

# ÄGEDA LÜMFOBLASTSE LEUKEEMIA RAVI ARENG EESTIS

30. OKTOOBER 2014

“30 AASTAT HEMATOLOOGIA OSAKONNA AVAMISEST TALLINNAS”

KATRIN PALK, PERH HEMAToloog

# Teemad

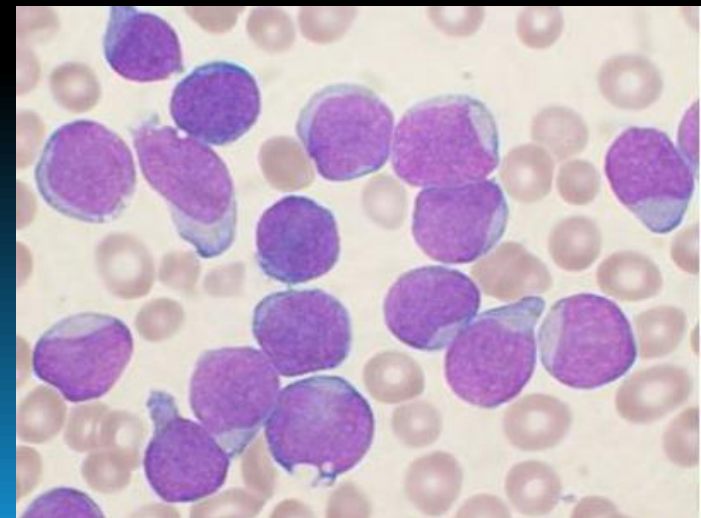
- ÄLL (äge lümfoblastne leukeemia) mõiste, diagnoosimine
- ÄLL esinemissagedus
- ÄLL ravi lastel
- ÄLL ravi tulemused täiskasvanutel, elulemus
- ÄLL ravi tulemuste võrdlus Eesti vs Lääne-Rootsi (Western Sweden)
- NOPHO ALL-2008 protokoll

# Ägeda lümfoblastse leukeemia mõiste

- Äge lümfotsütaarne leukeemia = äge lümfoblastne leukeemia – kasvajaliste ebaküpsete valge vere rakkude (lümfoblastide) kontrollimatu proliferatsioon. Leukeemia rakud tungivad luuüdist kiiresti verre ja levivad sealt keha teistesse osadesse: lümfisõlmedesse, maksa, põrna, tsentraalnärvisüsteemi (pea- ja seljaajju) ning testistesse.
- Termin “äge” tähendab, et leukeemia võib progresseeruda kiiresti ja kui haigust ei ravita, siis haigus lõpeb kiiresti fataalselt mõne kuu jooksul.

