

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN (SNWLK)

Protocol SNWLK-NHL-94

ONDERZOEK EN BEHANDELING VAN KINDEREN EN ADOLESCENTEN
MET NON-HODGKIN LYMFOMEN (NHL)

BESTUUR

Prof. Dr. W. Kamps, voorzitter
Dr. R.S. Weening, secretaris
Drs. J.A. Rammeloo, penningmeester
Drs. M.C.A. Bruin
Dr. K. Hählen
Drs. F.A.E. Nabben
Drs. A. Postma
Dr. G.A.M. de Vaan
Drs. E. Th. van 't Veer-Korthof
Prof. Dr. A.J.P. Veerman

CENTRAAL BUREAU

Dr. A. van der Does-van den Berg, directeur

LABORATORIUM

Dr. E.R. van Wering, hoofd laboratorium
E.A. Baars
E. Laene-Bruyn
W.L. de Lannoy-Houtschild
B.E.M. van der Linden-Schrever
G.J. van Staalduinen
J.M. van Wijngaarde-Schmitz

SECRETARIAAT

N. Weijn-Blangé
J.M.F. Bouwman
I.A. van Rijn

REGISTRATIE

F. Volkert
J.M. den Tonkelaar-van Buul
L.P.J.M. Kaanders-van de Ven
S. Sewmar

AUTOMATISERING

Drs. J.F. van Weerden

VOORBEREIDINGSCOMMISSIE PROTOCOL SNWLK-NHL-94

Drs. I. Risseuw-Appel, voorzitter
Dr. P.J. van Dijken
Dr. H. Behrendt
Dr. E.R. van Wering
Dr. A. van der Does-van den Berg

PATHOLOGEN-PANEL

Dr. P. van Heerde
Dr. Ph. M. Kluin
Dr. W. Timens (secretaris)
Prof. Dr. J.G. van den Tweel

INHOUD

I.	INLEIDING	6
II.	OVERZICHT BEHANDELINGSRESULTATEN	8
III.	DOELSTELLINGEN	13
	A Centrale registratie en diagnostiek	13
	B Landelijk behandelingsprotocol	13
IV.	CRITERIA EN DEFINITIES	14
	A Correlatie van histopathologie, immunofenotype, cytogenetica en primaire lokalisatie	14
	B Immunologische typing	14
	C Diagnostiek	15
	D Klinische staging	15
	E CZS-uitbreiding	16
	F Beenmerguitbreiding	16
	G Mediastinale verbreding	17
	H Skeletlokalisatie	17
	I Testikellokalisatie	17
	J Huidinfiltratie	17
	K Toelatingscriteria	17
	L Criteria voor beoordeling van behandelingsresultaten	18
	- Complete remissie	
	- Recidief	
	- Berekening remissieduur	
	- Berekening event-free-survival	
V.	BEHANDELINGSPRINCIPE	19
	A Chemotherapie	19
	B Chirurgie	20
	C Radiotherapie	20
	D Acute interventies	21
VI.	BEHANDELINGSWIJZE	22
	1 Patiënten met B-NHL	22
	A 1. Stadium I volledige resectie	22
	Stadium II abdominaal	
	2. Stadium I hoofd/hals lokalisatie, volledige resectie	
	B Stadium I onvolledige resectie	24
	Stadium II extra-abdominaal	
	Stadium III	
	Stadium IV zonder CZS-uitbreiding en blasten in beenmerg < 70 %	
	C Stadium IV met CZS-uitbreiding en/of blasten in beenmerg ≥ 70 %	30
	B-ALL	
	Cerebraal lymfoom	
	Non responders van groep B	

PROTOCOL SNWLK-NHL-94

2	Patiënten met non B-NHL	40
A	1. Stadium I en II	40
	2. Stadium I en II hoofd/hals lokalisatie	
B	Stadium III en IV	44
3	Patiënten met groot-cellig anaplastisch lymfoom (LCAL)	51
A	1. Solitaire huidlokalisatie + volledige resectie	51
	2. Stadium I (uitgezonderd solitaire huidlokalisatie + volledige resectie)	
	Stadium II + volledige resectie (abdominaal)	
	3. Stadium I hoofd/hals lokalisatie	
B	Stadium II + onvolledige resectie	54
	Stadium III	
	Stadium IV	
4	Patiënten met overige typen NHL	57
VII.	BIJWERKINGEN VAN DE BEHANDELING	58
A	Bijwerkingen van de afzonderlijke cytostatica	58
B	Bijwerkingen van onderdelen van de behandeling	59
C	Nacontrole en bijwerkingen op lange termijn	60
VIII.	RICHTLIJNEN VOOR ONDERSTEUNENDE THERAPIE	61
A	Algemene maatregelen	61
B	Preventie en behandeling van infecties	62
C	Transfusiebeleid	63
D	Preventie van orgaanbeschadiging	63
E	Tumor lysis syndroom	64
IX.	ONDERZOEK	66
A	Onderzoek bij diagnose	66
B	Onderzoek tijdens en na beëindiging van de behandeling	66
	I Patiënten met B-NHL	
	11 Patiënten met non B-NHL	
	111 Patiënten met LCAL	
X.	LABORATORIUMONDERZOEK	71
A	De kinderarts	71
B	De plaatselijke patholoog	71
C	Het Pathologen Panel	72
D	Diagnostiek SNWLK-Laboratorium	73
	I Cytologie	
	II Immunologie ("Hemoblok")	
	III Liquor cerebrospinalis	
E	Chromosomenonderzoek / cytogenetische laboratoria	75
F	Checklist bij diagnose	76
	I Histologisch onderzoek en immunofenotypering	
	II Diagnostiek SNWLK-Laboratorium	

BIJLAGEN

1.	Berekening lichaamsoppervlak	77
2.	Bijzondere maatregelen	77
2.1	Richtlijnen voor toediening HD-MTX (3, 5 of 8 gram/m ² en Citrovorum Factor Rescue (CFR)	78
2.2	Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening	79
2.3	Echocardiografische controle bij toediening van anthracyclines	79
2.4	Ondersteunende therapie bij hoge dosis cytosine arabinoside	79
2.5	Richtlijnen voor toediening van etoposide	80
3.	Richtlijnen voor radiotherapie bij kinderen	81
	a. schedelbestraling (therapeutisch)	
	b. testisbestraling	
	c. elders	
4.	Differentiatiestadia en immunologische markers	85
5.	Criteria voor het schatten van het prestatievermogen	86
6.	Overzicht behandelingswijzen	
6.1	Behandelings overzicht	88
6.2	B-NHL	89
6.3	Non B-NHL	93
6.4	LCAL	95
7.	Tijdschema's t.b.v. behandelend kinderarts	
7.1	B-NHL Groepen A1, A2, B en C	97
7.2	Non B-NHL Groepen A1 en A2	98
7.3	Non B-NHL Groep B (Stadia III en IV)	99
7.4	LCAL Groepen A2, A3 en B	100
8.	Tijdschema's t.b.v. registratie	100
8.1	B-NHL Groepen A1, A2, B en C	101
8.2	Non B-NHL Groepen A1 en A2	102
8.3	Non B-NHL Groep B (Stadia III en IV)	103
8.4	LCAL Groepen A2, A3 en B	104
8.5	Toelichting bij de registratie formulieren	105
	LITERATUUR	106

Lijst van gebruikte afkortingen

ADR	adriamycine
ALL	acute lymfatische leukemie
ALL-HR	acute lymfatische leukemie - high risk
ALL-MRG	acute lymfatische leukemie - medium risk groep
ARA-C	cytosine arabinoside
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BFM	Berlijn-Frankfun-Münster Co-operative Group
BMP	beenmergpunctie
CFR	citrovorum factor (leukovorin) rescue
CMV	cytomegalie virus
COMP	cyclofosfamide, oncovin, methotrexaat, prednison
COP	cyclofosfamide, oncovin, prednison
COPAD	cyclofosfamide, oncovin, prednison, adriamycine
COPADM	cyclofosfamide, oncovin, prednison, adriamycine, methotrexaat
CP	cyclofosfamide
CR	complete remissie
CYM	cytosine arabinoside, methotrexaat
CYVE	cytosine arabinoside, vepesid
CZS	centraal zenuwstelsel
DAF	prednisolon (Na-succinaat) (Diadreson-F-aquosum)
DEXA	dexamethason
DFS	disease free survival
DNR	dunorubicine
EFS	event-free-survival
FAB	French-American-British classification
GVH	graft-versus-host
Gy	gray
HD-ARA-C	hoge dosis cytosine arabinoside
HD-MTX	hoge dosis methotrexaat
HLA	human leukocyte antigen
i.m.	intramusculair
i.th.	intrathecaal
i.v.	intraveneus
L-Asp	L-Asparaginase
LCAL	groot-cellig (large cell) anaplastisch lymfoom
Le-vergr	leververgroting
6-MP	6-mercaptopurine
MRI	magnetic resonance imaging
MTX	methotrexaat
NHL	non Hodgkin lymfoom
p.i.	per infuus
p.o.	per os
POG	Pediatric Oncology Group
Pred	predniso(lo)n
SDD	selectieve darmdecontaminatie
SF	shortening fraction
TdT	terminal deoxy-nucleotidyl-transferase
6- TG	6-thioguanine
VCR	vincristine
VCS	vena cava superior
VP-16	etoposide

I

INLEIDING

De resultaten van behandeling van kinderen met een non Hodgkin lymfoom (NHL) zijn in de jaren, zeventig sterk verbeterd dankzij de invoering van de combinatie chemotherapie (Wollner 1976) (1). Vroege en snelle reductie van de tumormassa verbeterde de lange termijnresultaten tot 70% ziektevrije overleving. De rol van de radiotherapie is geleidelijk aan teruggedrongen tot een beperkt aantal indicaties. Chirurgische interventie zal soms als therapeuticum, zeer frequent als diagnosticum aangewezen zijn.

In de jaren tachtig bleek dat het effect van verschillende behandelingschema's correleerde met de histologische klassificatie van het NHL (Anderson 1983) (2).

De karakterisering van de NHL vindt plaats aan de hand van cytomorfologische beoordeling (3) (deppreparaten; beenmerg), terwijl voor de histologische indeling de Kiel klassificatie (4), en voor de beoordeling van de maligniteitsgraad de "Working Formulation"(5)(zie ook Hdst. IV A), worden gehanteerd.

De jaarlijkse incidentie in Nederland bedraagt 0,75 per 10⁵ van de bevolking onder de 15 jaar, zoals bleek uit een rapportage van de SNWLK door Coebergh (1991) (6). Dit zou betekenen ongeveer 30 nieuwe patiënten per jaar in Nederland in de leeftijdsklasse van 0-15 jaar (zie ook Hdst. III). De mediane leeftijd waarop het NHL zich bij kinderen manifesteert is 9 jaar. De M/V ratio is 3/1.

In tegenstelling tot de presentatie bij volwassenen worden we bij kinderen hoofdzakelijk geconfronteerd met 3 vormen van NHL: het Burkitt(like), het lymfoblastaire NHL en het large cell anaplastic lymphoma (LCAL). Deze lymfomen onderscheiden zich door hun klinische presentatie, en door hun specifieke histologische, immunologische en cytogenetische kenmerken (Link 1990) (7).

De pediatrische literatuur spreekt echter van B-NHL, naast non B-NHL. Hierbij worden de Burkitt(like) NHL, maar ook de minder vaak voorkomende centroblastaire en immunoblastaire lymfomen onder de B-NHL geschaard. De groep van non B-NHL bestaat hoofdzakelijk uit T -NHL, in mindere mate uit precursor B-NHL. Een aparte groep wordt gevormd door het LCAL. Weliswaar meestal gekenmerkt door T -cel markers, lijkt LCAL toch als een aparte entiteit beschouwd te moeten worden.

Er is een duidelijke relatie aangetoond tussen de histologie van het NHL en de primaire lokalisatie (Tabel 1 naar Murphy 1989 overgenomen uit Lee White (1992) (8, 9)).

Tabel 1:

Primaire lokalisatie	totaal (%)	Histologie non B (%)	B (%)	LCAL (%)
intra-abdominaal	31	1	23	7
intrathoracaal	27	20	1	6
hoofd/hals	29	7	14	8
perifere klieren	6	2	1	3
overige	7	1	2	4
Totaal	100	31	41	28

In aansluiting aan de Europese nomenclatuur (25, 27) worden de lymfomen bij jeugdigen als volgt onderverdeeld:

1. B-NHL:

Onder de B-NHL worden verstaan de Burkitt(-like) NHL. Andere B-NHL, zoals het centroblastaire en het immunoblastaire NHL worden als een aparte groep beschouwd.

Er bestaat een klinisch onderscheid tussen het Burkitt NHL en het Burkitt-like NHL. Het klassieke endemische Burkitt NHL heeft de maxilla, eventueel de mandibula tot voorkeurslokalisatie. Het Burkitt-like NHL heeft een meer heterogene presentatie: meestal abdominaal, maar ook perifere lokalisaties zijn beschreven.

Met name bij de endemische vorm is de rol van het Epstein Barr Virus (EBV) aangetoond (Magrath 1991) (10). Het immunofenotype betreft zonder uitzondering de B-cel (zie pag. 14), terwijl de morfologie van de preparaten of beenmerg volgens de FAB klassificatie L3 is. Enkele specifieke translocaties zijn beschreven tussen chromosoom 8 (C-myconcogen) en de chromosomen 2, 14 en 22.

