

7.12.4. Leukemie

1. Algemene maatregelen

1.1. Onderzoekingen

- Beenmergaspiraats voor cytologie, cytochemische kleuringen, immunofenotypering.
- Botbiopsie (enige contraïndicatie : DIC): optioneel.
- Cytogenetisch en moleculair onderzoek op beenmerg (én perifeer bloed zo blasten perifeer).
- DNA-onderzoek (Ras-oncogen, Ig- en TCR - genherschikking) PCR voor specifieke translocaties, FISH op beenmerg én perifeer bloed (zo blasten perifeer).
- Bloedgroep, irreguliere antistoffen
- volledige screening stollingsonderzoek (+ D-dimeren).
- HLA-antistoffen, immuuncomplexen, trombocytenantistoffen, granulocytenantistoffen.
- Urinezuur, nierfunctie, leverenzymen, urine microscopie.
- Immuno-electroforese, immunodosage.
- Virusserologie : HIV, CMV, Hepatitis A/B/C, toxoplasmose, Herpes, Varicella Zoster, EBV.
- Oogfundus - RX thorax - RX sinussen - echo abdomen, eventueel CT
- EKG - echocardiogram; longfunctie
- Opsporen infectiehaarden : urinair - pulmonair - andere .
- Consult tandheelkunde (dienst Prof. Vinckier).
- Culturen (steeds neus, keel, urine, faeces, ook bloed zo temp).
- Noteren Karnofsky score of Performance Status.
- Steeds HLA-typering + familieleden (broers, zussen, ouders)

1.2. Supportieve behandeling (zie ook hoofdstuk Supportieve Zorgen)

1.2.1. Algemeen

- Inbrengen van 3-lumen Hickmankatheter eventueel na transfusie van bloedplaatjes en/of FFP, Konakion (zo PTT laag).
- Allopurinol (Zyloric) 300-600 mg/d, NaHCO₃ bij acidose, CaCO₃ of Aluminium hydroxide p.o. bij hyperfosfatemie. Fasturtec zo tumorlyse.
- Foliuimzuur 5 mg/d, OE 5 cc 1 x/dag, Cernevit IV of Olamine dagelijks, MgSO₄ 2 x/week, IV voeding zo nodig.
- Orgametril 5 mg/d (ter voorkoming of stoppen van menstruatie, niet bij postmenopauzale vrouwen); zonodig associatie Premarin 0.625 mg à 1.25 mg/d, Estraderm 50 TTS of Estracombi transdermaal.

1.2.2. Infectiepreventie

- Isolatie en laagmicrobiële voeding.
- Soframycine neusspray, Perioaid mondspoeling, tanden poetsen.
- Tavanic 500 mg/d
- Fluconazole (Diflucan) 1 x 400 mg/d (cave neurotoxiciteit bij associatie met Vincristine) (niet samen met hoge dosis cyclofosfamide)
- TBC profylaxis zo nodig (Nicotibine 300 mg/d met Pyridoxine 250 mg/week).
- Wekelijks surveillantieculturen (keel, urine, faeces, zo nodig neus).
- Dagelijks galactomannandosage
- Steeds culturen mogelijke infectiehaarden.
- RX thorax 1 x/week of frequenter op indicatie.

1.2.3. Anti-emetica

- Remissie-inductie en consolidatie : Zofran 3 x 8 mg/d, bij onvoldoende respons associatie Largactil IV 1/2 - 2 amp/24 u, Litican 1 of 2 amp. in 100 cc fysiol over 30' om de 4 à 6 uur IV, Nozinan 12.5 mg po om de 6 à 12 uur, dehydrobenzperidol (0.5 à 1 cc om de 4 - 6u). Steeds starten vóór aanvang chemotherapie. Continu doorgeven tijdens chemotherapie.

1.2.4. Tumorlysis preventie

- Bij leucocytose > 100 x 10⁹/L: leucaferese.
- Zyloric 2 x 300 mg/d, vochttoevoer: minimum 3 l/m²/d met systematisch gebruik diuretica, zo nodig: bicarbonaat 3 x 1 g/d, CaCO₃, aluminium hydroxide, Fasturtec 0.2 mg/kg I.V.
- Frequente controle K, urinezuur, fosfaat, HCO₃, nierfunctie, glycemie.
- Voor goede controle van vochtbalans, is insertie van een blaaskatheter meestal noodzakelijk
- Dialyse (vroegtijdig)

1.2.5. Transfusiebeleid

- Hb steeds > 8 g/dl houden, steeds leucocytenarme packed cells
- Plaatjes > 15 x 10⁹/L houden. Single donor plaatjes-transfusie bij voorkeur.
- Transfusies steeds bestralen indien PBPC collectie of BM-prelevatie gepland.