# ÄLL kliinik ja diagnoos

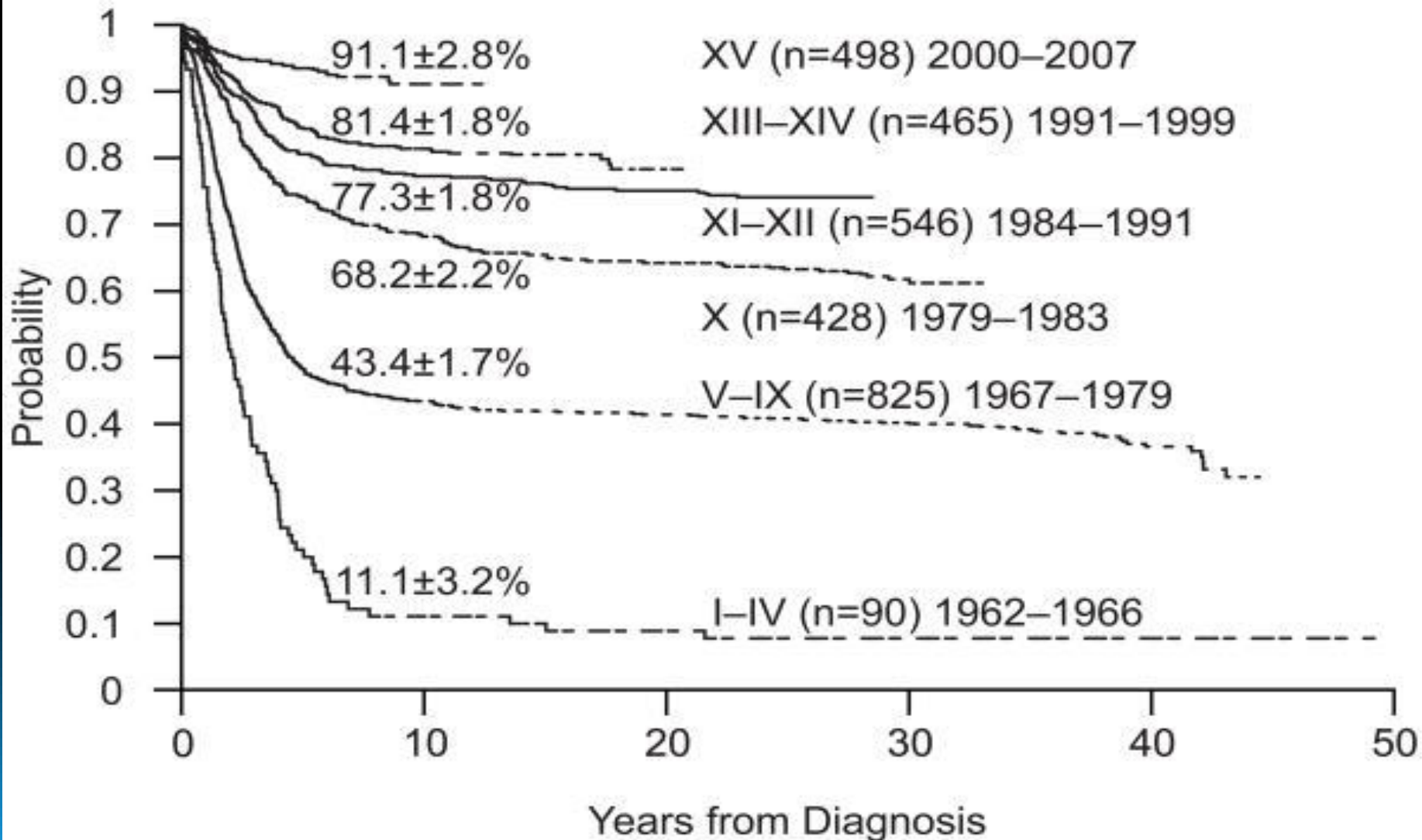
- Sümptoomid mittespetsiifilised väsimus, hingeldus, veritsused, luu-, liigesvalu, palavik, lümfadenopaatia, hepatosplenomegalia, mediastinaalne mass. Tavaliselt äge algus.
- Diagnoosimine - vere ja luuüdi uuringud:
  - Morfoloogia -l/ü >25% blaste)
  - Tsütokeemia
  - Immuunfenotüüp (B ja T-ÄLL)
  - Tsütogeneetika
  - Molekulaargeneetika



# ÄLL esinemissagedus

- Tekib kõige sagedamini 2-5 a vanustel lastel, lastel 4 juhtu/100 000 lapse kohta
- 0,3-0,5 esmasjuhtu 100 000 elaniku kohta täiskasvanutel
- Eestis diagnoositakse ÄLL (aastas):
  - \* 10 last
    - Eestis dgn 2006-2011 (6a) 60 ÄLL last
  - \* 4-7 täiskasvanut
    - < 65 a 3-5 juhtu aastas: (25 a) 76 juhtu (1982-2006)
    - > 65 a 1-2 juhtu aastas:(25 a) 23 juhtu (1982-2006)

# Laste ÄLL elulemus



# Teetähised ÄLL ravis

- 1948 –ajutised remissioonid (aminopterin)
- 1967 –komb. keemiaravi ja efektiivse KNS ravi ga tervistub 50% lastest
- 1981 – reinduktsioonravi parandab tulemusi
- 1982 – TIT asendab efektiivselt profül. kiiritusravi osadel patsientidel
- 1983 – postremission 1 x näd Asp parandab tulemust
- 1983 – Im-MTX vähendab süsteemseid ja testise relapse
- 1991 – Deksametason on efektiivsem kui prednisoloon KNS relapsi preventatsioonil
- 1995 – TMPT pärilik geneetiline polümorfism mõjutab merkaptopuriini toksilisust
- 1998 – individualiseeritud MTX doos parandab tulemusi
- 2009 – efektiivne süsteemne ja intratekaalne keemiaravi elimineerib kõikidel patsientidel vajaduse teha profülaktilist kiiritusravi
- 2009 – imatiniib parandab ravi tulemusi Ph+ ÄLL korral