2. Non B-NHL:

Het lymfoblastaire NHL is immunofenotypisch in de meeste gevallen van (precursor) T cel origine, minder vaak van precursor B cel origine, FAB klassificatie L1 of L2 (van de preparaten of beenmerg). Typische afwijkingen in de karyotypering zijn minder duidelijk aanwezig dan bij de B-NHL. De primaire lokalisatie betreft in 50-70 % het mediastinum, eventueel gepaard gaande met vergrote supraclaviculaire dan wel cervicale klieren. Bij ongeveer 50 % van de mediastinale NHL is een pleura-effusie aantoonbaar. Een grote tumor in het mediastinum superior kan aanleiding zijn tot een vena cava superior syndroom door compressie van de omliggende weefsels. Ook andere perifere lymfeklierstations kunnen aangedaan zijn.

Uitbreiding naar het beenmerg (± 15 % van het totaal aan NHL) en daarmee het arbitraire onderscheid NHL versus acute lymfatische leukemie (ALL) is alleen van belang t.a.v. de zwaarte van de in te stellen behandeling op basis van "tumorload".

3. Large cell anaplastic lymphoma (LCAL):

De gemiddelde patiëntenleeftijd bedraagt 50 jaar met een leeftijdspiek boven de 60 jaar en een leeftijdspiek tussen 10 en 30 jaar (Chan 1989) (11) (Chou 1990) (12). Op de kinderleeftijd (0-18 jaar) is circa 25 % van de NHL een LCAL. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een al dan niet gegeneraliseerde lymfadenopathie, extra-nodale lokalisaties (circa 40 %) met name huidinfiltraten (25-30 %) en systemische verschijnselen (circa 50 %) zoals koorts en/of gewichtsverlies (Ebo 1992) (13) (Greer 1991) (14). CZS-lokalisatie, ook bij recidieven, is uiterst zeldzaam. Meer dan de helft van de patiënten bevindt zich op het moment van diagnose in stadium III of IV. Histologisch gaat het om een niet-lymfoblastair lymfoom dat zich soms moeilijk laat onderscheiden van een maligne histiocytose of de ziekte van Hodgkin (Leoncini 1990) (15). LCAL wordt immunofenotypisch vrijwel altijd gekenmerkt door expressie van het Ki-1 (CD30) antigeen en kan beschouwd worden als een afzonderlijk ziektebeeld (Kadin 1986) (16).

Het LCAL is heterogeen betreffende celafkomst en omvat T, B en nul cel lymfomen. Rond de 70 % toont een (geactiveerd) T cel fenotype, de resterende 30 % is ongeveer gelijk verdeeld tussen B en nul cel fenotype (Chan 1989) (11) (Stein 1988) (17) (Agnarsson 1988) (18). Er bestaat mogelijk een correlatie tussen LCAL en een translocatie tussen chromosomen 2 en 5 (t(2;5) (p23;q35)) (Bitter 1990) (19) (Greer 1991) (14).

II

OVERZICHT BEHANDELINGSRESULTATEN

Algemeen

De behandeling dient gerelateerd te worden aan het celtype en aan de mate van ziekte-uitbreiding, waarvoor de klinische staging van Smurf (1977) (20) wordt gehanteerd (zie blz. 15).

- De Childrens' Cancer Study Group (CCSG) (Anderson 1983) (2) toonde het belang van het histologische celtype aan bij de gedissemineerde NHL stadia I en II. In een gerandomiseerde studie werden de behandelingsresultaten met 10 middelen (LSA2-L2) vergeleken met die met 4 middelen (COMP).

Bij kinderen met een gedissemineerd non B-NHL leidde behandeling met LSA2-L2 tot betere resultaten dan met CaMP (ziektevrije overleving na 2 jaar: 76 % vs 28 %), terwijl bij kinderen met een gedissemineerd B-NHL de resultaten beter waren met COMP dan met LSA2-L2 (ziektevrije overleving na 2 jaar: 57 % vs 28 %).

- Voor de gelokaliseerde NHL stadia I en II bleek het 10-middelen regime gelijkwaardig aan het 4-middelen regime (84 vs 89 %). Ook anderen ontwikkelden behandelingsschema's (b.v. Magrath 1984) (21), waarbij voor de gelokaliseerde stadia bij beide celtypen een even goed resultaat werd bereikt. De literatuur is het erover eens dat voor alle NHL Stadia I en II een uniform behandelingsprotocol tot de mogelijkheden behoort.
- Het is zaak om voor elk type NHL het meest effectieve therapieschema te kiezen met de minst toxische werking, ook op de lange duur. In dit verband is gekozen voor toediening van hoge doses methotrexaat als CZS-profylaxe i.p.v. radiotherapie van de schedel.

1. Gelokaliseerde B- en non B-NHL (Stadium I-II)

Dit betreft ± 30 % van het aantal NHL.

Zoals eerder vermeld (zie Algemeen) toonde Anderson (2) aan dat het histologisch celtype voor de lagere stadia (I en II) niet van invloed was op de behandelingsresultaten met 10 dan wel met 4 middelen (2-jaars ziektevrije overleving van ± 85 %).

In 1989 beschreef Meadows (22) een studie waaruit bleek dat de ziektevrije overleving voor kinderen, behandeld gedurende 15 maanden met het COMP-schema gelijk was aan die met 6 maanden behandeling volgens dit regime.

In 1990 vermeldde Link (7) evengoede resultaten bij een groep van 129 kinderen, waarbij gerandomiseerd werd tussen wel of geen aanvullende bestraling. De behandelingsresultaten waren voor beide groepen even goed (89 %), zodat geconcludeerd werd dat bestraling geen extra voordeel bood.

Een recente POG studie (nog niet gepubliceerd) randomiseerde tussen 9 weken inductie plus consolidatie therapie, al dan niet aangevuld met nog 6 maanden onderhoudsbehandeling. Voor de gelokaliseerde B-NHL bleek dit in 90 % van de kinderen afdoende. Echter bij de non B-NHL-patiënten werd een ziektevrije overleving van 70 % bereikt en dan nog alleen in de groep met 6 maanden onderhoudsbehandeling.

Centraal zenuwstelsel profylaxe is bij de gelokaliseerde NHL, ongeacht het histologisch subtype alleen geïndiceerd bij hoofd/hals lokalisaties (Link 1990) (7).

Conclusie

- B- en non B-NHL Stadia I en II kunnen uniform behandeld worden.
- Bij kinderen en adolescenten met B-NHL Stadium I/II geniet een korte behandeling met 4 middelen de voorkeur, zonder onderhoudsbehandeling.
- Bij kinderen en adolescenten met non B-NHL Stadium I/II dient een korte behandeling met 4 middelen gevolgd te worden door onderhoudsbehandeling gedurende ± 1 jaar.

- Centraal zenuwstelsel profylaxe is alleen geïndiceerd bij patiënten met hoofd/hals lokalisaties.
- Follow-up: het optreden van recidieven van de ziekte later dan 18 maanden na diagnose is ongebruikelijk. Bij hoofd/hals lokalisaties bestaat een verhoogd risico op uitbreiding naar het centraal zenuwstelsel, echter door de CZS profylaxe is dit risico tegenwoordig teruggebracht tot minder dan 5 %. Uitbreiding naar het beenmerg na beëindiging van de behandeling wordt in $\pm$ 25 % van de recidieven gezien.

2. B- NHL Stadium III/IV

Met het eerder vermelde COMP regime werd een ziektevrige overleving van 41 - 57 % behaald (Ziegler 1977) (23). Door toepassing van steeds intensievere behandelingen is het genezingspercentage nu gestegen tot 75 à 85 %.

- * Murphy 1986: "Total therapy B" (24)
6 maanden matig zware chemotherapie: VCR, ADRIA, gefractioneerd Cyclofosfamide, Prednison, MTX, continue Cytosine arabinoside infusies.
14 van de 17 kinderen Stadium III: genezen.
2 van de 12 kinderen Stadium IV: genezen.
- * BFM 81 - 83 - 86: (25)
Aankankelijk 8 blokken (81-83), later 6 blokken (83-86) chemotherapie van elk 1 week met Cyclofosfamide, MTX, Prednison en alternerend Adriamycine, Cytosine arabinoside en VM26, aankankelijk CZS-profylaxe d.m.v. bestraling
Stadium III (n = 145): 74 % ziektevrige overleving
Stadium IV (n = 33): 66 % ziektevrige overleving
2 % "toxic death"
Tegenwoordig is de chemotherapie verder verzwakt: de Cyclofosfamide is vervangen door Ifosfamide, de MTX dosering bedraagt nu 5 g/m², de CZS-profylaxe is vervangen door chemotherapeutische "Triple Therapy". De voorlopige behandelingsresultaten liggen nog in dezelfde lijn:
Stadium III: 78 % ziektevrige overleving.
Stadium IV: 54 % ziektevrige overleving.
- * Boston (Schwenn 1991) (26):
Slechts 2 maanden zeer intensieve chemotherapie (Cyclofosfamide, MTX, Cytosine arabinoside en VCR). Voorlopig 20 patiënten beschreven, 1 "toxic death".
Stadium III en IV: 74 % ziektevrige overleving na mediaan 20 maanden.
- * SFOP (Patt 1991) (27): LMB 84:
Zeer intensieve 4 maanden durende chemotherapie met Cyclofosfamide, Vincristine en Prednison, MTX hoog gedoseerd, Adriamycine, Cytosine arabinoside als continu infuus, zonder uitgebreide chirurgie en zonder aanvullende radiotherapie. Het betrof een gerandomiseerde studie over 216 patiënten tussen een lange arm van 7 maanden en een korte arm van 4 maanden. Resultaten na mediaan 38 maanden gelijk voor beide armen:

Stadium III: 80 % ziektevrige overleving.
Stadium IV: 68 % ziektevrige overleving.
9/216 "toxic death" (2,4 %).

- * Milan (Gasparini 1993) (28):
Zeer intensieve behandeling met VCR, Cyclofosfamide, Adriamycine, Methotrexaat, Cytosine arabinoside, Cisplatinum, in slechts 2-3 maanden (Chemotherapeutische CZS profylaxe).
44 kinderen Stadium III en IV → ziektevrije overleving 63 %. 8 kinderen met Stadium IV ontvingen een iets verzaamd schema met bovendien Ifosfamide, hiervan zijn 7 kinderen in langdurige remissie. 9 % "toxic death".
- * Australië (Toogood 1993) (29)
Eenmalig intensieve behandeling gedurende 1 jaar voor abdominale NHL en gedurende 2 jaar voor stadium IV, B-ALL, met Prednison, Vincristine, Adriamycine, Cyclofosfamide, Cytosine arabinoside, VM26 en asparaginase; CZS-profylaxe middels intrathecaal Methotrexaat; geen lokale radiotherapie.
N = 51
Stadium III: 76 % ziektevrije overleving
Stadium IV: 67 % ziektevrije overleving
Geen "toxic death"

Conclusie

- B-NHL Stadium III/IV bij kinderen en adolescenten vereist een relatief korte, zeer intensieve, hooggedoseerde chemotherapie met risico van hoge toxiciteit, met chemotherapeutische CZS-profylaxe, zonder aanvullende chirurgie en/of radiotherapie.
- Follow up: recidieven treden in principe binnen een jaar op en vertonen geen voorkeursplaats.

3. Non B-NL, Stadium III/IV

Sinds het behandelingsucces van Wollner (1976) (1) met het LSA2-L2 protocol zijn ook m.b.v. varianten van dit protocol genezingspercentages bereikt van 60-80 % (POG 1985 (30) en SFOP (Patte 1992) (31). Ook de BFM-groep (Müller-Wehrich 1985) (32) hanteerde een succesvol schema: 78% ziektevrije overleving. Over het algemeen is de literatuur het erover eens dat voor de non B-NHL stadia III en IV een behandeling als voor medium risk ALL aangewezen is, met een duur van 1 1/2 tot 2 jaar. De mate van beenmerginfiltratie (meer of minder dan 25 %) bleek niet van prognostische waarde: Patte 1992: Stadium IV < 25 % beenmerginfiltratie 4 DFS: 65 %, > 25 % beenmerginfiltratie → DFS 77 % (31).

Conclusie

- Kinderen en adolescenten met non B-NHL Stadium III/IV kunnen behandeld worden volgens het vigerende SNWLK medium risk ALL protocol, inclusief de CZS profylaxe
- Follow-up: recidieven tot 30 maanden na diagnose zijn na LSA2-L2-achtige protocollen gemeld (Patte 1992) (31). Vooral een primaire mediastinale lokalisatie predisponeert tot een beenmerg-recidief. Het CZS recidief percentage na goede CZS-profylaxe ligt rond de 3 %.

4. Large cell anaplastic lymphoma

De juiste behandeling van het LCAL is zeker bij kinderen nog niet duidelijk. Uit retrospectieve en prospectieve studies (kleine groepen, veelal volwassenen, behandeling heterogeen) komen de volgende belangrijke gegevens voor behandelingskeuzes naar voren:

1. Patiënten < 30 jaar hebben een betere EFS dan patiënten > 30 jaar (Chott 1990) (12).
2. Stadia I/II hebben een betere prognose dan stadia III/IV (Greer 1991) (14) (Chott 1990) (12).

