

SKION B-NHL/B-ALL 2008

LANDELIJK PROTOCOL VOOR DE BEHANDELING
VAN KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET EEN
B-CEL NON-HODGKIN LYMFoom of B-ALL

Versie: 26-11-2009

Met aangepaste *Centrale pathologische review* dd 23-11-2018

Disclaimer

This DCOG protocol is for treatment purposes only, and should not be copied, redistributed or used for any other purpose. The procedures in this DCOG protocol are intended only for use by pediatric oncologists in carefully structured settings where appropriate standards of care can be met. The pediatric oncologist responsible as mentioned in the Protocol should be consulted first before using or attempting any procedure as described in this DCOG protocol unless this procedure is already part of the standard treatment.

Signatures

Protocol voorzitter:	Datum
Statisticus:	Datum
Trialmanager:	Datum

Medewerkerslijst

Protocolvoorzitter:

Dr. F.A.G. Meyer-Wentrup, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie
Heidelberglaan 25
3584 CS UTRECHT
tel: 088 97 272 72
email: F.Meyer-Wentrup@prinsesmaximacentrum.nl

Coördinerend review patholoog:

Drs. M.A. Vermeulen,
UMC Utrecht
Afdeling Pathologie
Huispostnummer H04.312
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Skion Laboratorium en Trialbureau:

Heidelberglaan 25
3584 CS UTRECHT
tel: 088 97 255 93
E-mail: info@skion.nl

STICHTING KINDERONCOLOGIE NEDERLAND

Raad van Toezicht	Dr. W.J.W. Kollen (voorzitter) Dr. M.M. van Noesel Dr. M.B. Bierings Dr. W.J.E. Tissing Dr. J.K. Anninga Dr. J.H.M. Merks Prof. Dr. G.J.L. Kaspers Dr. C.M. Zwaan
Raad van Bestuur	Dr. J.G. de Ridder-Sluiter, directeur SKION
Laboratorium	Dr. V. de Haas, hoofd laboratorium Drs. E. Sonneveld, plv. hoofd laboratorium
Trialbureau	Drs. J.A. Lieverst, hoofd trialbureau J. Vreijling, trialmanager
Ziektecommissie	Dhr. Dr. A. Beishuizen, voorzitter Dhr. Dr. J.L.C.M. Loeffen Dr. F.A.G. Meyer-Wentrup
Protocolcommissie	Dr. F.A.G. Meyer-Wentrup, protocolvoorzitter Dr. A. Beishuizen Drs. J.Loeffen Dr. M. Hagleitner

INHOUDSOPGAVE

DISCLAIMER.....	2
SIGNATURES.....	2
MEDEWERKERSLIJST	3
INHOUDSOPGAVE	5
SAMENVATTING.....	7
I. INLEIDING	8
II. ACHTERGRONDEN	8
II. 1. FRANSE STUDIES	8
II. 2. DUITSE STUDIES	9
III. DIAGNOSTIEK	10
IV. STADIUMINDELING, DEFINITIES	11
IV. 1. STADIUMINDELING.....	11
IV. 2. DEFINITIES ZIEKTEUITBREIDING	12
IV. 3. RESPONSDEFINITIES:	13
V. BEHANDELPLAN	14
V. 1. RISICOGROEPINDELING.....	14
V. 2. BEHANDELINGOVERZICHT ALLE GROEPEN.....	15
VI. BEHANDELSHEMA'S.....	16
VI. 1. BEHANDELING VAN PATIËNTEN IN GROEP A	16
VI. 2. BEHANDELING VAN PATIËNTEN IN GROEP B	17
VI. 3. BEHANDELING VAN PATIËNTEN IN GROEP C 1.....	20
VI. 4. BEHANDELING VAN PATIËNTEN IN GROEP C 2.....	27
VII. CHEMOTHERAPIE RICHTLIJNEN	35
VII. 1. INTRATHECALE MEDICATIE:	35
VII. 2. DOSISAANPASSING BIJ <10 KG OF < 1 JAAR.....	35
VII. 3. MAATREGELEN TIJDENS CYCLOFOSFAMIDE TOEDIENING	35
VII. 4. MAATREGELEN BIJ HOGE DOSIS CYTOSINE ARABINOSIDE (> 1000 MG/M ²)	35
VII. 5. RICHTLIJNEN VOOR TOEDIENING VAN HD-METHOTREXAAT.....	35
VIII. ACUTE INTERVENTIES.....	37
VIII. 1. VENA CAVA SUPERIOR SYNDROOM	37
VIII. 2. NEUROLOGISCHE VERSCHIJNSELEN BIJ DIAGNOSE.....	37
VIII. 3. ACUTE BUIK	37
VIII. 4. PREVENTIE EN BEHANDELING VAN TUMOR LYSIS SYNDROOM.....	37
IX. (SERIOUS) ADVERSE EVENTS	39
X. CHIRURGISCHE RICHTLIJNEN	39

XI. ONDERZOEK TIJDENS DE BEHANDELING	40
XII. BIJWERKINGEN VAN DE BEHANDELING EN RICHTLIJNEN VOOR ONDERSTEUNENDE BEHANDELING	41
XIII. REGISTRATIE/DATAVERZAMELING.....	44
XIV. CENTRALE DIAGNOSTIEK.....	45
XIV.1. DIAGNOSTIEK SKION-LABORATORIUM	45
XIV. 2. CENTRALE PATHOLOGISCHE REVIEW	48
APPENDIX 1 PATIËNTENINFORMATIEBRIEF.....	49

SAMENVATTING

LANDELIJK PROTOCOL VOOR DE BEHANDELING VAN KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET EEN B-CEL NON-HODGKIN LYMFROOM of B-ALL (SKION B-BHL/B-ALL 2008)

Deze richtlijn is een landelijk advies voor de behandeling van kinderen (0-18 jaar) met een primaire B-cel Non-Hodgkin lymfoom of of B-cel Acute Lymfatische Leukemie (B-ALL). Het is voornamelijk gebaseerd op de strategie en resultaten van de Franse studies (LMB-89, -96 en 2001) die als de meest effectieve therapie voor B-NHL aangemerkt kunnen worden.

Patiënten met een *aangeboren of verworven immuundeficiëntie* komen - ivm met de intensiteit van de gegeven chemotherapie en de hoge risico op infectieuze complicaties - i.p. niet in aanmerking voor behandeling volgens deze richtlijnen. Alternatieve opties voor deze patiënten kunnen in overleg met de SKION protocolcommissie B-NHL gekozen worden.

Ten aanzien van cytomorfologisch en immunologisch onderzoek van bloed, beenmergsuspensie, liquor cerebrospinalis, ascites- en pleuravocht dient ook een centraal onderzoek plaatsvinden in het SKION laboratorium. Ten aanzien van de histologische diagnose dient een centrale pathologische review plaats te vinden door het SKION NHL-Pathologen panel.

De behandeling in dit protocol berust op het toepassen van intensieve combinatiechemotherapie zonder bestraling en is gestratificeerd aan de hand van het Murphy stadium, en de beenmerg(BM)- en/of centraal zenuw stelsel (CZS)-uitbreiding. De drie behandelgroepen zijn:

- | | |
|------------------|--|
| Groep A: | Stadium I + volledige resectie
Stadium II abdominaal (volledig gereceerd) |
| Groep B: | Stadium I + onvolledige resectie
Stadium II extra-abdominaal
Stadium III
Stadium IV met blasten BM < 25 % en geen CZS-uitbreiding |
| Groep C1: | Stadium IV met blasten BM ≥ 25 % of B-ALL maar geen CZS uitbreiding |
| C2: | Stadium IV met CZS-uitbreiding |

De response op chemotherapie wordt tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten gehouden. Patiënten met onvoldoende response moeten overschakelen op intensievere chemotherapie, zoals het in het protocol is voorgeschreven.

Door de hoge intensiteit van de chemotherapie en het hoge risico op o.a. neutropeen infecties en mucositis, vergt deze behandeling een aantal maatregelen in de ondersteunende behandeling. De maatregelen en richtlijnen voor de preventie en behandeling van complicaties en de ondersteunende maatregelen van het protocol dienen dan ook strikt gevolgd worden. Deze behandeling mag uitsluitend in een academisch kinderoncologisch centrum toegepast worden.

De genezingskansen van patiënten met deze behandeling is uitstekend. In de LMB-96 studie werd een vijfjaar overleving (OS) en event vrije overleving (EFS) bereikt van 92.5 % en 91%. Patiënten in groep A hadden een EFS van 98%, in groep B 92%, in groep C 84%. De overleving voor deze groepen was resp. 100%, 94% en 85%. Patiënten met CZS-uitbreiding bij de diagnose hadden een EFS van 79%.

I. INLEIDING

De SKION Protocolcommissie B-cel Non-Hodgkin Lymfoom heeft op verzoek van en in samenspraak met de Ziektecommissie Maligne Lymfomen een landelijke behandelrichtlijn opgesteld voor de behandeling van kinderen met een B-cel Non-Hodgkin lymfoom (B-NHL) of B-cel Acute Lymfatische Leukemie (B-ALL). Aanleiding hiervoor waren de sluiting van de SNWLK-NHL-94 studie en recente ontwikkelingen op het gebied van lymfoombehandeling. Gezien het ontbreken van een lopende of geplande grootschalige internationale studie bij B-NHL, en het relatief kleine aantal patiënten in Nederland, is gekozen voor een richtlijn met de huidige beste bewezen behandeling. Gelet op de zeer goede behandelingsresultaten en de naar verhouding matige toxiciteit, is deze richtlijn voornamelijk gebaseerd op de strategie van de Franse LMB-89, -96 en 2001 studies.

Deze richtlijn is een landelijk advies voor de behandeling van kinderen (0-18 jaar) met een primaire B-cel Non-Hodgkin lymfoom of B-ALL. Patiënten met een *aangeboren of verworven immuundeficiëntie* komen i.p. niet in aanmerking voor behandeling volgens deze richtlijnen. Voor alternatieve opties gaarne overleggen met de SKION protocolcommissie B-NHL.

II. ACHTERGRONDEN

II. 1. Franse studies

Vanaf 1981 heeft de Franse kinderoncologische groep (SFOP) een aantal zeer belangrijke studies verricht die in grote mate hebben bijgedragen aan het verbeteren en optimaliseren van de behandeling van kinderen met B-cel NHL.

De resultaten van de studie **LMB-89**, waarin de eerdere ervaringen werden samengevoegd, vormt wereldwijd de basis voor de huidige behandeling. De behandeling berust op het toepassen van intensieve combinatiechemotherapie zonder bestraling en is gestratificeerd aan de hand van het Murphy stadium, en de beenmerg (BM)- en/of centraal zenuw stelsel (CZS)-uitbreiding. De drie behandelgroepen zijn:

- A. Stadium I volledig gereseceerd of Stadium II abdominaal
- B. Stadium I en II niet gereseceerd of Stadium III of Stadium IV met beenmerguitbreiding < 25% en zonder CZS-uitbreiding
- C. Stadium IV met beenmerguitbreiding ≥ 25% of CZS-uitbreiding

De uitkomsten van deze studie zijn uitstekend voor zowel de hele groep als de subgroepen. In deze studie werd een vijfjaar overleving (OS) bereikt van 92.5 % (95% CI 90-94%). Vijf jaar event vrije overleving (EFS) 91% (95% CI 89-93%). Patiënten in groep A hebben een EFS van 98% (95% CI 90-100%). In Groep B is dit 92% (95% CI 89-95%) en bij groep C 84% (95% CI 77-90%). De overleving voor deze drie groepen patiënten zijn resp. 100%, 94% en 85%. Patiënten met CZS-uitbreiding bij de diagnose hadden een EFS van 79% (95% CI 68-87%). Uit deze studie blijkt tevens dat patiënten met een slechte respons op de eerste inductiekuur en patiënten met een CZS-uitbreiding een significant slechtere prognose hadden dan de overigen. (Patte, C. et al, Blood 2001; 97:3373-3379)

Dankzij de uitgebreide ondersteunende behandeling is de toxiciteit in deze studie sterk verminderd ten opzichte van de vroegere LMB studies, maar blijft nog steeds belangrijk. Bij meer dan 75 % van de patiënten vond tenminste eenmaal een episode van koorts in aplasie plaats. Meer dan de helft van de patiënten had een transfusie tijdens de behandeling nodig. Ook mucositis is een zeer veel voorkomende bijwerking van de behandeling. Van de hele groep (561 patiënten) zijn er 8 (1.4 %) overleden aan de toxische gevolgen van de behandeling. Vijf van de acht patiënten werd behandeld in groep C met de meest intensieve chemotherapie.

Gebaseerd op deze resultaten is in 1996 een internationale samenwerking opgestart tussen de Franse, Engelse (UKCCSG) en Amerikaanse groep (CCG) om met name de toxiciteit van de behandeling te verminderen bij het handhaven van de uitstekende resultaten. In deze **FAB-LMB-96** studie werd gerandomiseerd in groep B en C tussen verminderde chemotherapie versus standaardchemotherapie, zoals gegeven is in de LMB-89 studie. In groep B betrof het de halvering van de Cyclofosfamide dosis in de COPADM-2 kuur en het weglaten van de onderhoudskuur. In groep C betrof dit het verminderen van de Ara-C dosis in de CYVE 1 en 2 kuren en het weglaten van de laatste drie onderhoudskuren. In groep B werden geen significante verschillen gevonden in overleving en in EFS tussen de standaard en de verminderde chemotherapie (zie tabel). De vierjaarsoverleving en EFS voor de hele groep B zijn: 92.7% en 90.2%, respectievelijk (Patte, C. et al, Blood 2007, 109:2773-2780).

	4 jaar EFS (%)	4 jaar OS (%)	Relatief Risico
volledige dosis cyclofosfamide	93.4	95.6	
halve dosis cyclofosfamide	90.9	93.6	1.27 (p=0.4)
met onderhoudstherapie	91.9	94.0	
zonder onderhoudstherapie	92.5	95.2	1.01 (p=0.98)

Voor groep C werd echter een significant slechtere EFS en OS gevonden in de groep met verminderde chemotherapie: 4 jaar EFS $90 \pm 3.1\%$ vs. $80 \pm 4.2\%$ (p: 0.064); 4 jaar OS $93 \pm 2.7\%$ vs. $83 \pm 4.0\%$ (p: 0.032). 4 jaar EFS en OS voor de hele groep waren $79 \pm 2.7\%$ en $82 \pm 2.6\%$ (Cairo, M. et al, Blood 2007, 109:2736-2743).

Het kan daarom geconcludeerd worden dat voor groep B de gereduceerde therapie even effectief is als de standaard chemotherapie. Echter voor groep C is reduceren van chemotherapie niet mogelijk zonder verslechtering van de behandelingsresultaten.

II. 2. Duitse studies

De meest recente onderzoeken verricht door de Duitse kinderoncologische groep (BFM) zijn de NHL-BFM-90 en -95 studies.

