5. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní lymfoblastové leukémie (ALL)

Cyril Šálek, František Folber, Štěpán Hrabovský, Jan M. Horáček, Tomáš Szotkowski, Michael Doubek

5.1. Stanovení diagnózy ALL

Patologický nález v krevním obraze je podkladem pro vyslovení suspekce na onemocnění některou z forem akutních leukémií. Typická je leukocytóza (ale může být i leukopenie), anémie a trombocytopenie, v diferenciálním rozpočtu je typická neutropenie a variabilní procento lymfoblastů. Pro stanovení definitivní diagnózy je nutné **vyšetření aspirátu kostní dřeně** panelem vysoce specializovaných metod zahrnujících vyšetření morfologické, imunofenotypizační, cytogenetické a molekulárně genetické. Aspirace kostní dřeně by měla být provedena ve specializovaném hematoonkologickém centru, které disponuje možností vyšetřit získaný aspirát komplexně a úplně, a to ještě před zahájením specifické antileukemické léčby, kortikosteroidy nevyjímaje. Trepanobioptické vyšetření je indikováno pouze v případech, kdy aspirát je nevýtěžný z důvodu suché punkce nebo výrazné příměsi periferní krve.

Morfologické vyšetření aspirátu kostní dřeně určí poměrné zastoupení lymfoblastů mezi jadernými buňkami hematopoezy, kdy hodnota 20 % je arbitrárně stanovena pro odlišení ALL od lymfoblastového lymfomu (LBL), a odliší akutní myeloidní leukémii s minimální myeloidní diferenciací (AML M0 dle FAB klasifikace) a leukémii Burkittova typu. **Cytochemická analýza** je typická negativním výsledkem v průkazu myeloperoxidázy a pozitivitou v reakci PAS u B-prekurzorové ALL nebo kyselé fosfatázy u T-ALL.

Ústřední roli v diagnostice ALL má **imunofenotypizační vyšetření** metodou alespoň osmibarevné průtokové cytometrie. Tato metoda stanoví liniovou příslušnost blastů, určí stupeň jejich diferenciance, popíše aberantní fenotyp (leukemia associated immunophenotype, LAIP) pro sledování minimální reziduální nemoci (MRN) a detekuje přítomnost antigenů pro cílenou imunoterapii. Diagnostická kritéria byla standardizována konsorciem EuroFlow a jsou zahrnuta do přehledu v Tabulce 1[(1)].

Tabulka 1. Přehled standardních a doporučených vyšetření u nově diagnostikované ALL.

Metoda	Nález u ALL	Stupeň doporučení
Morfologie		
- vyšetření kostní dřeně a periferní krve	lymfoidní/nediferencované blasty (>20% infiltrace kostní dřeně pro odlišení ALL versus LBL)	povinně
- vyšetření mozkomíšního moku	infiltrace CNS - CNS1: bez přítomnosti blastů - CNS2: ≤5 leukocytů/µl (≤15/3), přítomny blasty - CNS3: >5 leukocytů/µl (>15/3), přítomny blasty, event. průkaz ložiskového postižení CNS nebo klinické příznaky - TLP–: >10 ery/µl (>30/3), bez přítomnosti blastů - TLP+: >10 ery/µl (>30/3), přítomny blasty	povinně
Imunofenotypizace		
- **MPO:** dif. dg. oproti AML	MPO negativní; B/T znaky >20 %	povinně
B-lymfoidní linie: CD19, CD79a, cCD22 (alespoň 2 znaky); další: TdT, CD10, CD20, cIgM, sIg (kappa nebo lambda)	B-ALL: - Pro-B/B-I (CD19/CD79a/cCD22+/CD10–) - Common-B/B-II (CD10+/cIgM–) - Pre-B/B-III (cIgM+/sIg–) - Zralá-B/B-IV (sIg+)	povinně
- **T-lymfoidní linie:** cCD3, CD7; další: TdT, CD1a, CD2, CD5, CD4, CD8, TCR α/β nebo γ/δ	T-ALL: - Pro-T/T-I (cCD3/CD7+) - Pre-T/T-II (CD2/CD5+) - Kortikální-T/T-III (CD1a+)	povinně

	- Zralá-T/T-IV (CD3+/CD1a–)	
- **kmenové/myeloidní znaky** (nepravidelně): CD34, CD13, CD33, CD117		povinně
Cytogenetika a molekulární genetika		
- karyotyp/FISH/RT-PCR	ALL s nepříznivými klinicko-biologickými vlastnostmi: - Ph+/*BCR::ABL1* (rychlá detekce, léčba TKI) - t(v;11q23.3)/přestavba *KMT2A* - t(1;19)/*TCF3::PBX1* - další rizikové cytogenetické změny	povinně
- genomické studie/analýza CNA/genové expresní profilování/sekvenování nové generace	ALL s nepříznivými klinicko-biologickými vlastnostmi: - Ph-like - časná prekurzorová T-ALL (ETP-ALL) - *NOTCH1/FBW7*-nemutovaná/*RAS/PTEN*-mutovaná T-ALL - *IKZF1, CRLF2, MLL, TP53, RAS* mutace - profil *IKZF1*^{plus}	doporučeno
Sledování MRN		
- identifikace vhodného cíle: LAIP (imunofenotypizačně)/molekulární cíl (PCR)	určení rizika na základě dynamiky MRN	povinně
Archivace diagnostického materiálu		
- biobanking diagnostické DNA/RNA/kryokonzervovaných buněk	výzkum	doporučeno
HLA genotypizace		
- pacient/potenciální příbuzní dárci	včasné provedení alogenní transplantace, bude-li indikována	doporučeno
Zobrazovací metody		
- CT trupu		povinně

	posouzení rozsahu extramedulárního postižení u T-ALL a leukémie Burkittova typu

CNA – změny v počtu kopií segmentů DNA, CNS – centrální nervový systém, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace, LAIP – imunofenotyp asociovaný s leukémií, MPO – myeloperoxidáza, MRN – minimální reziduální nemoc, RT-PCR – polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí, TKI – inhibitor tyrozinových kináz, TLP – traumatická lumbální punkce

Vstupní diagnostické vyšetření je úplné až se znalostí výsledků **cytogenetických a molekulárně genetických analýz**. Standardní metodiky zahrnují klasické cytogenetické vyšetření, fluorescenční *in situ* hybridizaci (FISH) a RT-PCR. Nutností je rychlý záchyt translokace t(9;22)(q34;q11) nebo fúzního genu *BCR::ABL1* nejpozději do pěti kalendářních dnů, neboť protokoly pro léčbu Ph+ ALL se liší jak začleněním inhibitorů tyrosinových kináz (TKI), tak složením chemoterapie.

Delší časový interval si vyžádá vyšetření karyotypu a dalších chromosomálních aberací a genových mutací. K nim patří:

- u B-ALL: průkaz přestaveb genu *KMT2A (MLL) n*ebo abnormalit v lokusu 11q23.3; screening translokací a fúzních genů t(1;19)(q23;p13)/*TCF3::PBX1 (PBX-E2A)*; t(12;21)(p13;q22)/*ETV6::RUNX1 (TEL-AML1)* a průkaz numerických chromosomálních aberací definujících hypodiploidní a hyperdiploidní ALL;
- u T-ALL: genetické aberace zahrnující zlomy v lokusech 14q11 a 7q34 vedoucích k přesunu lokusu TCR do oblasti transkripčních faktorů *TAL1, TAL2, LYL1, LMO1, LMO2, TLX1, TLX3T, HOXA, MYC* a *MYB*.

Zavedení extenzivního **genomického vyšetřování** leukemických buněk vedlo k prohloubení znalostí o patogenezi, a zároveň definovalo nové podskupiny ALL vyznačující se odlišnou prognózou nebo citlivostí ke specifickým moderním lékům. Metodicky se uplatňuje genové expresní profilování (GEP), studium změn v počtu kopií segmentů DNA (copy number alterations, CNA), celogenomové a sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS)[(2)]. Tyto metody nejsou součástí rutinních diagnostických analýz, mohou mít ale zásadní význam pro klinické rozhodování u rezistentních ALL nebo v relapsu.

- **Ph-like**: podskupina prekurzorové B-ALL charakterizovaná obdobným genovým expresním profilem jako Ph+ ALL, častým výskytem delecí v transkripčním faktoru *IKZF1,* zvýšenou expresí *CLRF2* a aktivujícími mutacemi v kinázách *ABL1, JAK2, PDGFRB, EPOR* a dalšími. Jednotka není jednoznačně definována. Klinický význam spočívá v riziku horší léčebné odpovědi projevující se perzistující MRN po indukci a v teoretické možnosti terapeutického uplatnění TKI[(3)].
- CNA analýzy odhalí aberace ovlivňující buněčný cyklus (*CDKN2A/B, RB1*) a lymfoidní diferenciaci (*IKZF1, PAX5*). Delece transkripčního faktoru *IKFZ1* (Ikaros) se vyskytuje v 80 % Ph+ a Ph-like ALL. Nositelem negativní prognózy je především kombinace delecí

v genech *IKZF1, PAX5, CDKN2A/B* nebo v *PAR1* regionu za nepřítomnosti delece *ERG*, která definuje **profil *IKZF1*^{plus}** [4].

- **časná prekurzorová T-ALL (ETP-ALL):** je charakterizovaná imunofenotypizačně chyběním znaku CD1a a CD8, slabou expresí znaku CD5 a přítomností alespoň jednoho myeloidního či kmenového markeru[5]. Na genomické i transkripční úrovni jsou popisovány změny v kmenovém, myeloidním i lymfoidním kompartmentu, stejně jako loss-of-function mutace v genech regulujících epigenetické mechanismy. Pacienti profitují z léčby podle protokolů pediatrického typu nebo režimů s aktivitou proti akutní myeloidní leukemii.

Diagnostická fáze je završena **identifikací cílů pro sledování minimální reziduální nemoci (MRN)**.

5.2. Doporučená základní vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou ALL

Diagnózu ALL stanoví rychle a spolehlivě **morfologické, cytochemické a imunofenotypizační vyšetření** periferní krve a kostní dřeně. Rozpaky přicházejí v případech hraničních stavů mezi podobnými onemocněními:

- zralá B-ALL (BL, leukémie/lymfom Burkittova typu) – má typickou morfologii blastů, určující je imunofenotyp a průkaz translokace onkogenu *MYC* do lokusu kódujícího imunoglobinové řetězce;
- lymfoblastový lymfom (LBL) – rozhodující je nález histologického vyšetření lymfatické uzliny a infiltrace kostní dřeně blasty v rozsahu menším než 20 %;
- lymfoblastový zvrat chronické myeloidní leukémie (CML) – na tuto jednotku lze usuzovat z předchorobí, rychlosti rozvoje onemocnění a přítomnosti splenomegalie, někdy však nelze od ALL odlišit;
- akutní myeloidní leukémie (AML), akutní leukémie nejasné liniové příslušnosti (leukémie se smíšeným fenotypem – MPAL), akutní nediferencovaná leukémie, nádor z blastických plasmocytoidních dendritických buněk (BPDCN) a jiné leukémie – obvykle rozhodne podrobné imunofenotypizační vyšetření.

Součástí standardního panelu vyšetření při diagnóze je vyšetření prognosticky relevantních **chromosomálních a molekulárně genetických** aberací.

Všichni pacienti musí v okamžiku diagnózy podstoupit **lumbální punkci** a mít vyšetřený mozkomíšní mok k vyloučení leukemické infiltrace centrálního nervového systému (CNS). K minimalizaci rizika implantace leukemických buněk při traumatické punkci doporučujeme provést vstupní lumbální punkci po vymizení blastů z periferní krve, nejpozději však na konci prefáze. Klasifikace CNS nálezů je uvedena v Tabulce 1[6].

Všichni nemocní s ALL jsou potenciálními adepty k provedení transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT). O její definitivní indikaci rozhodují kromě výsledků vstupních prognostických vyšetření především léčebná odpověď na indukční fázi léčby. Proto je doporučováno u všech pacientů únosných k provedení HSCT zahájit **typizaci HLA** ihned po stanovení diagnózy s cílem umožnit případnou realizaci HSCT v termínech doporučených příslušnými protokoly.

U všech pacientů s T-ALL a u nemocných s B-ALL s hmatnou lymfadenopatií nebo (hepato)splenomegalií nebo při rozšířeném mediastinu na rentgenovém snímku srdce a plic je indikováno **CT vyšetření trupu** k posouzení mediastinální, břišní a retroperitoneální lymfadenopatie.

Přehled doporučených diagnostických vyšetření a hodnocení nálezů je shrnutý v Tabulce 1.

5.3. Rizikové a prognostické faktory u ALL

Prognózu pacientů s ALL ovlivňuje řada faktorů, jejichž posouzení umožňuje definovat skupinu s **vysokým rizikem** (high risk, HR). Tyto faktory jsou zčásti vlastností pacienta (věk, výkonnostní stav), zčásti vlastností nemoci (počet leukocytů při diagnóze, imunofenotyp, karyotyp, molekulárně genetický profil)[7]. Zásadním prognostickým faktorem je kinetika odpovědi na podanou léčbu (iniciální odpověď na kortikosteroidy, čas do dosažení kompletní remise, kinetika MRN). Perzistence MRN po skončení indukční léčby nebo v průběhu časné konsolidační fáze léčby je nejsilnějším negativním prognostickým faktorem nezávislým na výše uvedených standardních faktorech[8-10]. Rizikové faktory jsou přehledně uvedeny v Tabulce 2, parametry pro určení rizika dle aktuálních protokolů České leukemické skupiny jsou shrnuty v Tabulce 3.