3. Bij één solitaire primaire huidlokalisatie kan worden volstaan met lokale excisie (Beljaards 1989) (33).
4. Tumorlyssyndroom bij aanvang van de behandeling wordt niet gerapporteerd.
5. CZS-lokalisatie van LCAL zowel bij diagnose als bij recidief is zeldzaam. Greer: 0/31 bij diagnose, 0/11 bij relapse (Greer 1991) (14). Chott: 0/41 bij diagnose (Chott 1990) (12).
6. Kinderen: BFM: 0/20 bij diagnose, 0/2 bij relapse. Kadin: 0/6 en 0/4. Vecchi: 0/12 en 1/3 (BFM protocol 1990) (25) (Vecchi 1993) (34) (Kadin 1989) (16). In totaal werd tweemaal een CZS-lokalisatie bij recidief gerapporteerd (Vecchi 1993) (34) (Tsukamoto 1992) (35).
7. Bestraling lijkt weinig effectief en bij combinatie chemotherapie niet noodzakelijk (Link 1990) (7). Vecchi 1993, (34) (BFM 1990) (25) (Greer 1991) (14).
8. De rol van beenmergtransplantatie bij LCAL is nog onvoldoende duidelijk, maar is vermoedelijk aangewezen bij een recidief (Chakravarti 1990) (36) (Greer 1991) (14).

Naast deze op LCAL betrekking hebbende studies zijn de volgende waarnemingen over NHL in bredere zin van belang:

1. Kinderen met een B-NHL in stadium III/IV hebben een betere kans op EFS bij behandeling met een 4-middelen regime dan met een 10-middelen (LSA2-L2) regime (57 vs. 28 %) (Anderson 1983) (2). In deze serie waren de resultaten bij kinderen met de large celllymfomen (vermoedelijk Ki-1+) niet slechter dan bij kinderen met B-NHL. Bij kinderen met stadium I/II was het 10-middelen regime gelijkwaardig aan het 4-middelen regime (84 vs. 89 %).
2. Bij volwassenen met een B-NHL (stadium abdominaal II/III/IV) was de EFS 3 jaar na behandeling met een CHOP regime gelijk aan de 3-jaars EFS na behandeling met m-BACOD, ProMACE-CytaBOM of MACOP-B regimes (Fisher 1993) (37). In een ander onderzoek, waarin CHOP werd vergeleken met m-BACOD, viel de 4-jaars EFS uit in het voordeel van CHOP (Gordon 1992) (38).

Met betrekking tot het LCAL zijn er twee prospectieve niet-gerandomiseerde studies op de kinderleeftijd (BFM) (25) (Vecchi 1993) (34)

1. BFM 1990 (25). In protocol 83 werden 5 en in protocol 86 werden 15 patiënten met LCAL behandeld. De behandeling bestond voor stadium I en II-volledige resectie uit slechts drie kuren zoals ook door de BFM gebruikt voor B-NHL, nl. Blok A-B-A. Blok A: Dexamethason 10 mg/m² gedurende 5 dagen, 2 x VP-16 100 mg/m², 4 x ARA-C 150 mg/m², MD-MTX 500 mg/m², 5 x ifosfamide 800 mg/m² en MTX/ARA-C/Prednison i.th.; Blok B: Dexamethason, MD-MTX en MTX-ARA-C/Prednison i.th. idem, 2 x Adriamycine 25 mg/m² en 5 x Cyclofosfamide 200 mg/m². Stadium II en III uit 6 kuren, nl. A - B - A - B - A - B. De behandeling van stadium IV bestond uit 3 AA en 3 BB blokken zoals de behandeling van B-ALL SNWLK protocol 7. 19/20 kinderen bereikten een CR. 3/20 kinderen overleden: twee tijdens behandeling, één door recidief.
2. Vecchi behandelde 12 kinderen (stadium I: 1, stadium II: 7, stadium III: 4) met een gemodificeerd LSA2-L2 protocol. De modificaties betroffen profylactische CZS-bestraling in stadium III/IV en involved field radiotherapie (20 Gy) op bulky disease (≥ 5 cm diameter), totale behandelingsduur 2 jaar. Na 4 jaar bedroeg de survival 100 % en de EFS 63 % (9/12). De patiënten (2 x stadium II, 1 x stadium III) recidiveerden laat en deze hadden een T-cel fenotype. Eén patiënt (stadium II) recidiveerde in een tevoren bestraalde (20 Gy) plaats met "bulky disease", een andere patiënt (stadium II) recidiveerde behalve in de huid ook in het CZS. Behandeling met o.a. AD-COMP leidde tot langdurige 2^e CR in alle drie patiënten.

Conclusie

- Bij kinderen en adolescenten met LCAL stadium I, II volledige resectie worden met een relatief korte 4-middelen therapie zonder onderhoudsbehandeling tenminste even goede resultaten

bereikt als met langdurige therapie. Bij patiënten met één solitaire primaire huidlokalisatie kan volstaan worden met lokale excisie zonder aansluitende chemotherapie, mits de snijvlakken vrij zijn van tumorweefsel.

- CZS-profylaxe is alleen geïndiceerd bij hoofd/hals lokalisaties.
- Bij kinderen en adolescenten met LCAL stadium II onvolledige resectie/III/IV is intensievere, langere, kuursgewijze behandeling noodzakelijk met CZS-profylaxe zonder onderhoudsbehandeling.

III

DOELSTELLINGEN

III A. Centrale registratie en diagnostiek

De doelstelling van dit protocol is allereerst centrale registratie en diagnostiek van de NHL zoals deze in Nederland voorkomen in de leeftijdscategorie van 0-18 jaar. In Nederland bestaat geen exact inzicht in de incidentie en aard van NHL bij kinderen.

- Coebergh (1991) (6) beschreef in een rapportage van de SNWLK een incidentie van 0,75 per 10^5 van de bevolking onder de 15 jaar, hetwelk overeenkomt met ongeveer 30 kinderen per jaar.
- Het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) registreerde $\pm$ 45 kinderen (0 t/m 15 jaar) per jaar vanaf 1989 (landelijke dekking 96 %).
- De Nederlandse Kankerregistratie registreerde over 1989 34 kinderen tot 15 jaar (57 kinderen tot 19 jaar). (Werkgroep Jaarrapportage, 1992) (39).

Centrale registratie en diagnostiek zijn in SNWLK-verband voor de kinderen met leukemieën van grote waarde gebleken. Bovendien zijn centrale registratie en diagnostiek een vereiste voor een landelijk behandelingsprotocol. Centrale diagnostiek van NHL kan gerealiseerd worden met de medewerking van een pathologen reviewpanel, zoals te doen gebruikelijk in internationale trials.

III B. Landelijk behandelingsprotocol

Anno 1994 bestond er voor Nederlandse kinderen met NHL geen uniform behandelingsadvies. Op het ogenblik worden in een aantal internationale trials zeer goede resultaten bereikt van 70-80% ziektevrije overleving voor kinderen met de diverse vormen en stadia van NHL.

Een nieuw te ontwerpen protocol voor Nederland met een totaal aantal patienten van $\pm$ 40 per jaar lijkt dan ook niet zinvol, te meer daar een aantal verschillende therapie-armen noodzakelijk is. Derhalve is voorlopig gekozen voor aansluiting bij een tweetal buitenlandse groepen: Frankrijk (SFOP) en Duitsland (BFM).

- De patiënten met B-NHL zullen behandeld worden conform het Franse LMB89 protocol, gezien de zeer goede behandelingsresultaten en de naar verhouding matige toxiciteit. Nieuw is dat ook patiënten met non B-NHL (gelocaliseerd Stadium I, II) conform het B-NHL (gelocaliseerd Stadium I, II abd) worden behandeld, met dien verstande dat de patiënten met non B-NHL een aanvullende onderhoudsbehandeling tot 1 jaar zullen ontvangen. Naar de mening van de commissie worden de non B-NHL Stadium I/II veelal te intensief behandeld middels ALL protocollen.
- De patiënten met non B-NHL Stadium III/IV worden behandeld volgens het vigerende SNWLK ALL protocol, in samenwerking met de Duitse BFM groep.
- De kinderen met LCAL zullen behandeld worden volgens het principe zoals ontwikkeld door de BFM, nl. met een B-NHL-schema. Dit betekent een kuursgewijze behandeling zonder onderhoudsbehandeling. Op grond van de literatuur is de commissie van mening dat de intensiteit van het BFM-protocol hoger is dan noodzakelijk voor LCAL. Mede om praktische redenen is gekozen voor een behandelingsschema vanuit de SFOP lijn i.p.v. een schema van de BFM. De intensiteit van de SFOP-kuren is in vergelijking met die van de BFM behandeling lager.

IV

CRITERIA EN DEFINITIES

Definitie Non Hodgkin Lymfoom: Heterogene verzameling van maligne aandoeningen uitgaande van lymforeticulair(e) cellen/weefsel met inbegrip van alle maligne lymfomen die niet als Morbus Hodgkin zijn geklassificeerd.

Algemeen geldt:

1. De diagnose maligne lymfoom dient bevestigd te zijn door het SNWLK Pathologen-Panel.
2. Ten aanzien van cytomorfologisch en immunologisch onderzoek van bloed, beenmergsuspensie, liquor cerebrospinalis, ascites- en pleuravocht dient te worden uitgegaan van de uitslagen van het SNWLK-Laboratorium.

IV A. Correlatie van histopathologie, immunofenotype, cytogenetica en primaire lokalisatie

Histologie	Immunofenotype	Cytogenetica	Primaire lokalisatie
small noncleaved cell: Burkitt en non-Burkitt types	B-cel (sIg+)	8q24 translocaties	abdominaal; tractus digestivus; Ring van Waldeyer
lymfoblastair	T –cel (thymocyt fenotype) B-cel precursors incl. pre-B-cel	14q11-14 afwijkingen 7q35 afwijkingen e.a. ?	voorste mediastinum, met lymfeklieren in bovenste lichaamshelft divers
large cell anaplastic	CD30+ T-, B- of nul cel	t(2;5)	huid, lymfeklieren; divers

IV B Immunologische typering

B-NHL

Een Burkitt(-like) lymfoom wordt immunologisch voornamelijk gedefinieerd door de aanwezigheid van monotypisch immuunglobuline op het celoppervlak (soms ook cytoplasmatisch, incidenteel intracellulair), d.w.z. met expressie van een lichte keten, en/of door aankleuring met B-cel specifieke monoclonale antistoffen (bij voorkeur CD19, CD20, CD22).

I

Non B-NHL

Een lymfoblastair lymfoom wordt immunologisch gedefinieerd door een (immatuur) T-cel fenotype. De beste marker hiervoor is nucleair TdT. Anderzijds wordt het precursor B-NHL meestal getypeerd door CD19-, CD10- en CD22- positiviteit, in combinatie met aanwezigheid van I nucleair TdT en afwezigheid van alle immunoglobulines (behoudens soms cytoplasmatisch μ).

LCAL

De diagnose wordt gesteld op grond van de histologie. De meeste LCAL zijn positief voor het Ki-1 (CD 30) antigeen. T-cel markers zijn positief in 60 - 70 %. De rest is in ongeveer gelijke mate positief voor B-cel markers of negatief voor zowel T- als B-cel markers (Nul-cel).

IV C. Diagnostiek

Diagnostische ingrepen dienen tot een minimum beperkt te worden om zo spoedig mogelijk met de behandeling te kunnen beginnen. In principe dient in alle gevallen gestreefd te worden naar een (immuun-) histologische diagnose. Dunne naald cytologie wordt ontraden omdat dit meestal onvoldoende materiaal oplevert voor een uitgebreide karakterisering en klassificerende diagnose van het NHL. Op indicatie kan hiervan worden afgeweken. Indien na een pleura- of ascitespunctie tumorcellen worden verkregen kan hiermee in die gevallen worden volstaan, waarin op dit materiaal een klassificerende diagnose kan worden gesteld. Voorts zijn naast bloedonderzoek, beenmerg-(aspiraats) en liquoronderzoek geïndiceerd (morfologie, met eventueel immunologie en cytogenetica).

Het serum LDH gehalte levert een goede schatting van de tumorload.

IV D. Klinische staging

Voor de indeling naar ziekte uitbreiding wordt de staging volgens Murphy (40) toegepast.

- Stadium I: Eén enkele tumor (extra nodaal) of lymfklierlokalisatie (nodaal), met uitzondering van het mediastinum of het abdomen.
- Stadium II: Eén enkele tumorlokalisatie (extra nodaal) met regionale lymfklieruitbreiding;
Twee of meer lymfklierlocalisaties aan dezelfde zijde van het diafragma;
Twee afzonderlijke tumorlocalisaties (extra nodaal) met of zonder regionale lymfklieruitbreiding 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 lymfklierstation, en vrijwel volledig gereseceerd.
- Stadium III: Twee afzonderlijke tumorlocalisaties (extra nodaal) aan beide zijden van het diafragma;
Twee of meer lymfklierlocalisaties 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: Stadium I, II of III met initiële CZS-uitbreiding en/of beenmerguitbreiding.

Enkele NHL-lokalisaties kunnen problemen opleveren bij de staging:

- Stadium II abdominaal:
Dit betreft uitsluitend een NHL van de tractus digestivus, zich manifesterend door een acute invaginatie, die zonder moeite gereseceerd kan worden met een beperkt verlies aan darm weefsel, eventueel met uitbreiding tot het eerste mesenteriale lymfeklierstation.
Iedere abdominale NHL met verdere tumoruitbreiding is Stadium III.
- Opmerking: Vergroting van mesenteriale lymfeklieren berust meestal niet op tumorinfiltratie. Echter: in twijfelgevallen kan beter tot een hoger dan tot een lager stadium worden besloten.
- Paraspinale en epidurale lokalisaties, inclusief paravertebrale met normale liquor en zonder neurologische afwijkingen zijn Stadium III
- NHL van het hoofd met intracraniale uitbreiding worden alleen beschouwd als Stadium IV, wanneer er hersenzenuwuitval bestaat op basis van lokale tumordoorgroei.