# ÄLL elulemus lastel ja täiskasvanutel

- Keemiaraviga tervistub 80-90% lastest ja 20-40% täiskasvanutest
- Miks lastel ja täiskasvanutel on elulemus nii erinev:
  - Bioloogiliselt erinevad haigused ( erinevad tsütogeneetiliselt, molekulaarselt, immunoloogiliselt)
  - Täiskasvanud ja lapsed on erinevad psühholoogiliselt ja kaasuvate haiguste poolest
  - Ravi süsteem on erinev (rohkem lapsi kliinilistes uuringutes)



# ÄLL: Eesti vs Lääne-Rootsi esinemissagedus (1982-2006)

## Eesti

- 45 000 km<sup>2</sup>
- 1,3 milj (1,5 milj)
- Esinemissagedus
  - 16-64 - 0,3/100 000
  - >65 - 0,5/100 000

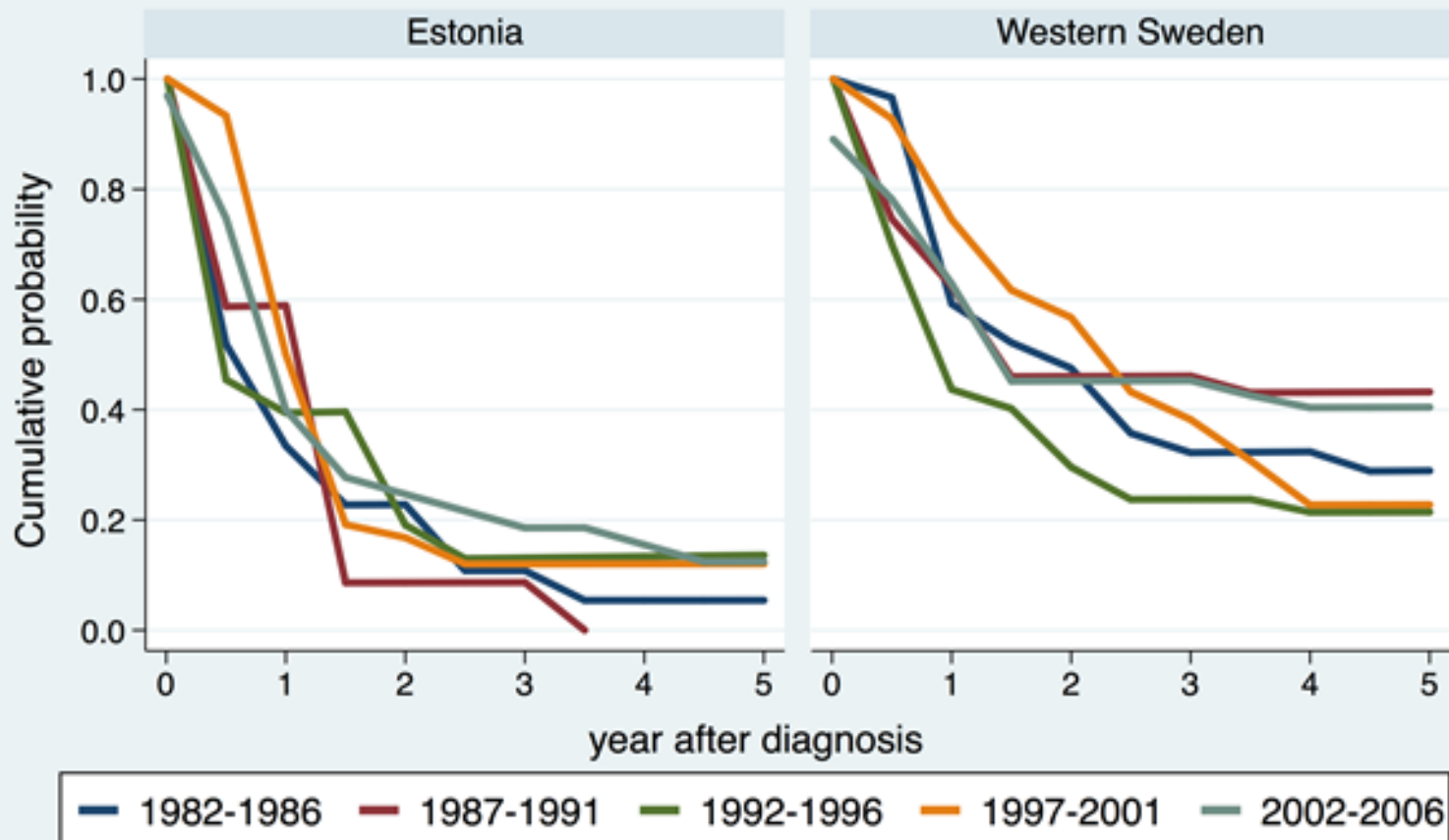
## Lääne-Rootsi (Western Sweden)