Tabulka 2. Rizikové faktory ALL dospělých.

Hodnocený parametr	Rizikový faktor
Rizikové faktory na straně pacienta	
- věk	>30–60 let, >55 let (starší dospělí)
- výkonnostní stav (ECOG score)	≥2
Rizikové vlastnosti nemoci	
- leukocyty při diagnóze (x 10^9/l)	>30 (u B-ALL)
- imunofenotyp	Pro-B/ETP, Pro-T, Pre-T, zralá-T
- cytogenetika (karyotyp)	Ph+/t(4;11)/ další rizikové cytogenetické změny (nízká hypodiploidie, blízká triploidie)
- molekulární genetika	*BCR::ABL1*, přestavby *KMT2A(MLL)*, *TCF3::PBX1,* nepříznivý profil CNA (např. *IKZF1*^{plus}), Ph-like (u B-ALL), mutace *NRAS*, *KRAS* nebo *PTEN* (u T-ALL)
- extramedulární postižení	infiltrace CNS
Neoptimální odpověď na podanou léčbu	
- citlivost na kortikosteroidy	≥1 x 10^9/l blastů v PK po prefázi
- časná redukce počtu blastů v KD	≥5 % blastů v 8.-15. den léčby
- doba do dosažení CR/CRi	>1 cyklus chemoterapie
- MRN	perzistující MRN ≥10^{-4} po indukční léčbě nebo jakákoliv pozitivita v průběhu konsolidace nebo před/po HSCT

CNA – změny v počtu kopií segmentů DNA, CR – kompletní remise, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, ETP – časná prekurzorová T-ALL, HSCT – alogenní transplantace, KD – kostní dřeň, MRN – minimální reziduální nemoc, PK – periferní krev

Tabulka 3. Vstupní rizikové skupiny ALL dospělých dle CELL 2023.

	standardní riziko (SR)	**vysoké riziko (HR)**
B	nesplňuje žádnou z podmínek HR B-lymfoblastový lymfom	přestavby *KMT2A* profil *BCR::ABL1*-like profil *IKZF1*^{plus}
T	nesplňuje žádnou z podmínek HR mutace *NOTCH1*, FBXW7** T-lymfoblastový lymfom	ETP-ALL mutace *KRAS, NRAS* nebo *PTEN* nedosažení negativity MRN po indukci II
Ph+	není profil *IKZF1*^{plus}	profil *IKZF1*^{plus}

* za nepřítomnosti mutací *KRAS, NRAS* nebo *PTEN*

5.4. Minimální reziduální nemoc

Maligní buňky, které zůstávají v organismu i po dosažení kompletní hematologické remise a nejsou detekovatelné standardními diagnostickými metodami, jsou označovány za minimální reziduální nemoc (MRN). K její kvantifikaci je možné použít cytogenetickou analýzu, multiparametrovou průtokovou cytometrii (FCM), kvantitativní polymerázovou řetězovou reakci v reálném čase (qPCR) a metody NGS. Hodnota MRN je závislá na citlivosti použité metodiky, proto je v současnosti upřednostňován termín měřitelná reziduální nemoc.

K metodám detekce MRN se řadí:

- detekce LAIP pomocí multiparametrové průtokové cytometrie: použitelná ve >90 % případů, senzitivita 10^{-3} až 10^{-4} (vyšší u technik nové generace: next-generation flow), výsledky jsou k dispozici rychle, vysoký stupeň standardizace. Nevýhody: senzitivita závislá na počtu analyzovaných buněk, riziko falešné pozitivity v regenerující kostní dřeni, riziko falešné negativity při imunofenotypickém posunu[(11)];
- kvantifikace transkriptu fúzních genů (zejména *BCR::ABL1*): senzitivita až 10^{-5}, použitelné u <40 % pacientů, relativně jednoduchá metoda, nejsou potřeba specifické reagencie pro každého pacienta, vysoký stupeň standardizace. Nevýhody: variabilní počet RNA kopií fúzního genu na 1 buňku[(12)];
- kvantifikace klonálních přestaveb imunoglobulinů a T-buněčných receptorů (IG/TR): použitelná u >90 % pacientů, nejvyšší stupeň standardizace. Nevýhody: laboratorní náročnost, primery specifické pro každého pacienta, každé měření závisí na dostupnosti diagnostické DNA, riziko falešné negativity při klonální evoluci[(13)];

- sekvenování nové generace (NGS): možnost sledovat celé spektrum klonálních přestaveb IG/TR naráz, nezávislá na diagnostickém materiálu, nejsou potřeba specifické primery pro každého pacienta, vyšší specifita při nízkých pozitivitách MRN[14] ;
- kapková digitální PCR (ddPCR): umožňuje absolutní kvantifikaci MRN na DNA úrovni, vyšší specifita při nízkých pozitivitách MRN, pro detekci IG/TR využívá primerů individuálně navrhovaných pro každého pacienta[15].

MRN je třeba interpretovat vždy s ohledem na použitou metodiku, fázi léčby a v kontextu daného léčebného protokolu. Prognostický význam se může lišit v závislosti na předcházející léčbě, i léčbě následující po bodě, kdy byla MRN měřena. Pro využití MRN v klinické praxi je zásadní, aby měření probíhalo v referenčních laboratořích používajících standardizované technické a interpretační postupy a podstupujících pravidelné kontroly kvality.

Výsledky měření MRN jsou popisovány pomocí pojmů:

- **MRN negativní** (kompletní molekulární odpověď při měření metodou qPCR)**:** MRN nebyla detekována testem o citlivosti alespoň 1×10^{-4}.
- **MRN kvantifikovatelně pozitivní:** zachycena MRN v kvantifikovatelném rozmezí testu; výsledek vyjádřen číselně;
- **MRN nekvantifikovatelně pozitivní:** zachycenou MRN nebylo možné s ohledem na technické parametry metody číselně kvantifikovat (často $<1 \times 10^{-4}$).

Nekvantifikovatelně pozitivní výsledky mohou při použití standardních qPCR technik představovat jak velmi nízkou hladinu skutečné reziduální nemoci, tak falešně pozitivní výsledek v důsledku nespecifického nasedání primerů na DNA z polyklonálních reparujících lymfocytů. Takto vydávané výsledky se nesmí stát podkladem pro zásadní klinická rozhodnutí (např. o intenzifikaci či deeskalaci léčby). Jsou důvodem k časnější kontrole nebo k vyšetření pomocí PCR technik nové generace (NGS), které dokáží skutečnou MRN od nespecifického signálu spolehlivě odlišit[16].

5.5. Hodnocení léčebné odpovědi

Na základě nálezů hematologických, imunofenotypizačních, molekulárně genetických, zobrazovacích a klinických vyšetření je možné rozlišit následující stupně dosažené léčebné odpovědi (Tabulka 4)[17]. V případě rezidua extramedulárního postižení na zobrazovacích metodách je indikováno vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) k posouzení viability reziduálního nádoru. Molekulární odpověď může být hodnocena pouze u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (CR nebo CRi).

Tabulka 4. Parametry hodnocení léčebné odpovědi u ALL.

léčebná odpověď	**definice**
kritéria hematologické odpovědi	
kompletní remise (CR)	<5 % blastů v KD nepřítomnost blastů v PK nebo CSF neutrofily ≥1,0 × 10^9/l trombocyty ≥100 × 10^9/l nezávislost na transfuzích erytrocytů nepřítomnost extramedulárního onemocnění MRN <1 %
kompletní remise s neúplnou reparací KO (CRi)	stejné jako CR, ale neutrofily <1,0 × 10^9/l nebo trombocyty <100 × 10^9/l MRN <1 %
rezistentní onemocnění	po 1 cyklu intenzivní léčby přetrvávají blasty v PK nebo KD; nebo přetrvává extramedulární onemocnění MRN ≥1 %
kritéria MRN odpovědi	
kompletní MRN odpověď	MRN nedetekovaná v testu o citlivosti 10^{-4} nebo větší
selhání MRN odpovědi	kvantifikovatelná MRN ≥10^{-4} nebo ≥0,01 % alternativně: jakákoliv kvantifikovatelná MRN

relaps	
hematologický relaps	ztráta CR/CRi dřeňový relaps: lymfoblasty v KD >5 % extramedulární relaps: v CNS, jinde
molekulární relaps	stále splněna kritéria CR/CRi dříve dosažena kompletní MRN odpověď nově detekovaná kvantifikovatelná MRN

CSF – mozkomíšní mok, KD – kostní dřeň, MRN – minimální reziduální nemoc, PK – periferní krev

5.6. Léčba nově diagnostikované ALL

Léčba by měla být zahájena bezodkladně po stanovení diagnózy ALL v jednom z center vysoce specializované hematoonkologické péče.

5.6.1. Prefáze

Před zahájením vysokodávkované léčby je podána prefáze v délce 5–7 dní. Základní komponentou léčby jsou **glukokortikoidy**: prednison (PDN) v dávce 20–60 mg/m^2 nebo dexamethason (DEX) v dávce 10 mg/m^2. Prefáze může být doplněna dalšími látkami, např. cyklofosfamidem v dávce 200–300 mg/m^2, a intrathekálním podáním cytostatik po odběru vstupního vzorku mozkomíšního moku.

Účelem prefáze je šetrná redukce nádorové nálože před zahájením intenzivní chemoterapie a získání času na provedení specializovaných vyšetření k uzavření diagnózy a stanovení rizika, zejména vyloučení fúze *BCR::ABL1*.

Léčebná odpověď po podání glukokortikoidů definuje příznivou prognostickou skupinu pacientů s časným vymizením blastů z periferní krve nebo kostní dřeně (stanovuje se po 8 až 15 dnech léčby).

5.6.2. Indukční léčba

Indukční terapie navazuje na skončenou prefázi. Jejím cílem je časné dosažení hluboké remise při snaze o minimalizaci rizika komplikací. Při léčbě současnými protokoly je ve věkové skupině 18–55/65 let dosahováno 90 % kompletních remisí, 5 % nemocných je primárně refrakterních a 5 % v průběhu indukce zemře.

Standardem léčby ALL mladších dospělých do 45–55 let jsou **protokoly pediatrického typu** odvozené z pediatrických schémat skupiny BFM[18-19]. Indukční léčba sestává ze dvou chemoterapeutických bloků podaných v bezprostřední návaznosti za jedné hospitalizace. Alternativu představuje protokol **HyperCVAD** složený z dvou rotujících cyklů (A: cyklofosfamid, vincristin, doxorubicin, dexamethason; B: vysoké dávky methotrexatu a cytarabinu); celkem je v průběhu indukce a konsolidace podáno 8 cyklů. Tento přístup je bez současně provedené HSCT minimálně ve skupině mladých dospělých považován za málo intenzivní. V USA, kde je tento protokol běžně používán, představuje chemoterapeutický základ, k němuž jsou přidávány další cílené léky.

Základními stavebními kameny prvního indukčního cyklu jsou vinkristin, glukokortikoidy, antracykliny a asparagináza. **Vinkristin** (VCR) je podáván v absolutní dávce 1-2 mg a v průběhu indukční léčby je aplikován 2–4krát. **Prednison** (PDN) v dávce 40–60 mg/m^2 je v některých protokolech nahrazen **dexamethasonem** (DEX) v dávce 6–10 mg/m^2. DEX je více účinný, lépe proniká do CNS, jeho podání je však spojeno s vyšším rizikem infekčních komplikací. Pravidelnou součástí indukčních režimů je antracyklinové chemoterapeutikum. V evropských protokolech je nejčastěji používán **daunorubicin** (DNR) v dávce 30–60 mg/m^2. Z vysokých dávek profitují zejména pacienti s B-ALL s nízkým rizikem, naopak u Ph+ ALL je podání antracyklinů zatíženo vysokou měrou morbidity a mortality na infekční komplikace. DNR může být podáván v týdenních intervalech nebo v těsném sledu 2 nebo 3 následujících dnů s možnou intenzifikací po 1–2 týdnech. Alternativami k DNR jsou idarubicin (12 mg/m^2), adriamycin (50 mg/m^2) nebo epirubicin (40–50 mg/m^2).

Po vzoru pediatrických protokolů se integrální součástí indukčních režimů stala **asparagináza** (ASP). Klasická *E. coli* L-asparagináza (3000–10000 U/m^2) je s výhodou nahrazována pegylovanou formou (PEG-ASP, 500–2000 U/m^2, maximální jednorázová dávka 3750 U) pro delší účinnost (14–30 dní v závislosti na dávce) i menší výskyt alergických reakcí. K rizikům spojeným s podáním ASP dále patří koagulopatie, trombotické komplikace, hyperlipidémie, pankreatitida a jaterní toxicita. Dávku PEG-ASP je nutno upravit s přihlédnutím k věku, body mass indexu a eventuálním známkám steatózy na ultrazvukovém vyšetření jater. U pacientů s klinicky vyjádřenou hypersenzitivitou k *E. coli* asparagináze nebo při průkazu němé inaktivace (definována jako pokles aktivity asparaginázy 7. den po podání PEG-ASP <0,1 IU/ml při absenci klinických projevů alergie) je indikována změna za imunologicky odlišnou asparaginázu získávanou z kmene *Erwinia chrysanthemi* (erwinase)[20-22]. Doporučení České leukemické skupiny CELL pro terapeutickou monitoraci aktivity asparaginázy jsou uvedena ve schématu 1.