1.2.6. Hoge dosissen Cytosar

- Bij hoge dosissen Cytosar (>0.5 g/m²): dagelijks Maxitrol oogdruppels iedere 4 uur en Maxitrolzalf 's avonds (preventie chemische conjunctivitis), ook Pyridoxine 250 mg/d per os. (preventie cerebellaire toxiciteit).

1.2.7. Donorsearch

- Bij patiënten < 75 jaar steeds screenen voor HLA-identieke familiale donor; indien slechte prognostische factoren, en geen familiale donor beschikbaar, vroegtijdig starten search niet gereleerde donor.

2. Akute myeloïde leukemie (AML)

2.1. FAB klassificatie

2.2. FAB-Klassificatie van Akute Myeloïde Leukemie					
Type	Blasten	M.P.O.	Granulocyttaire component	Monocyttaire Component	Andere
M0	> 90 % BM ANC	< 3 % blasten	-	-	myeloïde merkers +, lymfatische merkers -
M1	> 90 % BM NENC	> 3 % blasten	< 10 % NENC	< 10 % NENC	
M2	30-89 % BM NENC	+	> 10 % NENC	< 20 %	
M3	Meerderheid van cellen zijn promyelocyten	++	aberrante promyelo- cyten	-	
M4	> 30 % BM NENC	+	> 20 %	> 20 %	
M4eo	> 30 % BM NENC	+	> 20 %	> 20 %	aberrante eosinofielen
M5	> 30 % BM NENC	-	< 10 %	M5a : monoblasten > 80 %	
M5				M5b: Monoblasten < 80%	
M6	> 30 % ANC	-	> 10 %		
M7					erythroblasten > 50 % ANC Megakaryoblasten cytochemisch, immunologisch

ANC: All Nucleated Cells

MPO: Myeloperoxydase

NENC: Non Erytroïd Nucleated Cells

2.3. Immunologische klassificatie

Immunologische Klassificatie AML								
Merkers	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Tdt	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-
CD34	+	+	+/-	-	-	-	-	+
HLA-DR	+	+	+	-	+	+	+/-	+ (-)
CD117	+	+	+/-	-	+/-	-	-	-
MPO	+	+	+	+	+	+	-	-
CD13	+/-	+	+	+	+	+	-	-
CD33	+/-	+	+	+	+	+	-	+
CD11b	-	+/-	+/-	-	+	+	-	+
CD14	-	-	-	-	+	+	-	-
CD15	+/-	+	+	+/-	+	+	-	-
BMA210	-	+/-	+	+	+	+	-	-
CD36	-	-	-	-	+	+	+/-	+/-
CD41	-	-	-	-	-	-	-	+
CD61	-	-	-	-	-	-	-	+
CD4	-	-	-	-	+	+	-	-
CD7	+/-	-	-	-	-	-	-	-
CD9	-	-	-	-	-	-	-	+
CD19	-	-	+/-	-	-	-	-	-

