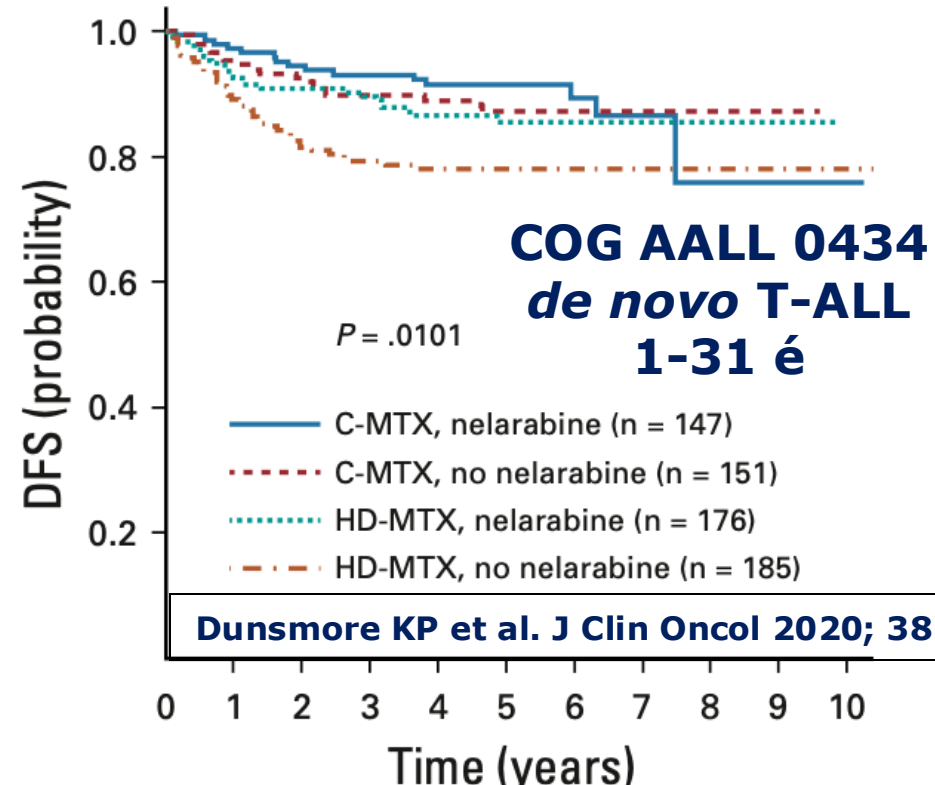
- 1500 mg/m²/d **days 1, 3, 5** (adult) or
- 650 mg/m²/d **days 1-5** (pediatric)

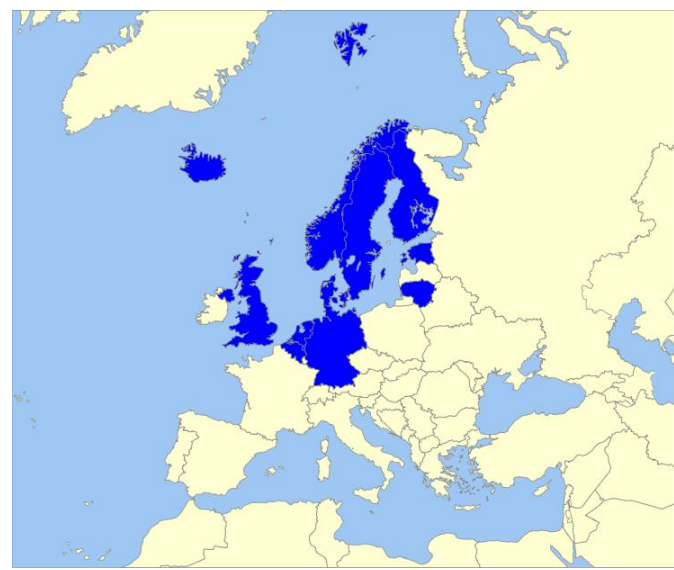
Consider - add on days 7-11:

- Cyclophosphamide** - 440 mg/m²/d
- Etoposide** - 100 mg/m²/d



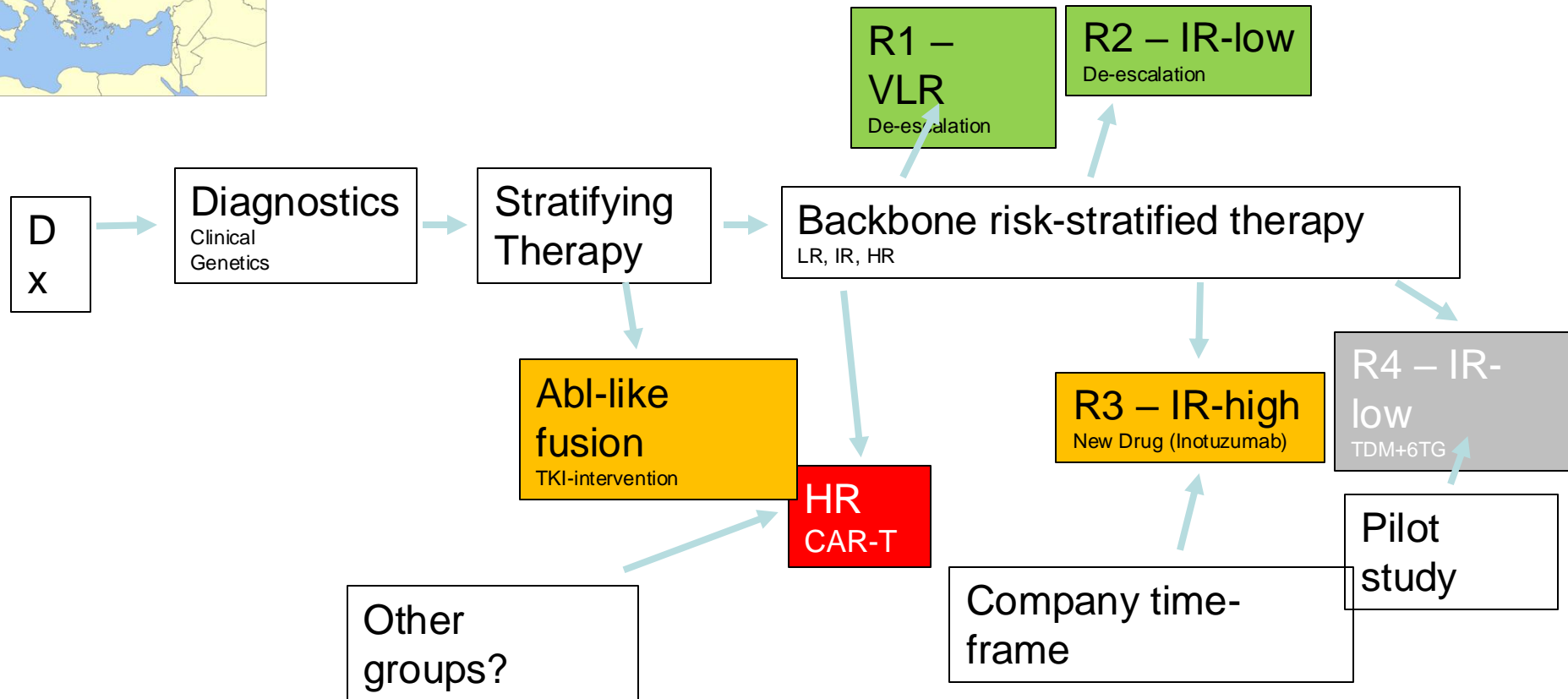
Shimony S et al. Blood Adv 2024; 8:23.





Egy már folyó gyermek-SFF ALL klinikai vizsgálat

ALLTogether (A2G) hálózat A2G1 protokoll – 45 éves korig



Kockázat-alapú eszkalálás, és ... de-eszkalálás!

Köszönöm a figyelmet!