Zařazení **rituximabu** ve standardní dávce 375 mg/m^2 před každý chemoterapeutický blok B-ALL se odráží v menším procentu relapsů a lepším přežití. Míra exprese antigenu CD20 na leukemických blastech při diagnóze není určující z důvodu indukce jeho exprese vlivem kortikosteroidní léčby[23-24].

Druhý indukční cyklus sestává obvykle z **cyklofosfamidu** (CP, 300–1000 mg/m^2), standardních dávek **cytosinu arabinosidu** (ARAC, 60–75 mg/m^2) a **merkaptopurinu** (MP,

60 mg/m^2), které jsou podávány v průběhu 21 dnů. Alternativou je blok s methotrexatem (MTX) a vysokými dávkami ARAC nebo blok s HD-ARAC a idarubicinem. Součástí indukce II je intenzivní profylaktická léčba CNS (opakované intrathékální aplikace MTX 12–15 mg, ARAC 40 mg a DEX 4 mg).

5.6.3. Konsolidační léčba

Standardem konsolidační léčby Ph-negativní ALL v dospělém věku je intenzivní sled chemoterapeutických bloků (6–8) podaných v průběhu 6–12 měsíců. Konsolidační cykly kombinují podání vysokých dávek MTX (1,5–3 g/m^2) a ARAC (1–3 g/m^2) s PEG-asparagináz ou, cyklofosfamidem a etoposidem. Vyšší dávky MTX (3–5 g/m^2) jsou v některých protokolech určeny pacientům s vysokým rizikem a nemocné s T-ALL[25-26]. Jeden či dva konsolidační cykly kopírují schéma indukčních bloků (tzv. reindukce). Současně s léčbou systémovou pokračuje profylaktická terapie cílená na CNS.

Na základě výsledků studie ECOG E1910 bylo jako součást standardní konsolidační léčby nově diagnostikovaných pacientů s Ph-negativní ALL schváleno podání blinatumomabu. V kohortě MRN-negativních pacientů, kteří byli léčeni až 4 cykly blinatumomabu v alternaci s chemoterapií, dosáhlo celkové přežití ve 3 letech 85 % a přežití bez relapsu 80 %, zatímco v rameni s chemoterapií bez blinatumomabu přežívalo pouze 68 %, respektive 64 % pacientů[27].

Indikace alogenní (HSCT) či autologní (ASCT) transplantace krvetvorných kmenových buněk je dána konkrétním protokolem a může být zvažována u všech pacientů s HLA-shodným dárcem nebo vyhrazena pro jasně definovanou rizikovou skupinu pacientů (cytogenetika, imunofenotyp, dynamika MRN). Ve skupině starších nemocných >55–65 let věku jsou preferovány konsolidační cykly s redukovanými dávkami chemoterapie.

5.6.4. Udržovací léčba

Udržovací léčba je nedílnou součástí terapie ALL. Bezprostředně navazuje na skončenou konsolidační fázi léčby a trvá 1–2 roky. Sestává z denního podávání MP v iniciální dávce 60 mg/m^2 p.o. a týdenních aplikacích MTX v počáteční dávce 20 mg/m^2 i.v. či p.o. Dávky jsou upravovány v průběhu léčby dle aktuální hematologické anebo jaterní toxicity. Některé protokoly předepisují periodické intenzifikace VCR, PDN, PEG-ASP nebo antracykliny. Součástí udržovací léčby je ve většině protokolů pokračující CNS profylaxe.

Tato fáze léčby má zásadní úlohu v eradikaci reziduálních leukemických buněk. Její vynechání vedlo k signifikantně horšímu přežití u pacientů s prekurzorovou B-ALL[28]. Trend ke kratšímu DFS po vynechání udržovací léčby je méně vyjádřen u T-ALL. Udržovací léčba není indikována u pacientů po HSCT (nikoliv po ASCT) a u pacientů se zralou B-ALL Burkittova typu.

5.6.5. Profylaktická terapie CNS

Neopominutelnou součástí léčby je profylaxe relapsu v CNS. Léčebnými modalitami zaměřenými na CNS kompartment jsou:

- **Intrathékálně podávaná chemoterapie** aplikovaná cestou lumbálních punkcí. Aplikační schémata zahrnují monoterapii methotrexatem (MTX, 12–15 mg), kombinovanou terapii MTX+PDN (40 mg) a tzv. *triple* profylaxi (MTX 15 mg + ARAC 40 mg + PDN 40 mg). Doporučováno je 8–15 intrathékálních aplikací.
- **Radioterapie neurokrania** v dávce 12–24 Gy, je indikována pouze u pacientů se vstupně prokázanou leukemickou infiltrací CNS.
- **Systémová vysokodávkovaná chemoterapie** (HD-MTX, HD-ARAC) v dávkách umožňujících prostup chemoterapeutik přes hematoencefalickou bariéru. Je integrální součástí indukčních a konsolidačních protokolů[29].

5.6.6. Adaptace léčby podle MRN

MRN měří individuální odpověď pacienta na podanou léčbu. Přetrvávající nebo znovu se objevivší MRN je nezávislým rizikovým faktorem, který poskytuje přídatnou prognosticky relevantní informaci ke vstupním klinickým a genetickým parametrům. Kromě přesnějšího určení hloubky remise MRN umožňuje individualizovat postremisní léčbu a časně detekovat relabující onemocnění.

Zásadní prognostický význam má MRN měřená 2–3 měsíce od zahájení léčby, tedy po 2–3 intenzivních blocích léčby. Pozitivita MRN v tomto časovém bodě svědčí o chemorezistenci onemocnění a je důvodem pro intenzifikaci léčby provedením HSCT nebo podáním imunoterapie[30].

V klinické praxi se jako mez pozitivity MRN používá hranice 10^{-4}, která je totožná s požadovanou senzitivitou standardizovaných PCR esejí pro detekci IG/TR přestaveb. Řádový vzestup mezní hodnoty pro pozitivitu MRN je spojen s kratší dobou do hematologického

relapsu, která činí 7,6 měsíců při MRN $\geq 10^{-4}$ a 4,9 měsíců při MRN $\geq 10^{-3}$ [31]. Mezní hodnoty vyšší než 10^{-4} je nutno odmítnout jako patofyziologicky i klinicky irelevantní (konkrétně se jedná o indikační kritéria pro léčbu blinatumomabem, která uvádějí uměle stanovený limit 10^{-3}; jeho dodržování vede k nutnosti opakovaných invazivních vyšetření kostní dřeně, nezřídka i k faktickému zahájení léčby až ve fázi hematologického relapsu). Negativní prognostickou hodnotu mají i nižší nálože MRN, na výsledkových protokolech často uváděné jako pozitivní nekvantifikovatelné[32].

5.6.7. Transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (HSCT) je standardem léčby pacientů s ALL vysokého rizika v první kompletní remisi a pacientů v druhé a další remisi po zaléčeném relabujícím nebo refrakterním onemocnění. U pacientů s ALL standardního rizika je považována za možnou alternativu tam, kde z důvodu neočekávané toxicity (např. protrahovaných cytopenií) není možné pokračovat v léčbě dle příslušného protokolu. Většina pracovních skupin nedoporučuje indikovat HSCT mladým dospělým s ALL standardního rizika léčeným podle protokolů pediatrického typu, kteří jsou v první CR. Důvodem je snaha vyvarovat se riziku peritransplantační mortality (13–21 % při transplantaci od shodného dárce) a pozdních následků.

Z HSCT profitují pacienti s nedostatečnou MRN odpovědí po skončení indukční léčby. Dvě nezávislé studie ukázaly, že pacienti s vysokým rizikem při diagnóze, kteří nebyli transplantováni z důvodu optimální MRN odpovědi na konci indukce, neměli horší přežití bez nemoci ve srovnání s transplantovanými, pokud byli dále léčeni podle intenzivních protokolů pediatrického typu[33-34]. Randomizované studie v této indikaci nebyly dosud uzavřeny.

Optimálním dárcem krvetvorných buněk pro HSCT je HLA shodný sourozenec nebo HLA shodný nepříbuzný dárce. Při absenci HLA shodného dárce je v mnoha centrech upřednostňován haploidentický příbuzný dárce před dárci s alelickou neshodou. Randomizovaná srovnání obou přístupů stále probíhají.

U pacientů mladších 45–55 let jsou preferovány myeloablativní přípravné režimy založené na celotělovém ozáření (TBI) dávkou 10–13 Gy v kombinaci s cyklofosfamidem nebo etoposidem. Alternativou jsou režimy kombinující busulfan s cyklofosfamidem. V léčbě starších pacientů je namístě zvážit nemyeloablativní přístup. EBMT doporučuje režimy kombinující TBI v dávce 8 Gy a fludarabin nebo cyklofosfamid nebo režimy s melfalanem,

busulfanem nebo treosulfanem. Specifický problém představují pacienti transplantovaní po zaléčeném relapsu, jejichž riziko peritransplantační mortality převyšuje 30 %. Pacienti předléčení více než 2 cykly inotuzumabu ozogamicinu se musí vyvarovat přípravných režimů s dvěma alkylačními látkami[35].

Standardem po provedené HSCT je pravidelná monitorace MRN a léčebná intervence při ztrátě molekulární odpovědi.

Autologní transplantace není považována za standardní léčebnou metodu u ALL, představuje však možnou alternativu pro pacienty s HR ALL v 1. CR při negativitě MRN a nedostupnosti vhodného dárce. Vhodným přípravným režimem je opět cyklofosfamid nebo etoposid v kombinaci s frakcionovaným TBI v celkové dávce 10–12 Gy. Po autologní transplantaci je indikována standardní udržovací léčba[36].

5.6.8. Léčba Ph+ ALL

Ph+ ALL (ALL s fúzním genem *BCR::ABL1*) představuje cca 20 % všech ALL. Její incidence narůstá s věkem. U pacientů starších 50 let představuje více než polovinu případů ALL. Vznik filadelfského chromosomu vede k expresi chimerického onkoproteinu s dysregulovanou tyrosinkinázovou aktivitou v leukemických blastech. Patofyziologická podobnost tohoto mechanismu s chronickou myeloidní leukémií vedla k zavedení inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) do léčby Ph+ ALL. Po zavedení imatinibu do léčby se četnost CR zvýšila z 60–70 % na 80–90 % a procento dosažených molekulárních remisí vzrostlo desetinásobně z 5 % na 50 %.

Léčba samotnými TKI dokáže navodit CR v 90–95 % případů, ve srovnání s chemoterapeutickými přístupy je zatížena minimem toxických komplikací a umožní většině nemocných podstoupit HSCT. TKI mohou být podávány samostatně, nebo v kombinaci s glukokortikoidy a vinkristinem. Nutnou součástí indukční léčby Ph+ ALL je chemoprofylaxe CNS.

Standardem **indukční léčby** Ph+ ALL je **kombinace imatinibu** v dávce 600–800 mg/den **s chemoterapií**. Vysoké procento kompletních remisí dosažené kombinovanou léčbou umožnilo redukci dávek chemoterapie, což se odrazilo v nižším procentu závažných komplikací a poklesu časné mortality[37]. Úplné vynechání antracyklinů vedlo ke snížení časné mortality na infekční komplikace při zachování počtu CR. V indukční léčbě je doporučeno

volit chemoterapeutický režim nižší intenzity v kombinaci s TKI, eventuálně bezchemoterapeutické režimy.

Standardní **konsolidační metodou** u mladších dospělých s Ph+ ALL léčených chemoterapií v kombinaci s imatinibem je provedení HSCT v první CR. Recentní studie ukazují, že plošná indikace HSCT nemusí pro část pacientů s Ph+ ALL představovat benefit. Zejména nemocní s rychlým poklesem transkriptu *BCR::ABL1* v úvodu léčby nemají horší přežití, pokud byli léčeni konsolidační chemoterapií s TKI nebo ASCT[37-38]. Je pravděpodobné, že s nástupem nových léčebných přístupů kombinujících imunoterapii s TKI vyšší generace bude HSCT u většiny Ph+ ALL indikována až v případě relapsu[39].

U nemocných s hlubokou molekulární odpovědí po skončení indukce je opodstatněné pokračovat v blocích intenzivní konsolidační chemoterapie analogicky k protokolům pro Ph- ALL a v udržovací léčbě se stejným nebo alternativním TKI v závislosti na jejich toleranci a MRN.

MRN je u Ph+ ALL rutinně sledována pomocí transkriptu *BCR::ABL1*. Vzhledem k nelineární závislosti genové exprese na úrovni RNA a absolutní náloži MRN na DNA úrovni doporučujeme sledovat MRN současně i metodou IG/TR, zejména pokud má být na základě vyšetření MRN rozhodováno o indikaci HSCT[40].

Inhibitory tyrosinové kinázy (TKI) jsou podávány od začátku indukční léčby paralelně s chemoterapií až do provedení HSCT, u netransplantovaných pacientů pak kontinuálně jako léčba udržovací. Udržovací terapie TKI po HSCT představuje terapeutickou eventualitu, která má za cíl snížit riziko potransplantačního relapsu, nebývá však dlouhodobě tolerována.