2.4. Cytogenetica in AML

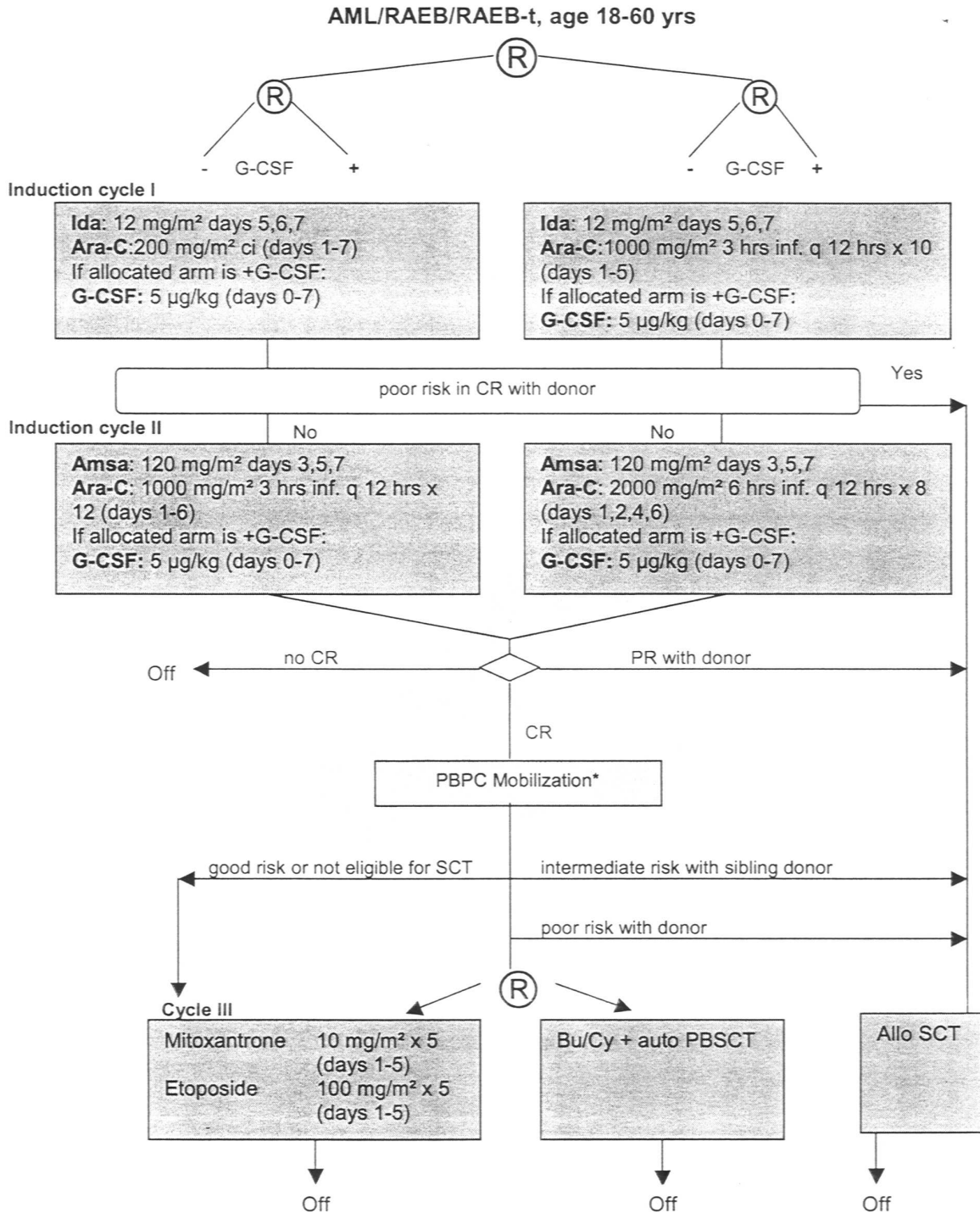
MO, M1	Variabele numerische en/of structurele afwijkingen t(6;9) (p23;q34) trisomie 13 del (12p)
M2	t(8;21) (q22;q22)
M3	t(15;17) (q22;q11)
M4	Afwijkingen van 11q
M4eo	Inv (16) (p13;q22) t(16;16) (p13;q22) del (16) (q22)
M5	t(9;11) (p22;q23) t(8;16)
M7	Abnormale 3q t(1;22) (p13;q13)
Secundaire AML	-5 of del (5q) -7 of del (7q) der (1), t(1;7) (p11;q11)
Bifenotypisch	t(4;11) (q21;q23)

2.5. Behandeling

2.5.1. AML – Hovon 42a

- Op basis van combinatie Ara-C en Idarubicine (remissie-inductie), Ara-C en
- m-Amsa (consolidatie), randomisatie volgens dosis-intensificatie en gebruik van groeifactoren. (voor details zie protocolmap).
- Allogene of autologe stamceltransplantatie volgens beschikbaarheid donor, enkel voor hoge risico-categorie (niet voor low risk: t 15:17; t 8:21; inv 16).
- Komen in aanmerking: alle voordien onbehandelde patiënten met AML (FAB M0-M7) (leeftijd: 15-60 jaar) uitgezonderd:

Scheme of study



*unless known as good risk or to proceed to Allo SCT

AML met een gedocumenteerde voorafgaande geschiedenis van MDS van méér dan 6 maanden, of vanuit een myeloproliferatieve aandoening.

- Patiënten recent behandeld met chemotherapie.
- Andere actieve kwaadaardige aandoeningen.
- HIV positieve serologie.
- Ernstige cardiale, pulmonaire- of neurologische stoornissen.
- Ernstige nier- en leverfunctiestoornissen (creatinine en bilirubine > 3 x normaal).

N.B.:

- Bij insluiten van patiënt in trial, steeds trialmonitoren (o.l.v. N. Mestdagh) verwittigen (tel. 46890) voor registratie en randomisatie voor start van therapie. Steeds volledig protocol raadplegen.
- Bij alle patiënten wordt een BM- en/of PBPC-collectie gepland (ook indien allogene donor beschikbaar) indien mogelijk na cyclus 2.