In de **NHL-BFM-90** studie werd de behandeling gestratificeerd op basis van de Murphy stadia en de hoogte van het LDH in het serum. Groep 1 (R1) zijn patiënten met een volledig geresecedeerde tumor. Groep 2 (R2) zijn patiënten met extra-abdominale primaire tumoren of een abdominale tumor met een $LDH < 500$ u/L. Groep 3 (R3) betreft patiënten met een abdominale tumor en $LDH \geq 500$ u/L of patiënten met beenmerg- of CZS- of multifocale botuitbreiding. De algemene uitkomst van deze studie is ook goed met een zes jaar EFS van $89 \pm 2\%$ voor alle patiënten. Voor de R1 groep is de EFS 100%, R2: $96 \pm 2\%$, voor R3 $78 \pm 3\%$. Patiënten met een CZS uitbreiding hebben een zes jaar EFS van $65 \pm 9\%$ (Reiter, A. et al., Blood 1999, 94:3294-3306).

In de **NHL-BFM-95** studie werd onderzocht of het geven van methotrexaat in 4 uur even effectief is als in 24 uur, waarbij naar verwachting minder toxiciteit op zou treden. Een andere vraag was of in de laag-risico groepen het reduceren van de methotrexaat dosis van 5 g/m² naar 1 g/m² mogelijk is zonder verslechtering van de resultaten. De patiënten werden gestratificeerd en behandeld in vier risicogroepen: R1 volledig geresecedeerde tumor, R2 patiënten met LDH < 500, R3 patiënten met een LDH 500-1000, R4 patiënten met LDH > 1000 e/o CZS-uitbreiding. De resultaten waren als volgt: 1 jaar EFS voor MTX 4 uur vs. 24 uur: in R1 95±5% vs. 100%; R2 94±2% vs. 96±2%; R3 en R4 77±5% vs. 93±3%. Mucositis kwam minder frequent voor in de groep met in 4 uur MTX. Hieruit kon geconcludeerd worden dat vier uur inlooptijd niet inferieur is dan 24 uur inlooptijd in de laag-risicogroepen (R1, R2), maar duidelijk minder efficiënt in de hogere risicogroepen (R3, R4). De uitkomst voor groep R2 met 1 g/m² MTX was 95±2% vs 97±1% in de NHL-BFM-90 studie met 5 g/m² MTX. Hieruit werd geconcludeerd dat 1 g/m² MTX voldoende is in laag-risicogroepen met een beperkte tumorload (Woessmann, W. et al., Blood 2005, 105:948-958).

De Engelse (UKCCSG) en Amerikaanse kinderoncologische groepen (CCG en POG) hebben ook een aantal studies verricht. De resultaten hiervan blijven echter achter bij de Franse en Duitse resultaten. Deze studies worden om deze reden hier niet in detail besproken.

Deze SKION-behandelrichtlijn wordt voornamelijk gebaseerd op het behandelingschema van de LMB-89 studie (voor de groepen A en C) en op de gereduceerde behandeling volgens arm B4 in de FAB-LMB-96 studie (voor groep B). Daarnaast wordt de behandeling van groep C met CZS-uitbreiding aangepast op basis van de Duitse resultaten, welke de superioriteit van 24 uur MTX hebben aangetoond ten opzichte van 4 uur MTX.

III. DIAGNOSTIEK

Het onderzoek bij een nieuwe patiënt is gericht op het vaststellen van de:

- Pathologische diagnose volgens de WHO classificatie
- Uitbreiding van de ziekte
- Klinische toestand van de patiënt
- Uitgangswaarden van toxiciteitsmonitoring

De diagnose wordt gesteld met behulp van morfologisch (cytologie en/of histologie), immunologisch en cyto- en moleculairgenetisch onderzoek van tumor weefsel. In alle gevallen wordt gestreefd naar een (immuun-) histologische diagnose. Dunne naald cytologie wordt afgeraden, omdat dit meestal onvoldoende materiaal oplevert voor een uitgebreide karakterisering en een classificerende diagnose van het NHL. Op indicatie (b.v. grote mediastinale tumor) kan hiervan worden afgeweken. Indien bij bloedonderzoek, beenmergaspiratie, pleura- of ascitespunctie tumorcellen worden verkregen kan hiermee in die gevallen worden volstaan, als op dit materiaal een classificerende diagnose kan worden gesteld.

Om de ziekte-uitbreiding nauwkeurig in kaart te brengen zijn de onderstaande onderzoeken geïndiceerd:

- Beenmerg (aspiraats) - en bloedonderzoek, evt. ascites en/of pleuravocht:
 - cytomorfologie, cytochemie, immunologisch en eventueel cytogenetisch onderzoek
- Liquor-onderzoek: celaantal, eiwit, glucose, cytomorfologie en immunologie
- Adequaate beeldvormend onderzoek van alle (verdachte) tumorlokalisaties (Echo, CT, MRI etc.)
- Röntgenonderzoek van de thorax in twee richtingen. Bij afwijkende thoraxfoto of verdenking daarop: CT-scan van de thorax.

- Echografie van de buik: lever, milt, nieren, ovaria, bekken, lymfeklieren.
- FDG-PET-scan en/of whole body MRI; op indicatie: botsintigrafie
- Neurologisch onderzoek, fundoscopie (specialistisch onderzoek: op indicatie).

Om een goed beeld te krijgen van de algehele toestand van de patiënt en de bestaande en/of dreigende complicaties van de ziekte, dienen bij diagnose de volgende onderzoeken verricht te worden. Een deel van deze onderzoeken zal worden gebruikt voor het monitoren van de bijwerkingen van de behandeling.

- Volledige anamnese en lichamelijk onderzoek (w.o. lengte, gewicht, lichaamsoppervlak, testikelgrootte, lever- en miltvergroting, lymfekliergrootte), performance status.
- Laboratoriumonderzoek:
 - BSE, Hb, leukocyten, differentiatie, trombocyten, reticulocyten, bloedgroep, Rhesus D. irregulaire antistoffen tegen erythrocyten.
 - Bloedchemie: Na, K, calcium, fosfaat, glucose, totaal eiwit, albumine, ureum, kreatinine, urinezuur, bilirubine, ALAT, ASAT, LDH, alkalische fosfatase en amylase, bloedgas.
 - Immunglobulinen.
 - Stollingsonderzoek: partiële en geactiveerde thromboplastinetijd (PTT, APTT), fibrinogeen en antithrombine.
 - Onderzoek naar antistoffen tegen waterpokken, cytomegalievirus, HIV (met toestemming), Hepatitis B en C, EBV en parvo B19
 - Urine: algemeen onderzoek.
- Echocardiogram

Centrale diagnostiek

1. Ten aanzien van cytomorfolologisch en immunologisch onderzoek van bloed, beenmergsuspensie, liquor cerebrospinalis, ascites- en pleuravocht dient ook een centraal onderzoek plaatsvinden in het SKION laboratorium. Bij discrepantie tussen de lokale en centrale uitslagen dient te worden uitgegaan van de uitslagen van het SKION-Laboratorium (zie hoofdstuk XIII).
2. Ten aanzien van de histologische diagnose dient een centrale pathologische review plaats te vinden door het SKION NHL-Pathologen panel (zie hoofdstuk XIII).

IV. STADIUMINDELING, DEFINITIES

IV. 1. Stadiumindeling

Voor de indeling naar ziekte uitbreiding wordt de staging volgens Murphy toegepast:

Stadium I: Eén enkele tumor (extra nodaal) of lymfeklierlokalisatie (nodaal), met uitzondering van het mediastinum of het abdomen.

Stadium II: Eén enkele tumorlokalisatie (extra nodaal) met regionale lymfeklieruitbreiding;
Twee of meer lymfeklierlocalisaties aan dezelfde zijde van het diafragma;
Twee afzonderlijke tumorlocalisaties (extra nodaal) met of zonder regionale lymfeklieruitbreiding aan dezelfde zijde van het diafragma;
Een primaire tumor uitgaande van de tractus digestivus, meestal in het ileocecaal gebied met of zonder uitbreiding naar het eerstvolgende mesenteriale lymfeklier-station, en volledig gereseceerd.

Stadium III: Twee afzonderlijke tumorlokalisaties (extra nodaal) aan beide zijden van het diafragma;
Twee of meer lymfeklierlokalisaties boven en onder het diafragma;
Alle primair intrathoracale tumoren (mediastinum; thymus; pleura);
Alle uitgebreide primair intra-abdominale inoperabele tumoren;
Alle paraspinale of epidurale tumoren, ongeacht tumorlokalisatie elders.

Stadium IV: Patiënt met initiële CZS-uitbreiding en/of beenmerguitbreiding.

B-ALL: Beenmerguitbreiding (>5 %) zonder primaire tumormassa
Bloeduitbreiding (blasten in het perifere bloed) (ook in de aanwezigheid van lokale tumormassa)

Enkele lokalisaties verdienen speciale aandacht:

- Stadium II abdominaal:
Dit betreft uitsluitend een B-NHL van de tractus digestivus, zich manifesterend door een acute invaginatie, die volledig gereseceerd is. Alleen de lymfeklieren van het 1^{ste} mesenteriale lymfeklierstation mogen aangedaan zijn en deze moeten ook volledig verwijderd zijn. De lymfeklieren van het 2^{de} lymfeklierstation moeten gebiopteerd worden en bij histologisch onderzoek moet er sprake zijn van een tumorvrije situatie. Bij tumoruitbreiding in deze klieren (2^{de} station) of bij verdere intra-abdominale uitbreiding, ook als ze volledig verwijderd zijn, moet de lokale ziekte als Stadium III beschouwd worden.
- Paraspinale en epidurale lokalisaties (inclusief paravertebrale tumoren), met normale liquor en zonder neurologische afwijkingen zijn Stadium III.
- Intraspinale tumoren met neurologische uitvalverschijnselen worden beschouwd als stadium IV (CZS+).
- B-NHL van het hoofd-hals gebied met intracraniale uitbreiding wordt beschouwd als Stadium IV (CZS+).

IV. 2. Definities ziekteuitbreiding

CZS-uitbreiding

Er is sprake van CZS-uitbreiding bij de aanwezigheid van een of meerdere van de onderstaande criteria:

- Cytomorfologisch blasten (type L3) in een cytospin preparaat van de liquor cerebrospinalis (ongeacht het celaantal).
- Duidelijk focale uitvalsverschijnselen van hersenzenuwen t.g.v. een intracranieële tumorlokalisatie.
- Klinische verschijnselen van spinale compressie door tumor.
- Intracerebraal lymfoom.
- Intracranieële en/of intra-arachnoïdale uitbreiding.

Beenmerguitbreiding

Een eventuele beenmerguitbreiding wordt vastgesteld met cytomorfologisch en cytochemisch onderzoek van een beenmergaspiraat. Algemeen geldt dat, indien op meerdere plaatsen beenmerg wordt geaspireerd, het hoogste percentage doorslaggevend is. Bij patiënten met B-NHL is sprake van beenmerguitbreiding indien het beenmergaspiraat > 5 % blasten bevat.

Mediastinale verbreding

Van een mediastinale verbreding is sprake als de grootste afmeting van de mediastinale massa gelijk aan of breder is dan 1/3 van de thoraxdiameter, gemeten ter hoogte van de thoracale wervels 5 - 6 (achtervoorwaartse thoraxfoto).

Skeletlokalisatie

Botlokalisaties door het hele lichaam zijn mogelijk. Deze worden vastgelegd m.b.v. röntgenonderzoek, FDG-PET-scan en evt. botscaan. Nader onderzoek naar ziekte-uitbreiding m.b.v. andere beeldvormende technieken (b.v. MRI en botscaan) in overleg met de radioloog. Een biopsie van de botlaesie is nodig om de exacte uitbreiding van de ziekte en later een complete remissie op alle tumorlokalisaties nauwkeurig vast te kunnen leggen.

IV. 3. Responsdefinities:

Non-responder na COP:

- < 20% afname van tumor (gemeten m.b.v. het product van de twee grootste diameters van de meetbare lesies).
- < 20% afname van blasten (L3) in het beenmerg (bij B-ALL).
- Stabiele ziekte: geen afname of < 25% progressie.
- Tumor progressie: > 25% toename van tumormassa (gemeten m.b.v. het product van de twee grootste diameters van de meetbare lesies).

Complete remissie (CR):

- Geen tumorresten op de primaire lokalisatie, c.q. uitbreiding kunnen worden aangetoond met behulp van de bij diagnose toegepaste beeldvormende technieken. en
- Afwezigheid van tumorcellen in het perifere bloed, in de liquor cerebrospinalis, beenmergaspiraats en evt. andere relevante lichaamsvloeistoffen.

Bij verdenking op resttumor dient histologisch onderzoek te worden verricht. Bij histologisch onderzoek gevonden:

- vitaal tumorweefsel: → geen CR
- niet-vitaal tumorweefsel/necrose: → CR

Het vaststellen van CR in een botlesie is vaak niet mogelijk met beeldvormend onderzoek, omdat de botafwijkingen lang zichtbaar blijven ook als er geen tumor meer aanwezig is. Om die reden dient CR in een botlokalisatie met een histologisch onderzoek bevestigd te worden.

Treatment failure:

- Tumorprogressie tijdens behandeling: >25% toename van tumormassa (gemeten m.b.v. het product van de twee grootste diameters van de meetbare lesies).
- Niet bereiken van complete remissie op de - in het protocol - aangegeven tijdstippen (groep B en C).
- Recidief (na het bereiken van een CR) – onder behandeling.

N.B. ‘Non-responders’ na de eerste COP kuur tellen niet als ‘treatment failures’. Deze patiënten worden behandeld met de meest intensieve arm (C2) volgens het initiële stratificatieplan.