Za TKI první volby v kombinačních režimech s chemoterapií je považován imatinib v dávce 600–800 mg/den. Nebyla publikována data, která by svědčila pro lepší přežívání nemocných léčených dasatinibem, pokud je součástí léčby první linie HSCT. TKI druhé generace dasatinib v dávce 140 mg/den je lékem volby při intoleranci imatinibu či refrakteritě onemocnění na indukční léčbu. Je zároveň jediným TKI, který proniká v terapeutické koncentraci přes hematoencefalickou bariéru. Proto je lékem volby při leukemické infiltraci CNS.

Naopak léčebné přístupy umožňující netransplantovat pacienty s časným dosažením molekulární remise jednoznačně preferují vyšší generace TKI: dasatinib nebo ponatinib. Pacienti léčení ponatinibem v kombinaci s protokolem HyperCVAD dosáhli 100 % CR a 83

% molekulárních remisí; přežití v 5 letech bylo 71 %[39]. Ponatinib v dávce 30–45 mg/den je v současnosti jednoznačně indikován u pacientů s prokázanou mutací T315I při diagnóze či v relapsu. Je lékem volby při intoleranci či refrakteritě na dasatinib.

V léčbě **starších nemocných** se v indukční léčbě uplatňují TKI v kombinaci s redukovanou chemoterapií nebo jen samotnými glukokortikoidy. Vyššími dávkami TKI (imatinib 600–800 mg/den, dasatinib 140 mg/den) v kombinaci s PDN 40–60 mg/m^2 ± VCR je ve skupině pacientů starších 55 let dosahováno >90 % kompletních remisí za současné redukce toxických komplikací indukční léčby[41]. Standard konsolidační léčby starších pacientů neschopných podstoupit HSCT nebyl definován.

V případě rezistentního onemocnění (včetně perzistence MRN), progrese nebo relapsu Ph+ ALL je indikováno **vyšetření mutací v *BCR::ABL1* kinázové doméně** metodou NGS, která vykazuje citlivost 1–5 %. Identifikace konkrétní mutace (nebo mutací) umožní cílenou volbu vyšší generace TKI[42].

Bezprecedentní výsledky v klinických studiích vykazuje léčba kombinující **imunoterapii** a TKI. Pacienti léčení blinatumomabem v kombinaci s dasatinibem dosáhli CR v 98 %, molekulární odpověď po 2 cyklech léčby byla zaznamenána u 60 % nemocných a přežití bez nemoci v 18 měsících bylo 88 %[43]. Průběžné výsledky studie kombinující blinatumomab s ponatinibem v první linii léčby ukazují CR 97 %, kompletní molekulární odpověď 85 % a přežití v 1 roce 95 %[44]. Výhodou těchto režimů je výrazný protileukemický účinek s rychlým dosažením kompletní molekulární odpovědi, minimální toxicita a trvání remise i bez provedení HSCT. Z tohoto přístupu mohou těžit zejména starší nemocní, u nichž jsou chemoterapeutické přístupy zatíženy nepřijatelným rizikem toxických komplikací.

5.6.9. Léčba ALL ve specifických věkových skupinách

Výsledky léčby ALL jsou významně závislé na věku. Procento vyléčených pacientů dosahuje v pediatrické populaci ~90 % a klesá na <10 % u starých nemocných neschopných podstoupit intenzivní léčbu. Rozlišují se čtyři skupiny dospělých nemocných, které se liší zejména rizikem hematologické a nehematologické toxicity:

- **adolescenti a mladí dospělí (AYA)** ve věku od 15 do 40 let;
- **dospělí** ve věku 40 až 55/65 let;
- **starší dospělí** ve věku >55/65 let schopní podstoupit intenzivní léčbu;

- **křehcí pacienti („frail“)** neschopní podstoupit intenzivní léčbu, zpravidla starší 65/70/75 let.

Preferovaným léčebným schématem pro **adolescenty a mladé dospělé** jsou protokoly pediatrického typu. Vyznačují se vyšší intenzitou chemoterapie (vyšší dávky, těsnější sled bloků), užitím asparaginázy, intenzivnější léčbou cílenou na CNS, delší udržovací léčbou, hodnocením rizika podle dynamiky MRN, začleněním nových léčiv a individualizovanou indikací HSCT. Publikované metaanalýzy ukazují v této skupině lepší výsledky léčby než při použití konvenčních protokolů (přežití v 5 letech 67–78 % vs. 34–41 %)[45].

Také léčba ALL **dospělých** zaznamenala v posledních dekádách zlepšení výsledků. Přežití v 5 letech ve skupině standardního rizika dosahuje 54 % pouze při léčbě chemoterapií, ve skupině vysokého rizika kolísá kolem 50 % v případě, že pacienti podstoupí HSCT. Konvenční chemoterapie a protokoly pediatrického typu vykazují obdobné výsledky.

Přístupy k léčbě **starších dospělých** jsou méně intenzivní s ohledem na horší výkonnostní stav způsobený vlastním onemocněním a častou přítomností komorbidit. Pro stabilizaci stavu má zásadní význam prefáze. Kritickou etapou je indukční léčba, která je zatížena významnou hematologickou toxicitou a rizikem fatálních infekčních komplikací (až 34 %). Indukční protokoly koncipované specificky pro starší pacienty jsou složeny z glukokortikoidů, vinkristinu, eventuálně redukovaných dávek asparaginázy a vynechávají antracykliny a alkylační látky. Intenzivnější léčba je u osob s dobrým výkonnostním stavem volena ve fázi konsolidační. Tímto přístupem je šance na dosažení CR 72–76 %, riziko časného úmrtí se snížilo na 14 % a pravděpodobnost přežití stoupla na 52 % ve 2 letech a 28 % v 5 letech[46]. Zásadní zlepšení prognózy se očekává od zavedení imunoterapie. Podání inotuzumabu ozogamicinu v kombinaci s redukovanou chemoterapií bylo v klinické studii staršími nemocnými dobře tolerováno, počet CR stoupl na 98 % a přežití ve 3 letech dosáhlo 56 %[47].

Léčba **křehkých pacientů** je vedena na principu symptomatické a podpůrné terapie. Cytostatika jsou indikována z důvodu cytoredukce. V tomto případě je podáván merkaptopurin, glukokortikoidy, eventuálně vinkristin, nízké dávky cyklofosfamidu, nebo TKI u Ph+ ALL.

Schémata 2–4 přehledně ukazují současný přístup k intenzivní léčbě ALL dospělých do 65 let podle protokolů České leukemické skupiny – pro život (CELL). Protokoly určené pro léčbu starších dospělých jsou představeny ve schématech 5–7.

5.7. Léčba relapsu/refrakterní ALL

Relaps onemocnění postihne 30–60 % pacientů s ALL. Nejčastěji se jedná o relaps v kostní dřeni, ovšem s nárůstem počtu pacientů léčených imunoterapií v první linii se zvyšuje zastoupení relapsů extramedulárních. Relabující ALL je z principu považována za chemorezistentní onemocnění.

Volbu konkrétního terapeutického přístupu ovlivňují následující parametry:

- doba do relapsu – od dosažení CR1, od ukončení konsolidace, od HSCT;
- rozsah relapsu – molekulární, hematologický, extramedulární, CNS;
- stav pacienta – ECOG, funkce srdce, ledvin a jater, schopnost podstoupit HSCT nebo léčbu pomocí CAR-T;
- imunofenotyp v případě B-ALL – zejména antigeny CD19, CD20 a CD22;
- mutační stav *BCR::ABL1* v případě Ph+ ALL.

Léčba relapsu ALL nemá žádný standard a je od počátku považována za experimentální. Při splnění indikačních podmínek nových léků však léčbu klasickou chemoterapií nelze považovat za optimální. Nové léky mají vyšší pravděpodobnost dosažení kompletní hematologické nebo dokonce molekulární remise. Pacient tak do následné transplantace vstupuje v nejlepší možné léčebné odpovědi, s větší šancí na dlouhodobé přežití a vyléčení.

Bylo opakovaně prokázáno, že efektivita a bezpečnost záchranné léčby i přežití pacientů je signifikantně vyšší, je-li léčba zahájena na úrovni **molekulárního relapsu**. Molekulární relaps by měl být ověřen vyšetřením nového vzorku adekvátní metodou v certifikované laboratoři. Klinické studie v této situaci prokázaly jednoznačnou účinnost blinatumomabu (bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19 a anti-CD3), který je u Ph-negativní B-ALL považován za lék volby[48]. Podmínkou pro přiznání úhrady je předchozí podání nejméně 3 bloků intenzivní chemoterapie a hladina MRN ≥ 0,1 %. Při detekci molekulárního relapsu na hladině MRN <0,1 % (tj. $<10^{-3}$) doporučujeme žádat revizního lékaře o schválení úhradové výjimky podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. Hrazeny jsou maximálně 2 cykly.

V případě **hematologického relapsu** bylo donedávna možné přistoupit pouze k podání některého z vysokodávkovaných chemoterapeutických režimů (režimy FLAG, FLAG-IDA, MTX/ARAC, CLAEG) nebo ke kombinaci cyklofosfamidu, vinkristinu, antracyklinu a glukokortikoidů (režim HyperCVAD). Druhé kompletní remise (CR2) dosáhlo jen 20–40 %

nemocných. Tyto remise měly navzdory provedené HSCT krátké trvání, medián přežití po relapsu činil pouze 4–8 měsíců, pětileté celkové přežití dosahovalo 10–15 %[49].

Z tohoto důvodu jsou v současnosti, minimálně u pacientů schopných další transplantační léčby, upřednostňovány imunoterapeutické přístupy, z nichž blinatumomab i inotuzumab ozogamicin prokázaly vyšší účinnost a delší přežití v randomizovaných klinických studiích.

Klasická definice pozdního prvního relapsu (12 a více měsíců od dosažení CR1) je kontroverzní, neboť někteří pacienti splňující tuto podmínku jsou teprve velmi časně po ukončení konsolidační léčby nebo u nich léčba dokonce ještě stále probíhá.

Blinatumomab ve studiích fáze II a III navodil kompletní remisi (CR/CRi) u 43 % pacientů s relabovanou nebo refrakterní B-ALL, 82 % remisních pacientů dosáhlo negativity MRN, 40 % nemocných bylo následně transplantováno. Podobných výsledků dosáhla randomizovaná studie, kde medián přežití nemocných léčených blinatumomabem byl 7,7 měsíců oproti 4,4 měsícům na standardní chemoterapii[50]. Zřetelně vyšší účinnost má blinatumomab v léčbě pozdního prvního relapsu (CR/CRi 83 %, transplantováno 60 %, přežití ve 2 letech 74 %), při <50 % lymfoblastů v kostní dřeni a v terapii molekulárního relapsu[51].

Inotuzumab ozogamicin (monoklonální protilátka anti-CD22 konjugovaná s cytostatikem kalicheamicinem) je schválen pro léčbu pacientů s relabovanou nebo refrakterní B-ALL na základě randomizované studie, v níž rozdíl v dosažení CR oproti standardní chemoterapii činil 81 % vs. 33 %, negativity MRN dosáhlo 78 % vs. 28 % pacientů, medián přežití byl 7,7 vs. 6,7 měsíců[52]. Léčba inotuzumabem je doporučována jako přemosťující terapie před HSCT nebo CAR-T. Před HSCT by z důvodu rizika venookluzivní nemoci jater měly být podány maximálně 2 cykly.

Léčba **autologními T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem** (CAR-T) je od září 2019 součástí klinické praxe v ČR. V indikaci ALL jsou k dispozici dva konstrukty se specifitou anti-CD19:

- tisagenlekleucel - indikován u pediatrických pacientů a mladých dospělých do 25 let včetně, kteří mají refrakterní B-ALL nebo relaps po transplantaci nebo jsou ve druhém a pozdějším relapsu[53];
- brexukabtagen autoleucel - indikován u pacientů od věku 26 let (včetně) s refrakterní nebo relabující B-ALL[54].

CAR-T lymfocyty vykazují bezprecedentní účinnost u těžce předléčených pacientů s refrakterní nebo relabovanou B-ALL, včetně nemocných s extramedulárním onemocněním. Klinické zkušenosti jsou však omezené, publikovaná data se omezují na pacienty, kterým byly CAR-T lymfocyty skutečně podány (chybí *intent-to-treat* analýzy). Podání je provázeno velmi specifickým spektrem nežádoucích reakcí (syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom neurotoxicity, syndrom podobný hemofagocytární lymfohystiocytóze). Není také zatím objasněno, zda (popř. kteří) pacienti mají být po podání CAR-T transplantováni. Z těchto (a dalších) důvodů je podání CAR-T omezeno na specializovaná a certifikovaná hematologická centra. Doporučení České leukemické skupiny CELL pro přemosťující léčbu před podáním CAR-T a k indikaci HSCT po léčbě CAR-T jsou uvedeny na schématech 8 a 9.

Relaps v CNS je třeba léčit kombinací vysokých dávek systémové chemoterapie (přes hematoencefalickou bariéru prostupují methotrexat, cytosin arabinosid, etoposid, dexamethason) s intratékální terapií (methotrexat, cytosin arabinosid, dexamethason) a radioterapií (12–24 Gy)[55]. V CNS relapsu Ph+ ALL je indikován dasatinib. Z nových imunoterapeutických přístupů byla aktivita v CNS popsána pouze u CAR-T lymfocytů.