IV E. CZS-uitbreiding

B-NHL

Bij patiënten met een Burkitt(-like) NHL is sprake van CZS-uitbreiding indien onafhankelijk van een eventuele celverhoging, cytomorfologisch blasten worden aangetoond in een cytospin preparaat van de liquor cerebrospinalis met bevestiging door het SNWLK-Laboratorium, of bij de aanwezigheid van duidelijk focale uitvalsverschijnselen van hersenzenuwen t.g.v. een intracraniele tumorlocalisatie. Bij dubieuze liquor uitslag wordt geacht geen CZS-uitbreiding aanwezig te zijn. Een cerebraal gelokaliseerd lymfoom is meestal van B-cel origine. De diagnose wordt gesteld m.b.v. een hersenbiopsie (41).

Non B-NHL

Bij patiënten met non B-NHL is sprake van CZS-uitbreiding bij $> 15/3$ (of $5/\text{mm}^3$) cellen en cytomorfologisch aangetoonde en door het SNWLK-Laboratorium bevestigde blasten in de liquor cerebrospinalis.

Bij dubieuze liquor uitslag wordt geacht géén CZS-uitbreiding aanwezig te zijn.

LCAL

Conform B-NHL

IV F. Beenmerguitbreiding

Een eventuele beenmerguitbreiding wordt vastgesteld op cytomorfologisch en cytochemisch onderzoek van een beenmergaspiraats. Algemeen geldt dat, indien op meerdere plaatsen beenmerg wordt geaspireerd, het hoogste percentage doorslaggevend is.

B-NHL Burkitt(-like)

Voor het definiëren van beenmerguitbreiding bij de B-NHL wordt gebruik gemaakt van de Franse criteria (27). Bij patiënten met B-NHL is sprake van beenmerguitbreiding indien het beenmergaspiraats $> 5\%$ blasten bevat.

Onderscheid tussen B-NHL Stadium IV en B-ALL:

- * Er is sprake van een B-NHL Stadium IV indien de ziekte zich manifesteert als intraperitoneale tumor of als tumor van de Ring van Waldeyer, zelfs bij massale beenmerginfiltratie.

Indien BM-blasten $< 70\%$: behandeling volgens B-NHL Groep B

Indien BM-blasten $> 70\%$: behandeling volgens B-NHL Groep C

- * Er is sprake van een B-ALL, indien:
 1. de ziekteverschijnselen berusten op BM-infiltratie (botpijn, cytopenie, bloedingsneiging) in afwezigheid van een lokale tumor ;
 2. het BM hoofdzakelijk ($\pm 90\%$) uit blasten bestaat (FAB L3)
 3. het perifere bloed blasten bevat
 4. er geen intraperitoneale (in het bijzonder van de tractus digestivus) tumor, of tumor van de Ring van Waldeyer aanwezig is.

Voor de diagnose B-ALL zijn 2 en 4 obligate criteria. Deze patiënten worden behandeld volgens groep C.

NB: Bij B-ALL kunnen specifieke infiltraties optreden in nieren, lever, milt, lymfeklieren, gingiva, bot en testikels.

Non B-NHL

Bij patiënten met non B-NHL is sprake van beenmerguitbreiding indien het beenmergspiraat > 5 % blasten bevat, tot een maximum van 24 %.

Van acute lymfatische leukemie (ALL) is sprake indien het beenmerg ≥ 25 %, SIg-negatieve blasten bevat, ongeacht tumorlokalisaties elders.

LCAL

Bij patiënten met LCAL is sprake van beenmerguitbreiding indien het beenmerg tumorcellen bevat. Een botbiopt wordt aanbevolen, met CD30- typering.

IV G. 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).

IV H. Skeletlokalisatie

Botlokalisaties door het hele lichaam zijn mogelijk. Deze worden vastgelegd m.b.v. röntgenonderzoek. Nader onderzoek naar ziekteuitbreiding m.b.v. andere beeldvormende technieken (b.v. MRI en botscan) in overleg met de radioloog. Een biopt van de bothaard is alleen geïndiceerd indien dit de enige lokalisatie is.

IV I. Testikkellokalisatie

Wordt vermoed bij palpatie van een abnormaal vergrote testikel. Alleen indien dit de enige tumorlokalisatie blijkt te zijn, is een biopt noodzakelijk. Een primaire orchidectomie is niet nodig.

IV J. Huidinfiltratie

Wordt m.n. gezien bij het LCAL. Indien dit de enige lokalisatie is: biopsie en volledige (extra ruime) excisie. Voor de staging: in geval van twijfel over ziekteuitbreiding biopsie.

IV K. Toelatingscriteria

Van alle kinderen met NHL worden de gegevens betreffende diagnostiek, behandeling, ziektebeloop en late effecten door de SNWLK geregistreerd.

Bij de evaluatie van de behandelingsresultaten zal onderscheid worden gemaakt in 2 groepen: I en II.

Groep I betreft:

- kinderen met NHL als eerste maligniteit
- diagnose NHL gesteld of bevestigd door het SNWLK-Pathologen-Panel
- leeftijd 0 t/m 18 jaar
- geen voorafgaande behandeling met corticosteroïden en/of cytostatica gedurende 4 weken of langer vóór diagnose
- patiënten die overlijden vóór de start van de behandeling worden beschouwd als failure op dag 0.

Groep II betreft:

- patiënten bij wie essentieel onderzoek bij diagnose niet werd/kon worden uitgevoerd en/of essentiële gegevens niet beschikbaar/betrouwbaar zijn (ter beoordeling Centraal Bureau SNWLK) .
- patiënten bij wie een essentieel deel van de therapie niet gegeven werd/gegeven kon worden
- patiënten met een NHL als tweede maligniteit

IV L. Criteria voor beoordeling van behandelingsresultaten

Van een complete remissie is sprake indien:

- met behulp van de bij diagnose toegepaste beeldvormende technieken geen tumorresten op de primaire lokalisatie, c.q. uitbreiding kunnen worden aangetoond. Bij verdenking op resttumor dient histologisch onderzoek te worden verricht. Eventueel bij histologisch onderzoek gevonden niet-vitaal tumorweefsel wordt niet als tumorrest beschouwd (zie tekst V.B).
- èn - bij B-NHL: afwezigheid van morfologisch FAB-type L3- lymfoblasten in het beenmergaspira-
raat.
- èn - bij non B-NHL: < 5 % blasten in een representatief beenmergaspiraats met normale
hematopoïese (% blasten te berekenen na telling van 200 kernhoudende cellen).
- èn - bij LCAL: afwezigheid van tumorcellen in het beenmergaspiraats.
- èn - afwezigheid van tumorcellen in het perifere bloed.
- èn - afwezigheid van tumorcellen in de liquor cerebrospinalis.

Tijdstip waarop 1^e complete remissie bereikt moet zijn:

- bij patiënten met B- en non B-NHL Groep A: na twee kuren COPAD(M)
- bij patiënten met B-NHL Groep B: na eerste CYM Kuur
- bij patiënten met B-NHL Groep C: na eerste CYVE Kuur
- bij patiënten met Non B-NHL Groep B: na Protocol IA (dag 33)
- bij patiënten met LCAL na eerste twee kuren COPAD(MI)

Recidief

Van een recidief is sprake indien na het bereiken van een complete remissie één van onderstaande situaties zich voordoet:

- tumorweefsel aantoonbaar op de oorspronkelijke of op nieuwe lokalisatie, met histolo-
gische bevestiging d.m.v. een biopsie
- en/of - de aanwezigheid van ≥ 5 % blasten in het beenmergaspiraats bij non B-NHL, of
aanwezigheid van lymfoomcellen bij B-NHL en LCAL
- en-of - blasten aantoonbaar in het perifere bloed
- en/of - cytomorfologisch aantoonbare blasten in de liquor cerebrospinalis. Bij patiënten met non
B-NHL dient het cel aantal in de liquor bovendien $> 15/3$ ($5/\text{mm}^3$) te bedragen
- en/of - NHL lokalisatie elders, b.v. testis, huid, bot (bevestiging m.b.v. biopsie en histologisch
onderzoek).

Berekening remissieduur

De remissieduur is het tijdsinterval tussen het bereiken van de 1^e complete remissie en het optreden van een recidief.

Berekening van event-free-survival

Onder event-free-survival wordt verstaan het tijdsinterval tussen tijdstip van diagnose en het optreden van een recidief, het overlijden in complete remissie of het optreden van een 2e maligniteit. Patiënten bij wie geen complete remissie wordt bereikt op bovengenoemd tijdstip, worden beschouwd als failure op dag 0

V

BEHANDELINGSPRINCIPE

Algemeen

De behandeling wordt gestart op basis van de diagnose, afgegeven door de patholoog verbonden aan het ziekenhuis waar de patiënt behandeld wordt. De diagnose dient bevestigd te worden door het SNWLK Pathologen Panel. De diagnose en klassificatie, afgegeven door het panel zijn doorslaggevend.

Het laboratoriumonderzoek naar ziekteuitbreiding en immunofenotype kan worden uitgevoerd op histologische coupes door een Laboratorium voor Pathologie, deppreparaten van de tumor en/of op beenmergaspiraats, bloed, liquor cerebrospinalis, pleura- en/of ascitesvocht door het SNWLK-Laboratorium.

V A. Chemotherapie

Ten aanzien van de chemotherapeutische behandeling worden de patiënten, bij wie een maligne non Hodgkin lymfoom is vastgesteld, ingedeeld op grond van:

- histologie en immunofenotype van de maligne cellen
- ziekteuitbreiding (klinische staging volgens Murphy)(40)

Aldus worden onderscheiden patiënten met B- en non B-NHL en met LCAL, stadium I t/m IV, die wat de behandeling betreft als volgt in groepen worden ingedeeld:

1. Behandeling patiënten met B-NHL

Groep A: 1 Stadium I + volledige resectie Stadium II abdominaal	2 x COPAD
2 Stadium I hoofd/hals lokalisatie + volledige resectie	2 x COPADM1
Groep B: Stadium I + onvolledige resectie Stadium II extra-abdominaal Stadium III Stadium IV zonder CZS-uitbreiding en blasten BM < 70 %	COP, COPAD M1/-M2, CYM (2x), onderhoudskuur I
Groep C: Stadium IV met CZS-uitbreiding en/of blasten BM ≥ 70 % B-ALL Cerebraal lymfoom Non responders van Groep B	COP, COPAD MI/-M2, CYVE (2x), onderhoudskuur I – IV

2. Behandeling patiënten met non B-NHL

Groep A: 1 Stadium I en II	2 x COPAD + onderhouds- behandeling; totaal 12 maanden
2 Stadium I en II hoofd/hals lokalisatie	2X COPADM1 + onder- houdsbehandeling; totaal 12 maanden
Groep B: Stadium III en IV	Protocol ALL 8 MRG

3. Behandeling patiënten met grootcellig anaplastisch lymfoom (LCAL)

Groep A: 1 Solitaire huidlokalisatie + volledige resectie	geen chemotherapie
2 Stadium I (uitgezonderd solitaire huidlokalisatie + volledige resectie) Stadium II + volledige resectie (abdominaal)	4 x COPAD
3 Stadium I hoofd/hals lokalisatie	2 x COPADM1 + 2 x COPAD
Groep B: Stadium II + onvolledige resectie	2 x COPADM1
Stadium III	4 x COPAD
Stadium IV (CZS-lokalisatie (zeer zeldzaam): in overleg met commissie Maligne Lymfomen)	

V B. Chirurgie

Primaire chirurgische interventie is geïndiceerd:

- bij solitaire tumormassa (BM-aspiraats negatief). Hierbij dient een radicale resectie te worden nagestreefd. Indien dit niet mogelijk is, dient alleen een open biopsie uitgevoerd te worden.
- indien er geen groot operatierisico bestaat; start chemotherapie moet in principe binnen enkele dagen na de ingreep mogelijk zijn.
- mits niet invaliderend.
- bij presentatie met invaginatie/ileus bij abdominaal Burkitt-like NHL, meestal ileocecaal.

Indien regionaal andere verdachte klierpakketten worden aangetroffen dienen deze (indien mogelijk) ook verwijderd en histologisch onderzocht te worden.

Tijdens narcose tevens beiderzijds BM-aspiraats, evt. botboring verrichten, alsmede lumbaalpunctie.

Een groot mediastinaal NHL dient niet gebiopteerd te worden, indien er sprake is van een ernstig Vena Cava Superior (VCS) Syndroom. (zie Hfdst. V. D).

Voor chirurgische interventies bij neurologische uitvalsverschijnselen: zie Hdst. V D. Acute interventies.

Indien er bij het vaststellen van de 1^e CR (zie blz. 18) bijvoorbeeld m.b.v. beeldvormende technieken een verdenking op een vitale dan wel avitale tumorrest bestaat, kan een second look operatie uitgevoerd worden. Anderzijds kan bij verdenking op een restafwijking bij het einde van de therapie een second look operatie noodzakelijk zijn, indien een CR niet langs een andere weg kan worden vastgesteld.