V. BEHANDELPLAN

V. 1. Risicogroepindeling

Ten aanzien van de behandeling worden de patiënten, op grond van ziekteuitbreiding, in drie therapiegroepen ingedeeld:

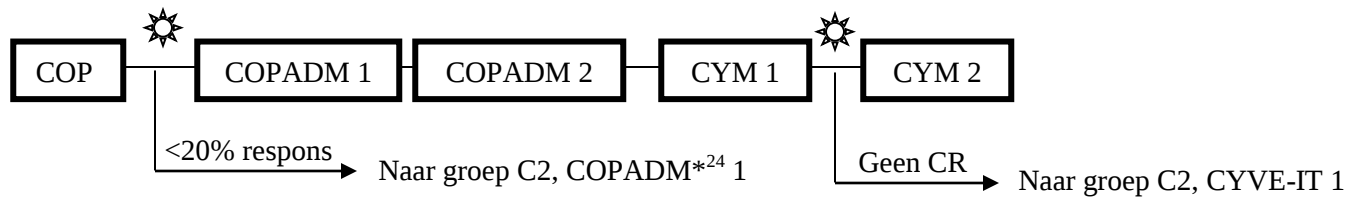
- Groep A:** Stadium I + volledige resectie
Stadium II abdominaal (volledig gereseceerd)
- Groep B:** Stadium I + onvolledige resectie
Stadium II extra-abdominaal
Stadium III
Stadium IV met blasten BM < 25 % en geen CZS-uitbreiding
- Groep C1:** Stadium IV met blasten BM $\geq$ 25 % of B-ALL maar geen CZS uitbreiding
C2: Stadium IV met CZS-uitbreiding

V. 2. Behandelingsoverzicht alle groepen

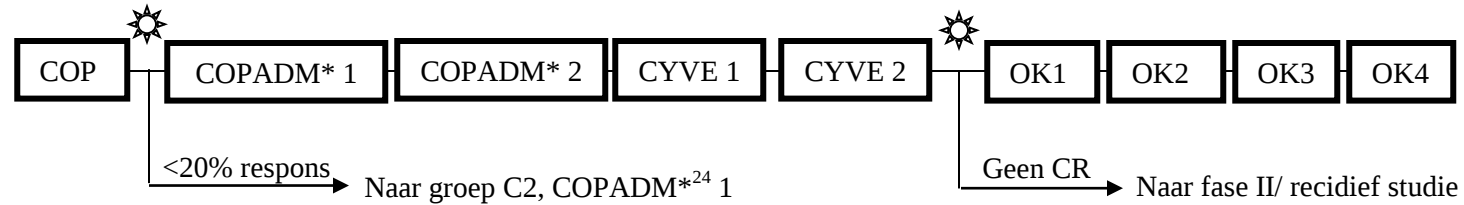
GROEP A



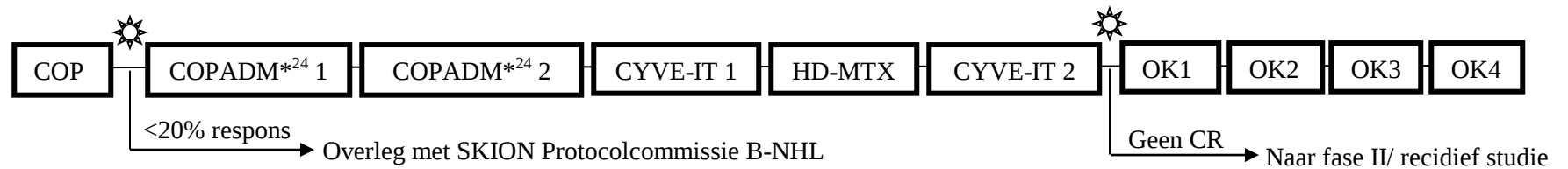
GROEP B



GROEP C1



GROEP C2



= Evaluatie respons / complete remissie

M * = 8 g MTX

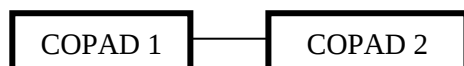
M *²⁴ = 8 g MTX in 24

VI. BEHANDELSHEMA'S

VI. 1. Behandeling van patiënten in GROEP A

Stadium I + volledige resectie

Stadium II abdominaal (volledig gereseceerd)



Voorwaarden voor start 2^e COPAD-kuur: I.p. 21 dagen na COPAD 1, en alleen na herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$; niet eerder dan 16 dagen na start COPAD 1.

COPAD (1 en 2)

Prednisolon

60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, op dag 1 t/m 5, daarna in 3 dagen geleidelijk dosisvermindering tot 0.

Vincristine

2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus op dag 1 en 6.

Cyclofosfamide

500 mg/m²/dag, in 2 giften, intraveneus, per ½-uurs-infuus met 12-uurs interval tussen de giften, op dag 1, 2 en 3.

Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine

60 mg/m²/dag, 1 dd, per 6-uurs infuus aansluitend aan de 1^{ste} cyclofosfamide toediening, op dag 1.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					●
Cyclofosfamide	● ●	● ●	● ●			
Doxorubicine	●					

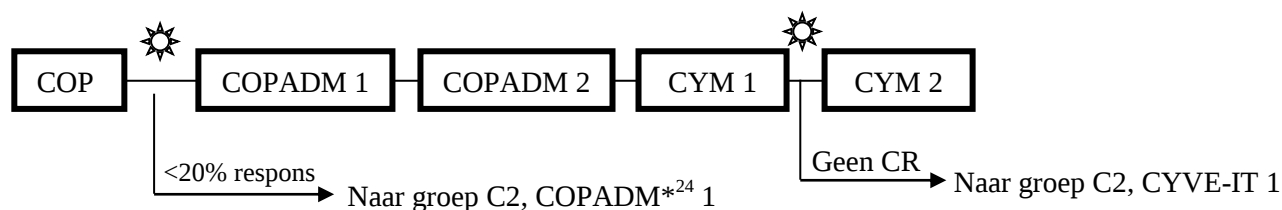
VI. 2. Behandeling van patiënten in GROEP B

Stadium I onvolledige resectie

Stadium II extra-abdominaal

Stadium III

Stadium IV, blasten BM < 25 % en geen CZS-uitbreiding



 = EVALUATIE RESPONSE / COMPLETE REMISSIE

COP

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, op dag 1 t/m 7.

Vincristine 1 mg/m²/dag, 1 dd, intraveneus, op dag 1, voorafgaande aan cyclofosfamide.

Cyclofosfamide (CP) 300 mg/m²/dag, 1 dd, intraveneus, per ½-uurs infuus op dag 1.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Methotrexaat en prednisolon i.th. intrathecaal, op dag 1, dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)
(MTX + DAF i.th.).

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6	DAG 7
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Vincristine	●						
Cyclofosfamide	●						
MTX + DAF i.th.	●						

CAVE: TUMOR LYSIS SYNDROOM

Ter voorkoming van nierinsufficiëntie en metabole complicaties bij snelle afbraak van maligne cellen tijdens inductiebehandeling, wordt dringend geadviseerd de specifieke maatregelen beschreven in hoofdstuk VIII.4 op te volgen.

NON-RESPONDERS

Op dag 7 van de COP kuur dient een evaluatie van respons plaatsvinden. Indien de tumor onveranderd is, of < 20 % regressie toont, moet de patiënt verder behandeld worden in **Groep C2**. Er dient dan gestart te worden met de kuur **COPADM*²⁴1**.

COPADM (1 en 2)

Voorwaarden voor start COPADM 1: Stabiele klinische toestand en adequate (glomerulaire) nierfunctie (creatinine klaring > 60 ml/min) en ASAT/ALAT <10x normaal.

Kuur start 1 week na start van de COP-kuur (= dag 8 COP-kuur), met max. 3 dagen vertraging indien nog niet aan de voorwaarden wordt voldaan. Indien 10 dagen na het begin van de COP-kuur nog ernstige klinische problemen bestaan (actieve infectie, nierinsufficiëntie, ernstig metabole complicatie etc.) kan worden overwogen om vóór de COPADM 1 een 2^e COP-kuur toe te dienen.

Voorwaarden voor start COPADM 2: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, maar minimaal 16 dagen na start COPADM 1. Indien tot dag 25 nog geen herstel heeft plaatsgevonden, controleer het BM (vooral bij initiële BM uitbreiding). Indien persisterende blasten worden aangetroffen, dient men door te gaan met de COPADM 2 kuur. Bij hypo-/aplastisch beenmerg wordt verder gewacht op herstel, waarbij het gebruik van G-CSF is toegestaan.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften, per os of intraveneus, op dag 1 t/m 5, waarna de dosis in 3 dagen geleidelijk wordt verminderd tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, (max. 2 mg/keer), intraveneus op dag 1, voorafgaande aan start HD-MTX infuus.

Methotrexaat 3000 mg/m²/dag, 1 dd, per infuus in 3 uur, op dag 1.
+ Folinezuur *Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie VII.5.*

Cyclofosfamide 500 mg/m²/dag, in 2 giften, intraveneus, per ½-uurs infuus met 12-uurs interval tussen de giften, op dag 2, 3 en 4.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

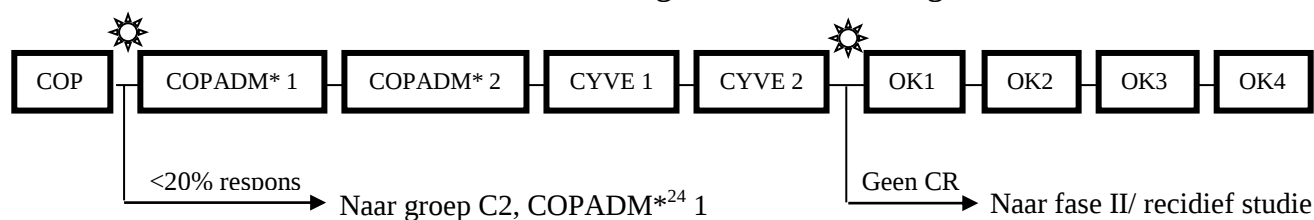
Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per 6-uurs infuus na de eerste cyclofosfamide toediening, op dag 2.

Methotrexaat en prednisolon *intrathecaal, op dag 2 en 6.*
(MTX + DAF i.th.) *dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)*

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
HD Methotrexaat + folinezuur	●	▲▲▲▲	▲▲▲▲	▲▲▲▲		
Cyclofosfamide		● ●	● ●	● ●		
Doxorubicine		●				
MTX + DAF i.th.		●				●

VI. 3. Behandeling van patiënten in GROEP C 1

Stadium IV, blasten BM $\geq 25\%$ of B-ALL; geen CZS uitbreiding



COP

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, op dag 1 t/m 7.

Vincristine 1 mg/m²/dag, 1 dd, intraveneus, op dag 1, voorafgaande aan cyclofosfamide.

Cyclofosfamide 300 mg/m²/dag, 1 dd, intraveneus, per ½-uurs infuus, op dag 1.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Methotrexaat + cytosine arabinoside + prednisolon i.th. intrathecaal, op dag 1, 3 en 5
(MTX + DAF + ARA-C i.th.) dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6	DAG 7
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Vincristine	●						
Cyclofosfamide	●						
MTX + ARA-C + DAF i.th.	●		●		●		

CAVE: TUMOR LYSIS SYNDROOM

Ter voorkoming van nierinsufficiëntie en metabole complicaties bij snelle afbraak van maligne cellen tijdens inductiebehandeling, wordt dringend geadviseerd de specifieke maatregelen beschreven in VIII.4. op te volgen.

NON-RESPONDERS

Op dag 7 van de COP kuur dient een evaluatie van respons plaats te vinden. Indien de tumor onveranderd is, of < 20 % regressie toont, moet de patiënt verder behandeld worden in **Groep C2**. Er dient dan gestart te worden met de kuur **COPADM*241**.

COPADM* 1

Voorwaarden voor start COPADM* 1: Stabiele klinische toestand en adequate (glomerulaire) nierfunctie (creatinine klaring > 60 ml/min) en ASAT/ALAT <10x normaal.

Kuur start 1 week na start van de COP-kuur (= dag 8 van COP-kuur), met max. 3 dagen vertraging indien nog niet aan de voorwaarden wordt voldaan. Indien 10 dagen na het begin van de COP-kuur nog ernstige klinische problemen bestaan (actieve infectie, nierinsufficiëntie, ernstig metabole complicatie etc.), kan worden overwogen om vóór de COPADM* 1 een 2^e COP-kuur toe te dienen.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften, per os of intraveneus, op dag 1 t/m 5, waarna de dosis in 3 dagen geleidelijk wordt verminderd tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag 1 dd (max. 2 mg), intraveneus op dag 1, voorafgaande aan start HD-MTX infuus.

Methotrexaat **8000 mg/m²/dag**, 1 dd, per infuus in 4 uur, op dag 1.
+ Folinezuur *Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie VII.5.*

Cyclofosfamide 500 mg/m²/dag, in 2 giften, intraveneus, per ½-uurs infuus met 12-uurs interval tussen de giften, op dag 2, 3 en 4.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per 6-uurs infuus na eerste cyclofosfamide toediening op dag 2.

Methotrexaat + cytosine arabinoside *intrathecally*, op dag 2, 4 en 6.
+ prednisolon i.th. (MTX, DAF, ARA-C i.th.) dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
HD Methotrexaat + folinezuur	●	▲▲▲▲	▲▲▲▲	▲▲▲▲		
Cyclofosfamide		● ●	● ●	● ●		
Doxorubicine		●				
MTX + ARA-C + DAF i.th.		●		●		●

COPADM* 2

Voorwaarden voor start COPADM* 2: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, maar minimaal 16 dagen na start COPADM* 1. Indien tot dag 25 nog geen herstel heeft plaatsgevonden, controleer het BM (vooral bij B-ALL). Indien persisterende blasten worden aangetroffen dient men door te gaan met de COPADM 2 kuur. Bij hypo-/aplastische beenmerg wordt verder gewacht op herstel waarbij het gebruik van G-CSF is toegestaan.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften, per os of intraveneus, op dag 1 t/m 5, waarna de dosis in 3 dagen geleidelijk wordt verminderd tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus op dag 1, voorafgaande aan start HD-MTX infuus.

Methotrexaat **8000 mg/m²/dag**, 1 dd, per infuus in 4 uur, op dag 1.
Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie VII.5.

Cyclofosfamide **1000 mg/m²/dag**, in 2 giften, intraveneus, per ½-uurs infuus met 12-uurs interval tussen de giften, op dag 2, 3 en 4.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per 6-uurs infuus na eerste cyclofosfamide toediening op dag 2.

Methotrexaat + cytosine arabinoside *intrathecally*, op dag 2, 4 en 6.
+ prednisolon i.th. (MTX, DAF, ARA-C i.th.) dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
HD Methotrexaat + folinezuur	●	▲▲▲▲	▲▲▲▲	▲▲▲▲		
Cyclofosfamide		● ●	● ●	● ●		
Doxorubicine		●				
MTX + ARA-C + DAF i.th.		●		●		●

CYVE (1 en 2)

Voorwaarden voor start CYVE1: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, maar minimaal 16 dagen na start COPADM* 2. ASAT/ALAT $< 10x$ normale waarde.

Voorwaarden voor start 2^e CYVE-Kuur: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28. ASAT/ALAT $< 10x$ normale waarde.

Cytosine-arabioside 50 mg/m²/dag, 1 dd, per infuus **in 12 uur** (20 - 8 uur), dag 1 t/m 5.

HD Cytosine-arabioside **3000 mg/m²/dag**, 1 dd, per 3-uurs infuus, na de 12 uurs infuus (8 - 11 uur), dag 2 t/m 5.
Ondersteunende therapie bij hoge dosis Ara-C: zie VII.4.

Etoposide 200 mg/m²/dag, 1 dd, per 2-uurs infuus, (14 - 16 uur), dag 2 t/m 5.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5
Cytosine arabioside	■	■	■	■	■
HD Cytosine arabioside		●	●	●	●
Etoposide		●	●	●	●

EVALUATIE REMISSIE-STATUS:

Direct na het herstel van CYVE 2 kuur dient een volledige evaluatie van remissie-status (complete remissie) plaats te vinden.