- 29 000 km<sup>2</sup>
- 1,6 milj
- Esinemissagedus
  - 16-64 – 0,5/100 000
  - >65 – 0,7/100 000

# ÄLL 25a(1982-2006)16-64a

## Relative Survival\* for ALL de Novo

Ages 16-64 years



\*Age standardized

# Erineva elulemuse põhjused

- Aeg diagnoosimisest kuni ravi alustamiseni. EI
- Keskmine vanus diagnoosimisel. Eesti 46 a, Rootsi 50 a. EI
- Patsientide koostöövalmidus (sh suukaudne säilitusravi) EI
- Tsütostaatiliste ravimite kättesaadavus. EI.
- Antibiootikumide kättesaadavus. EI
- Vere komponentide kättesaadavus. EI.
- IRO. EI
- Täieliku remissiooni saavutamine induktsioonraviga (Eestis CR 78%, Rootsis CR 94%) JAH
- Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika ja ravi. JAH
- Allogeensed siirdamised. JAH
- Majanduslikud tegurid (SKP, tervishoiu kulud). JAH

# Eesti ÄLL raviprotoколlid

- Lapsed: 1992 aastast NOPHO protokollid: NOPHO-1992, NOPHO-2000, NOPHO-2008
- Täiskasvanud:
  - Erinevad protokollid: BFM, GMALL, hyperCVAD, NOPHO-2000
  - 2011 aastast NOPHO ALL-2008 18-45 a (Tallinn ja Tartu)

## Eesti STANDARD praegu:

**1-45a (lapsed 1-17,9 a ja täiskasvanud 18-45 a)  
NOPHO ALL-2008 protokoll**



**N**ORDIC SOCIETY OF **P**AEDIATRIC  
**H**AEMATOLOGY AND **O**NCOLOGY

# NOPHO ALL2008, common **pediatric/adult** protocol

## 6 year accrual target:

1000 children	1.0-17.9 years	5 Nordic countries, cores study population (+Rx)
150 children	1.0-17.9 years	2 Baltic countries
150-200 adults	18.0-45.0 years	DK, S, N, LT, EE, ( <b>SF -&gt;2014?</b> )



## **For children and adults, identical:**

Diagnostics (incl. targetted cytogenetics)