V C. Radiotherapie

Non B-NHL en in het bijzonder mediastinale tumoren, dienen niet bestraald te worden. Ook bij de B-NHL is bestraling op bijv. resttumor na chemotherapie niet zinvol gebleken. (Link 1990) (7).

Voor richtlijnen voor bestraling van kinderen met een CZS-uitbreiding, dan wel testikellokalisatie: zie bijlage 3.

V D. Acute interventies

- Het Vena Cava Superior (VCS) syndroom kan bij mediastinaal NHL (in principe non-B), aanleiding geven tot ernstige respiratoire problemen. Invasieve diagnostiek dient dan achterwege te blijven. Indien mogelijk zal materiaal voor diagnostiek verkregen moeten worden uit in ieder geval bloedonderzoek, eventueel een beenmergaspiraat dan wel een pleurapunctie.
Indien ook dit teveel risico op een respiratoire insufficiëntie oplevert kan "blind" met prednison (20 mg/m²) worden gestart. Op geleide van het klinisch beeld zal dan in principe een aantal dagen later een diagnostische ingreep gepland moeten worden en kan de prednisondosering geleidelijk aan opgehoogd worden.
- Wanneer een NHL epiduraal gelokaliseerd is (meestal B-NHL), 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.
Het cerebraal lymfoom dient alleen gebiopteerd te worden. De incidentie hiervan ligt uitermate laag, meestal zal het een B-NHL betreffen (41)
- 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 Burkitt-like NHL tot het tegendeel bewezen is. Ruime resectie van het betreffende darmdeel is aangewezen, waarbij eventueel verdachte regionale lymfeklieren moeten worden verwijderd of gebiopteerd.

VI

BEHANDELINGSWIJZE

VI 1. PATIËNTEN MET B-NHL

A 1. PATIENTEN MET B-NHL

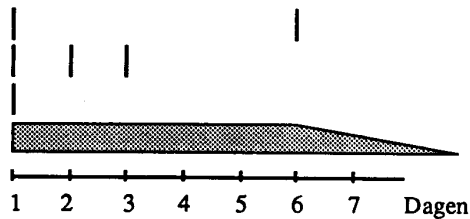
Stadium I volledige resectie

Stadium II abdominaal

(groep A 1)

2 x COPAD

COPAD



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m²/per ½-uurs infuus aansluitend aan vincristine toediening en cyclofosfamide toediening op dag 1

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start 2° COPAD-kuur: herstel perifere bloed waarden tot:

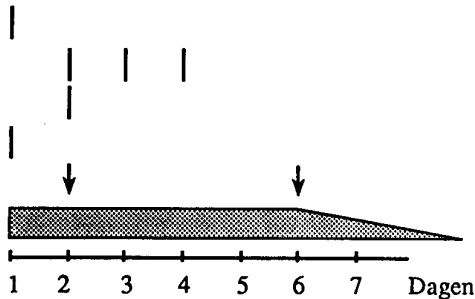
leukocyten > 2,0 x 10⁹/L, granulocyten > 0,5 x 10⁹/L, thrombocyten > 100,0 x 10⁹/L

A 2. PATIENTEN MET B-NHL

Stadium I hoofd/hals lokalisatie, volledige resectie
(groep A 2)

2 x COPADM1

COPADM1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Hoge dosis methotrexaat (HD- MTX)

3000 mg/m², per infuus in 3 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie bijlage 2.1

Methotrexaat en prednisolon intrathecaal (MTX + DAF i.th.)

dosering afhankelijk van de leeftijd, beide middelen in gelijke hoeveelheid, intrathecaal, op dag 2 en 6:

- ≥ 3 jaar: 15 mg
- 2 jaar: 12 mg
- 1 jaar: 10 mg
- < 1 jaar: 8 mg

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m², per ½-uurs infuus na de eerste cyclofosfamide toediening op dag 2

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start 2^e COPADM1-kuur: herstel perifere bloedwaarden tot:

leukocyten > 2,0 x 10⁹/L, granulocyten > 0,5 x 10⁹/L, thrombocyten > 100,0 x 10⁹/L .

B PATIENTEN MET B-NHL

Stadium I onvolledige resectie

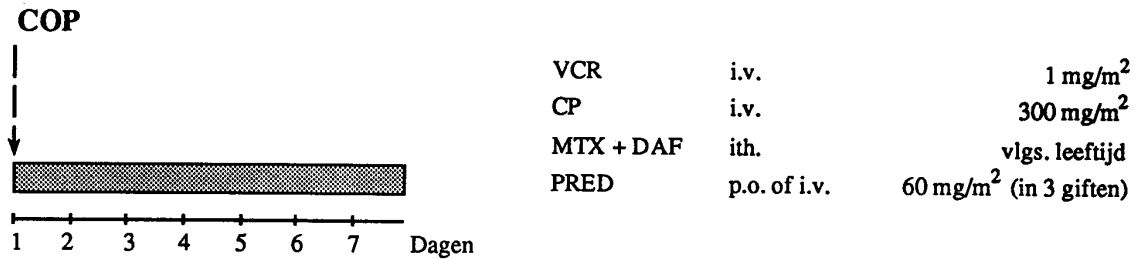
Stadium II extra-abdominaal

Stadium III

Stadium IV, zonder CZS-uitbreiding
en blasten in beenmerg < 70 %

(groep B)

**COP, COPAD M1/-M2,
CYM (2 x),
onderhoudskuur (1 x)**



Prednison (Pred).

60 mg/m²/dag, in 3 giften per dag, per os of intraveneus, gedurende dag 1 t/m 7

Vincristine (VCR)

1 mg/m², intraveneus, op dag 1, voorafgaande aan CP

Cyclofosfamide (CP)

300 mg/m², intraveneus, per ½-uurs infuus op dag 1.

Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Methotrexaat en prednisolon intrathecaal (MTX + DAF i.th.)

Dosering afhankelijk van de leeftijd, beide middelen in gelijke hoeveelheid, intrathecaal, op dag 1:

≥ 3 jaar: 15 mg

2 jaar: 12 mg

1 jaar: 10 mg

< 1 jaar: 8 mg

NB:

Ter voorkoming van nierinsufficiëntie bij snelle afbraak van maligne cellen tijdens inductiebehandeling worden de volgende maatregelen geadviseerd: (zie ook Hdst. VIII E Tumor Lysis syndroom).

- goede hydratatie: vochtintake 3000 ml/m²/24 uur
- alkalinisatie van urine (pH ≥ 7,0) door middel van Na-bicarbonaat, 4000 mg/m²/dag (50 mmol/m²/d) in 4 doses
- bij grote tumormassa of verhoogd urinezuur: Allopurinol: 200 mg/m² oraal of i.v., in 2 doses, gedurende 3 - 7 dagen

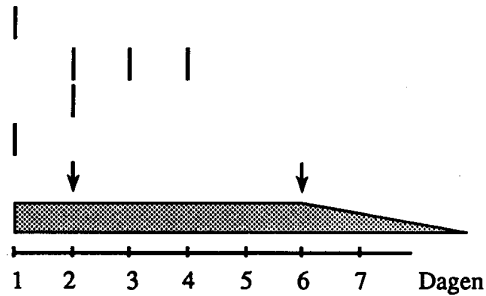
- controle van Na, K, P, Ca, kreat, ureum en urinezuur in het bloed, 1 à 2 maal daags
- bij hypocalciëmie: symptomatische behandeling: zie blz. 65

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 COPAD M1 een 2^e COP-Kuur toe te dienen, zeker indien de eerste kuur tot aanzienlijke tumorreductie heeft geleid.

Non-Responders

Indien 7 dagen na toediening van de eerste COP-Kuur de tumor onveranderd is, of $< 20\%$ regressie toont, dient patiënt verder behandeld te worden als B-NHL Groep C (zie blz. 30 en volgende).

COPADMI



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

COPADMI te starten:

1 week na start van de COP-Kuur (= dag 8 COP-Kuur)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Hoge dosis methotrexaat (HD- MTX)

3000 mg/ m², per infuus in 3 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie bijlage 2.1

Methotrexaat en prednisolon intrathecaal (MTX + DAF i.th.)

dosering afhankelijk van de leeftijd, beide middelen in gelijke hoeveelheid, intrathecaal, op dag 2 en 6:

- ≥ 3 jaar: 15 mg
- 2 jaar: 12 mg
- 1 jaar: 10 mg
- < 1 jaar: 8 mg

Cyclofosfamide (CP)

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

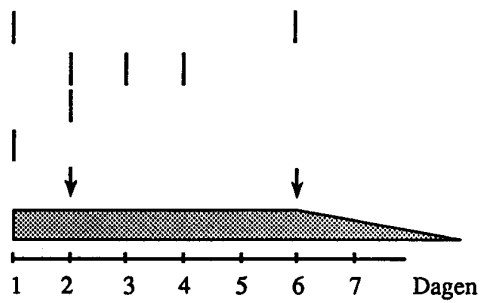
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m², per ½-uurs infuus na de eerste cyclofosfamide toediening op dag 2

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

COPADM2



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	1 g/m ² /dag (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Voorwaarden voor start COPADM2: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

COPADM2, als COPADM1, echter:

Cyclofosfamide (CP)

1000 mg/m²/dag, in 2 giften, intraveneus, per 1-uurs infuus met 12-uurs interval, op dag 2, 3 en 4

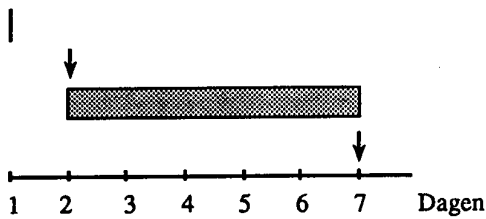
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Vincristine (VCR)

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

CONSOLIDATIEBEHANDELING: 2 x CYM (Groep B)

CYM (1 en 2)



HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
ARA-C	continu infuus	100 mg/m ² /dag
ARA-C + DAF	ith.	vlgs. leeftijd

Voorwaarden voor start 1^e CYM-Kuur:

zo snel mogelijk na COPAD M2-Kuur, echter bij herstel perifere bloed waarden tot:

leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$

granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$

thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

Hoge doses methotrexaat (HD-MTX)

3000 mg/m², per infuus, in 3 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen: zie bijlage 2.1

Methotrexaat en prednisolon intrathecaal (MTX + DAF i.th.)

dosering afhankelijk van de leeftijd en beide middelen in gelijke hoeveelheid, intrathecaal, dag 2

≥ 3 jaar: 15 mg

2 jaar: 12 mg

1 jaar: 10 mg

< 1 jaar: 8 mg

Cytosine arabinoside (ARA-C)

100 mg/m²/dag, per continue infuus, dag 2 t/m 6

Cytosine arabinoside en prednisolon intrathecaal (ARA-C + DAF i.th.)

intrathecaal op dag 7, dosering afhankelijk van de leeftijd

	ARA-C	DAF
≥ 3 jaar:	30 mg	15 mg
2 jaar:	25 mg	12 mg
1 jaar:	20 mg	10 mg
< 1 jaar:	15 mg	8 mg

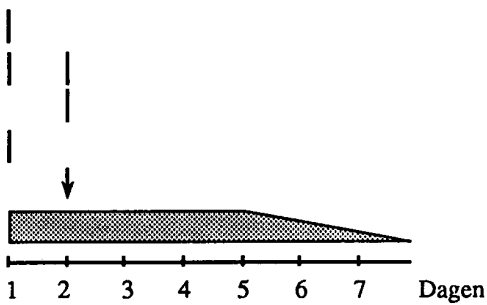
Voorwaarden voor start 2^e CYM-Kuur: herstel perifere bloedwaarden tot:

leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$

granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$

thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

ONDERHOUDSKUUR 1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 1 gift)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Voorwaarden voor start Onderhoudskuur I: herstel perifere bloed waarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

Prednison (Pred)

60 mg/m²/dag, in 3 giften, per os of intraveneus, op dag 1 t/m 4, waarna de dosis in 3 dagen geleidelijk wordt verminderd tot 0

Vincristine (VCR)

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

Cyclofosfamide (CP)

500 mg/m²/dag, in 1 gift, intraveneus, per 1-uurs infuus, op dag 1 en 2

Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Hoge dosis methotrexaat (HD-MTX)

3000 mg/m², per infuus in 3 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie bijlage 2.1

Adriamycine (ADR)

60 mg/m², per ½-uurs infuus na cyclofosfamide toediening op dag 2

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Methotrexaat en prednisolon (MTX, DAF)

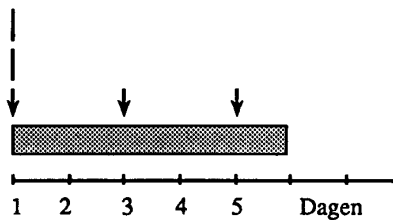
dosering afhankelijk van de leeftijd en beide middelen in gelijke hoeveelheid intrathecaal, dag 2

- ≥ 3 jaar: 15 mg
- 2 jaar: 12 mg
- 1 jaar: 10 mg
- < 1 jaar: 8 mg

C PATIENTEN MET B-NHL
Stadium IV met CZS-uitbreiding
en/of blasten in beenmerg $\geq 70\%$
B-ALL
Cerebraal lymfoom
Non responders van Groep B
(groep C)

COP, COPAD M1/-M2(8),
CYVE (2 x)
onderhoudsbehandeling
I – IV

COP



VCR	i.v.	1 mg/m ²
CP	i.v.	300 mg/m ²
MTX / ARA-C / DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