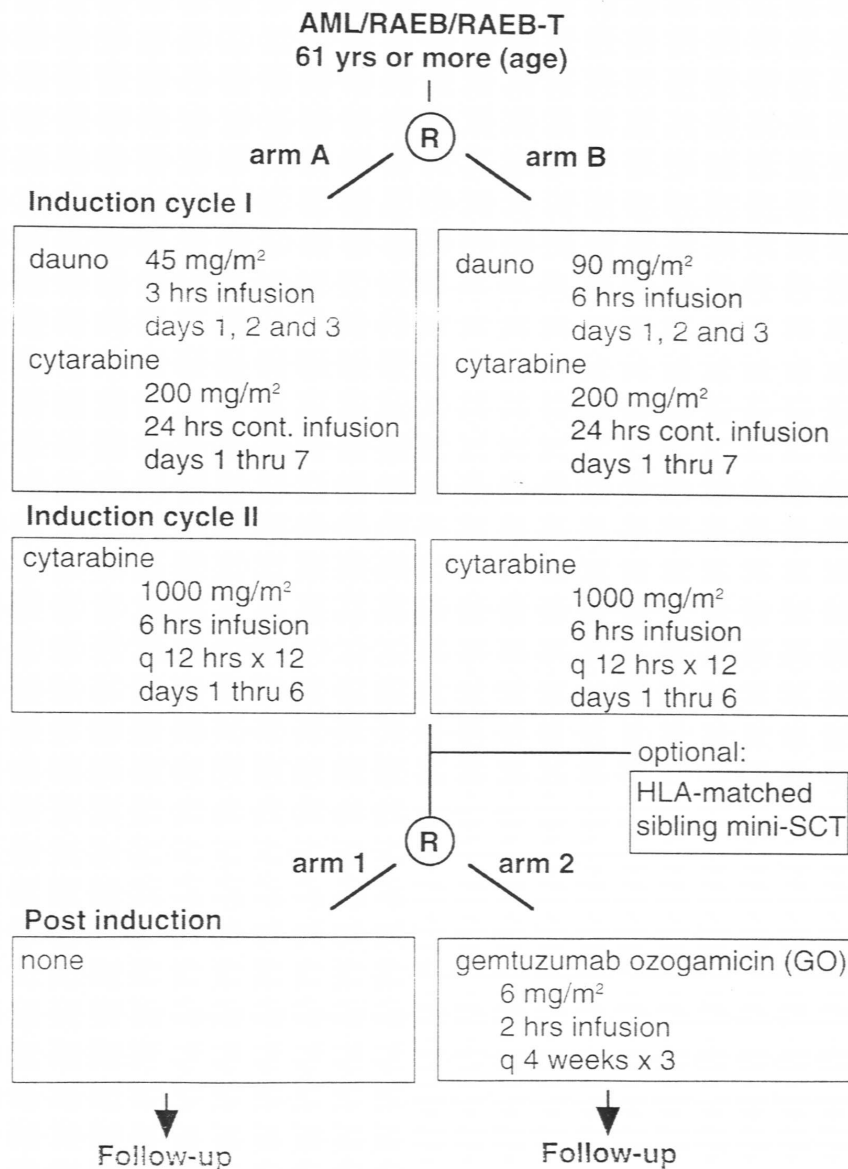
2.5.2. Rescue schema's AML in relapse/refractaire AML

- Novantrone/hoge dosissen Cytosar:
 - Ara-C 3 g/m² in 250 ml Glu 5 % over 2 uur om de 12 uur gedurende 6 dagen.
 - Novantrone 10 mg/m² d1-6 over 1 uur, te geven 12 uur na de ochtenddosering Ara-C.
 - Maxitrol-oogdruppels en -zalf, pyridoxine 250 mg/d, Zofran, Kytril of Novaban, Zyloric.
 - Consolidatie met vier dagen hoge dosis Ara-C.
 - Voor patiënten < 70 jaar wordt actief naar een niet verwante HLA-identieke, MLC-negatieve donor gezocht indien géén familiale donor beschikbaar is (donorbestanden: tel. 46882). Mini-transplant mogelijk tot 75 jaar.
 - Idarubicine: 12 mg/m²/d op dag 1, 3, 5; in 250 ml NaCl 0.9 % over 15', te starten 3 uur na starten cyclosporine.*
Carboplatin: 100 mg/m²/d gedurende d1-5; in 500 ml NaCl 0.9 % via continu IV infuus, te starten na Cyclosporine.
Etoposide: 250 mg/m²/d op dagen 2, 3, 4; in 500 ml NaCl 0.9 % over 1 uur, te geven na Idarubicine; bij starten van Etoposide 1/2 ampoule Akineton IV zo nodig
Antiemetica: Novaban, bij onvoldoende respons: Largactil, Litican associëren.
Zyloric: 2 x 300 mg/d.
Vochttoevoer: 2l/m²/d, afhankelijk van blastose.
Electrolytensupplementen: 3 g MgSO₄ dagelijks!
- Cave:** Dosisreductie Idarubicine: 50 % bij bilirubine > 2.5 mg/dl. Niet toedienen bij bilirubine > 5 mg/dl.
- Purinethol 1 à 2 co/d. Stop Zyloric. Herstarten eventueel bij onvoldoende antwoord.
 - Vepesid 100 mg p.o 1 tot 2 co/week, of 100 mg/d gedurende 5 dagen.