V léčbě **relabované a refrakterní T-ALL** lze použít nukleosidové analogon nelarabin. Přímé nebo dokonce randomizované srovnání se standardní chemoterapií však není k dispozici.

Při **relapsu Ph+ ALL** je indikováno vyšetření mutací v tyrozinkinázové doméně fúzního genu *BCR::ABL1*, na jehož základě je volen konkrétní TKI vyšší generace (dasatinib, ponatinib), experimentální léčebnou možnost představuje nový alosterický inhibitor kinázy BCR::ABL1 asciminib. Dlouhodobé výsledky léčby relapsu jsou špatné. Kombinační režimy s inotuzumabem ozogamicinem vedly k vyššímu procentu CR, avšak bez vlivu na celkové přežití[56]. Největší naději představuje kombinace blinatumomabu s ponatinibem (CR 96 %, medián přežití 20 měsíců v dosud probíhající studii)[57]. Optimální místo CAR-T lymfocytů v léčbě relapsu Ph+ ALL zatím nebylo stanoveno.

Přestože nové léky změnily osudy pacientů s relabovanou ALL, výsledky jejich léčby stále nejsou uspokojivé. Proto je žádoucí tyto nemocné zařazovat do **klinických studií**, pokud jsou k dispozici.

Paliativní léčba relapsu zahrnuje různé kombinace nízkých dávek cyklofosfamidu, vinkristinu, methotrexatu, cytosin arabinosidu, antracyklinů, 6-merkaptopurinu a glukokortikoidů (režimy mini-HyperCVAD, mini-MTX/AraC, VAD, POMP), samotné

kortikoidy (dexamethason, prednison) nebo symptomatickou léčbu (antipyretika, analgetika, transfuze). Použití nových léků v paliativní léčbě je možné, ovšem velmi nákladné.
Možné scénáře a doporučení léčby relapsu shrnuje Tabulka 5.

Přehled nově užívaných nebo aktuálně zkoumaných léků u různých typů ALL v léčbě první linie a v relapsu je uveden v Tabulce 6. Informace o indikaci dle aktuálních poznatků vědy (EBM) a souhrnu údajů o přípravu (SPC) a o úhradě dle Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) jsou platné k datu 25. 4. 2025.

Tabulka 5. Doporučení léčby ALL při relapsu.

situace	B-ALL Ph–	T-ALL	B-ALL Ph+
molekulární relaps	blinatumomab → HSCT klinická studie	klinická studie chemoterapie → HSCT	dasatinib → HSCT ponatinib → HSCT klinická studie
hematologický relaps	inotuzumab → CAR-T → HSCT blinatumomab → HSCT chemoterapie → HSCT klinická studie	klinická studie nelarabin → HSCT chemoterapie → HSCT	dasatinib/ponatinib + inotuzumab/chemoterapie → CAR-T → HSCT klinická studie
relaps po alogenní transplantaci	redukce imunosuprese DLI		
	inotuzumab → 2. HSCT inotuzumab → CAR-T → 2. HSCT blinatumomab → 2. HSCT klinická studie	klinická studie nelarabin → 2. HSCT chemoterapie → 2. HSCT	dasatinib/ponatinib + inotuzumab/chemoterapie → CAR-T → HSCT inotuzumab ± dasatinib/ponatinib → 2. HSCT blinatumomab ± dasatinib/ponatinib → 2. HSCT klinická studie

pacient nevhodný pro intenzivní léčbu	klinická studie paliativní léčba

CAR-T – T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem, DLI – infuze dárcovských lymfocytů, HSCT – alogenní transplantace

Tabulka 6. Nové léky v klinické praxi (řazeno abecedně)**.**

Blinatumomab (BLINCYTO)	indikace dle EBM: CD19+ B-ALL (relabovaná/refrakterní, R/R) CD19+ B-ALL (molekulární relaps/selhání, MRN+) CD19+ B-ALL (nově diagnostikovaná, konsolidační fáze léčby) indikace dle SPC: R/R: Ph- CD19+ B-ALL relabovaná/refrakterní MRN+: Ph- CD19+ B-ALL v CR1 nebo CR2 s MRN ≥0,1 % (tj. $\geq 10^{-3}$) první linie: Ph- CD19+ B-ALL v konsolidační fázi léčby způsob podání a dávka: R/R: kontinuální 28denní intravenózní infuze; 9 µg/den prvních 7 dní, dále 28 µg/den do dne 28, poté 2 týdny přestávka MRN+: kontinuální 28denní intravenózní infuze; 28 µg/den po dobu 28 dní, poté 2 týdny přestávka první linie: kontinuální 28denní intravenózní infuze; 28 µg/den (15 µg/m^2/den při hmotnosti <45 kg) po dobu 28 dní, poté 2 týdny přestávka počet podání: R/R: až 5 cyklů do transplantace nebo do progrese (pokud bylo dosaženo CR/CRh po 2 cyklech) MRN+: až 4 cykly první linie: až 4 cykly úhrada SÚKL: R/R: není MRN+: CD19+ B-ALL, Ph-negativní, ECOG 0-1, předléčení minimálně 3 bloky chemoterapie, MRN ≥0,1 %; hrazeny maximálně 2 cykly první linie: není
Brexukabtagen autoleucel (TECARTUS)	indikace dle EBM: CD19+ B-ALL (relabovaná/refrakterní) indikace dle SPC: relabující nebo refrakterní B-ALL ve věku 26 let a více způsob podání a dávka: intravenózní infuze po lymfodepleční přípravě; 1×10^6 CAR-T lymfocytů na kg tělesné hmotnosti, maximálně 1×10^8 CAR-T lymfocytů (u pacientů s hmotností 100 kg a více) počet podání: 1x úhrada SÚKL: plně hrazen za hospitalizace

Crisantaspase (ERWINASE)	indikace dle EBM: ALL při hypersenzitivitě na L-asparaginázu nebo pegylovanou asparaginázu *E. coli*, průkaz němé inaktivace indikace dle SPC: ALL při hypersenzitivitě na L-asparaginázu *E. coli* způsob podání a dávka: intravenózní infuze, intramuskulární nebo subkutánní injekce; 6000 IU/m^2 počet podání: 3x týdně po dobu 3 týdnů, počet cyklů dle léčebného protokolu úhrada SÚKL: není
Dasatinib (SPRYCEL)	indikace dle EBM: Ph+ ALL (relabovaná/refrakterní, rezistence na imatinib, alternativně i léčba 1. linie, terapie postižení CNS), Ph-like ALL indikace dle SPC: Ph+ ALL (rezistence/intolerance předchozí léčby) způsob podání a dávka: perorálně; 1x 140 mg/den počet podání: nepřetržitě do transplantace nebo do progrese úhrada SÚKL: není
Inotuzumab ozogamicin (BESPONSA)	indikace dle EBM: CD22+ B-ALL (relabovaná/refrakterní) indikace dle SPC: CD22+ B-ALL (relabovaná/refrakterní), u Ph+ po selhání alespoň jednoho TKI způsob podání a dávka: intravenózní infuze; 1. cyklus 0,8 mg/m^2 první dávka (C1D1), 0,5 mg/m^2 další dávky (C1D8, C1D15) a poté 1 týden přestávka, další cykly 0,5 mg/m^2 všechny dávky (D1, 8, 15) a poté 2 týdny přestávka počet podání: až 6 cyklů do transplantace nebo do progrese (pokud bylo dosaženo CR/CRi po 3 cyklech) úhrada SÚKL: CD22+ B-ALL, Ph-negativní, bez t(4;11), ECOG 0-1(-2), předléčení 1–2 liniemi chemoterapie, předpoklad provedení HSCT; hrazeno maximálně 6 cyklů, při nedosažení CR/CRi pouze 3 cykly
Nelarabin (ATRIANCE)	indikace dle EBM: T-ALL/T-LBL (relabovaná/refrakterní) indikace dle SPC: T-ALL/T-LBL (relaps/rezistence po léčbě nejméně dvěma chemoterapeutickými režimy) způsob podání a dávka: intravenózní infuze; 1500 mg/m^2 den 1, 3 a 5, opakování po 21 dnech počet podání: do transplantace nebo do progrese úhrada SÚKL: není
Nilotinib (TASIGNA)	indikace dle EBM: Ph+ ALL (relabovaná/refrakterní, intolerance dasatinibu) indikace dle SPC: není způsob podání a dávka: perorálně; 2x 200 mg/den počet podání: nepřetržitě do transplantace nebo do progrese úhrada SÚKL: není

Pegylovaná asparagináza (ONCASPAR)	indikace dle EBM: ALL (1. linie léčby) indikace dle SPC: ALL (1. linie léčby nebo hypersenzitivita na L-asparaginázu) způsob podání a dávka: intravenózní infuze, intramuskulární injekce; 500–2000 IU/m^2 počet podání: 1x během indukční léčby, až 6x během konsolidační léčby úhrada SÚKL: není
Ponatinib (ICLUSIG)	indikace dle EBM: Ph+ ALL (relabovaná/refrakterní, mutace T315I) indikace dle SPC: Ph+ ALL (rezistence k dasatinibu; intolerance dasatinibu, pokud není vhodná léčba imatinibem; mutace T315I) způsob podání a dávka: perorálně; 1x 45 mg/den počet podání: nepřetržitě do transplantace, progrese nebo toxicity úhrada SÚKL: selhání/intolerance dasatinibu + není vhodný imatinib + předchozí podání dvou TKI; mutace T315I bez ohledu na linii léčby; léčba je hrazena do progrese, nepřijatelné toxicity nebo transplantace
Rituximab (MABTHERA, event. generika)	indikace dle EBM: Ph- B-ALL CD20+ (1. linie) indikace dle SPC: není způsob podání a dávka: intravenózní infuze; 375 mg/m^2 počet podání: 1x s každým chemoterapeutickým cyklem úhrada SÚKL: CD20+ ALL (1. linie v kombinaci s chemoterapií); leukémie/lymfom Burkittova typu (1. linie v kombinaci s chemoterapií)
Tisagenlekleucel (KYMRIAH)	indikace dle EBM: CD19+ B-ALL (relabovaná/refrakterní) indikace dle SPC: CD19+ B-ALL do 25 let (refrakterní, relaps po transplantaci, druhý nebo pozdější relaps) způsob podání a dávka: intravenózní infuze po lymfodepleční přípravě; 0,1–2,5 × 10^8 CAR-T lymfocytů (u pacientů nad 50 kg) počet podání: 1x úhrada SÚKL: plně hrazen za hospitalizace

5.8. Leukémie Burkittova typu

Leukémie/lymfom Burkittova typu (BL, dříve označovaná jako zralá B-ALL) se dle WHO klasifikace z roku 2022 řadí do skupiny vysoce agresivních lymfomů. Představuje 1–2 % všech lymfomů. O leukemii se hovoří, je-li přítomna >20% infiltrace kostní dřeně a leukemizace. Vyznačuje se typickou morfologií blastů (L3 blasty), imunofenotypem (povrchový imunoglobulin, silná exprese znaku CD20) i genetickým nálezem (translokace onkogenu *MYC* na chromosomu 8q24). Patří mezi nejagresivnější lidské malignity s extrémně vysokým proliferačním indexem Ki-67 a krátkým zdvojovacím časem. Nejčastěji se manifestuje jako bulky postižení s leukemizací nebo bez ní. V západním světě se objevuje ve sporadické variantě bez vazby na infekci virem EBV, nebo jako s imunodeficitem asociovaný BL (typicky s HIV). Pro určení prognózy je rozhodující hladina LDH a znalost rozsahu onemocnění. Velmi časté je extramedulární postižení ve formě infiltrace CNS či intraabdominálního bulky tumoru, infiltrovány mohou být lymfatické uzliny i mléčné žlázy.

BL vyžaduje okamžité zahájení léčby. Onemocnění je vysoce chemosenzitivní. Základními principy léčby jsou:

- **prefáze** kortikoidy;
- prevence a léčba syndromu nádorového rozpadu;
- krátké bloky **vysokodávkované chemoterapie** podávané **v těsné časové souslednosti**;
- kombinace alkylačních látek s antimetabolity (methotrexat, cytosin arabinosid);
- zařazení dalších chemoterapeutik, zejména etoposidu;
- kombinace chemoterapeutických cyklů s cílenou léčbou **rituximabem**;
- **profylaxe a/nebo léčba CNS postižení.**

Radioterapie má v léčbě první linie minoritní význam. Je indikována jako součást záchranné léčby při perzistujícím CNS postižení. Doporučená dávka je 24 Gy ve 12–13 frakcích. Radioterapie je cílena i na případný reziduální tumor v jiné lokalitě.