60 mg/m²/dag, in 3 giften per dag, per os of intraveneus, gedurende dag 1 t/m 5

Vincristine (VCR)

1 mg/m², intraveneus, op dag 1, voorafgaande aan CP

Cyclofosfamide (CP)

300 mg/m², intraveneus, per ½-uurs infuus op dag 1

Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Methotrexaat en prednisolon en cytosine arabinoside intrathecaal (MTX. DAF. ARA-C i.th.)

dosering afhankelijk van de leeftijd, intrathecaal, op dag 1, 3 en 5

	MTX/keer	ARA-C/keer	DAF/keer
≥ 3 jaar:	15 mg	30 mg	15 mg
2 jaar:	12 mg	25 mg	12 mg
1 jaar:	10 mg	20 mg	10 mg
< 1 jaar:	8 mg	15 mg	8 mg

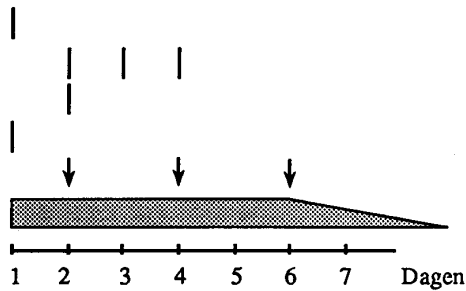
NB:

Ter voorkoming van nierinsufficiëntie bij snelle afbraak van maligne cellen tijdens inductiebehandeling worden de volgende maatregelen geadviseerd: (zie ook Hdst. VIII E Tumor Lysis Syndroom)

- goede hydratatie: vochtintake 3000 ml/m²/24 uur
- alkalinisatie van urine (pH $\geq 7,0$) door middel van Na-bicarbonaat, 4000 mg/m²/dag (50 mmol/m²/d) in 4 doses
- bij grote tumormassa of verhoogd urinezuur: Allopurinol: 200 mg/m² oraal of i.v., in 2 doses, gedurende 3 - 7 dagen
- controle van Na, K, P, Ca, kreat, ureum en urinezuur in het bloed, 1 à 2 maal daags
- bij hypocalciëmie: symptomatische behandeling (zie blz. 65)

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 COPADM1 een 2^e COP-Kuur toe te dienen, zeker indien de eerste kuur tot aanzienlijke tumorreductie heeft geleid.

COPADM1 (8 gram)



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	8 g/m ² (in 4 uur)
MTX / ARA-C / DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

COPADM1 te starten:

1 week na start van de COP-Kuur (= dag 8 COP-Kuur)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Hoge dosis methotrexaat (HD-MTX)

8000 mg/m², per infuus in 4 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie bijlage 2.1

Methotrexaat en prednisolon en cytosine arebinoside intrathecaal (MTX, DAF, ARA-C ith.)

dosering afhankelijk van de leeftijd, op dag 2, 4 en 6

	MTX/keer	ARA-C/keer	DAF/keer
≥ 3 jaar:	15 mg	30 mg	15 mg
2 jaar:	12 mg	25 mg	12 mg
1 jaar:	10 mg	20 mg	10 mg
< 1 jaar:	8 mg	15 mg	8 mg

Cyclofosfamide (CP)

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

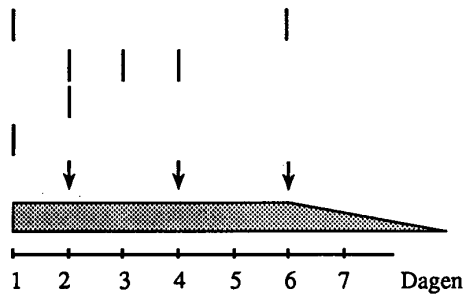
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m², per ½-uurs infuus na eerste cyclofosfamide toediening op dag 2

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

COPADM2 (8 gram)



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	1000 mg/m ² /dag (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	8 g/m ² (in 4 uur)
MTX / ARA-C / DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Voorwaarden voor start COPADM2: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

COPADM2, als COPAD M1, echter:

Cyclofosfamide (CP)

1000 mg/m²/dag, in 2 giften, intraveneus, per 1-uurs infuus met 12-uurs interval. op dag 2, 3 en 4

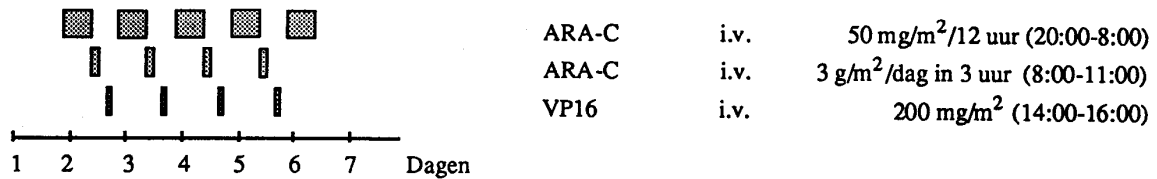
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.1

Vincristine (VCR)

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

CONSOLIDATIEBEHANDELING: 2 x CYVE

CYVE (1 en 2)



Voorwaarden voor start CYVE: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

Cytosine-arabinoside (ARA-C)

50 mg/m²/12 uur, per continue infuus, dag 1 t/m 5 (van 20 - 8 uur)

Hoge dosis cytosine-arabinoside (HD-ARA-C)

3 g/m²/dag, per 3-uurs infuus, (van 8 - 11 uur), dag 2 t/m 5

Ondersteunende therapie: zie bijlage 2.4

Etoposide (VP-16)

200 mg/m²/dag, per 2-uurs infuus, (van 14 - 16 uur), dag 2 t/m 5

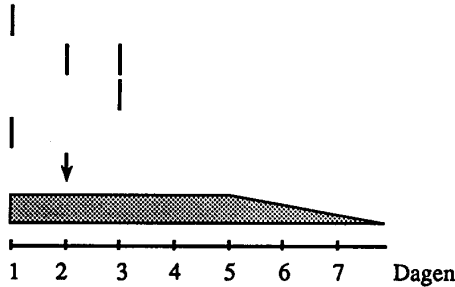
Ondersteunende therapie: zie bijlage 2.5

Voorwaarden voor start 2^e CYVE- Kuur: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$

ONDERHOUDSKUUR I t/m IV (1 x per maand) (Groep C)

ONDERHOUDSKUUR 1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 1 gift)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	8 g/m ² (in 4 uur)
MTX/ARA-C/DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Voorwaarden voor start onderhoudskuur I: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

Prednison (Pred)

60 mg/m²/dag, in 3 giften per dag, per os of intraveneus, gedurende dag 1 t/m 4, waarna de dosering geleidelijk in 3 dagen verminderd wordt tot 0

Vincristine (VCR)

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

Hoge dosis Methotrexaat (HD-MTX)

8000 mg/m², per 4-uurs infuus, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX toediening: zie bijlage 2.1

Cyclofosfamide (CP)

500 mg/m²/dag, in 1 gift, intraveneus, per 1-uurs infuus, op dag 2 en 3

Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Methotrexaat, Prednisolon en Cytosine-arabinoside intrathecaal (MTX, DAF en ARA-C ith.)

Dosering afhankelijk van de leeftijd, op dag 2

	MTX/keer	ARA-C/keer	DAF/keer
≥ 3 jaar:	15 mg	30 mg	15 mg
2 jaar:	12 mg	25 mg	12 mg
1 jaar:	10 mg	20 mg	10 mg
< 1 jaar:	8 mg	15 mg	8 mg

Adriamycine (ADR)

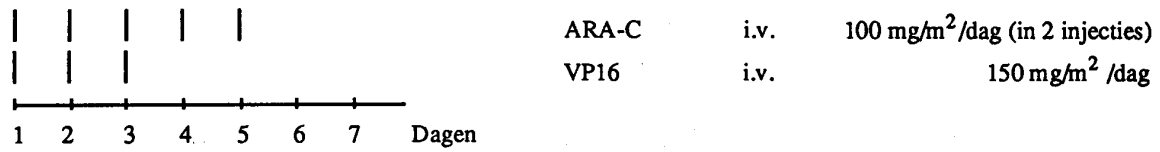
60 mg/m²/per ½-uurs infuus, na cyclofosfamide toediening op dag 3

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

NB:

Patiënten **met initiële CZS-uitbreiding** ontvangen schedelbestraling (18 Gy) tussen onderhoudskuur I en II (bijlage 3)

ONDERHOUDSKUUR 2



Voorwaarden voor start onderhoudskuur II: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

Cytosine-arabinoside (ARA-C)

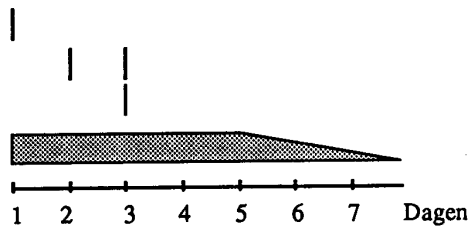
100 mg/m²/dag, i.v, in 2 giften met 12 uurs-interval, dag 1 t/m 5

Etoposide (VP-16)

150 mg/m²/dag, per 1-uurs infuus, dag 1 t/m 3

Ondersteunende behandeling: zie bijlage 2.5

ONDERHOUDSKUUR 3



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 1 gift)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Voorwaarden voor start onderhoudskuur III: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

Prednison (Pred)

60 mg/m²/dag, in 3 giften per dag, per os of intraveneus, gedurende dag 1 t/m 4, waarna de dosering geleidelijk in 3 dagen verminderd wordt tot 0

Vincristine (VCR)

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

Cyclofosfamide (CP)

500 mg/m²/dag, in 1 gift, intraveneus, per ½-uurs infuus, op dag 2 en 3

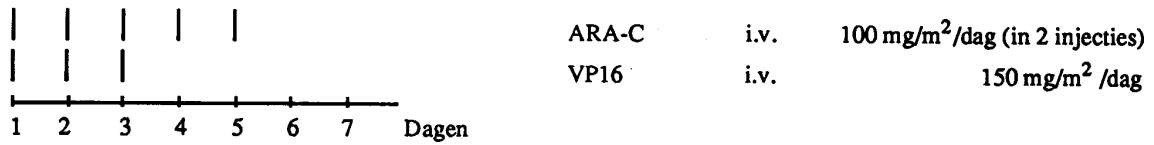
Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m²/per ½-uurs infuus, na cyclofosfamide gift, op dag 3

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

ONDERHOUDSKUUR 4



Voorwaarden voor start onderhoudskuur IV: herstel perifere bloedwaarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9$ /L
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9$ /L
- thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9$ /L

Cytosine-arabinoside (ARA-C)

100 mg/m²/dag, i.v., in 2 giften, met 12 uurs-interval, dag 1 t/m 5

Etoposide (VP-16)

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

Ondersteunende therapie: zie bijlage 2.5

VI 2. PATIËNTEN MET NON B-NHL

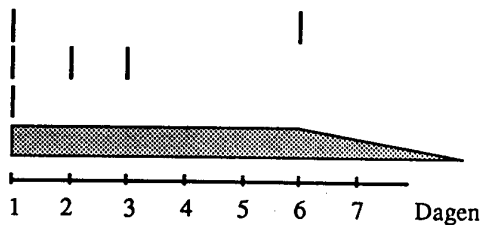
A 1. PATIENTEN MET NON B-NHL

Stadium I en II

(groep A 1)

2 x COPAD, gevolgd door
onderhoudsbehandeling:
totale behandelingsduur
12 maanden

COPAD



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

60 mg/m²/dag, in 3 giften per dag, per os of intraveneus dag 1 t/m 5, daarna in 3 dagen geleidelijk dosis vermindering tot 0

Vincristine (VCR)

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

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m²/per ½-uurs infuus na 1^e cyclofosfamide toediening op dag 1

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start 2^e COPAD-kuur: herstel perifere bloed waarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- trombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

ONDERHOUDSBEHANDELING

Voorwaarden voor start onderhoudsbehandeling: herstel perifere bloed waarden tot:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$
- granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9 /L$
- thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

6-Mercaptopurine (6-MP)

50 mg/m²/dag, oraal, continu

Methotrexaat (MTX)

20 mg/m², 1 x per week oraal (niet innemen met zuivelprodukten)

Richtlijn voor de dosering van 6-MP en MTX: streven naar een leukocytenaantal van 2,0 - 3,5 x 10⁹/L in het perifere bloed.

Zonodig dient dosisverlaging c.q. -verhoging te worden toegepast.

Bij leukocytenaantal $< 1,5 \times 10^9/L$: 50 % van de MTX-dosis

Bij leukocytenaantal $< 1,0 \times 10^9/L$: 6-MP en MTX gedurende 1 week staken

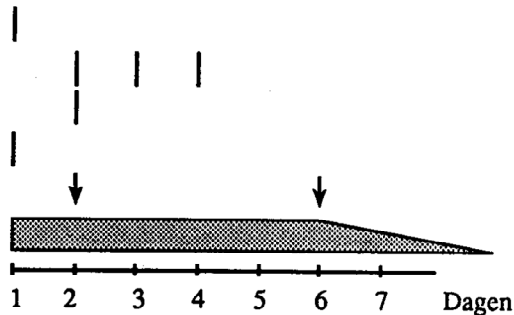
Bij leukocytenaantal $> 3,5 \times 10^9/L$: 125 %, zonodig 150 % van de MTX-dosis

Indien leukocytenaantal desondanks $> 3,5 \times 10^9/L$ blijft: ook 125 % van de 6-MP dosis toedienen.