- *Bij CR* → doorgaan met onderhoudskuren
- *Bij geen CR:* → wordt geadviseerd om te overleggen met de protocolcommissie over mogelijke aanvullende of alternatieve behandelingen (fase II / recidief studie)

N.B.: Bij residuele tumormassa dient - indien mogelijk - een chirurgisch biopt van de resttumor genomen te worden teneinde de remissie met een pathologisch-anatomisch onderzoek vast te kunnen stellen. Indien histologisch onderzoek niet mogelijk of risicovol is, wordt geadviseerd te overleggen met de SKION protocolcommissie B-NHL.

ONDERHOUDSKUUR (OK) 1

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 1: Complete remissie, herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, dag 1 t/m 5, waarna de dosering geleidelijk in 3 dagen verminderen tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus, op dag 1.

Methotrexaat **8000 mg/m²/dag**, 1 dd, per 4-uurs infuus, op dag 1.
+Folinezuur *Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX toediening: zie VII.5.*

Cyclofosfamide 500 mg/m²/dag, in 1 gift, intraveneus, per 1-uurs infuus, op dag 2 en 3.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per 6-uurs infuus, na cyclofosfamide toediening op dag 2.

Methotrexaat en cytosine arabinoside *intrathecally*, op dag 2
en prednisolon i.th. (MTX, DAF, ARA-C i.th.) dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
HD Methotrexaat + folinezuur	●	▲▲▲▲	▲▲▲▲	▲▲▲▲		
Cyclofosfamide		●	●			
Doxorubicine		●				
MTX + ARA-C + DAF i.th.		●				

ONDERHOUDSKUUR (OK) 2

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 2: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28.

Cytosine-arabinoside 100 mg/m²/dag, in 2 giften, met 12 uurs-interval, als intraveneuze injectie of subcutaan, dag 1 t/m 5.

Etoposide 150 mg/m²/dag, 1 dd, per 2-uurs infuus, dag 1 t/m 3.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5
Cytosine arabinoside	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Etoposide	●	●	●		

ONDERHOUDSKUUR (OK) 3

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 3: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, dag 1 t/m 5, waarna de dosering geleidelijk in 3 dagen verminderen tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus, op dag 1.

Cyclofosfamide 500 mg/m²/dag, in 1 gift, intraveneus, per ½-uurs infuus, op dag 1 en 2.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per 6-uurs infuus, na cyclofosfamide gift, op dag 1.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
Cyclofosfamide	●	●				
Doxorubicine	●					

ONDERHOUDSKUUR (OK) 4

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 4: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28.

Cytosine-arabinoside

100 mg/m²/dag, in 2 giften, met 12 uurs-interval
als intraveneuze injectie of subcutaan, dag 1 t/m 5.

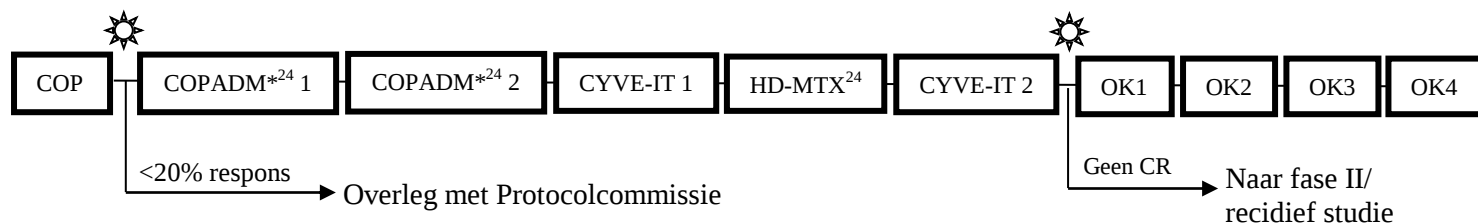
Etoposide

150 mg/m²/dag, 1 dd, per 2-uur infuus, dag 1 t/m 3.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5
Cytosine arabinoside	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Etoposide	●	●	●		

VI. 4. Behandeling van patiënten in GROEP C 2

Stadium IV (al dan niet met blasten BM $\geq 25\%$) of B-ALL met CZS-uitbreiding



COP

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, dag 1 t/m 7.

Vincristine 1 mg/m²/dag, 1 dd, intraveneus, op dag 1, voorafgaande aan CP.

Cyclofosfamide 300 mg/m²/dag 1 dd, intraveneus, per ½-uurs infuus op dag 1.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Methotrexaat + cytosine arabinoside *intrathecaal*, op dag 1, 3 en 5.
+ prednisolon i.th. (MTX, DAF, ARA-C i.th.) dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6	DAG 7
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Vincristine	●						
Cyclofosfamide	●						
MTX + ARA-C + DAF i.th.	●		●		●		

CAVE: TUMOR LYSIS SYNDROOM

Ter voorkoming van nierinsufficiëntie en metabole complicaties bij snelle afbraak van maligne cellen tijdens inductiebehandeling, wordt dringend geadviseerd de specifieke maatregelen beschreven in VIII.4. op te volgen.

NON-RESPONDERS:

Op dag 7 van de COP kuur dient een evaluatie van respons plaats te vinden. Een afname van < 20% van het tumorvolume is een slecht prognostisch teken. In dat geval wordt geadviseerd te overleggen met de SKION B-NHL protocolcommissie over mogelijke aanvullende of alternatieve behandelingen.

COPADM*²⁴ 1

COPADM*²⁴ 1 te starten: 1 week na start van de COP-kuur (= dag 8 COP-kuur). De COP-kuur veroorzaakt over het algemeen geen ernstige aplasie. Indien 7 dagen na het begin van de COP-kuur nog ernstige problemen bestaan ten aanzien van voeding, wondgenezing, infecties of metabolisme, kan worden overwogen om vóór COPADM*²⁴ 1 een 2^e COP-kuur toe te dienen, zeker indien de eerste kuur tot aanzienlijke tumorreductie heeft geleid.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften, per os of intraveneus, dag 1 t/m 5, waarna de dosis in 3 dagen geleidelijk wordt verminderd tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus op dag 1, voorafgaande aan start HD-MTX infuus.

Methotrexaat **8000 mg/m²/dag**, 1 dd, per infuus in **24 uur**, op dag 1.
+ *Folinezuur* (1600 mg/m² in 30 minuten, daarna 6400 mg/m² in 23 uur 30 minuten)
Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie VII.5.

Cyclofosfamide 500 mg/m²/dag, in 2 giften, intraveneus, per ½-uurs infuus met 12-uurs interval tussen de giften, op dag 2, 3 en 4.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per **1-uurs** infuus na eerste cyclofosfamide toediening, op dag 2.

Methotrexaat + cytosine arabinoside *intrathecaal*, op dag 2, 4 en 6.
+ prednisolon i.th. op dag 2: 24 uur na starten MTX infuus;
(MTX, DAF, ARA-C i.th.) dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
HD Methotrexaat + folinezuur	●24	▲▲▲▲	▲▲▲▲	▲▲▲▲		
Cyclofosfamide		● ●	● ●	● ●		
Doxorubicine		●1				
MTX + ARA-C + DAF i.th.		●		●		●

COPADM*²⁴ 2

Voorwaarden voor start COPADM*²⁴ 2: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, maar minimaal 16 dagen na start COPADM*²⁴ 1. Indien tot dag 25 nog geen herstel heeft plaatsgevonden, controleer het BM (vooral bij B-ALL). Indien persisterende blasten worden aangetroffen, dient men door te gaan met de COPADM 2 kuur. Bij hypo-/aplastisch beenmerg wordt verder gewacht op herstel waarbij het gebruik van G-CSF is toegestaan.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften, per os of intraveneus, dag 1 t/m 5, waarna de dosis in 3 dagen geleidelijk wordt verminderd tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus, dag 1, voorafgaande aan start HD-MTX infuus.

Methotrexaat **8000 mg/m²/dag**, 1 dd, per infuus in **24 uur**, op dag 1,
+ Folinezuur (1600 mg/m² in 30 minuten, daarna 6400 mg/m² in 23 uur 30 minuten).
Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie VII.5.

Cyclofosfamide **1000 mg/m²/dag**, in 2 giften, intraveneus, per ½-uurs infuus met 12-uurs interval tussen de giften, op dag 2, 3 en 4.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per **1-uurs** infuus na eerste cyclofosfamide toediening, op dag 2.

Methotrexaat en cytosine arabinoside *intrathecaal*, op dag 2, 4 en 6.
Prednisolon i.th. op dag 2: 24 uur na starten MTX infuus,
(MTX, DAF, ARA-C i.th.) dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
HD Methotrexaat + folinezuur	●24	▲▲▲▲	▲▲▲▲	▲▲▲▲		
Cyclofosfamide		● ●	● ●	● ●		
Doxorubicine		●1				
MTX + ARA-C + DAF i.th.		●		●		●

CYVE+ ITH 1

Voorwaarden voor start CYVE+ITH 1: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, maar minimaal 16 dagen na start COPADM*²⁴ 2. ASAT/ALAT < 10x normale waarde.

Cytosine-arabinoside 50 mg/m²/dag, 1 dd, per 12-uurs infuus, dag 1 t/m 5.

HD Cytosine-arabinoside 3000 mg/m²/dag, 1 dd, per 3-uurs infuus, dag 2 t/m 5.
Ondersteunende therapie: zie VII.4.

Etoposide 200 mg/m²/dag, 1 dd, per 2-uurs infuus, dag 2 t/m 5.

Methotrexaat en prednisolon i.th. *Intrathecaal*, op dag 1, 6 uur voor start Ara-C infuus
(MTX + DAF i.th.) Dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)
N.B.: geen Ara-C in deze i.th.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5
Cytosine arabinoside (ARA-C)	■	■	■	■	■
HD Cytosine arabinoside		●	●	●	●
Etoposide		●	●	●	●
MTX + DAF i.th.	●				

HD MTX

MTX starten op dag 18 na start CYVE-ITH 1 kuur.

Voorwaarden voor start HD MTX-Kuur: granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$ trombocyten $\geq 50 \times 10^9/L$, ASAT en ALAT < 10x normaal.

Methotrexaat **8000 mg/m²/dag**, 1 dd per infuus in **24 uur**, op dag 1.
+ Folinezuur (1600 mg/m² in 30 minuten, daarna 6400 mg/m² in 23 uur 30 minuten)
Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie VII.5.

Methotrexaat + cytosine arabinoside *intrathecaal*, dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)
+ Prednisolon i.th. (MTX, DAF, ARA-C i.th.) op dag 2, 24 uur na starten MTX infuus.

	DAG 18	DAG19
HD Methotrexaat + folinezuur	●24	
MTX + ARA-C+ DAF i.th.		●

CYVE+ ITH 2

CYVE+ITH 2 starten i.p.8 dagen na HD MTX kuur. Voorwaarden voor start: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$. ASAT/ALAT $< 10 \times$ normale waarde.

Cytosine-arabinoside 50 mg/m²/dag, 1 dd, per 12 uurs infuus, dag 1 t/m 5.

HD Cytosine-arabinoside 3000 mg/m²/dag, per 3-uurs infuus, dag 2 t/m 5.
ondersteunende therapie: zie VII.4.

Etoposide 200 mg/m²/dag, 1 dd, per 2-uurs infuus, dag 2 t/m 5.

Methotrexaat en prednisolon i.th. *intrathecaal*, op dag 1, 6 uur voor start Ara-C infuus
(MTX + DAF i.th.) Dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)
N.B.: geen Ara-C in deze i.th.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5
Cytosine arabinoside (ARA-C)	■	■	■	■	■
HD Cytosine arabinoside		●	●	●	●
Etoposide		●	●	●	●
MTX + DAF i.th.	●				

EVALUATIE REMISSIE-STATUS:

Direct na het herstel van CYVE+ITH 2 kuur dient een volledige evaluatie van remissie-status (complete remissie) plaats te vinden.

- *Bij CR* → doorgaan met onderhoudskuren.
- *Bij geen CR:* → wordt geadviseerd te overleggen met de protocolcommissie over mogelijke aanvullende of alternatieve behandelingen (fase II / recidief studie).

N.B.: Bij residuele tumormassa dient - indien mogelijk - een chirurgisch biopt van de resttumor genomen te worden teneinde de remissie met een pathologisch-anatomisch onderzoek vast te kunnen stellen. Indien histologisch onderzoek niet mogelijk of risicovol is, wordt geadviseerd te overleggen met de SKION protocolcommissie B-NHL.

ONDERHOUDSKUUR (OK) 1

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 1: Complete remissie, herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28 na start CYVE+ITH 2.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, dag 1 t/m 5, waarna de dosering geleidelijk in 3 dagen verminderen tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus, op dag 1.

Methotrexaat **8000 mg/m²/dag**, 1 dd, per infuus in **24 uur**, op dag 1, daarna
+ Folinezuur (1600 mg/m² in 30 minuten, daarna 6400 mg/m² in 23 uur 30 minuten)
Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX toediening: zie VII.5.

Cyclofosfamide 500 mg/m²/dag, in 1 gift, intraveneus, per 1-uurs infuus, op dag 2 en 3
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per **1-uurs** infuus, na cyclofosfamide toediening, op dag 2.

Methotrexaat + cytosine arabinoside *intrathecaal*, op dag 2; 24 uur na starten MTX infuus
+ prednisolon i.th. dosering afhankelijk van de leeftijd (zie VII.1.)
(MTX, DAF, ARA-C i.th.)

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
HD Methotrexaat + folinezuur	●24					
Cyclofosfamide		●	●			
Doxorubicine		●1				
MTX + ARA-C + DAF i.th.		●				

ONDERHOUDSKUUR (OK) 2

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 2: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28.

Cytosine-arabinoside 100 mg/m²/dag, in 2 giften, met 12 uurs-interval
als intraveneuze injectie of subcutaan, dag 1 t/m 5.
Ondersteunende behandeling: zie VII.4.

Etoposide 150 mg/m²/dag, 1 dd, per 2-uurs infuus, dag 1 t/m 3.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5
Cytosine arabinoside	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Etoposide	●	●	●		

ONDERHOUDSKUUR (OK) 3

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 3: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28.

Prednisolon 60 mg/m²/dag, in 2 giften per dag, per os of intraveneus, dag 1 t/m 5, waarna de dosering geleidelijk in 3 dagen verminderen tot 0.

Vincristine 2 mg/m²/dag, 1 dd, (max. 2 mg/keer), intraveneus, op dag 1.

Cyclofosfamide 500 mg/m²/dag, in 1 gift, intraveneus, per ½-uurs infuus, op dag 1 en 2.
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie VII.3.

Doxorubicine 60 mg/m²/dag, 1 dd, per 6-uurs infuus, na cyclofosfamide gift, op dag 1.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5	DAG 6
Prednisolon	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	afbouwen in 3 dagen
Vincristine	●					
Cyclofosfamide	●	●				
Doxorubicine	●					

ONDERHOUDSKUUR (OK) 4

Voorwaarden voor start onderhoudskuur 4: herstel perifere bloedwaarden tot: granulocyten $\geq 1,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$, meestal tussen dag 25 en 28 na start OK3.