Risk grouping strategy

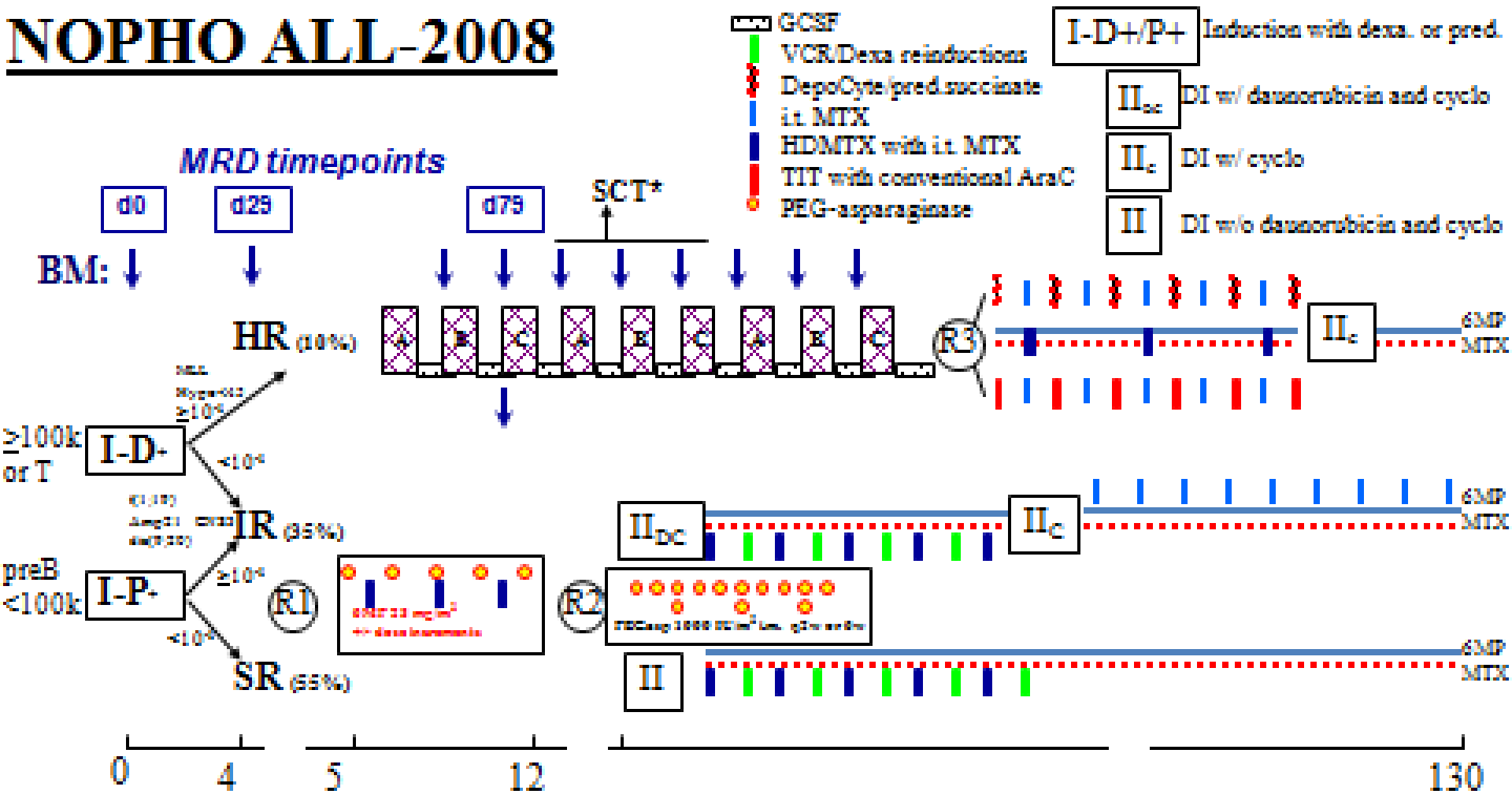
Therapy

MRD-monitoring

Toxicity registration

*A common scientific study platform*

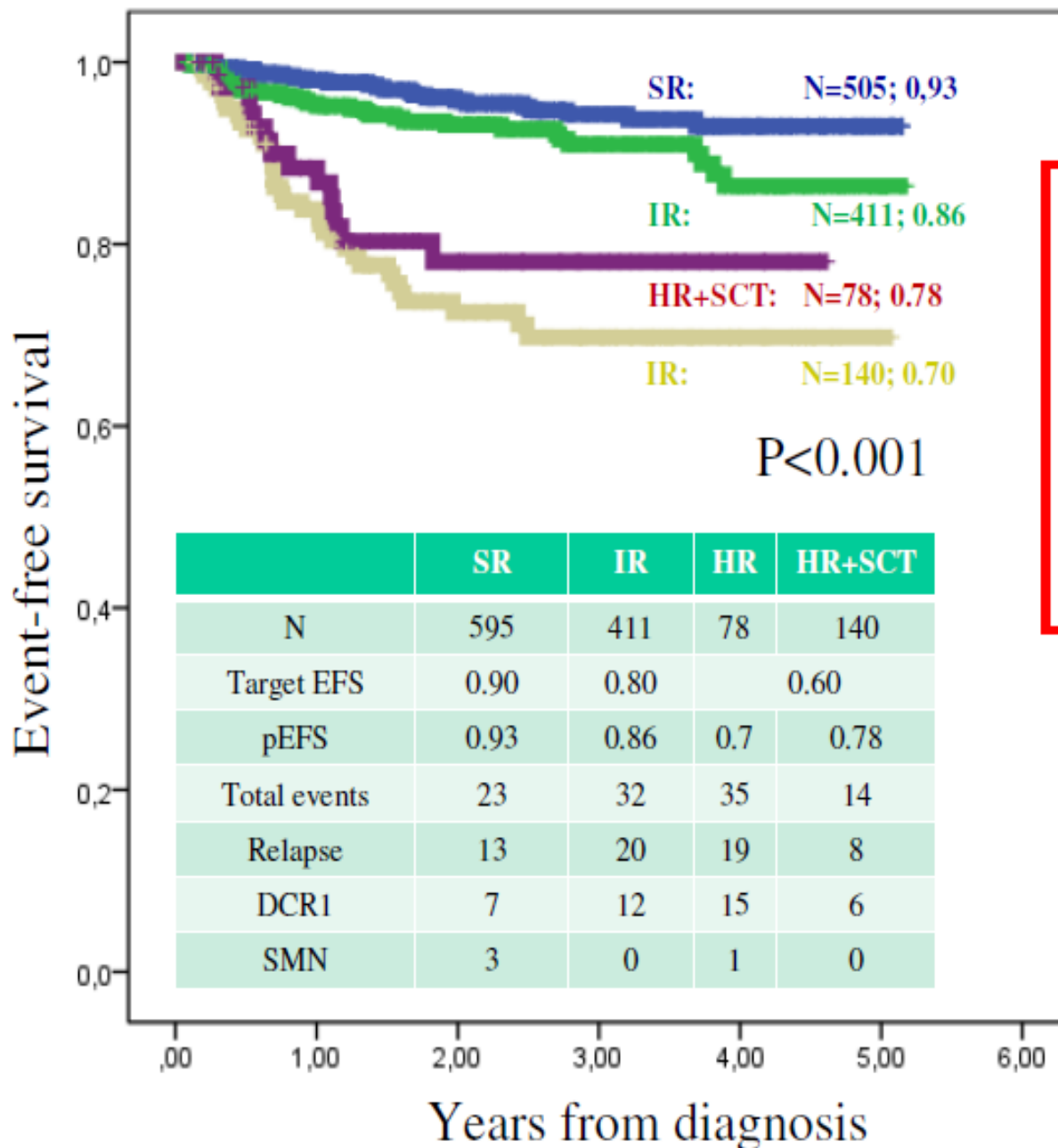
# NOPHO ALL-2008



- (R1) 6MP dose increments (25-50-75 mg/m<sup>2</sup> if HDM w/o ANC<0.5 and T<50), N=900-1000
- (R2) PEG-asparaginase 1.000 IU/m<sup>2</sup> at 2 vs 6 weeks intervals weeks 13-33, N=900-1000
- (R3) Standard TIT vs DepoCyte/pred.succinate at 12w intervals x6, N=100-130

\*SCT if d29 M2/3 or d79/post-B ≥10<sup>-3</sup>

# NOPHO ALL2008, pEFS (all patients) August 2013



Borderline sign. difference between adults and children when stratified by risk groups (p=0.06)  
 BCP: p=0.25  
 T-ALL: p=0.08 (difference determined by HR+SCT)

But:  
 P=0.26 for Nordic pts only



# Lapsed vs täiskasvanud NOPHO ALL-2008 5,2 a (N=1173)

	Lapsed	Täiskasvanud
N	1013	160
Resistentne	0	0
Induktsioonravi ebaõnnestumine	13	2
Surm 1 CR	32	9
Sekundaarsed kasvadjad	3	1
Relapse	46	14
Üldine EFS	87%	76%
B-ÄLL EFS	88%	79%
T-ÄLL EFS	81%	73%