A 2. PATIENTEN MET NON B-NHL
Stadium I en II met hoofd/hals lokalisatie
 (groep A 2)

**2 x COPADM1 +
 onderhoudsbehandeling;
 totale behandelingsduur:
 12 maanden**

COPADM1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Hoge dosis methotrexaat (HD- MTX)

3000 mg/m², per infuus in 3 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie bijlage 2.1

Methotrexaat en prednisolon intrathecaal (MTX + DAF i.th.)

dosering afhankelijk van de leeftijd, beide middelen in gelijke hoeveelheid, intrathecaal, op dag 2 en 6:

- ≥ 3 jaar: 15 mg
- 2 jaar: 12 mg
- 1 jaar: 10 mg
- < 1 jaar: 8 mg

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m², per ½-uurs infuus na 1^e cyclofosfamide toediening op dag 2

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start 2^e COPADM1-kuur: herstel perifere bloed waarden tot:

- leukocyten ≥ 2,0 x 10⁹ /L .
- granulocyten ≥ 0,5 x 10⁹ /L
- thrombocyten ≥ 100,0 x 10⁹/L

ONDERHOUDSBEHANDELING

Voorwaarden voor start onderhoudsbehandeling: herstel perifere bloedwaarden tot:

leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$

granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$

thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

6-Mercaptopurine (6-MP)

50 mg/m²/dag, oraal, continu

Methotrexaat (MTX)

20 mg/m², 1 x per week oraal (niet innemen met zuivelprodukten)

Richtlijn voor de dosering van 6-MP en MTX: streven naar een leukocytenaantal van $2,0 - 3,5 \times 10^9/L$ in het perifere bloed.

Zonodig dient dosisverlaging c.q. -verhoging te worden toegepast.

Bij leukocytenaantal $< 1,5 \times 10^9/L$: 50 % van de MTX-dosis

Bij leukocytenaantal $< 1,0 \times 10^9/L$: 6-MP en MTX gedurende 1 week staken

Bij leukocytenaantal $> 3,5 \times 10^9/L$: 125 % , zonodig 150 % van de MTX-dosis

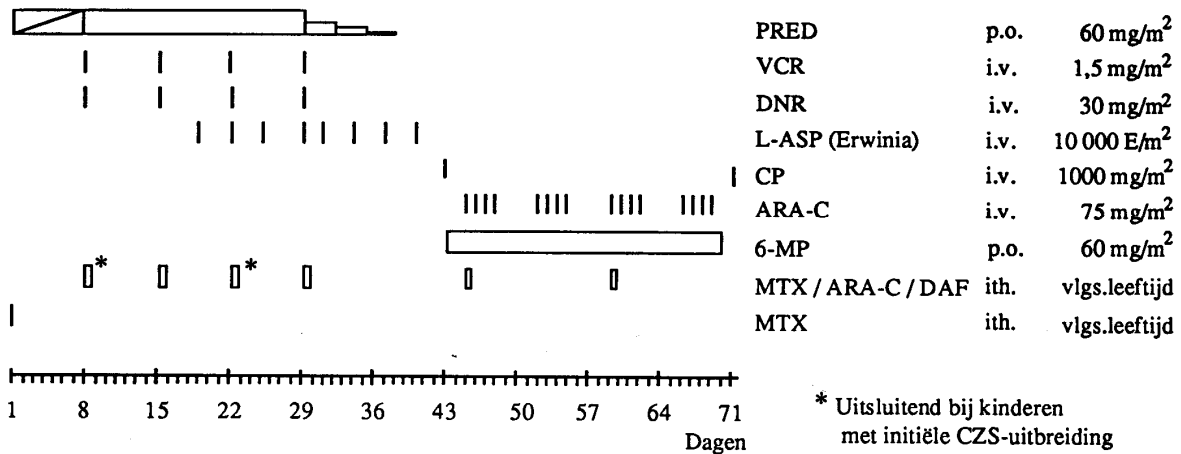
Indien leukocytenaantal desondanks $> 3,5 \times 10^9/L$ blijft: ook 125 % van de 6-MP dosis toedienen.

B PATIENTEN MET NON B-NHL
Stadium III en IV
 (groep B)

Behandeling volgens Protocol ALL 8 MRG-patiënten

Achtereenvolgens: Protocol I, M, II en onderhoudsbehandeling tot een totale behandelingsduur van 24 maanden (105 weken)

PROTOCOL I



Bij de eerste diagnostische lumbaalpunctie wordt intrathecaal MTX toegediend. Dosering volgens leeftijd <1 jaar: 6 mg; 1 jaar: 8 mg; 2 jaar: 10 mg; ≥ 3 jaar: 12 mg). De liquor van deze punctie wordt ter beoordeling gestuurd aan het laboratorium van de SNWLK.

NB:

Bij kinderen met initiële CZS-uitbreiding wordt 2 x MTX/ARA-C/pred ith extra toegediend, op dag 8 en 22. Bij ernstige aplasie kan overwogen worden de puncties op dag 15 en 29 achterwege te laten.

PROTOCOL IA

Prednison/prednisolon (Pred)

60 mg/m²/dag, oraal of intraveneus, verdeeld over 3 doses per 24 uur, op dag 1 t/m 7 ("voorfase"), daarna in combinatie met vincristine, daunorubicine en L-Asparaginase tot dag 29 waarna per 3 dagen telkens dosisvermindering tot de helft van de voorafgaande dosis, resp. 30, 15 en 7,5 mg/m²/dag tot 0 (totaal 9 dagen).

NB:

Bij kinderen met initieel hoog leukocytenaantal (≥ 25,0 x 10⁹/L) en/of organomegalie en/of grote tumormassa wordt geadviseerd, ter voorkoming van uraatnephropathie, te starten met een lagere dosis prednison: 20 mg/m²

De prednison-dosering dient op geleide van het lichamelijk onderzoek en de laboratorium-waarden dagelijks te worden verhoogd, zodat uiterlijk op dag 5 de volledige dosis wordt toegediend. De totale toegediende dosis over dag 1 t/m 7 dient ten minste 200 mg/m² te bedragen (optimaal: 420 mg/m²).

Ter voorkoming van nierinsufficiëntie bij snelle afbraak van maligne cellen tijdens inductiebehandeling worden de volgende maatregelen geadviseerd:

- goede hydratatie: vochtintake 3000 ml/m²/24 uur (zie ook Hfst. VIII E Tumor Lysis Syndroom)
- alkalinisatie van urine (pH ≥ 7,0) door middel van Na-bicarbonaat 400 mg/m²/dag, (50 mmol/m²/dag) in 4 doses
- bij grote tumormassa, of verhoogd urinezuur: Allopurinol: 200 mg/m² oraal of i.v., in 2 doses gedurende 3-7 dagen
- controle van Na, K, P, Ca, kreat, ureum en urinezuur in het bloed, 1 à 2 mal daags
- bij hypocalciëmie: symptomatische behandeling (zie blz. 65)

Vincristine (VCR)

1,5 mg/m²/week, intraveneus (max. 2,5 mg keer), 4 x, te beginnen op dag 8, vervolgens op dag 15, 22 en 29

Daunorubicine (DNR)

30 mg/m²/week, per 1-uurs infuus, 4 x, in aansluiting aan VCR-toediening, eveneens te beginnen op dag 8, vervolgens op dag 15, 22 en 29

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

L-Asparaginase (L-Asp)

10000 E/m²/dag, per infuus in 250 ml/m² glucose 5 %, in 1 uur toe te dienen, 1 x per 3 dagen, 8 x, op dag 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37 en 40. Ter voorkoming van bloedingen dient regelmatig stollingscontrole plaats te vinden en zo nodig suppletie van stollingsfactoren.

In verband met kans op overgevoeligheid dient uitsluitend L-Asp bereid uit Erwinia Caratovora te worden toegediend

Methotrexaat/Cytosine-Arabinoside/Prednisolon intrathecaal (MTX/ARA-C/DAF) ("Triple Therapy")
dosering volgens leeftijd (mg), op dag 15 en 29

NB:

Bij kinderen met initiële CZS-uitbreiding tevens op dag 8 en 22

	MTX	ARA-C	DAF
≥ 3 jaar:	12	30	12
2 jaar:	10	25	10
1 jaar:	8	20	8
< 1 jaar:	6	15	6

DAG 33

Onderzoek of complete remissie is bereikt (zie blz. 69)

PROTOCOL 1B

Voorwaarden voor de start van Protocol 1B
algemene toestand van de patiënt bevredigend

- leucocytenaantal $> 2,0 \times 10^9/L$ (tenminste 25 % granulocyten)
- trombocytenaantal $> 50 \times 10^9/L$
- beenmergpunctie aan het eind van FASE 1 verricht in geval van BM infiltratie

Cyclofosfamide (CP)

1000 mg/m², per 1-uurs infuus, 2 x, met een interval van 28 dagen, de eerste gift op dag 43, tegelijk met de start van 6-MP, de 2e gift op dag 71.

De 2^e gift mag echter pas worden toegediend bij (beginnend) herstel uit de aplasie, dus zonodig later dan dag 71. Indien wegens persisterende aplasie toediening van de 2^e gift langer dan 2 weken moet worden uitgesteld, kan deze gift vervallen.

Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

Cytosine-Arabinoside (ARA-C)

75 mg/m²/dag, intraveneus (push), in 4 kuren van 4 dagen, met steeds 1 week interval tussen de eerste injectie van ieder kuur, het eerste blok te beginnen 2 dagen na de eerste cyclofosfamide gift, een ARA-C blok dient zo mogelijk niet onderbroken te worden. Richtlijn voor de start van elk ARA-C blok: leukocyten $> 0,5 \times 10^9/L$, trombocyten $> 30 \times 10^9/L$.

6-Mercaptopurine (6-MP)

60 mg/m²/dag, oraal, vanaf dag 43, dagelijks, gedurende 28 dagen. In geval de ARA-C toediening wordt onderbroken, dient ook de toediening van 6-MP tijdelijk te worden gestopt. Bij onderbreking van de therapie moet de 6-MP toediening worden ingehaald tot een cumulatieve dosis van ten minste 1680 mg/m²

Methotrexaat/Cytosine-Arabinoside/Prednisolon (MTX/ARA-C/DAF ith) ("Triple Therapie")

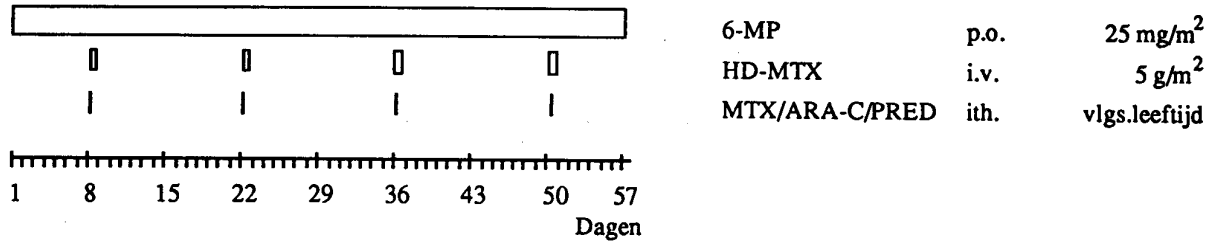
dosering volgens leeftijd (mg): op de eerste dag van het eerste en het derde 4-daagse ARA-C blok

	MTX	ARA-C	DAF
≥ 3 jaar:	12	30	12
2 jaar:	10	25	10
1 jaar:	8	20	8
< 1 jaar:	6	15	6

Opmerkingen:

1. Bij uitstel van ARA-C blok (zie boven) dient de daarbij behorende intrathecale gift eveneens te worden uitgesteld.
2. Hoewel uitstel van therapie tijdens Protocol 1A uitzondering is, kan tijdens Protocol 1B zowel de klinische toestand van het kind als beenmergaplasie tot uitstel van de behandeling noodzaken. Dit uitstel dient evenwel steeds zo kort mogelijk te zijn.
3. Voorwaarde voor LP en intrathecale toediening van cytostatica: trombocyten $> 50 \times 10^9/L$. Zonodig trombocytentransfusie toedienen voorafgaande aan LP.