Cytosine-arabinoside 100 mg/m²/dag, in 2 giften, met 12 uurs-interval
als intraveneuze injectie of subcutaan, dag 1 t/m 5.

Etoposide 150 mg/m²/dag, per 2-uur infuus, dag 1 t/m 3.

	DAG 1	DAG 2	DAG 3	DAG 4	DAG 5
Cytosine arabinoside	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
Etoposide	●	●	●		

VII. CHEMOTHERAPIE RICHTLIJNEN

VII. 1. Intrathecale medicatie:

Leeftijd (maanden)	Dosis cytostatica (mg/keer)		
	MTX	DAF	Ara-C
≤ 12	8	8	15
13 - 24	10	10	20
25 - 36	12	12	25
> 36	15	15	30

VII. 2. Dosisaanpassing bij <10 kg of < 1 jaar

Hierbij wordt geadviseerd van alle cytostatica eerst 2/3 van de voorgeschreven dosis te geven. Indien dit goed verdragen wordt, kan de dosis in de daaropvolgende kuren verhoogd worden naar 100%. Dit geldt in het bijzonder voor Methotrexaat.

VII. 3. Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening

- Hyperhydratie 3000 ml/m²/24 uur, gedurende 24 uur, tot minimaal 12 uur na de laatste dosis cyclofosfamide.
- Cystitis-profylaxe: bij Cyclofosfamide dosering > 1000 mg/m²/dag: Mesna i.v. 20% van de cyclofosfamide dosis, 15 min. vóór en 4 en 8 uur na start cyclofosfamide infuus.

VII. 4. Maatregelen bij hoge dosis cytosine arabinoside (> 1000 mg/m²)

- Ter preventie van kerato-conjunctivitis wordt aanbevolen: Hypromellose oogdruppels 0,3% ieder uur overdag. Voor het slapen gaan Fischer oogzalf.
- Bij optreden van conjunctivitis: 4dd FML oogdruppels bdz. 1 gtt of Prednisolon oogdruppels 0,5% 2 dr/oog bdz. iedere 2 uur; 4 dd Vit A zalf bdz.
- Ter overweging: penicilline profylaxe ter preventie van ARDS ten gevolge van Streptococcus Viridans.

VII. 5. Richtlijnen voor toediening van HD-Methotrexaat

Methotrexaat-nefropathie

Hoge doses MTX (> 2000 mg/m²) zijn potentieel nefrotoxisch. Ter profylaxe van MTX-nefropathie, en eveneens ten behoeve van een optimale MTX-uitscheiding, moet tijdens, en tenminste tot 48 uur na de MTX-toediening, voldoende vocht gegeven worden (3000 ml/m²/dag), met een geforceerde diurese, evenals een consequente alkalinisatie van de urine (pH ≥ 7).

Dagelijks electrolyten controle wordt aanbevolen. Tevens wordt geadviseerd voorafgaande aan de HD-MTX toediening een creatinine clearance te bepalen, teneinde een uitscheidingsstoornis vroeg te onderkennen..

Voorwaarden HD-MTX-toediening:

Normale nierfunctie (creatinine clearance > 60 ml/min) en electrolyten en leverfuncties < 10 x normaal.

Bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening:

- Hyperhydratie 3000 ml/m²/24 uur en alkalinisatie (urine pH≥7), te beginnen 12 uur voorafgaande aan HD-MTX toediening, tijdens MTX toediening, en daarna ten minste 48 uur vanaf einde MTX infuus. Hyperhydratie en alkalinisatie handhaven tot MTX spiegel lager is dan 0,15 µmol/L.
- Bij iedere mictie: controle pH urine. Indien pH <7,0 bedraagt: 40 mmol Na-bicarbonaat in 40 ml glucose 5% in 1 uur per infuus.

- Zonodig diurese bevorderen. Iedere 6 uur: vochtbalans bepalen.
- Toediening van cotrimoxazol onderbreken.

Citrovorum-Factor Rescue (CFR) en bepaling serum MTX-spiegels

- Bij HD MTX **3000 mg/m² in 3 uur** (groep B) en **8000 mg/m²/dag in 4 uur** (groep C1).

Citrovorum Factor (CF) Rescue:

Leucovorine (CF) **15 mg/m²** afgerond tot [de meerdere van] 5 mg, i.v. of p.o.; iedere 6 uur, starten **24 uur** na start HD-MTX-infuus; i.p. 12 keer, aanpassen aan de hand van MTX serumspiegel.

Bepaling MTX-spiegel in serum:

48 uur (en zo nodig 72 uur) na start HD-MTX-infuus; dient direct na afname bepaald te worden;

120 uur na start HD-MTX: in COPADM* 1&2 kuren i.v.m. i.th MTX op dag 6, om stijging van MTX spiegel uit te sluiten.

Bij **verhoogde MTX-spiegel** op T48 (>20 µmol/L) of T72 (>2 µmol/L) dient de **rescue geïntensiveerd** te worden op geleide van de MTX-spiegels, volgens de tabel. Het verloop van de MTX-spiegels moet dagelijks worden gecontroleerd (1x/dag). De rescue mag pas gestopt worden wanneer de MTX-spiegel <0,15 µmol/L bedraagt. Bij een MTX spiegel <0,15 µmol/L moet de CF rescue altijd gestopt worden, ook als er nog geen 12 giften van leucovorine zijn gegeven.

- Bij HD MTX **8000 mg/m² in 24 uur** (groep C2)

Citrovorum Factor Rescue:

Leucovorine **15 mg/m²** (afgerond tot [meerdere van] 5 mg), i.v. of p.o.; iedere 6 uur, starten **36 uur** na start HD-MTX-infuus; i.p. 12 keer, aanpassen aan de hand van MTX serumspiegel.

Bepaling MTX-spiegel in serum:

48, 72 uur (en zo nodig 96 uur) na start HD-MTX-infuus; dient direct na afname bepaald te worden;

120 uur na start HD-MTX: in COPADM*24 1&2 kuren i.v.m. i.th MTX op dag 6, om stijging van MTX spiegel uit te sluiten.

Bij **verhoogde MTX-spiegel** op T48 (>20 µmol/L) of T72 (>2 µmol/L) dient de **rescue geïntensiveerd** te worden op geleide van de MTX-spiegels, volgens de tabel. Het verloop van de MTX-spiegels moet dagelijks worden gecontroleerd (1x /dag). De rescue mag pas gestopt worden wanneer de MTX-spiegel <0,15 µmol/L bedraagt*. Bij een MTX spiegel <0,15 µmol/L moet de CF rescue altijd gestopt worden ook als er nog geen 12 giften van leucovorine zijn gegeven.

In verband met interacties van MTX met andere medicatie moeten de volgende medicaties vermeden worden:

- Algehele anesthesie binnen 24 uur voor start MTX infuus.
- Het gebruik van **NSAID's**, salicylaat, sulfonamiden, trimethoprim en ketoconazol. **Bactrimel** profylaxe moet 48 uur voor het starten van MTX infuus gestopt worden tot 5 dagen erna.

VIII. ACUTE INTERVENTIES

VIII. 1. Vena Cava Superior Syndroom

Het Vena Cava Superior (VCS) syndroom kan bij mediastinaal NHL aanleiding geven tot ernstige respiratoire problemen. Invasieve diagnostiek dient dan achterwege te blijven. Indien mogelijk, moet materiaal voor diagnostiek verkregen worden op de minst risicovolle manier (uit bloedonderzoek, beenmergaspiraats, pleurapunctie, ascitespunctie etc). Indien dit toch risico oplevert (bv. op respiratoire insufficiëntie) kan "blind" gestart worden met prednisolon (20 mg/m²/dag), waarna de dosis - op geleide van het klinisch beeld - langzaam opgehoogd kan worden tot 100%. Een aantal dagen later, wanneer het risico op calamiteit verdwenen is, moet alsnog een diagnostische ingreep verricht worden voordat behandeling voortgezet wordt.

VIII. 2. Neurologische verschijnselen bij diagnose

Wanneer een NHL epiduraal gelokaliseerd is, kunnen neurologische uitvalsverschijnselen optreden door lokale zenuwcompressie. In eerste instantie zal worden geprobeerd om materiaal voor diagnostiek elders vandaan te halen (bloed, beenmerg, klier) om vervolgens met COP te starten. Indien er geen andere mogelijkheid voor het verkrijgen van diagnostisch materiaal bestaat, moet een spoedlaminectomie worden uitgevoerd, waarbij tevens decompressie van het myelum bereikt kan worden.

Als er sprake is van hersenzenuwuitval door een NHL in het gebied van de pharynx, dan wel in de sinussen of ter hoogte van de schedelbasis, zal men zich beperken tot alleen het nemen van een biopsie.

VIII. 3. Acute buik

Acute buik c.q. ileus noopt tot spoedlaparotomie. Een poging tot repositie van de invaginatie bij kinderen >5 jaar is sterk gecontra-indiceerd. Invaginatie op deze leeftijd is het gevolg van een B-cel NHL tot het tegendeel bewezen is. Ruime resectie van het betreffende darmdeel is aangewezen, waarbij verdachte regionale lymfeklieren moeten worden verwijderd of gebiopteerd.

VIII. 4. Preventie en behandeling van tumor lysis syndroom

Patiënten met een B-cel non-Hodgkin lymfoom/B-ALL hebben een groot risico op het ontwikkelen van tumor lysis syndroom (TLS) met ernstige renale en metabole gevolgen.

Tumor lysis syndroom (TLS) is een metabole calamiteit, waarbij grote hoeveelheden cellen in korte tijd te gronde gaan. Dit kan spontaan optreden of door chemotherapie geïnduceerd worden. Hierdoor komt een grote hoeveelheid DNA in de circulatie, dat wordt afgebroken tot purine en pyrimidine trifosfaten, en vervolgens tot basen. Verdere afbraak van de purine-basen, hypoxanthine en guanine, geschiedt via het enzym xanthine-oxidase naar xanthine en vervolgens urinezuur. Urinezuur is goed oplosbaar bij normale pH van het bloed, maar slaat neer bij een zure pH.

De verschijnselen van TLS worden versterkt bij slechte nierfunctie, omdat alle afbraakproducten van het DNA door de nier moeten worden uitgescheiden. Nierfunctie-stoornissen kunnen ontstaan door nierinfiltratie door de lymfoom/leukemie en door obstructie van de urine-afvoer door de tumor. In het laatste geval moeten urologische oplossingen mede overwogen worden. Urinezuur slaat vooral neer in de verzamelbuizen van de nier, waardoor nierinsufficiëntie kan ontstaan. Daarnaast komt een grote hoeveelheid fosfaat vrij uit de afbraak van trifosfaten. Bij een ernstige verhoging van het product van calcium en fosfaat (totaal calcium x fosfaat > 6 mmol/L) slaat calciumfosfaat neer in de nier, hetgeen een verhoging van het kaliumgehalte tot gevolg heeft.

Klinische symptomen van TLS en/of complicaties:

- verminderde diurese, oedemen, toename gewicht.
- convulsies, spierkrampen, tintelingen, tetanie t.g.v. hypocalciëmie.
- hypo-/hypertensie.
- ritmestoornissen en verbreding van het QRS-complex en de T-top op het ECG t.g.v. hyperkaliëmie.

De laboratoriumbevindingen bij een TLS zijn:

- nierfalen met een verhoging van ureum en kreatinine.
- hyperuricemie, hyperfosfatemie, hyperkaliëmie, hypocalciëmie.

Ter voorkoming van een tumor lysis syndroom en de verdere complicaties, dient bij alle patiënten het volgende beleid gevoerd worden:

1. *Centrale lijn*

Zo snel mogelijk, maar in ieder geval voor het starten van de behandeling, moet een centraal veneuze lijn geplaatst worden. De lijn dient als continue toegang voor vochttoediening, medicijnen en transfusies en moet, afhankelijk van de situatie, ook geschikt zijn voor hemodialyse.

2. *Hyperhydratie:*

3000 ml/m²/dag bij voorkeur ½ glucose 5% / ½ NaCl 0.9% (voor kinderen < 1 jaar: 5/6 glucose 5% / 1/6 NaCl 0.9%); Starten direct na presentatie. Kalium wordt alleen gegeven wanneer de kalium concentratie in het bloed lager wordt dan 3.5 mmol/L en een voldoende urine uitscheiding wordt verkregen. Let op de vochtbalans (à 6 uur).

3. *Uricozyme:*

Recombinant Uricozyme (Fasturtec/rasburicase): 0.2 mg/kg i.v. 1 dd.

Bij zeer hoog risico op TLS of bij nierinsufficiëntie kan uricozyme 2 dd gegeven worden.

Uricozyme zet urinezuur snel om tot het onschadelijke allantoin. De toediening van uricozyme kan gestopt worden wanneer de tumormassa aanzienlijk kleiner is geworden of WBC < 100 x 10⁹/L. In verband met een mogelijke anaphylactische reactie moet de eerste infusie in 30 min. in 25-50 ml 0.9% zoutoplossing gegeven worden. De volgende infusies kunnen als een bolus gegeven worden.

N.B. Bij Uricozyme moet geen natriumbicarbonaat infuus (alkanlinisatie) gegeven worden.

4. *Vermijden Ca++-suppletie;* I.v. Ca alleen op dringende klinische indicatie (tetanie).

5. *Fosfaat-arm (= eiwit beperkt) dieet, orale fosfaatbinders* (bv. Antagel); starten voorafgaande aan chemotherapie:

<20 kg: 6 dd 5 ml

20-40 kg: 6 dd 10 ml

> 40 kg: 6 dd 20 ml

6. *Intensieve controles:*

Vochtbalans (à 6 uur) en gewicht 1 dd bepalen.

Bloeddruk, pols en ademhaling 4 dd bepalen.

Urinezuur, Na, K, calcium, fosfaat, bicarbonaat, kreatinine en ureum minimaal 1 dd bepalen.

Indien nodig wordt de diurese (> 2 ml/kg/uur) in stand gehouden met furosemide (Lasix)

0.5 - 1.0 mg/kg 4-8 uur. Bij dreigende overvulling of forse gewichtstoename ook Lasix overwegen.

Het is belangrijk dat het kind niet overvuld raakt. Maak afspraken over maximale overvulling (in de regel < 5% van het lichaamsgewicht / 6 uur) en minimale diurese (> 2ml/kg/uur).

7. *Start chemotherapie:*

Voor de start van de chemotherapie moet de vocht- en electrolytenbalans gecorrigeerd zijn en moet er voldoende diurese zijn.

Bij kinderen in groep B en C wordt aangeraden te starten met prednisolon monotherapie met 20% van de normale dosis en dit in enkele dagen tot de normale dosis op te hogen. Bij ernstige metabole problemen kan de Vincristine en Cyclofosfamide ook apart, achter elkaar, gegeven worden met èèn of meerdere dagen interval.

8. *Preventie en behandeling van (dreigende) complicaties:*

Hyperkaliëmie:

Hyperkaliëmie ontstaat meestal binnen 6-8 uur na start van chemotherapie en blijft 48-72 uur bestaan.