Nejlepších léčebných výsledků léčby je dosahováno následujícími intenzivními protokoly[58-60]:

- 4 cykly alternující R-CODOX-M a R-IVAC, u nemocných s nízkým rizikem 3× R-CODOX-M
- R-HyperCVAD/HD-MTX (MD Anderson protokol): 4 cykly CHOP-like režimu s hyperfrakcionovaným cyklofosfamidem v celkové dávce 1800 mg/m^2 alternující

s 4 cykly vysokodávkovaného MTX (1000 mg/m^2) a ARAC (3000 mg/m^2), rituximab 375 mg/m^2, CNS profylaxe MTX 12 mg a ARAC 100 mg i.t.;

- GMALL B-ALL/NHL 2002 protokol: 6 krátkých 5denních cyklů alternujících MTX 1500 mg/m^2, ifosfamid 800 mg/m^2, nízké dávky ARAC, DEX a VCR s frakcionovaným cyklofosfamidem, MTX, DEX, VCR a doxorubicinem, v poslední verzi protokolu byla terapie posílena o teniposid, rituximab 375 mg/m^2 je podáván před každým cyklem + 2 udržovací dávky (celkem 8 dávek), léčba cílená do CNS ve formě triple profylaxe, u pacientů se vstupní infiltrací CNS kombinovaná s radioterapií 24 Gy.

Výsledky léčby jsou srovnatelné s dosažením remise v 90 % a celkovým přežitím taktéž ~90 %. Pro pacienty, kteří netolerují vysoce agresivní režim, je doporučováno podání 6 cyklů DA-EPOCH-R doplněných i.t. profylaxí MTX. Transplantační léčba v první linii není indikována.

Většina **relapsů** leukémie Burkittova typu se objeví do 1,5 roku od diagnózy. Z tohoto důvodu není indikována udržovací léčba. V léčbě relapsu se uplatňují platinové režimy (ESHAP, DHAP, ICE) v kombinaci s rituximabem. U pacientů mladších 65 let se zvažuje provedení autologní, eventuálně alogenní transplantace v druhé kompletní remisi[61].

9. Závěr

Diagnostika a léčba ALL představují vysoce specializované procesy, které jsou přirozeně soustřeďovány do hematologických center se specializovanými týmy zdravotníků, kteří se kontinuálně věnují problematice ALL. Samotná diagnostika musí být podrobná a rychlá, měla by se zaměřit i na vyhledávání nově definovaných biologických podskupin. Navazující léčba musí odrážet biologické riziko nemoci a měla by být adaptována na věk pacienta. Ve skupině mladších nemocných je dosahováno lepších odpovědí i přežití při léčbě protokoly pediatrického typu. Stále platí, že udržovací terapie po skončení konsolidační fáze léčby zlepšuje přežití.

Nejsilnějším parametrem odrážejícím biologické riziko individuálního pacienta je dynamika průběhu MRN. Její sledování umožnuje identifikovat rizikové pacienty, u nichž je plně indikována intenzifikace léčby, konkrétně transplantace. Na druhou stranu neprovedení transplantace v první linii léčby u pacientů v časné a setrvalé molekulární remisi snižuje toxicitu a při absenci dalších rizikových faktorů není spojeno s vyšším rizikem relapsů.

Detekce molekulárního relapsu představuje na úrovni dnešních znalostí kategorický impulz pro zahájení záchranné terapie.

Nově registrované přípravky moderní cílené léčby vykazují specifický profil nežádoucích účinků a je přirozené, že jejich použití je limitováno pouze na specializovaná centra. Bylo opakovaně prokázáno, že efektivita cílené imunoterapie je závislá na náloži nemoci před léčbou, a že její účinnost s každým dalším relapsem klesá. Tyto nálezy jednoznačně hovoří pro začlenění cílených léků do časnějších fází léčby.

Samozřejmostí je paralelně probíhající podpůrná léčba zaměřená na prevenci infekčních komplikací, zejména invazivních mykotických infekcí. Zkušenosti vyžaduje prevence a léčba komplikací vyvolaných podáním asparaginázy. Po skončení léčby je indikována dlouhodobá dispenzarizace a včasná léčba komorbidit a pozdních nežádoucích účinků.

10. Literatura

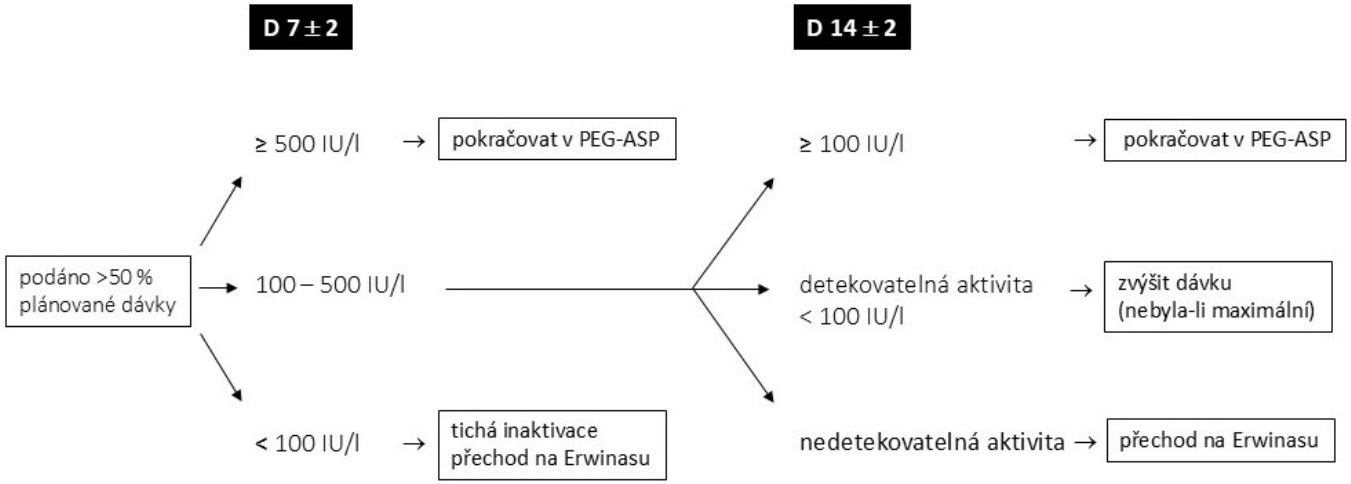
1. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VH, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
2. Chiaretti S, Li X, Gentleman R, et al. Gene expression profiles of B-lineage adult acute lymphocytic leukemia reveal genetic patterns that identify lineage derivation and distinct mechanisms of transformation. *Clin Cancer Res*. 2005;11(20):7209-7219.
3. Chiaretti S, Messina M, Della Starza I, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913. *Haematologica*. 2021;106(6):1559-1568.
4. Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, et al. IKZF1^{plus} Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia**.** *J Clin Oncol.* 2018;36(12):1240-1249.
5. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):147-156.
6. Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):184-8.
7. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):532-543.
8. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012;120(9):1868-1876.
9. Bassan R, Intermesoli T, Scattolin A, et al. Minimal Residual Disease Assessment and Risk-based Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17S:S2-S9.
10. Šálek C, Folber F, Froňková E, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol.* 2016;96(3):276-84.
11. Kalina T, Brdičková N, Glier H, et al. Frequent issues and lessons learned from EuroFlow QA. *J Immunol Methods*. 2019;475:112520.
12. Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1. *Leukemia*. 2019;33(8):1910-1922.
13. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia.* 2010;24(3):521-535.

14. Brüggemann M, Kotrova M, Knecht H, et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia; a EuroClonality-NGS validation study. *Leukemia*. 2019;33(9):2241-2253.
15. Della Starza I, De Novi LA, Santoro A, et al. Digital Droplet PCR Is a Reliable Tool to Improve Minimal Residual Disease Stratification in Adult Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Mol Diagn.* 2022 Aug;24(8):893-900.
16. Kotrová M, Koopmann J, Trautmann H, et al. Prognostic value of low-level MRD in adult acute lymphoblastic leukemia detected by low- and high-throughput methods. *Blood Adv*. 2022;6(10):3006-3010.
17. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood.* 2022;139(12):1785-1793.
18. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, 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):725-734.
19. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood.* 2019;133(14):1548-1559.
20. DeAngelo D, Stevenson KE, Neuberg DS, al. e. A Multicenter Phase II Study Using a Dose Intensified Pegylated-Asparaginase Pediatric Regimen in Adults with Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: A DFCI ALL Consortium Trial. . *Blood*. 2015;126(23):80.
21. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(12):2237-2253.
22. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia*. 2017;31(1):58-64.
23. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Addition of Rituximab Improves the Outcome of Adult Patients with CD20-Positive, Ph-Negative, B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Results of the Randomized Graall-R 2005 Study. *Blood*. 2015;126:1 (abstract).
24. Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ, 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-e275.
25. Bassan R, Pavoni C, Intermesoli T, et al. Updated risk-oriented strategy for acute lymphoblastic leukemia in adult patients 18-65 years: NILG ALL 10/07. *Blood Cancer J*. 2020;10(11):119.
26. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. *J Clin Oncol.* 2018;36(29):2926-2934.
27. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024;391(4):320-333.
28. Landsburg DJ, Stadtmauer E, Loren A, et al. Receipt of maintenance therapy is most predictive of survival in older acute lymphoblastic leukemia patients treated with intensive induction chemotherapy regimens. *Am J Hematol.* 2013;88(8):657-660.
29. Olmos-Jimenez R, Espuny-Miro A, Carceles Rodriguez C, Diaz-Carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farm Hosp*. 2017;41(n01):105-129.
30. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012;120(9):1868-1876.
31. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2019;24(1):337-348.
32. Šálek C, Folber F, Froňková E, et al. Low levels of minimal residual disease after induction chemotherapy for BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia in adults are clinically relevant. *Br J Haematol.* 2022;196(3):706-710.
33. Gökbuget N, Stelljes M, Viardot A, Nachtkamp K, Steffen B. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood*. 2021;138:362
34. Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125(16):2486-2496.
35. Giebel S, Labopin M, Socie G, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2017;102(1):139-149.

36. Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, et al. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(6):1095-1101.
37. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(24):3711-3719.
38. Wang J, Jiang Q, Xu LP, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation versus Tyrosine Kinase Inhibitors Combined with Chemotherapy in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(4):741-750.
39. Jabbour E, DerSarkissian M, Duh MS, et al. Efficacy of Ponatinib Versus Earlier Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Front-line Treatment of Newly Diagnosed Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(4):257-265.
40. Zuna J, Hovorková L, Krotká J, et al. Minimal residual disease in BCR::ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: different significance in typical ALL and in CML-like disease. *Leukemia*. 2022 Dec;36(12):2793-2801.
41. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(25):6521-6528.
42. Soverini S, Albano F, Bassan R, et al. Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutations in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position paper. *Cancer Med*. 2020;9(9):2960-2970.
43. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1613-1623.
44. Short N, Kantarjian H, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A subroup analysis from a phase II study. 2002 ASH Annual Meeting and Axposition. Abstract 213. Presented December 10, 2022.
45. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood*. 2018;132(4):351-361.
46. Gökbuget N, Viardot A, Steffen B, et al. Outcome of 841 Older Patients (>55 yrs) with Newly Diagnosed Ph/BCR-ABL Negative ALL Prospectively Treated According to Pediatric-Based, Age-Adapted GMALL Protocols. *Blood*. 2022;140:121-123.
47. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVAD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2019;125(15):2579-2586.
48. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-1531.
49. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(12):1524-1533.
50. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
51. Dombret H, Topp MS, Schuh AC, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(9):2214-2222.
52. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, 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):2474-2487.
53. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):439-448.
54. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021;398(10299):491-502.
55. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):3-13.
56. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2021;127(6):905-913.
57. Couturier MA, Thomas X, Raffoux E, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(3):620-629.
58. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-3879.

59. Jabbour E, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy as a new standard of care for Burkitt leukaemia/lymphoma. *Lancet.* 2016 Jun 11;387(10036):2360-1.
60. Oosten LEM, Chamuleau M, Thielen FW, et al. Treatment of ssporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hem.* 2018;97(2):255-266.
61. Short NJ, Kantarjian HM, Ko H, Khoury JD, et al. Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma. Am J Hematol. 2017 Jun;92(6):E114-E117.

Schéma 1. Doporučení České leukemické skupiny CELL pro terapeutickou monitoraci aktivity asparaginázy po léčbě pegylovanou asparaginázou.



při hypersenzitivitě 1.-2. stupně (např. lokální reakci):

- vždy odběr na stanovení aktivity asparaginázy k vyloučení tiché inaktivace (okamžitě nebo druhý den ráno)
- pokračovat v léčbě PEG-ASP s premedikací a intenzivní monitorací hladin

Schéma 2. Léčebná doporučení České leukemické skupiny CELL pro mladší pacienty s B-ALL: protokol ALL CELL 2023 B Junior.