2.5.3. AML Bij oudere personen (≥ 60J)

- Volgens HOVON 43-protocol (cfr. schema)
- Binnenkort HOVON 81 AML studie:
Randomisatie: Dauno 45mg/m², dag 1, 2, 3 + cytarabine 200 mg/m², dag 14-7
Versus Dauno-ara C + bevacizumab 5 of 10mg/kg, dag 1 en 15

1 Scheme of study



2.5.4. Palliatieve behandeling

- Lanvis/Cytosar, 100 mg/m² van elk per dag, 5 dagen.
- Purinethol 1 à 2 co/d, zonodig + Zyloric.
- Vepesid p.o. 1 co gedurende 5 dagen, nadien individueel aan te passen.
- Alkeran 2 x 2 mg/dag
- Idarubicine per os

2.5.5. Promyelocytenleukemie (AML M3) volgens HOVON/Penthemastudie

Gevaar op massieve bloeding door DIC, dagelijkse controle stolling inclusief fibrinogeen, D-dimeren. Supportieve therapie:

- Plasma 1 l/24 u (1 u/20'- 30'), 2 x 6-8 U bloedplaatjes/d of 2 x aferese.
- Eventueel Clexane 20 mg s.c./d (op indicatie).

3. Bifenotypische leukemie

3.1. Remissie-inductie

- Volgens AML-protocols (Hovon 42 of 43, conform)
- Ara-C 3 g/m² in 250 cc gluc 5 % over 2 uur, 2 x/d om de 12 uur gedurende 6 dagen.
- Maxitrol oogdruppels om de 4 uur, Maxitrol oogzalf 's avonds.
- Pyridoxine 250 mg/d, Zofran, Kytril of Novaban preventief, Zyloric tijdens chemotherapie.

3.2. Consolidatie

Na bereiken CR

- Ara-C 3 g/m² over 2 uur, 2 x/d gedurende 4 dagen in 250 ml Glu 5 %
- Maxitrol oogdruppels om de 4 uur, Maxitrol oogzalf 's avonds.
- Pyridoxine 250 mg/d, Zofran, Kytril, Novaban, Zyloric tijdens chemotherapie.

Na bereiken PR (overleg supervisie)

- ICE (cfr MDS protocol).
- Novantrone/Vepesid.

4. Akute lymfatische leukemie (ALL)

4.1. FAB-klassificatie

FAB-Klassificatie van Akute Lymfatische Leukemieën			
	L1	L2	L3
Celgrootte	Klein	groot, heterogeen	groot, homogeen
Kernchromatine	Vrij homogeen	heterogeen	fijn gestippeld, homogeen
Cytoplasma	Beperkt	wisselend, vaak overvloedig	Middelmatig
Kernvorm	Regelmatig, soms gekleefd	onregelmatig, vaak gekleefd	Regelmatig, ovaal tot rond
Nucleoli	Onopvallend, klein	een of meer, groot	een of meer, groot
Peroxidase / Sudan Black	-	-	-
PAS Korrels	+	++	(+)
Basofilie	matig	wisselend, vrij sterk	Intens
Vakuolen cytoplasma	-	-	Sterk

4.2. Immunologische classificatie

T-Cel Akute Lymfatische Leukemie				
Merker	Pre T ALL	early T ALL	common T	Mature T
TdT	+	+	+	+/-
HLA-DR	+/-	-	-	-
CD34	+	+	-	-
CD1	-	-	+	+/-
CD2	-	+	+	+
cyCD3	+	+	+/-	-
sCD3	-	-	+/-	+
CD4	-	-	+	+/-
CD5	+/-	+	+	+
CD7	+	+	+	+
CD8	-	+	+	-/+
TcR herschikking	+	+	+	+

B-Cel Akute Lymfatische Leukemie				
Merker	Null ALL / PrePreBALL	common ALL	pre B-ALL	B-ALL
TdT	+	+	+	-
HLA-DR	+	+	+	+
CD34	+	+	- (+/-)	-
CD117	-	-	-	-
CD10	-	+	+	-
CD19	+	+	+	+
CD20	-	+/-	+/-	+
CD21	-	-	-	+/-
cyCD22	+	+/-	+/-	-
CD22	-	-/+	-/+	+
CD24	+/-	+	+	+
CD38	-/+	-/+	-/+	-
cyCD79	+	+	+	-
CD79	-	-	-	+
clg	-	-	+	-
slg	-	-	-	+
Zware keten herschikking	+	+	+	+
Lichte keten herschikking	-	-	+	+
CD15	+/-	-	-	-

4.3. Cytogenetica in ALL

Common ALL CD19+, CD10+, Tdt+	Hyperdiploid Hypodiploid del (6q) t or del (9p) t or del (12 p)
Pre B, bifenotypisch	t(9;22) (q34;q11)
Pre B All, C Ig +	t(1;19) (q23;p13)
B-Cel -ALL	t(8;14) (q24;q32)
T-Cel -ALL	t(8;14) (q24;q11) inv (14) (q11;q32) Structurele afwijkingen 7,14