Voorkomen van hyperkaliëmie: Natriumpolystyreensulfonaat (Resonium) 0.5-1 g/dag rectaal of per os. Bij stijging van het serum kalium gehalte > 6 mmol/L met ECG-veranderingen dient bij nierinsufficiëntie dialyse gestart te worden. Als voorbehandeling kan gegeven worden: Glucose infuus met insuline: 0.5 g glucose/kg/uur met daaraan toegevoegd 0.3 E insuline/g glucose.

Hyperfosfatemie:

Hyperfosfatemie ontstaat meestal 24-72 uur na start van chemotherapie. Met calcium ontstaan calciumfosfaat kristallen in weefsels bij een product van totaal calcium x fosfaat > 6 mmol/L. Het grootste gevaar is echter hypocalciëmie. De intake van oraal fosfaat kan verminderd worden met aluminiumhydroxide (Aluminox).

Dosering aluminiumhydroxide: 50 - 150 mg/kg/dag bij maaltijden.

Dialyse dient overwogen te worden bij serum fosfaat > 3.5 mmol/L.

Hypocalciëmie:

Hypocalciëmie is meestal secundair aan de ontwikkeling van hyperfosfatemie. Alleen bij tetanie calcium gluconaat (0.5-1.0 ml/kg calcium gluconaat 10% i.v.) toedienen, anders proberen om fosfaat te laten dalen.

IX. (SERIOUS) ADVERSE EVENTS

Binnen het B-NHL/B-ALL 2008 protocol worden alle patiënten gevolgd op toxische reacties tijdens de behandeling. Alle reacties/bijwerkingen (adverse & serious adverse events) dienen te worden vermeld op het Toxicity CRF.

Dit wordt gedaan per therapieblok, vlak voor het begin van de volgende kuur.

Voor het Toxiciteits CRF wordt een gradering gebruikt gebaseerd op de "NCI common Toxicity Criteria".

X. CHIRURGISCHE RICHTLIJNEN

Chirurgische resectie of reductie van de tumormassa in B-NHL is niet zinvol en kan leiden tot onnodige vertraging van de behandeling. Voor de diagnostiek is een biopsie (al dan niet chirurgisch uitgevoerd) van de tumormassa echter vaak noodzakelijk.

Een primaire chirurgische interventie is alleen geïndiceerd bij presentatie met invaginatie/ileus beeld (meestal ileocecaal) van een abdominaal lymfoom. In dit geval moet een chirurgische exploratie plaatsvinden gevolgd door resectie van de aangedane delen van dunne darm/cecum met meenemen van het primaire lymfoom(pakket). Indien regionaal andere verdachte klierpakketten worden aangetroffen dienen deze (indien mogelijk) ook verwijderd en histologisch onderzocht te worden. Als resectie onmogelijk is moeten er meerdere biopsies van de verdachte lymfeklieren genomen worden.

Tijdens narcose tevens beiderzijds BM-aspiraats nemen en evt. botboring verrichten, evenals lumbaalpunctie.

Indien er bij het vaststellen van de 1^e CR met beeldvormende technieken een verdenking op een vitale dan wel avitale tumorrest bestaat, kan een operatie noodzakelijk zijn om een CR d.m.v. histologisch onderzoek vast te stellen. Dit is vrijwel altijd het geval bij botlokalisaties.

XI. ONDERZOEK TIJDENS DE BEHANDELING

Het onderzoek tijdens en na de behandeling is gericht op:

- Periodieke evaluatie van de tumorstatus (behandelingsresultaat).
- Periodieke algehele evaluatie van de patiënt.

Periodieke algehele evaluatie van de patiënt

Dit onderzoek omvat voor alle patiënten bij start en einde van iedere cytostatica kuur:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, differentiatie, trombocyten.
- Ureum, kreatinine, SGOT, SGPT, LDH, albumine, Na, K, fosfaat.
 - Bij tekenen van ernstige of blijvende toxiciteit moet aanpassing van de behandeling overwogen worden.

Respons evaluatie voor elke kuur

Dit onderzoek moet voor het starten van iedere cytostatica kuur verricht worden om tussentijdse progressie uit te sluiten:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, -differentiatie, trombocyten.
- Het minst belastende, maar adequate beeldvormende onderzoek om tumorrespons te kunnen beoordelen.
 - Bij progressie wordt geadviseerd te overleggen met de protocolcommissie over mogelijke aanvullende of alternatieve behandelingen (fase II / recidief studie).

Onderzoek ter vaststelling van complete remissie

Na CYM 1 kuur in groep B en CYVE(-IT) 2 in groep C

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, -differentiatie, trombocyten.
- Bij patiënten met initiële BM- en/of CZS uitbreiding: beenmerg- en liquoronderzoek.
- Onderzoek met beeldvormende technieken.: afhankelijk van primaire tumorlokalisatie.
- Bij patiënten met initiële botafwijkingen: röntgenonderzoek en botsintigrafie, bij twijfel biopt.
 - Bij geen CR → volg de instructies van het protocol.

Evaluatie tumorstatus aan het einde van de behandeling

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, -differentiatie, trombocyten.
- Het minst belastende, maar adequate (beeldvormende) onderzoek om eventuele tumorprogressie te kunnen beoordelen.
 - Bij progressie wordt geadviseerd te overleggen met de protocolcommissie over mogelijke aanvullende of alternatieve behandelingen (fase II / recidief studie).

XII. BIJWERKINGEN VAN DE BEHANDELING EN RICHTLIJNEN VOOR ONDERSTEUNENDE BEHANDELING

De behandeling van maligniteiten vergt een aantal maatregelen in de ondersteunende behandeling. Deze worden ingegeven door de betreffende medicatie, de toedieningsweg, toedieningsperiode en de dosering. Bij radiotherapeutische behandeling zijn het bestralingveld, volume, de dosis en de fractionering bepalend voor de noodzakelijke ondersteunende therapie. De basale preventieve ondersteunende maatregelen treft u navolgend aan.

Een deel van de maatregelen is niet gerelateerd aan een specifiek onderdeel van de behandeling maar geldt als ondersteunend in algemene zin. Deze zijn het laatste onderdeel van deze paragraaf.

Uiteraard bestaat een breed spectrum aan bijwerkingen en complicaties van elk betreffend medicament. Deze zijn onder andere terug te vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en kinderoncologische handboeken. Overigens wordt verwezen naar het werkboek “Ondersteunende behandeling in de kinderoncologie”, onder redactie van W.A. Kamps, M.C. Naafs-Wilstra, A.Y.N. Schouten-van Meeteren en W.J.E. Tissing, eindredactie C.M.F. Kneepkens.

Cytostaticum

Potentiële bijwerking Symptomen / Therapie

Anthracyclines: Adriamycine (Doxorubicine)

Cardiotoxiciteit	echografie hartcontractiliteit voor aanvang anthracyclines echocardiografie volgens schema: Max. totaal cumulatieve dosis 450 mg/m ² Echocardiografie boven 240 mg/m ² Shortening fraction < 28% of > 10% reductie overweeg aanpassing / staken van anthracycline toediening
Emesis	anti-emeticum 5HT ₃ -antagonist
Extravasatie	In verband met ernstige lokale necrose bij extravasatie wordt een centraal veneuze catheter aanbevolen. Koeling met ijskompresen, lokale applicatie van 99% DMSO, raadpleeg (plastisch) chirurg

Cyclofosfamide

Emesis	anti-emeticum 5HT ₃ -antagonist
Nefrotoxiciteit	maatregelen vanaf 500 mg/m ² /kuur 1 - hyperhydratie 3 l / m ² vanaf 3 uur voor start 2 - evt geforceerde diurese mbv furosemide bij mictie < 3 ml/kg/u
Blaasmucosaschade	mesna 33% dosis vooraf; wederom 33% dosis na 4 en 8 uur vanaf cyclophosphamide OF nadien onderhoudsinfuus 100% dosis tot 24 uur na laatste cyclofosfamide evt oraal mesna
Extravasatie	koeling met ijskompresen

Cytosine arabinoside *lage dosis < 1000 mg / m² / kuur*
geen aanvullende maatregelen

<i>Cytosine arabinoside</i>	<i>hoge dosis > 1000 mg / m² / kuur</i> Hydratie 2,5 l/m ² /dag
Emesis	anti-emeticum 5HT ₃ -antagonist
Keratitis/conjunctivitis	oogdruppels corticosteroïden 4 dd tijdens kuur
Infectie streptococ vir	profylaxe pheneticilline 50 mg / kg in 3 dd tot na herstel uit neutropenie Igv peni-resistente streptococ in keelkweek claritromycine overwegen

CZS & mucosa	i.t.t. voorgaande protocollen wordt geen pyridoxine meer geadviseerd aangezien er geen evidence is dat dit profylactisch tegen convulsies werkt
Extravasatie	geen maatregelen nodig

Etoposide

Matig oplosbaar	maximaal 0,4 mg/ml concentratie
Allergeen	controle pols, bloeddruk voor en tijdens infusie cave hypotensie of allergische reactie igv allergische reactie → onderbreek infusie → hervat bij herstel op lagere snelheid → evt vooraf antihistaminicum, hydrocortison
Extravasatie	geen specifieke maatregelen nodig

Intrathecale medicatie

Pijn / belasting	adequate sedatie en analgesie
Emesis	anti-emeticum 5HT ₃ -antagonist
Liquorverdeling voor	verspreiding cytostaticum in liquor 4 uur platliggen na toediening
Risico toediening	gebruik 3-weg kranenblok-toedieningssysteem
foutieve medicatie	geen andere medicatie in de behandelruimte voor de lumbaal punctie
onjuiste medicatie	

Methotrexaat (hoge dosis)

Nefrotoxiciteit	1 - hyperhydratie 3 l / m ² vanaf 12 uur voor start 2 - evt geforceerde diurese mbv furosemide bij mictie < 3 ml/kg/u 3 - alkalinisatie urine pH > 7.0
Toxiciteit huid/ mucosa	werking MTX couperen op basis van spiegelcontrole (T = 48) dosis en frequentie citrovorumfactor bepalen ogv nomogram toediening kan intraveneus en oraal in gelijke doses
Interventie	cotrimoxazol onderbreken vanaf dag voor MTX tot 48 uur na stop
Extravasatie	geen maatregelen nodig

Prednison

Acute reactie	bij toediening als intraveneuze pulsetherapie regelmatig controle van cardiovasculaire parameters in verband met het risico op ritmestoornissen en circulatoire collaps, trage toediening kan dit risico verminderen
Gedragsveranderingen	informatieve uitleg aan ouders en evt kind, overweeg ondersteuning door kinderpsycholoog, overweeg lorazepam dan wel largactil
Metabolisme	ongeremde eetlust waarvoor caloriebeperkende voedingsadviezen specifieke vetverdeling anamnestic aandacht voor glucosurie, hyperglycemie cave diabetes mellitus
Hypertensie	bloeddrukcontrole, zo nodig antihypertensiva
Gastritis	mn in geval combinatie met NSAID's antacida profylaxe overwegen igv klachten: behandelindicatie omeprazol
Hypocortisolisme	cave hydrocortison substitutie igv koorts of andere vormen van stress

Vincristine

Obstipatie	defaecatie anamnese, profylactisch laxeren, tijd nemen voor stoelgang tijdige oraal laxeren bij moeizame defaecatie
Neuralgische (bot)pijn	(soms kort na start forse pijn in de kaken) 1 - paracetamol 2 - toevoegen tegretol of amitriptylline 3 - neurontin of gabapentine
Perifere neuropathie	ptosis, verminderde voetheffers functie - expectatief beleid evt fysiotherapie

SIADH	mn bij frequent vincristine cave SIADH, controle natrium en vochtbalans
Contra-indicatie	Charcot Marie Tooth syndroom
Interactie medicamenten	het metabolisme van vincristine kan worden verstoord door diverse onder ander -azolen, barbituraten
Extravasatie	infuusnaaldje < 24 uur oud ivm lokaal toxisch effect op het bloedvat injecteer gebied met hyaluronidase (1 ml = 150 IE), warme kompressen op extravasatieplaats, raadpleeg (plastisch) chirurg

Algemene maatregelen

Emesis	indien 5 HT ₃ antagonist ontoereikend is, overweeg dexamethason 10 mg/m ² in 3 dd en toevoeging van lorazepam
Pneumocystis infectie	Cotrimoxazol profylaxe 3 dagen/week, 3/15 mg/kg 1dd gift op 3 aaneengesloten dagen voor patiënten in groep B en C
Transfusies	Bestraalde bloedtransfusieproducten bij lymfopenie < 500.10 ⁶ /l
Teratogeniciteit	De meeste chemotherapeutica zijn (potentieel) teratogeen. Bij oudere kinderen is het daarom soms zinvol hiervoor te waarschuwen en anticonceptive maatregelen te nemen
Neutropenie en koorts	Start breed spectrum antibiotica indien de temperatuur een aantal uur achtereen > 38,5 °C is. Overweeg een hydrocortison stress schema indien de patiënt veel steroïden heeft gehad in het recente verleden.
Infectie profylaxe	Overweeg SDD en schimmel / gist profylaxe gezien de zeer langdurige neutropenie voor de patiënten behandeld volgens groep B en C
G(M)-CSF:	Hematologische groeifactoren worden niet routinematig gebruikt in dit protocol. Bij vertraagde hematologisch hertstel kan de lokale behandelend arts echter besluiten tot het gebruik van G(M)-CSF. De groeifactor moet minimaal 48 uur voor het starten van de volgende kuur gestopt worden.

Potentiële problemen tijdens de inductie therapie:

Tumor lysis syndroom

Ter voorkoming dient voor start van de cytostatische therapie gestart te worden met hyperhydratie en goede controle van de diurese. Ter voorkoming van uraat nefropathie wordt gestart met allopurinol (200-500 mg/m²/dag 2 dd oraal) in combinatie met Natriumbicarbonaat (streef urine pH 6.5 – 7) of met Rasburicase bij een leucocyten aantal > 100 x 10⁹/l (of een urinezuur > 0.45 mmol/l).

Naast bovengenoemde moet men beducht zijn op het ontstaan van een hyperkaliaemie, hypocalciaemie of een hyperfosfataemie. In die gevallen dienen specifieke maatregelen genomen te worden.

Vena Cava Superior

In geval van een groot mediastinaal proces kan er een Vena Cava Syndroom Superior of een luchtweg obstructie optreden. Men dient vooral bij het geven van syndroom (VCS) narcose bedacht te zijn op compressie van de luchtwegen. Het VCS syndroom openbaart zich door oedeem van de hals en het hoofd of een paars/rode verkleuring van het gelaat. Over het algemeen is het snel starten van de chemotherapie voldoende, waarbij men extra bedacht moet zijn op het optreden van het tumor lysis syndroom.