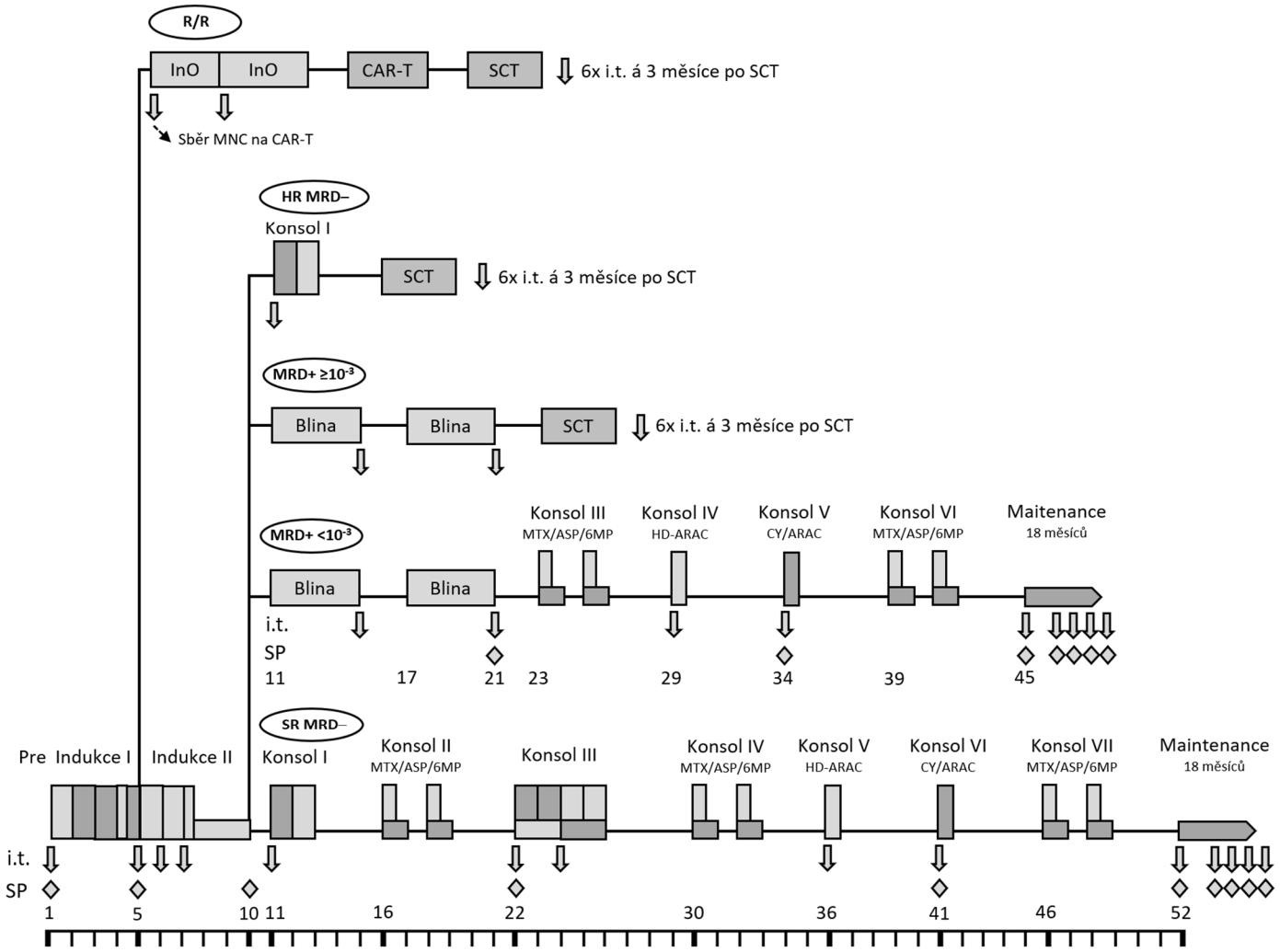


Schéma 3. Léčebná doporučení České leukemické skupiny CELL pro mladší pacienty s T-ALL: protokol ALL CELL 2023 T Junior.

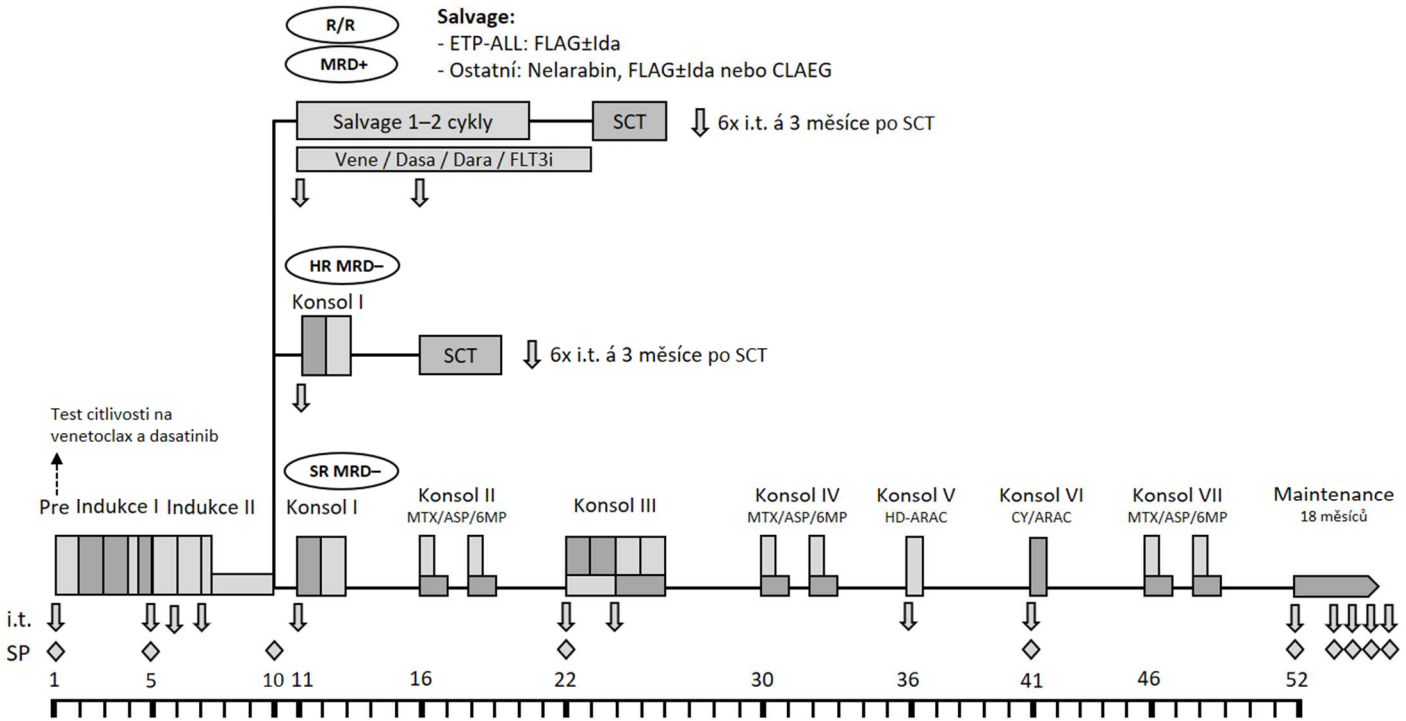


Schéma 4. Léčebná doporučení České leukemické skupiny CELL pro mladší pacienty s Ph+ ALL: protokol ALL CELL 2023 Ph+ Junior.

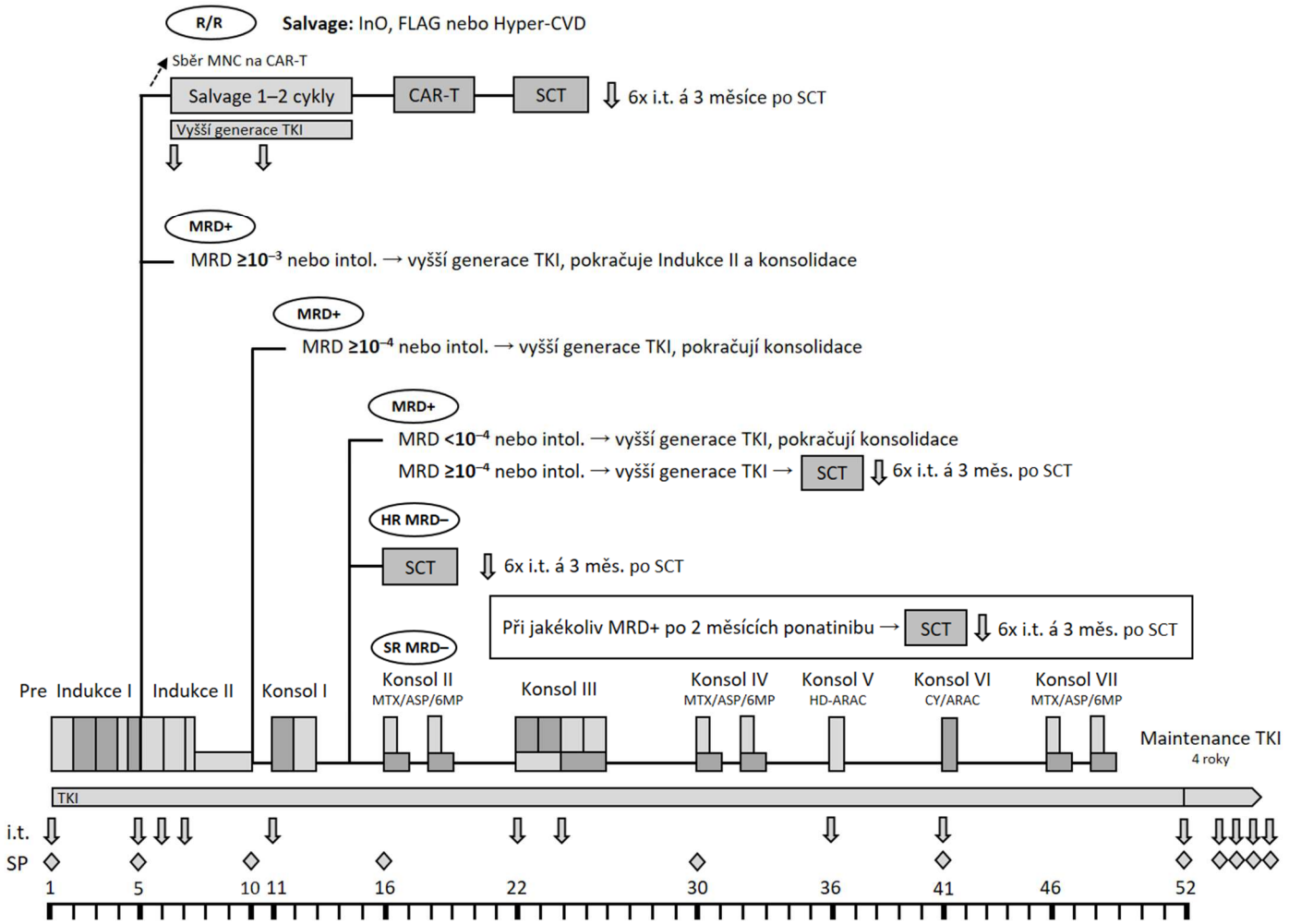


Schéma 5. Léčebná doporučení České leukemické skupiny CELL pro starší pacienty s B-ALL: protokol ALL CELL 2023 B Elderly.

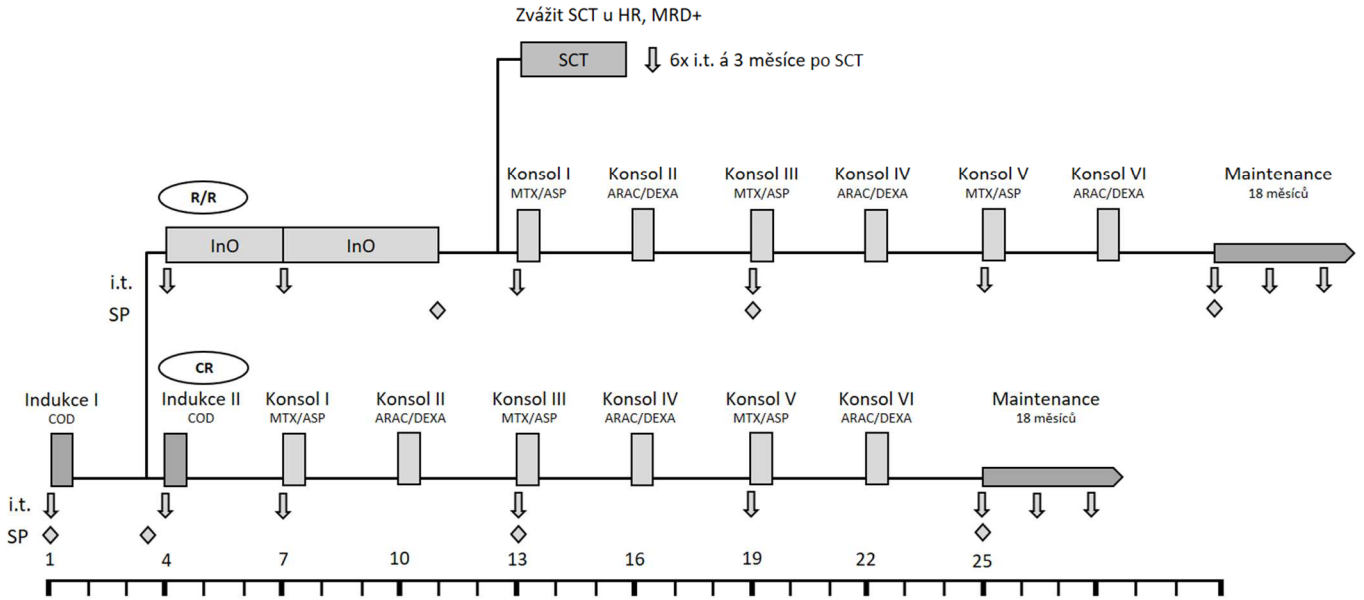


Schéma 6. Léčebná doporučení České leukemické skupiny CELL pro starší pacienty s T-ALL: protokol ALL CELL 2023 T Elderly.