4.4. Behandeling

4.4.1. Hovon-ALL; zie Protocol 70 en 71 via www.hovon.nl

4.4.2. T-Lymfoblastisch lymfoom/ALL

4.4.3. Remissie-inductie

- Dag 1: Cyclofosfamide 1.2 g/m² IV in 250 ml Glu 5 % over 1 u, geforceerde diurese (3 l/24 u of méér) te starten 6 u voor start cytostatica, blaassonde. Mesna 500 mg/m² IV over 5', 30' voor, 3 u na en 6 u na Cyclofosfamide. Blaassonde uit na 24 u indien geen grote tumorload, zoniet wachten tot verdwijnen tumorlysis. Bij persisterende hematurie, continueren Mesna en sonde ter plaatse laten.
- d 3, 10, 17, 24, 31: Vincristine I.V. 1,4 mg/m² (max. 2 mg) (in 100 ml NaCl 0.9 % over 15') (obligate associatie met laxativa gezien neiging tot obstipatie), reductie tot 1 mg bij neurotoxiciteit, dosisreductie 50 % bij direct bilirubine > 3 mg/dl.
- D 3, 4: Daunorubicine 45 mg/m² IV (over 4 u, in 250 ml NaCl 0.9 %). Als direct bilirubine > 3 mg/dl, dosis met 50 % reduceren.
- d 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15:
- Asparaginase 10.000 u/m² IV in 150 ml NaCl 0.9 % over 30'
 - Op d3 huidtest met 50 U Asparaginase intracutaan (indien positief : dan Erwinia Asparaginase).
 - Tijdens Asparaginase : 3 x/week controle fibrinogeen, PTT, aPTT, albumine, levertesten, amylase, glycemie.
 - Indien fibrinogeen < 1 g/l, start plasma 1 l/d tot recuperatie.
 - Indien tijdens Asparaginase bili > 3 mg/dl, stop Asparaginase.
- D 3 t/m 24: Medrol 42 mg/m²/d p.o., daarna aftemperen over 1 week (maagprotectie).

Evaluatie:

- Beenmergcontrole, d 7, d17 (of bij PMN > 0.5 x 10⁹/L) , d31 (of bij PMN > 0.5 x 10⁹/L).
- CT thorax en/of abdomen d7, d31 (of bij PMN > 0.5 x 10⁹/L).
- Therapie-aanpassing:
- Indien géén CR op d7: op d17 (indien hematologisch gerecupereerd, zo niet bij PMN > 1 x 10⁹/L): Cyclofosfamide 1.2 g/m² IV (d17) gevolgd door Daunorubicine 45 mg/m² (d18).

Supportief:

Starten G-CSF (Neupogen, 5 µg/kg/d sc) indien t^o > 38°C met PMN < 0.5 x 10⁹/L of indien 5 dagen PMN < 0.5 x 10⁹/L.

Meningeale profylaxis:

Indien BP > 50 x 10⁹/l (evt posttransfusie) en indien geen blasten perifeer. Steeds oogfundus vooraf. Altijd indien localisatietekens, dan om de 2 dagen tot 6 x negatieve punctie.

Profylactisch : d2, 9, 16, 23, 30 : Methotrexaat SP : 10 mg/m² (max 15 mg) ; ARA-C (in fysiöl) : 30 mg/m² (max 30 mg) ; Hydrocortisone : 15 mg/m² (max 25 mg).

Indien creatinine > 1.5 mg/dl, Elvorin-rescue na 24 uur (3 mg IV) en verder om de 6 uur po (3 mg) voor 5 dosissen.

4.4.4. Consolidatie 1

Startdatum

Dag 40 of zo snel mogelijk na hematologische recuperatie (BP > 100 x 10⁹/L, PMN > 1.5 x 10⁹/L) en aanvaardbare klinische conditie.

Chemotherapie

- Hoge dosis Methotrexaat met Elvorin-rescue:
 - 1 g/m² continu infuus over 6 uur in 500 ml NaCl 0.9 %.
 - dosage MTX na 24 uur.
 - enkel indien normale nierfunctie en leverfunctie; enkel bij afwezigheid van aanzienlijke ascites of pleuritis
 - vocht-supplement (IV en po) van de eerste 48 u is 3 l/24 (start 2 uur voor MTX) ; NaHCO₃ 40 meq IV vóór, 3 g po om de 6 uur tot 48 uur nà infuus.
 - tijdens de MTX-therapie: géén sulfamiden (o.a. Eusaprim), salicylaten.
- Meningeale profylaxis (cfr. supra).