Mucositis Therapie: ondersteunend, adequate pijnstilling

XIII. REGISTRATIE/DATAVERZAMELING

Aanmelding bij SKION

Bij verdenking op B-cel NHL/B-ALL meldt de behandelend kinderarts de patiënt aan bij het laboratorium van de SKION en stuurt patiëntenmateriaal (bloed, beenmerg, liquor etc.) naar het laboratorium van de SKION.

SKION registratie

Voorts zullen de patiënten geïnccludeerd worden op dit behandelprotocol. Indien een getekend toestemmingsformulier beschikbaar is zullen patiënt- en behandelgegevens worden vastgelegd op de daartoe ontwikkelde CRFs. Deze CRFs zijn opvraagbaar bij het Trialbureau van de SKION.

Bij het Trialbureau van de SKION worden de gegevens gevalideerd en opgeslagen in een database.

Analyse

Het SKION Trialbureau maakt jaarlijks een rapportage van de verzamelde gegevens. Het rapport wordt besproken in de protocolcommissie. Na beëindiging van het protocol wordt een eindrapportage gemaakt.

XIV. CENTRALE DIAGNOSTIEK

XIV.1. Diagnostiek SKION-Laboratorium

1) Cytologische diagnostiek (uitstrijkpreparaten)

Benodigd materiaal

Dit betreft uitstrijkpreparaten van bloed en beenmerg. In voorkomende gevallen kan ascites- en/of pleuravocht worden ingestuurd in de (heparine-)buizen van het SKION-hemoblok. Voorafgaande aan de behandeling worden 6 ongekleurde beenmerguitstrijkjes en 3 ongekleurde bloeditstrijkjes zo snel mogelijk naar het laboratorium van de SKION gestuurd. De uitstrijkjes moeten zijn afgenomen vóór eventuele transfusie van bloed of bloedproducten

Werkwijze/Richtlijnen voor het vervaardigen van bloed- en beenmerguitstrijkjes

Ter realisatie van de gewenste uniformiteit van bloed- en beenmergpreparaten gaarne aandacht voor de volgende richtlijnen voor bloed- en beenmerguitstrijkjes:

- Het opbrengen van slechts een kleine druppel op het objectglas.
- Het uitstrijken met een glaasje dat smaller is dan het objectglas onder een hoek van 45°. Langzaam uitstrijken van de preparaten.
- Zodanig uitstrijken dat het einde van de film ongeveer halverwege het objectglas komt te liggen.

Pathologische cellen zijn vaak erg kwetsbaar en vallen spoedig uiteen bij snelle verplaatsing. De hoeveelheid plasma dient gering te zijn. Indien het plasma meer dan enkele seconden nodig heeft om op te drogen, gaan de cellen door osmotische invloed schrompelen.

Doel

Op de uitstrijkpreparaten wordt standaard een May-Grünwald-Giemsa kleuring gedaan voor het tellen van het percentage blasten. Voor het classificeren van de eventueel pathologische cellen worden tevens een Sudan-Black B en een Peroxidase kleuring gedaan. Beoordeling en typering geschiedt volgens de WHO-classificatie (WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Edited by ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman. IARC press, Lyon 2001).

2) Immunologisch onderzoek ("Haemoblok")

Benodigd materiaal

Voor immunologisch onderzoek, op cellen in suspensie, dient te worden afgenomen:

Heparine beenmerg: 2 ml-5 ml

heparine bloed: 20 ml

Eventueel ascites- en/of pleuravocht

Werkwijze

Hiervoor zijn in het zgn. **haemoblok** heparinebuizen aanwezig; na afname goed mengen om stolling te voorkomen. Deze heparinebuizen kunnen ook worden gebruikt voor verzending van pleura- en/of ascitesvocht. Wordt er voor meer doeleinden beenmerg afgenomen, dan zonodig een tweede beenmergpunctie op een andere plaats uitvoeren, om teveel bloedbijmenging te voorkomen. Bewaren en transporteren kan bij kamertemperatuur.

Doel

Immunofenotypering in suspensie, (bloed, beenmerg, ascites- en/of pleuravocht) geschiedt op het laboratorium van de SKION in meervoudige labeling en volgens de richtlijnen van de SKML (www.cytometrie.nl) in een gefaseerde aanpak. De volgende markers worden in elk geval gebruikt:

- | | |
|------------------------------|--|
| - Niet specifiek | CD45, CD34, CD38, CD117 en HLA-DR |
| - B-cel markers | zwarte en lichte ketens |
| | CD10, CD19, CD20 en CD22 |
| - T-cel markers | CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD16 en CD56 |
| - myelo-monocyttaire markers | CD13.33, CD14 en CD36 |

3) Liquordiagnostiek

Benodigd materiaal

- Bij diagnose 2,5 ml liquor.
- Indien tijdens de behandeling blasten in de liquor gevonden worden, dient eveneens liquor naar het laboratorium van de SKION te worden gezonden.

Werkwijze

Bij de lumbaalpunctie wordt als 2^{de} of 3^{de} afnamemateriaal, het buisje uit het "**liquorblok**" van de SKION gevuld. Dit wordt aangevuld tot aan de aangegeven streep met liquor. Eventueel is het mogelijk ongekleurde cytospinpreparaten naar het laboratorium te sturen, mits deze van goede kwaliteit zijn.

Doel

Bepaald worden het aantal cellen in de liquor en de cytomorfologie (cytospinpreparaten MGG gekleurd). Macroscopisch zichtbare bloedbijmenging maakt het stellen van de diagnose CZS uitbreiding/leukemie onmogelijk. Erythrocyten (> 30/3) in de cytospinpreparaten (microscopische bloedbijmenging), maken het resultaat onbetrouwbaar. In geval van dubieuze bevindingen bij het liquoronderzoek of bloedbijmenging wordt na 1 of enkele dagen opnieuw een liquormonster afgenomen en opgestuurd naar het laboratorium van de SKION.

UITSLAGEN

De uitslagen worden bij diagnose telefonisch en schriftelijk aan de behandelend kinderarts doorgegeven. Voor follow-up samples worden uitslagen per fax en schriftelijk doorgegeven.

4) Cytogenetisch onderzoek.

Het cytogenetisch- en chromosomenonderzoek geschiedt bij voorkeur op tumorweefsel; indien dit niet mogelijk is, kan het onderzoek worden verricht op beenmerg, bloed, liquor, pleura- of ascitesvocht, mits dit tumorcellen bevat. Het chromosomenonderzoek geschiedt in 9 cytogenetische laboratoria in Nederland. Deze zijn hiervoor een gezamenlijk te volgen procedure overeengekomen voor het verkrijgen van materiaal. Voor het doen verrichten van cytogenetisch onderzoek neemt men telefonisch contact op met één van de betrokken personen en instituten.

De uitslagen worden rechtstreeks aan de behandelend kinderarts toegestuurd. De SKION ontvangt eveneens de uitslag van het desbetreffende cytogenetisch laboratorium.

CHECKLIST VOOR INSTUREN MATERIAAL

- **Patiënt telefonisch aanmelden bij het laboratorium van de SKION.**
Hierbij worden naam, geslacht, geboortedatum en (voorlopige) diagnose gemeld, alsmede gegevens over het afgenomen materiaal.
- **Verzending hemo-, liquorblokken en diagnosepreparaten via koerier. Aanmelding voor vervoer dient te geschieden per fax of per email.**
=> zie instructies voor verzenden materiaal SKIONwebsite:
[www.skion.nl/praktische informatie](http://www.skion.nl/praktische_informatie)

BIJ DIAGNOSE:

- **hemoblok** met 5 ml beenmerg en 10-20 ml bloed t.b.v. immunofenotypering.
- **Liquorblok** met 2 ml liquor (tot de streep op de buis).
- **Preparaten**, ongekleurd 6 beenmerg en 3 bloedpreparaten.
- **Evt ascites/pleuravocht**
- **Bloed** en beenmerg naar het **cytogenetische laboratorium**, na telefonisch overleg.

TIJDENS BEHANDELING:

- **Bloed en beenmerg preparaten** (minimaal 3 beenmerg- en 3 bloedpreparaten).
- **Hemoblok** met 2 ml beenmerg en 10 ml bloed.
- **Indien van toepassing: Liquorblok** met 2 ml liquor.

AFNAME TIJDSTIPPEN	MATERIAAL	TOEPASSING
Diagnose	Beenmerg/bloed/liquor	Cytologie en immunologie
Vóór elke kuur (indien sprake van BM uitbreiding initieel en tot BM negatief)	Beenmerg/bloed	Cytologie Bij twijfel: immunologie

XIV. 2. Centrale pathologische review

In dit protocol wordt een centrale pathologische review uitgevoerd door het review panel van de SKION. De coördinerend review patholoog voor Lymfomen is Drs. M. A. Vermeulen (UMCU).

Benodigd materiaal en informatie:

- Alle originele coupes (HE en immuunhistochemie).
- Pathologieverslag en evt. andere relevante bevindingen.

Logistiek:

Het opsturen van het materiaal en documenten wordt geïnitieerd in de kliniek:

- de behandelend arts verzoekt de lokale patholoog om coupes,
- de lokale patholoog maakt de coupes in orde,
- de lokale datamanager verzamelt materiaal en documenten zo spoedig mogelijk na diagnose.

Het materiaal hoeft niet apart gelabeld te worden, het PALGA verslag met patiëntgegevens moet worden toegevoegd.

De coupes en het pathologieverslag worden samen met het ingevulde ‘Specimen Transmittal Form’ goed verpakt verzonden naar onderstaand adres:

UMC Utrecht Afdeling Pathologie (Huispostnummer H04.312) T.a.v. Drs. M.A. Vermeulen (t.b.v. SKION review) Heidelberglaan 100 3584 CX Utrecht
--

Een kopie van het ‘Specimen Transmittal Form’ mailen naar het SKION Trialbureau t.n.v. Jacqueline Vreijling (jvreijling@skion.nl).

Na de centrale review zal de uitslag gestuurd worden aan de lokale patholoog en behandelend arts in het ziekenhuis van diagnose en aan de SKION. Ook wordt deze zichtbaar in PALGA.

Drs. M.A. Vermeulen is verantwoordelijk voor verslaggeving, opslag van materiaal en aanbidding van weefsel aan de (virtuele) weefselbank, die door de SKION zal worden beheerd en zij verzorgt de tijdige retournering van het materiaal naar de lokale patholoog.

Patiënteninformatiebrief SKION B-NHL/B-ALL 2008

LANDELIJK PROTOCOL VOOR DE BEHANDELING VAN KINDEREN EN ADOLESCENTEN
MET EEN B-CEL NON-HODGKIN LYMFROOM of B-ALL
(SKION B-NHL/B-ALL 2008)

Informatie voor ouders/verzorgers

Geachte mevrouw, heer,

Inleiding

Bij uw kind is een B-cel Non-Hodgkin Lymfoom vastgesteld.

U heeft samen met uw kind een gesprek met de behandelend arts gehad over de ziekte en de mogelijkheden voor behandeling van uw kind. In deze brief kunt u de informatie over de behandeling nog eens rustig nalezen, zodat u een weloverwogen beslissing kunt nemen.

Waarom deze behandeling?

Kinderen met B-cel Non-Hodgkin Lymfoom worden behandeld volgens het SKION protocol B-NHL/B-ALL 2008.

De SKION (Stichting KinderOncologie Nederland) is een landelijk samenwerkingsverband van alle Nederlandse kinderartsen en andere hulpverleners, die gespecialiseerd zijn in onderzoek en behandeling van kinderen met kanker of aandoeningen die kunnen leiden tot een vorm van kanker. De activiteiten van de SKION betreffen kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar. De SKION is een door de zorgverzekeraars erkend instituut in de gezondheidszorg en stelt zich ten doel:

- Optimale diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten met kanker en voorstadia daarvan
- Bevordering van het wetenschappelijk onderzoek naar kanker op de kinder- en adolescenten leeftijd

De SKION heeft een centraal bureau waar gegevens over de ziekte en behandeling van deze groep kinderen en adolescenten worden geregistreerd om zo de kwaliteit van de behandeling te kunnen controleren. Daarnaast verzamelt de SKION gegevens ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.

Dit protocol is een handboek voor de behandelend arts met richtlijnen voor behandeling.

Wat houdt deze behandeling in?

De behandeling van B-cel Non-Hodgkin lymfoom bestaat uitsluitend uit chemotherapie (toediening van medicijnen). De medicijnen worden via infuus en injecties gegeven volgens een kuurschema dat in het protocol beschreven is. Op basis van de uitgebreidheid van het lymfoom zijn er drie behandelingschema's: A, B en C, waarbij C de meest intensieve behandeling is. U hoort van uw dokter met welk schema uw kind behandeld moet worden en wat dat precies inhoudt.

Na het stellen van de diagnose zal de chemotherapie zo snel mogelijk gestart worden om verdere tumorgroei tegen te gaan. Na iedere kuur zal bekeken worden of de behandeling voldoende aanslaat. Dat gebeurt doorgaans met lichamelijk en beeldvormend onderzoek. Soms zijn daar specifieke onderzoeken voor nodig zoals een beenmergpunctie en/of een lumbaal punctie (ruggenprik).

De chemotherapieschema's B en C zijn zeer intensief en brengen risico's van (ernstige) bijwerkingen met zich mee. De kans is dan ook groot dat uw kind langere tijd (enkele weken) in het ziekenhuis moet blijven. Gedurende de gehele behandeling moet u zich bewust zijn van een verhoogd risico op infecties en andere mogelijke bijwerkingen. Uw arts zal de mogelijke risico's met u bespreken. Sommige bijwerkingen kunnen bestreden worden door het geven van andere medicijnen. Uw kind wordt nauwlettend gevolgd en gecontroleerd op bijwerkingen en daar waar nodig zal de behandeling aangepast worden.

Enkele algemene bijwerkingen van de chemotherapie zijn:

- Misselijkheid en braken: dit is meestal goed onder controle te houden met medicijnen.
- Verminderde aanmaak van beenmerg/bloedcellen. Dit kan leiden tot bloedarmoede, infecties en bloedingen. Uw kind moet mogelijk een bloed(plaatjes)-transfusie en/of antibiotica krijgen.
- Verlies van eetlust en een pijnlijke mond, waardoor ondersteuning van voeding noodzakelijk kan zijn.
- Haarverlies

De overige en meer specifieke bijwerkingen, indien van toepassing op uw kind, hoort u van de behandelende dokter van uw kind.

Restmateriaal

Overgebleven lichaamsmaterialen die tijdens de behandeling worden verzameld, worden gecodeerd opgeslagen. Het opgeslagen lichaamsmateriaal kan dan eventueel in een later stadium worden gebruikt voor onderzoek met als doelstelling de toekomstige behandeling van kinderen met B-cel Non-Hodgkin Lymfoom verder te verbeteren.

Toestemming

Voordat we met de behandeling beginnen vragen wij uw toestemming om de gegevens over het verloop van de behandeling en het opgeslagen restmateriaal te mogen gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek.