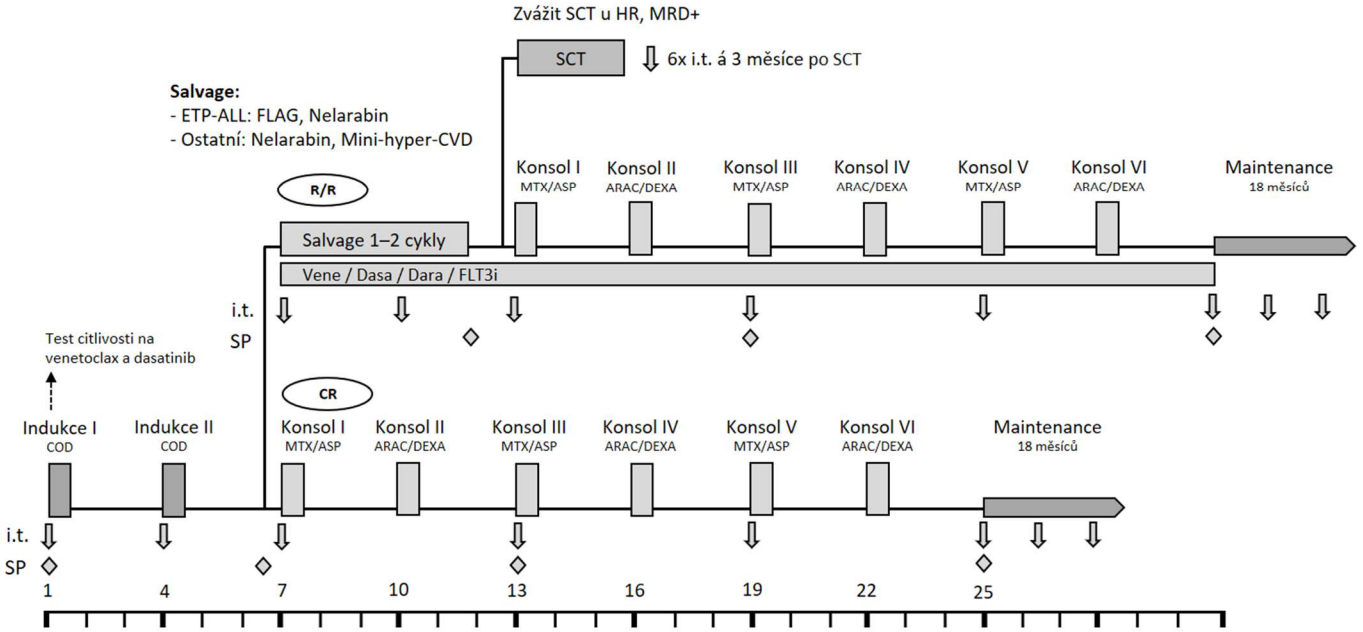
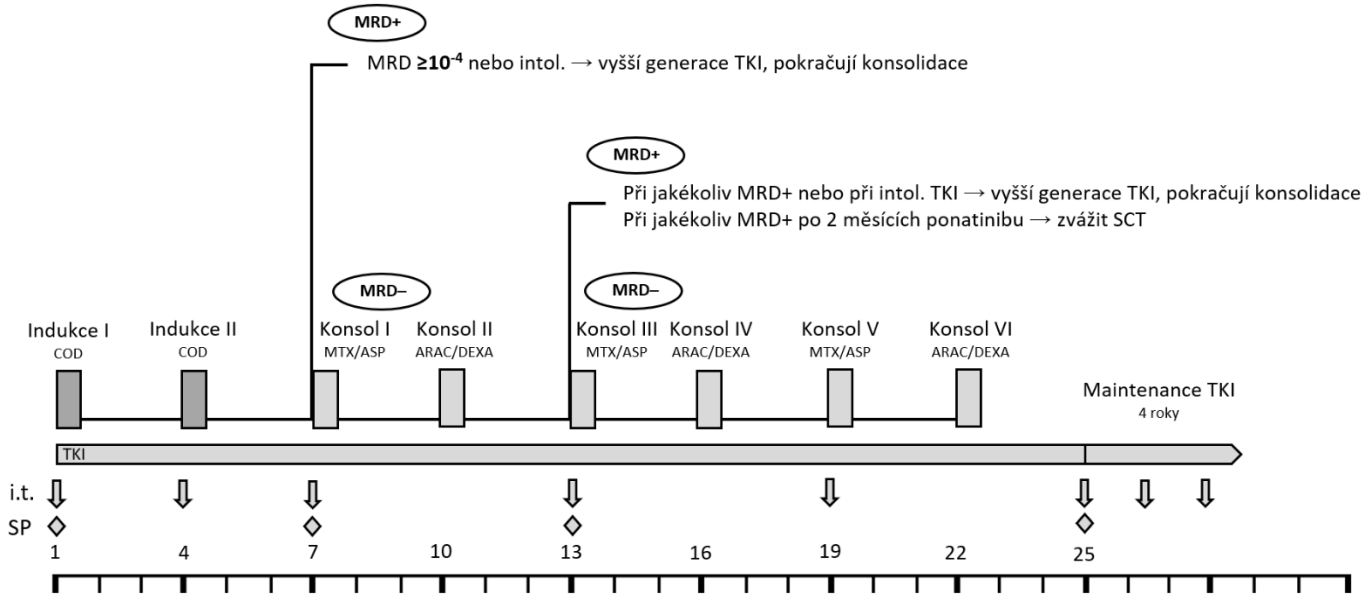


Schéma 7. Léčebná doporučení České leukemické skupiny CELL pro starší pacienty s Ph+ ALL: protokol ALL CELL 2023 Ph+ Elderly.



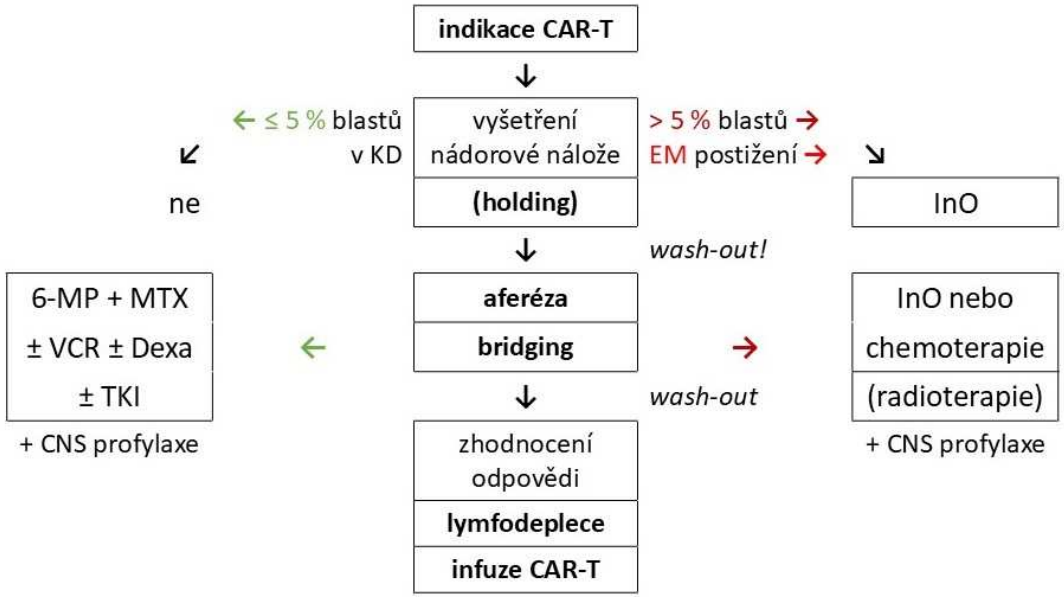
Tabulka 7. Doporučení České leukemické skupiny CELL pro léčbu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) po podání blinatumomabu.

CRS grade	**1**	**2**	**3**	**4**
Febrilie ≥ 38°C	Ano	Ano	Ano	Ano
Hypotenze	Ne	Jen hydratace	Noradrenalin	2 katecholaminy
Hyposaturace	Ne	O2 brýle	O2 maska, HFNO	UPV
Terapie				
Přerušení Blina	Ne	Ne	Ano, do ↓na gr. 1	Ukončit natrvalo
Antipyretika	Ano	Ano	Ano	Ano
Dexametazon	Ne	8 mg á 8 h do ↓na gr. 1	8 mg á 8 h do ↓na gr. 1	8 mg á 8 h do ↓na gr. 1
Tocilizumab	Ne	Ne	Při nelepšení po 8 h podat 8 mg/kg á 12 h max. 3x	8 mg/kg á 12 h max. 3x
Znovuzahájení infuze Blinatumomabu po zlepšení na grade 1				
Byl CRS grade 3, jakákoliv dávka:		Na 4 dny dávka 9 µg/den, pak navýšit na 28 µg/den		
Dexametazon:		Postupně vysadit během 3 dní		

Tabulka 8. Doporučení České leukemické skupiny CELL pro léčbu neurotoxicity podmíněné imunitními efektorovými buňkami (ICANS) po podání blinatumomabu.

ICANS grade	**1**	**2**	**3**	**4**
Skóre ICE	7–9	3–6	0–2	Nelze
Vědomí	Plné	Somnolence	Sopor	Kóma
Křeče	Ne	Ne	1x do 5 min	Opakovaně, déle
Motorika	Ne	Ne	Ne	Paréza
Edém mozku	Ne	Ne	Lokální	Difuzní
Terapie				
Přerušení Blina	Ne	Ano, do ↓na gr. 1	Ano, do ↓na gr. 1	Ukončit natrvalo
Současně CRS	Léčit CRS dle gr.	Léčit CRS dle gr.	Léčit CRS dle gr.	Léčit CRS dle gr.
Dexametazon	8 mg á 8 h 1–3 dny	8 mg á 8 h do ↓na gr. 1	8 mg á 8 h do ↓na gr. 1	8 mg á 8 h do ↓na gr. 1
Antiepileptika	Ne	Dle EEG	Dle kliniky a EEG	Dle kliniky a EEG
Znovuzahájení infuze Blinatumomabu po zlepšení na grade 1				
Byl ICANS grade 2:		Na 4 dny dávka 9 µg/den, pak navýšit na 28 µg/den		
Byl ICANS grade 3 a dávka 28 µg/den:		Na 4 dny dávka 9 µg/den, pak navýšit na 28 µg/den		
Byl ICANS grade 3 a dávka 9 µg/den:		Trvale ukončit		
Dexametazon:		Postupně vysadit během 3 dní		

Schéma 8. Doporučení České leukemické skupiny CELL pro přemosťující léčbu před infuzí CAR-T.



EM = extramedulární.

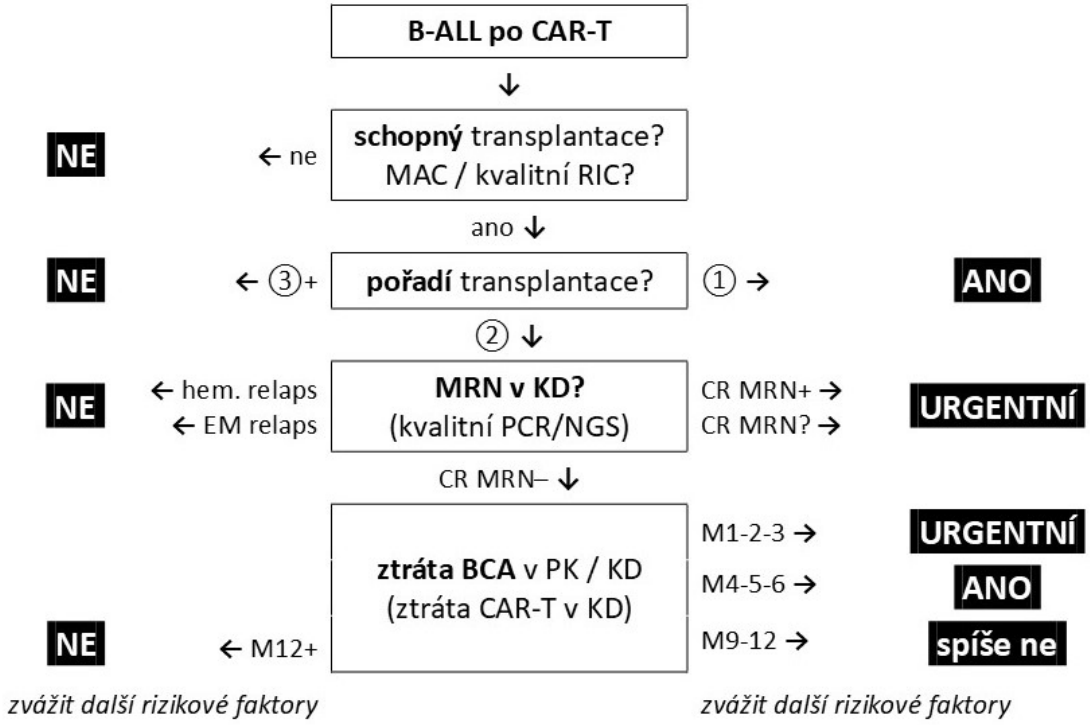



Schéma 9. Doporučení České leukemické skupiny CELL pro indikaci HSCT po léčbě CAR-T.