Elvorine - rescue

- 25 mg/m² 24 uur na start MTX-infuus; nadien 12.5 mg/m² na 30-36-42 uur po.
- Indien toxische MTX-spiegels (> 10⁻⁵ M) na 24 u, Elvorine 50 mg/m² IV op 30 u, 25 mg/m² na 36 u, 12.5 mg/m² na 42-48-54 uur.

4.4.5. Consolidatie 2

Startdatum

- Dag 50 of zo snel mogelijk (10-max 14 dagen) na consolidatie 1 indien hematologische recuperatie (BP > 100 x 10⁹/L, PMN > 1.5 x 10⁹ /L) en aanvaardbare klinische conditie.
- Steeds BM-controle bij start, zo nodig CT-evaluatie.

Chemotherapie

- ARA-C: 1 g/m² IV (in 500 ml NaCl 0.9 % over 2 uur) 2 x /d, met interval van 12 uur van dag 1 t/m dag 6 (oogdruppels van dag 1 t/m dag 7, pyridoxine).
- mAMSA: 120 mg/m²/d IV (glazen fles 250 ml Glucose 5 %) over 1 uur dag 4,5,6.

Groefactoren

G-CSF (Neupogen) 5 µg/kg/d indien t^o+ PMN < 0.5 x 10⁹/L of PMN < 0.5x10⁹/L gedurende 5 dagen.

Evaluatie

- Perifeer bloed: dagelijks compleet, differentiële formule en reticulocytose minimum 3 x/week, dagelijks tijdens periode van recuperatie.
- BM-cytologie: dag 28; telkens ook evaluatie immuunfenotypering en karyotype; CT-evaluatie op indicatie.

PBPC-collectie

- Bij alle patiënten, tenzij evidentie op BM of PB van persisterende leukemie.
- Aferese-eenheid steeds verwittigen bij starten van chemotherapie, te starten bij recuperatie WBC > 3 à 4 x 10⁹/L, PMN > 2 x 10⁹/L.
- Aantal: 3 à 4 leukafereses (streefcijfer: CD34+ cellen/kg ≥ 5 x 10⁶/kg).

P.S.: Alle transfusies bestralen.

4.4.6. Consolidatie 3

Startdatum

- Dag 78 of zo snel mogelijk na hematologische recuperatie (BP > 100 x 10⁹/L, WBC > 1 x 10⁹ /L) en aanvaardbare klinische conditie, ten laatste 2 maanden na cyclus 2.
- Steeds recente BM-evaluatie en/of CT-controle vereist.

Chemotherapie

- Dag 78: meningeale profylaxis (cfr. supra).
- Dag 79: Novantrone 10 mg/m²/d I.V. in 500 ml NaCl 0.9 % over 30', dag 1 t/m dag 5.
- Vepesid 100 mg/m²/d I.V. in 500 ml NaCl 0.9 % over 1 u, dag 1 t/m dag 5.
- Bij hoog-risico patiënten: zo nodig PBPC infusie na 2 rustdagen (vanaf dag 7).

Groeifactoren

- G-CSF (Neupogen) 5 µg/kg/d indien PMN < 0.5 x 10⁹/L ged. 5 dagen of t⁺ PMN < 0,5 x 10⁹/L.

Evaluatie

- Perifeer bloed: compleet, differentiële formule en reticulocytose minimum 3 x/week.
- BM: dag 28, indien niet evalueerbaar: wekelijks te controleren.

4.4.7. Consoliderende radiotherapie

Pancranieel tot C2 18 Gy + thoracaal indien bulky mediastinum.

4.4.8. Transplantatie

Indicatie

Alle patiënten in 1ste CR tenzij contra-indicaties (infecties, toxiciteit), 1°PR.

Type

Zo géén beenmerginvasie: autologe PBPC transplantatie voorkeur op alloBMT.

Zo beenmerginvasie bij diagnose, moeizame remissie: alloBMT (familiale donor) voorkeur op autologe PBPC.

4.5. B-ALL en Burkitt Lymfoom (intensief Hoelzer protocol)

Prefaze

- dag 1-5: cyclofosfamide 200 mg/m²
- dag 1-5: methylprednisolone 3 x 16 mg/m²/d po
- Hierbij aansluitend:

Blok A

- dag 1 + dag 5: IT injectie MTX 15 mg, ARA-C 40 mg, Hydrocortisone 25 mg
- dag 1: Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg)
- dag 1: MTX 1.5 g/m² (1/10 over 30' en 9/10 over 23u30') continu IV
- dag 1 t/m dag 5 : Ifosfamide 800 mg/m² IV over 1 uur ; Mesna 500 mg/m² over 5 min, 30 min voor, 3 u na, 6 u na, nadien om de 4 u tot en met dag 6.
- dag 4-5: VM26 (Vumon) 100 mg/m² IV over 1 uur
- dag 4-5: ARA-C 2 x 150 mg/m² IV over 1 uur om de 12 uur
- dag 1 t/m dag 5: Dexamethasone 10 mg/m² po 's morgens
- Rescue met Elvorin:
- afhankelijk van MTX-dosages (op 42 u, 68 u, zonodig later) te starten vanaf 36 u na start MTX
- Vanaf dag 6, G-CSF 5 µg/kg/d (indien voldaan aan RIZIV-criteria).