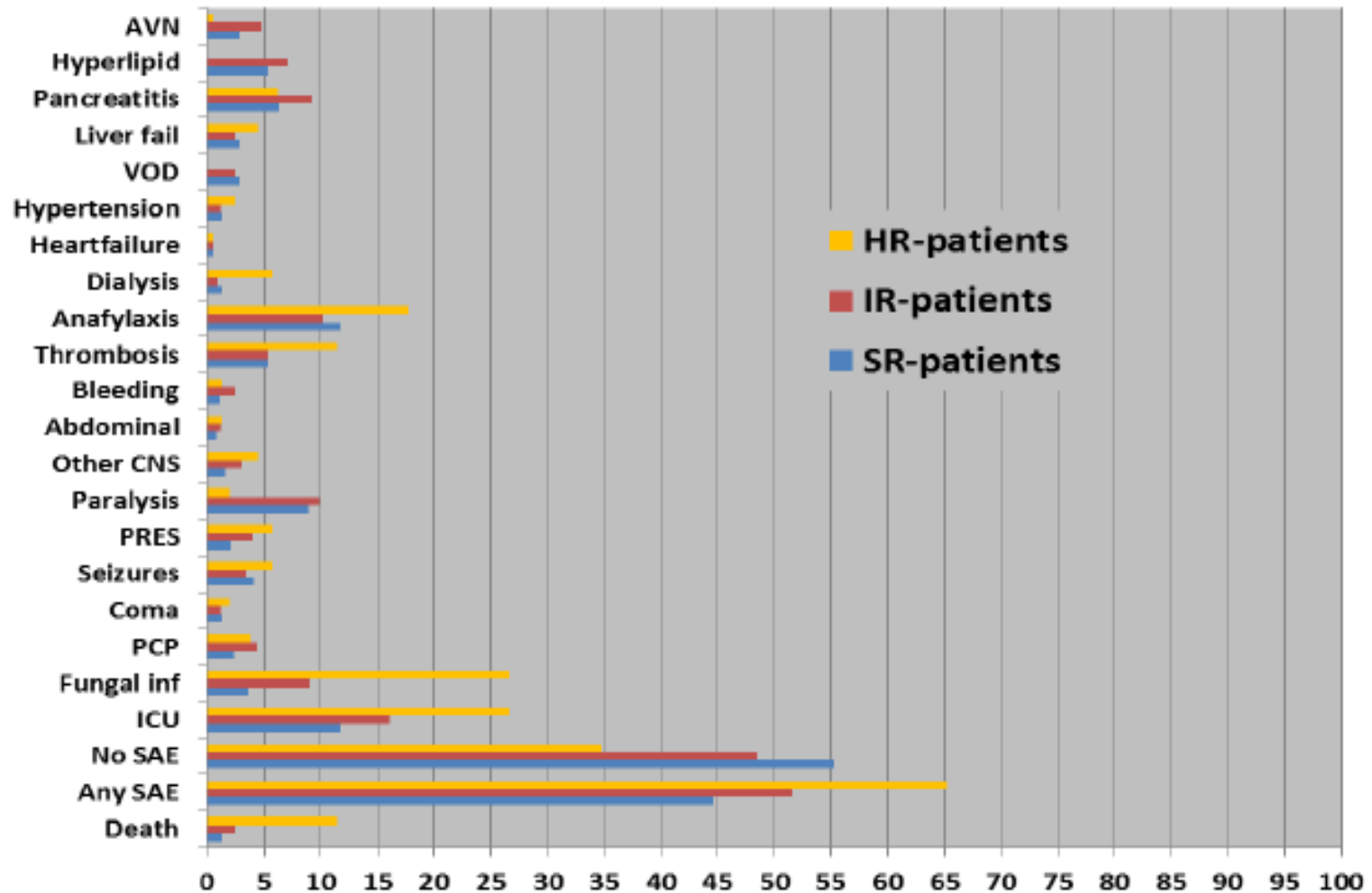
# NOPHO ALL-2008 protokoll tulenedused 5,2a EFS (N=1173)