Het behandelteam van de afdeling kinderoncologie begeleidt u en uw kind gedurende de behandeling zo goed mogelijk. Dit team is multidisciplinair samengesteld en bestaat onder meer uit gespecialiseerde artsen, verpleegkundigen en een psycholoog. Het behandelteam ziet nauwlettend toe op de belasting die de behandeling voor kinderen en ouders met zich meebrengt.

Als u besluit niet aan de gegevensverzameling en het bewaren van restmateriaal mee te doen, dan is dat niet van invloed op de behandeling die uw kind krijgt. De behandeling gaat dan op dezelfde manier door, want dit is de standaard behandeling van dit moment voor kinderen met B-cel Non-Hodgkin Lymfoom. U krijgt voldoende tijd om hierover na te denken en u kunt te allen tijde om extra informatie vragen of op eenmaal genomen beslissingen terugkomen.

Verantwoording en vertrouwelijkheid

In het kader van dit behandelprotocol verzamelen wij algemene patiënt- en behandelgegevens. Alle gegevens van uw kind zullen zorgvuldig en vertrouwelijk worden behandeld.

Inzage in de oorspronkelijke medische dossiers is slechts voorbehouden aan daartoe geautoriseerde en gekwalificeerde medewerkers van het trialbureau van SKION.

Ook is het mogelijk dat medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of bevoegde inspecteurs van een buitenlandse overheid en leden van de Medisch Ethische Toetsings Commissie inzage krijgen. Dit kan nodig zijn om de betrouwbaarheid en kwaliteit van het onderzoek na te gaan.

Soms is het voor onderzoek gewenst om de gegevens van SKION te combineren met andere gegevens, zoals van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).

Onderzoeksgegevens zullen worden gehanteerd met inachtneming van de Wet Bescherming

Persoonsgegevens en het privacyreglement van SKION. Alle medische gegevens en lichaamsmaterialen die worden verzameld zullen van een codenummer worden voorzien. Persoonsgegevens (zoals naam en adres) worden niet gebruikt in documentatie, rapporten of publicaties over het onderzoek. De uiteindelijke resultaten van onderzoek worden gerapporteerd in medisch-wetenschappelijke literatuur en/of op medische congressen.

Ook zal uw huisarts van de behandeling op de hoogte worden gebracht. Wanneer dat voor u een probleem is kunt u dat ter sprake brengen met uw behandelend kinderarts-oncoloog/hematoloog.

Overige rechten

U hebt voorafgaand aan en tijdens de behandeling recht op tijdige en volledige informatie zodat u goed kunt beslissen of uw kind aan het behandelprotocol deelneemt (of blijft deelnemen). U beslist zelf over deelname van uw kind aan het behandelprotocol.

Vragen, klachten

Als u vragen of opmerkingen heeft kunt u contact opnemen met uw behandelend arts. Mocht u klachten hebben over de gang van zaken, maak deze dan ook kenbaar aan uw arts. U kunt deze ook melden bij de onafhankelijke klachtencommissie van het ziekenhuis.

Na ondertekening zal u een kopie van het ondertekende Toestemmingsformulier worden meegegeven.



SKION B-NHL/B-ALL 2008, Landelijk protocol voor de behandeling van kinderen en adolescenten met een B-cel non-hodgkin lymfoom of B-ALL

Toestemmingsformulier ouders/verzorgers

Door dit toestemmingsformulier te tekenen verklaar ik het volgende:

- Ik ben goed geïnformeerd, zowel mondeling als schriftelijk. Ik heb de gelegenheid gehad vragen te stellen en heb de informatie goed begrepen.
- Ik heb begrepen dat ik door de behandelend arts op tijd op de hoogte wordt gesteld als er nieuwe informatie beschikbaar komt die van belang is.
- Ik heb begrepen dat deelname aan de gegevensverzameling geheel vrijwillig is en dat ik te allen tijde verdere deelname kan weigeren, zonder dat dit gevolgen heeft voor de verdere behandeling van mijn kind of de relatie met de behandelend arts.
- Ik begrijp dat bevoegde personen, tijdens of na de behandeling inzage kunnen hebben in het medisch dossier van mijn kind.
- Ik ben ervan op de hoogte dat mijn huisarts wordt geïnformeerd over de behandeling.

Ik geef **wel** / **geen** * toestemming dat gegevens van mijn kind worden opgeslagen en verwerkt ten behoeve van controle op de kwaliteit van behandeling en wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef **wel** / **geen** * toestemming dat overgebleven lichaamsmateriaal van mijn kind wordt opgeslagen en verwerkt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef **wel** / **geen** * toestemming om ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek de databestanden van SKION te combineren met gegevens die elders bekend zijn, bijvoorbeeld bij het Centraal Bureau voor de Statistiek, onder de voorwaarden zoals beschreven in de patiënteninformatiebrief.

Naam patiënt: Geboortedatum: ____ / ____ / ____

Naam ouder/voogd	Handtekening	Datum
.....		____ / ____ / ____

Naam ouder/voogd (indien van toepassing)	Handtekening	Datum
.....		____ / ____ / ____

Als behandelend arts verklaar ik dat ik bovengenoemde deelnemer heb uitgelegd wat het protocol inhoudt en dat ik borg sta voor de vertrouwelijke omgang met zijn / haar gegevens.

Naam arts	Handtekening	Datum
.....		____ / ____ / ____

Na ondertekening zal u een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier worden meegegeven.

* *doorhalen wat niet van toepassing is.*



Patiënteninformatiebrief SKION B-NHL/B-ALL 2008

LANDELIJK PROTOCOL VOOR DE BEHANDELING VAN KINDEREN EN ADOLESCENTEN
MET EEN B-CEL NON-HODGKIN LYMFROOM of B-ALL (SKION B-NHL/B-ALL 2008)

Informatie voor kinderen vanaf 12 jaar

Geachte patiënt(e),

Inleiding

Bij jou is een B-cel Non-Hodgkin Lymfoom vastgesteld. Dit is kanker in je lymfeklieren doordat je witte bloedcellen zich te snel zijn gaan vermenigvuldigen.

Je hebt samen met je ouders een gesprek met de behandelend arts gehad over de ziekte en de mogelijkheden voor behandeling. In deze brief kun je de informatie over de behandeling nog eens rustig nalezen, zodat je een weloverwogen beslissing kunt nemen.

Waarom deze behandeling?

Kinderen met B-cel Non-Hodgkin Lymfoom worden behandeld volgens de SKION protocol B-NHL/B-ALL 2008.

De SKION (Stichting KinderOncologie Nederland) is een landelijk samenwerkingsverband van alle Nederlandse kinderartsen en andere hulpverleners, die gespecialiseerd zijn in onderzoek en behandeling van kinderen met kanker of aandoeningen die kunnen leiden tot een vorm van kanker.

De SKION heeft een centraal bureau waar gegevens over de ziekte en behandeling van deze groep kinderen wordt geregistreerd om zo de kwaliteit van de behandeling te kunnen controleren. Daarnaast verzamelt de SKION gegevens ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.

Dit protocol is een handboek voor de behandelend arts met richtlijnen voor de behandeling.

Wat houdt deze behandeling in?

De behandeling van B-cel Non-Hodgkin lymfoom bestaat uitsluitend uit chemotherapie (toediening van medicijnen). De medicijnen worden via infuus en injecties gegeven volgens een kuurschema dat in het protocol beschreven is. Op basis van de uitgebreidheid van het lymfoom zijn er drie behandelingschema's: A, B en C, waarbij C de meest intensieve behandeling is.

Je dokter zal je vertellen met welk schema je behandeld moet worden en wat dat precies inhoudt.

Na het stellen van de diagnose krijg je zo snel mogelijk chemotherapie om verdere groei van de tumor tegen te gaan. Na iedere kuur wordt bekeken of de behandeling goed werkt.

Dat gebeurt doorgaans met lichamelijk en beeldvormend onderzoek. Soms zijn er specifieke onderzoeken voor nodig zoals een beenmergpunctie en/of een ruggenprik (lumbaal punctie).

De chemotherapieschema's B en C zijn zeer intensief en brengen risico's van (ernstige) bijwerkingen mee. Je moet hiervoor meestal langere tijd (enkele weken) in het ziekenhuis blijven.

Gedurende de hele behandeling heb je een verhoogd risico op infecties en kun je last krijgen van andere mogelijke bijwerkingen. Je arts zal de mogelijke risico's met je bespreken. Sommige bijwerkingen kunnen bestreden worden door het geven van andere medicijnen.

Je arts zal je bijwerkingen goed in de gaten houden en zal daar waar nodig de behandeling aanpassen.



Enkele algemene bijwerkingen van de chemotherapie zijn:

- Misselijkheid en braken: dit is meestal goed onder controle te houden met medicijnen.
- Verminderde aanmaak van beenmerg/bloedcellen. Dit kan leiden tot bloedarmoede, infecties en bloedingen. Hiervoor krijg je mogelijk een bloed(plaatjes)-transfusie en/of antibiotica.
- Verlies van eetlust en een pijnlijke mond, waardoor ondersteuning van voeding noodzakelijk kan zijn.
- Haarverlies

Je dokter zal je meer vertellen over andere en meer specifieke bijwerkingen, als die op jou van toepassing zijn.

Restmateriaal

Overgebleven lichaamsmaterialen die tijdens de behandeling worden verzameld, worden gecodeerd opgeslagen. Het opgeslagen lichaamsmateriaal kan dan eventueel later worden gebruikt voor onderzoek met als doel de toekomstige behandeling van kinderen met B-cel Non-Hodgkin Lymfoom verder te verbeteren.

Toestemming

Voordat we met de behandeling beginnen vragen wij je toestemming om de gegevens over het verloop van de behandeling en het opgeslagen restmateriaal te mogen gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek.

Als je ouder bent dan 12 jaar moeten jij en je ouders/verzorgers samen beslissen of je toestemming geeft. Zowel jij als je ouders - verzorgers moeten een handtekening zetten onder het toestemmingsformulier. Wanneer je niet dezelfde mening hebt als je ouders - verzorgers kun je dit bespreken met je behandelend arts.

Het behandelteam van de afdeling kinderoncologie begeleidt jou en je ouders tijdens de behandeling zo goed mogelijk. In dit team zitten meerdere mensen. Het bestaat onder meer uit gespecialiseerde artsen, verpleegkundigen en een psycholoog. Het behandelteam ziet nauwlettend toe op de belasting die de behandeling voor jou met zich meebrengt.

Als je besluit niet aan de gegevensverzameling en het bewaren van restmateriaal mee te doen, dan is dat niet van invloed op de behandeling die je krijgt. De behandeling gaat dan op dezelfde manier door, want dit is de standaard behandeling van dit moment voor kinderen met B-cel Non-Hodgkin Lymfoom. Je krijgt voldoende tijd om hierover na te denken en je kunt altijd om extra informatie vragen of op je beslissing terugkomen.

Verantwoording en vertrouwelijkheid

In het kader van dit behandelprotocol verzamelen wij algemene patiënt- en behandelgegevens. Al jou gegevens zullen zorgvuldig en vertrouwelijk worden behandeld.

Inzage in jou medische dossiers is slechts voorbehouden aan daartoe geautoriseerde en gekwalificeerde medewerkers van het trialbureau van SKION.

Ook is het mogelijk dat medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of bevoegde inspecteurs van een buitenlandse overheid en leden van de Medisch Ethische Toetsings Commissie inzage krijgen. Dit kan nodig zijn om de betrouwbaarheid en kwaliteit van onderzoek na te gaan.

Soms is het voor onderzoek gewenst om de gegevens van SKION te combineren met andere gegevens, zoals van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).

Onderzoeksgegevens zullen worden gebruikt met inachtneming van de Wet Bescherming

Persoonsgegevens en het privacyreglement van SKION. Alle medische gegevens en lichaamsmaterialen die worden verzameld zullen van een codenummer worden voorzien. Persoonsgegevens (zoals naam en



adres) worden niet gebruikt in documentatie, rapporten of publicaties over het onderzoek. De uiteindelijke resultaten van onderzoek worden gerapporteerd in medisch-wetenschappelijke literatuur en/of op medische congressen.

Ook zal je huisarts van de behandeling op de hoogte worden gebracht. Wanneer dat voor jou een probleem is kun je dat bespreken met je ouders en je behandelend kinderarts.

Overige rechten

Jij hebt voorafgaand aan en tijdens de behandeling recht op tijdige en volledige informatie zodat je goed kunt beslissen of je aan het behandelprotocol deelneemt (of blijft deelnemen).

Jij beslist zelf met je ouders/verzorgers over deelname aan het behandelprotocol.

Vragen, klachten

Als je vragen of opmerkingen hebt kun je die altijd stellen aan je dokter.

Mocht je klachten hebben over de gang van zaken, laat dit dan ook weten aan je arts.

Je kunt deze ook melden bij de onafhankelijke klachtencommissie van het ziekenhuis.

Als je het ondertekend hebt krijg je voor jezelf een kopie van het ondertekende Toestemmings formulier.



SKION B-NHL/B-ALL 2008, Landelijk protocol voor de behandeling van kinderen en adolescenten met een B-cel non-hodgkin lymfoom of B-ALL

Toestemmingsformulier kinderen vanaf 12 jaar

Door dit toestemmingsformulier te tekenen verklaar ik het volgende:

- Ik ben goed geïnformeerd, zowel mondeling als schriftelijk. Ik heb de gelegenheid gehad vragen te stellen en heb de informatie goed begrepen.
- Ik heb begrepen dat ik door mijn arts op tijd op de hoogte wordt gesteld als er nieuwe informatie beschikbaar komt die van belang is.
- Ik heb begrepen dat deelname aan de gegevensverzameling geheel vrijwillig is en dat ik te allen tijde verdere deelname kan weigeren, zonder dat dit gevolgen heeft voor de verdere behandeling of de relatie met de behandelend arts.
- Ik begrijp dat bevoegde personen, tijdens of na de behandeling inzage kunnen hebben in mijn medisch dossier.
- Ik ben ervan op de hoogte dat mijn huisarts wordt geïnformeerd over de behandeling.

Ik geef **wel** / **geen** * toestemming dat mijn gegevens worden opgeslagen en verwerkt ten behoeve van controle op de kwaliteit van behandeling en wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef **wel** / **geen** * toestemming dat overgebleven lichaamsmateriaal van mij wordt opgeslagen en verwerkt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.

Ik geef **wel** / **geen** * toestemming om ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek de databestanden van SKION te combineren met gegevens die elders bekend zijn, bijvoorbeeld bij het Centraal Bureau voor de Statistiek, onder de voorwaarden zoals beschreven in de patiënteninformatiebrief.

Naam patiënt:

Geboortedatum: ____ / ____ / ____

Handtekening:

Datum: ____ / ____ / ____

Als behandelend arts verklaar ik dat ik bovengenoemde deelnemer heb uitgelegd wat het protocol inhoudt en dat ik borg sta voor de vertrouwelijke omgang met zijn / haar gegevens.

Naam arts:

Handtekening:

Datum: ____ / ____ / ____

Na ondertekening zal u een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier worden meegegeven.

* *doorhalen wat niet van toepassing is*