Blok B

- dag 1 + dag 5: IT injectie MTX 15 mg, ARA-C 40 mg, Hydrocortisone 25 mg
- dag 1: Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg)

- dag 1: MTX 1.5 g/m² (1/10° over 30' en 9/10° over 23u30') continu IV
- dag 1 t/m dag 5: cyclofosfamide 200 mg/m² over 1 uur;
- dag 4-5: adriamycine 25 mg/m² over 15 min
- dag 1 t/m dag 5: Dexamethasone 10 mg/m² po 's morgens
- Rescue met Elvorin:
- afhankelijk van MTX-dosages (op 42 u, 68 u, zonodig later)
- te starten vanaf 36 u na start MTX
- Vanaf dag 6, G-CSF 5 µg/kg/d (indien voldaan aan RIZIV-criteria)

Streefdata chemotherapie

Blok A en B alternerend om de 3 weken

Consolidatie (te bespreken)

- Week 20 bestraling bulky disease of persisterende kliermassa's indien noodzakelijk
- Pancraniële RT tot C2 (te bespreken, zeker bij initiële invasie).
- Transplantatie: Burkitt lymfoom : bij voorkeur autologe PBPCT tenzij bij duidelijke initiële beenmerginvasie, dan allo-BMT, met familiale donor. B-ALL: bij voorkeur allogene transplantatie

4.6. Resistentie of Recidief ALL

Bij jonge patiënten, die niet over een HLA-identieke familiale donor beschikken, steeds donorsearch starten (tel. 46882).

4.6.1. Novantrone/hoge dosissen Cytosar

- Ara-C 3 g/m² in 250 ml Glu 5 % over 2 uur om de 12 uur gedurende 6 dagen.
- Novantrone 10 mg/m² d1-6 over 1 uur, te geven 12 uur na de ochtenddosering Ara-C.
- Maxitrol-oogdruppels en -zalf, Pyridoxine 250 mg/d, Zofran, Kytril of Novaban, Zyloric.

4.6.2. VIM-chemotherapie

- Vepesid: 150 mg/m²/d I.V. d1-3 in 250 ml NaCl 0.9 % over 3 u.
- Ifosfamide: 1.5 g/m²/d I.V. d1-3 in 1 l Glucose 5 % over 1 u.
- Mitoxantrone: 10 mg/m² I.V. d1 in 100 ml Glucose 5 % over 30'.
- Plaatsen blaassonde, hydrateren 3 l/m²/d met intermitterende diuretica toediening.
- Mesna-profylaxis: 500 mg/m² I.V. over 5', 30' voor, 3 u na, 6 u na Ifosfamide.
- Antiemetica: Zofran, Kytril, Novaban, zo nodig Litican, Largactil.

4.6.3. IEV-chemotherapie

- Ifosfamide: 2.5 g/m²/d I.V. d1-3 in 1 l Glucose 5 % over 1 u.
- Epirubicine: 100 mg/m² I.V. d1 in 250 ml NaCl 0.9 % over 4 u.
- Vepesid: 150 mg/m²/d I.V. d1-3 in 250 ml NaCl 0.9 % over 3 u.
- Plaatsen blaassonde, hydrateren 3 l/m²/d met intermitterende diuretica toediening.
- Mesna-profylaxis: 500 mg/m² I.V. over 5', 30' voor, 3 u na, 6 u na, Ifosfamide.
- Antiemetica: Zofran, Kytril, Novaban, Litican, Largactil.

4.6.4. Hyper CVAD

4.6.5. Vumon-Ara-C

- VM-26 (Vumon) 200 mg/m² in 500 ml NaCl 0.9 % over 2 u d1, 3, 5 (cave hypotensie).
- Ara-C 300 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9 % over 2 u, dag 1, 3, 5.
- Zofran 3 x 8 mg/d., Kytril of Novaban.

4.6.6. Eldesine/Medrol

- Eldesine 4 mg/m² 1 x/week gedurende 4 weken, stop indien mucositis.
- Medrol 2 x 32 mg/dag onder maagprotectie gedurende 4 weken, waarna aftemperen.

4.6.7. Purinethol

1 à 2 co/d. Stop Zyloric. Zyloric eventueel herstarten bij onvoldoende antwoord.

4.7. ALL bij patiënten > 65 J

- VAD of C-VAD. Of hyper CVAD
- Vincristine + Medrol.
- Purinethol, al dan niet met Methotrexaat (3 weken + 1 week).
- Eldesine - Medrol.
- Bij Phi-positieve: imatinib