- EFS 5.2 a Põhjamaad + Baltimaad (lapsed ja täiskasvanud) 86%
  - EFS 5.2y lapsed (N= 1013) 87%
  - EFS 5.2y täiskasvanud (N= 160) 76%
    - $p=0.002$
- Ainult Põhjamaad:
  - EFS 5.2 a lapsed (N= 892) 87%
  - EFS 5.2 a täiskasvanud (N= 127) 79%
    - $p=0.06$

# NOPHO ALL-2008

Summary continuously recorded expected SAEs SR/IR/HR patients n=470/322/158  
(Missing SR=10, IR=6, HR=3, Total=19) (Fig 14)

% of all patients with SAE reported



# Eesti täiskasvanud pt NOPHO ALL-2008 18-45a (2011-2014)

- Arv 15 pt (3-4 pt aastas)
- Keskmine vanus ....28 a (20-38)
- M:N 4:11
- T:B 1:14
- Riskigrupp: standard 1, kesk 10 , kõrge 2, kõrge+alloSCT 2
- CR 29 päev – 76%
- alloSCT -2 pt
- Retsidiivid -1
- Surnud – 3pt ( 3 septilist šokki) 16-561 päeva dgn-st
- Elus 15/12 (80%), haigusvabad 13-1328 päeva (3,7 aastat)

# NOPHO ALL-2008 rasked kõrvaltoimed Eestis(15 pt)

- ICU - 7
- Äge pankreatiit – 7 (3 ICU)
- Tromboos – 4 (3 KATE, 1 TVK)
- Laparatoomia -3
  - Jämesoole perforatsioon
  - Peritoniit
  - Põrna ruptuur
- Maksa funktsiooni häired – 3
- Raske polüneuropaatia (Vcr indutseeritud) 1

# ÄLL retsidiiv

- Elulemus väga halb
- Relapseerunud ÄLL on sisuliselt mittekuraabelne haigus
- Kuigi osadel patsientidel saavutatakse CR<sub>2</sub> (31-50%), siiski on relapsi tekke järgselt pikaajaline elulemus lühike, 5a OS relapsist alates 3-7%
- Allogeenne TRS on ainus kuratiivse potentsiaaliga ravimeetod

# ÄLL haigusjuht

- 38 a N pre-B ÄLL, Lk dgn 4,0
- Dgn jaanuar 2013
- Induktsioonravi NOPHO ALL-2008 SR/IR ...D79  
HR blokkravi (6)aprill – oktoober 2014 ...1 CR
- 1 Retsidiiv november 2013, keemiaravi  
(Clofarabine)...2CR
- Allogeenne TRS (sugulasdoonor) 30 jaanuar  
2014
- 2 Retsidiiv juulis 2014, uus keemiaravi (RALLE)
- Sureb 12 august 2014 septiline šokk

# NOPHO ALL-2016 eesmärgid

- Vähendada toksilisust väga madala riski grupis
- Efektiivsuse tõstmine KNS relapside vähendamiseks
- Efektiivsuse tõstmine patsientidel, kes ei talu Peg-Asp
- Efektiivsuse tõstmine parandades säilitusravi
- Uute tsütogeneetiliste riskigruppide identifitseerimine (IKZF<sub>1</sub>)
- Kõrg-riski B ÄLL ravile uute ravimite (Clofarabine, Bortezomib) lisamine
- Vähendada toksilisust kogu protokollil jooksul (tromboosi prof, infektsioonide prof)



# Kokkuvõtteks

- Üleeestiliselt NOPHO ALL-2008 protokoll kasutuselevõtmine on oluliselt parandanud noorte täiskasvanud ÄLL haigete ravi tulemusi ja prognoosi Eestis
- Probleemiks on toksilisus.
- Oluline on ravida esmashaigestumist, retsidiivi tekkel on pikajaline elulemus väga halb 3-7%
- NOPHO ALL-2008 kaugtulemused ei ole teada (Eestis pikim jälgimisperiood 3,7 aastat)
- Uus protokoll NOPHO ALL-2016

# Tänu!

- Mirja Varik
- Mari Punab
- Ene Luik
- Jaak Kutti ja Soodabeth Safai Kutti
- Edward Laane
- Kolleegid hematoloogia osakonnast Tartust
- Tallinna hematoloogia osakonna kogu personal