PROTOCOL M



Protocol M start 2 weken na beëindiging van Protocol I (d.w.z. therapie-pauze)

Voorwaarden voor start Protocol M:

- bevredigende klinische toestand
- granulocyten $> 0,5 \times 10^9/L$
 - trombocyten $> 50 \times 10^9/L$

Hoge Doses Methotrexaat (HD-MTX)

5000 mg/m², per infuus in 24 uur, 1 x per 2 weken, 4 x, op dag 8, 22, 36 en 50 als volgt:

- 500 mg/m² in 30 minuten
- 4500 mg/m² in 23,5 uur

Voorwaarden en bijzondere maatregelen voor toediening van HD-MTX: zie bijlage 2.1

Op de dag van de HD-MTX toediening:

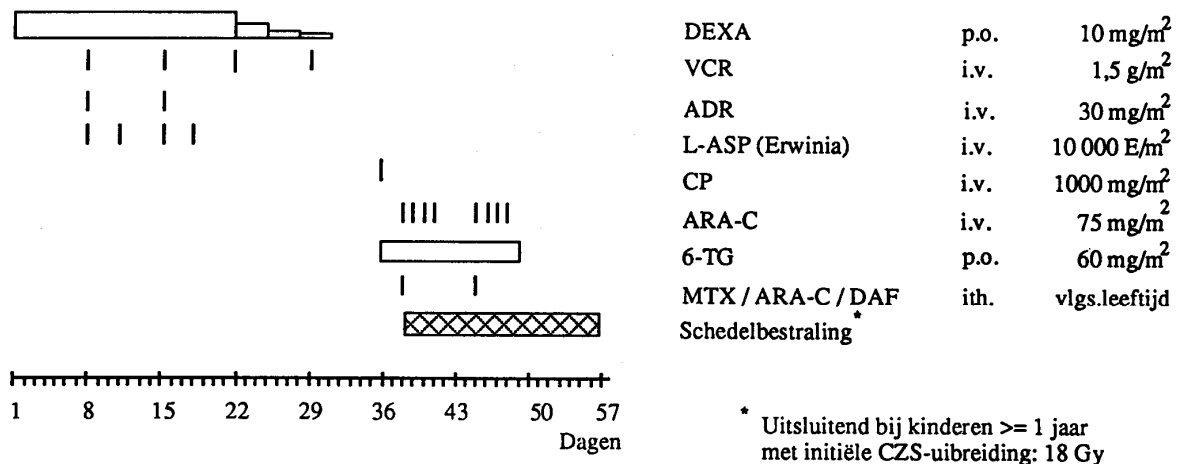
Methotrexaat/Cytosine-Arabinoside/Prednisolon intrathecaal (MTX/ARA-C/DAF i.th.) ("Triple Therapy")
 2 uur na de start van HD-MTX toediening; dosering volgens leeftijd (mg)

	MTX	ARA-C	DAF
≥ 3 jaar:	12	30	12
2 jaar:	10	25	10
1 jaar:	8	20	8
< 1 jaar:	6	15	6

6-Mercaptopurine (6-MP)

25 mg/m²/dag, oraal, gedurende 56 dagen. (cumulatieve dosis: 1400 mg/m²).

PROTOCOL II



Protocol II start in de 23e week na diagnose en bestaat uit 2 delen:

- FASE 1 (dag 1 - 35) en
- FASE 2 (dag 36 - 57)

FASE 1

Voorwaarden voor start Fase 1: herstel perifere bloed waarden tot:

granulocyten > 0,5 x 10⁹/L

trombocyten > 50 x 10⁹/L

Dexamethason (DEXA)

10 mg/m²/dag, oraal, verdeeld over 3 doses per 24 uur, op dag 1 tot 21, waarna per 3 dagen dosisvermindering tot de helft van de voorafgaande dosis, resp. 5, 2,5, 1,25 mg/m² tot 0 (totaal 9 dagen), bij ernstige karakterveranderingen of hyperglycemie kan dosisreductie, dan wel verkorting van de behandelingsduur worden overwogen

Vincristine (VCR)

1,5 mg/m²/week, langzaam intraveneus (max. 2,0 mg/keer), op dag 8, 15, 22 en 29 (totaal 4 keer), bij ernstige neuropathie kunnen giften worden weggelaten, toediening van lactulose ter preventie van obstipatie wordt aanbevolen

Adriamycine (ADR)

30 mg/m²/week, per 1-uurs infuus, aansluitend aan VCR toediening, op dag 8 en 15.

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

L-Asparaginase (L-Asp)

10000 E/m²/dag, per infuus, 250 ml glucose 5 %, in 1 uur toe te dienen; op dag 8, 11, 15 en 18 (totaal 4 keer). Ter voorkoming van bloedingen dient regelmatig stollingscontrole plaats te vinden en zo nodig suppletie van stollingsfactoren

NB:

In verband met de kans op het optreden van overgevoeligheid dient uitsluitend L-Asp, bereid uit Erwinia Caratovora, te worden toegediend.

FASE 2

Cyclofosfamide (CP)

1000 mg/m², als 1-uurs infuus, 1 x op dag 36.

Voorwaarden:

- leukocyten > 1,5 x 10⁹/L
- trombocyten > 50 x 10⁹/L

Maatregelen tijdens Cyclofosfamide toediening: zie bijlage 2.2

6-Thioguanine (6-TG)

60 mg/m²/dag, oraal, vanaf dag 36 tot 50, dagelijks. In geval de ARA-C toediening wordt onderbroken, dient ook de toediening van 6-TG tijdelijk te worden gestopt.

Cytosine-Arabinoside (ARA-C)

75 mg/m²/dag, intraveneus (push) in 2 kuren van 4 dagen op dag 38 t/m 41 en dag 45 t/m 48

Een kuur dient, zo mogelijk, niet onderbroken te worden. Bij ernstige aplasie: uitstel van 2e kuur tot leucocyten > 0,5 x 10⁹/L, trombocyten > 30 x 10⁹/L.

Methotrexaat/Cytosine-Arabinoside/Prednisolon intrathecaal ("Triple Therapy")
dosering naar leeftijd, bij het begin van het eerste en derde ARA-C blok

	MTX	ARA-C	DAF
≥ 3 jaar:	12	30	12
2 jaar:	10	25	10
1 jaar:	8	20	8
< 1 jaar:	6	15	6

Opmerkingen:

1. Voorwaarde voor LP en intrathecale toediening van cytostatica: trombocyten > 50 x 10⁹/L
Zonodig trombocytentransfusie voorafgaande aan LP.
2. Bij uitstel van de ARA-C-toediening dient de intrathecale toediening van cytostatica eveneens te worden uitgesteld, evenals de toediening van 6-TG.

Schedelbestraling

Alleen therapeutisch bij kinderen ouder dan 1 jaar met initiële CZS uitbreiding: 18 Gy. Kinderen jonger dan 1 jaar met initiële CZS-uitbreiding ontvangen geen schedelbestraling.

De bestraling kan gestart worden vanaf dag 38 van Protocol II.

Richtlijnen voor therapeutische schedel bestraling: zie bijlage 3A.

ONDERHOUDSBEHANDELING

Alle patiënten ontvangen in aansluiting aan intensieve chemotherapie onderhoudsbehandeling met 6-MP en MTX tot een totale behandelingsduur van 24 maanden (105 weken), te beginnen 2 weken na beëindiging van protocol II.

De onderhoudsbehandeling bestaat uit:

- 6-Mercaptopurine (6-MP): 50 mg/m²/dag, oraal continu
- Methotrexaat (MTX): 20 mg/m², 1 x per week oraal (niet innemen met zuivelprodukten)

Richtlijn voor de dosering van 6-MP en MTX: streven naar leukocytenaantal van 2,0 - 3,5 x 10⁹/L in het perifere bloed.

Zonodig dient dosisverlaging c.q. -verhoging te worden toegepast.

Bij leukocytenaantal < 1,5 x 10⁹/L : 50 % van de MTX-dosis

Bij leukocytenaantal < 1,0 x 10⁹/L : 6-MP en MTX gedurende 1 week staken

Bij leukocytenaantal > 3,5 x 10⁹/L : 125 %, zo nodig 150 % van de MTX-dosis

Indien leukocytenaantal desondanks > 3,5 x 10⁹/L blijft: ook 125 % van de 6-MP dosis toedienen.

VI 3. PATIENTEN MET GROOT-CELLIG ANAPLASTISCH MALIGNIE LYMFOM (LCAL)

A 1. PATIENTEN MET LCAL

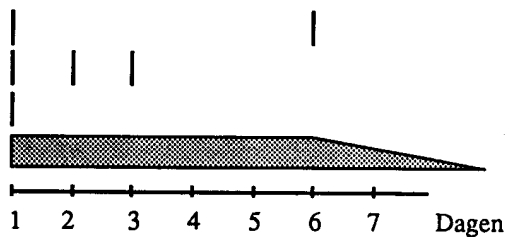
Solitaire primaire huidlokalisatie + volledige excisie:
geen chemotherapie

A 2. PATIENTEN MET LCAL

Stadium I (uitgezonderd solitaire primaire huidlokalisaties)
en II volledige resectie (abdominaal)

4 x COPAD

COPAD



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m²/per ½-uurs infuus na de 1^e cyclofosfamide toediening op dag 1

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start volgende COPAD-kuur: herstel perifere bloedwaarden tot:

leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$

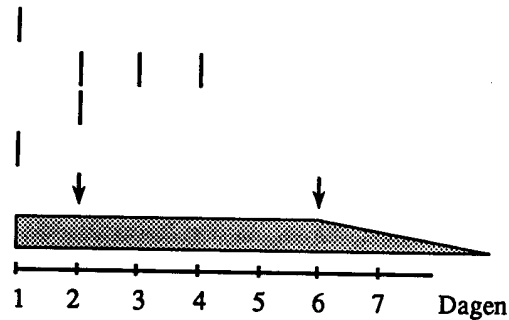
granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$

thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

A 3. PATIENTEN MET LCAL
Stadium I hoofd/hals lokalisatie

2 x COPADM1
2 x COPAD

COPADM1 (2 x)



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Predison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Hoge dosis methotrexaat (HD-MTX)

3000 mg/m², per infuus in 3 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie bijlage 2.1

Methotrexaat en prednisolon intrathecaal (MTX + DAF i.th.)

dosering afhankelijk van de leeftijd, beide middelen in gelijke hoeveelheid, intrathecaal, op dag 2 en 6:

- ≥ 3 jaar: 15 mg
- 2 jaar: 12 mg
- 1 jaar: 10 mg
- < 1 jaar: 8 mg

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

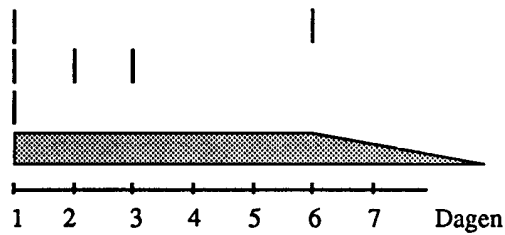
60 mg/m², per ½-uurs infuus na de 1^e cyclofosfamide toediening op dag 2

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start tweede COPADM1-kuur: herstel perifere bloed waarden tot:

- leukocyten ≥ 2,0 x 10⁹/L
- granulocyten ≥ 0,5 x 10⁹/L
- thrombocyten ≥ 100,0 x 10⁹/L

COPAD 2 x



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m²/per ½-uurs infuus na de 1^e cyclofosfamide toediening op dag 1

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start 2^e COPAD-kuur: herstel perifere bloedwaarden tot:

leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$

granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$

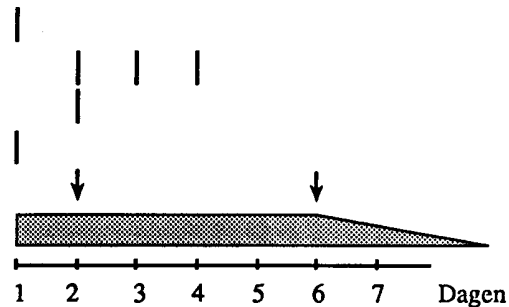
thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

B PATIENTEN MET LCAL

Stadium II + onvolledige resectie
Stadium III
Stadium IV

2 x COPADM1
4 x COPAD

COPADM1 (2 x)



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Hoge dosis methotrexaat (HD-MTX)

3000 mg/m², per infuus in 3 uur, op dag 1

Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening: zie bijlage 2.1

Methotrexaat en prednisolon intrathecaal (MTX + DAF i.th.)

dosering afhankelijk van de leeftijd, beide middelen in gelijke hoeveelheid, intrathecaal, op dag 2 en 6:

≥ 3 jaar: 15 mg
2 jaar: 12 mg
1 jaar: 10 mg
< 1 jaar: 8 mg

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m², per ½-uurs infuus na de 1^e cyclofosfamide toediening op dag 2

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

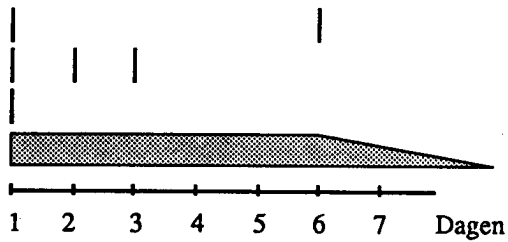
Voorwaarden voor start 2° COPADM1-kuur: herstel perifere bloedwaarden tot:

leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$

granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$

thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

COPAD (4 x)



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

Prednison (Pred)

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

Vincristine (VCR)

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

Cyclofosfamide (CP)

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 bijlage 2.2

Adriamycine (ADR)

60 mg/m²/per ½-uurs infuus na de 1^e cyclofosfamide toediening op dag 1

Echocardiografische controle: zie bijlage 2.3

Voorwaarden voor start volgende COPAD-kuur: herstel perifere bloedwaarden tot:

leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9/L$

granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$

thrombocyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$

VI 4. PATIENTEN MET OVERIGE TYPEN NHL (6 à 7 % van NHL)

Behandeling desgewenst in overleg met SNWLK-Commissie Maligne Lymfomen.

Hierbij kan worden gedacht aan b.v.:

- centroblastaire (bot) NHL
- skleroserend mediastinaal (B) NHL
- pure cutane NHL (niet Ki-1 positief)

VII

BIJWERKINGEN VAN DE BEHANDELING

VII A. Bijwerkingen van de afzonderlijke cytostatica

Bij de behandeling met cytostatica kunnen bijwerkingen optreden, waarvan de ernst afhangt van de aard en de dosering van het middel.

Is bijwerkingen, die -met uitzondering van de corticosteroïden- het gevolg zijn van de invloed van cytostatica op prolifererend weefsel, kunnen optreden: beenmergdepressie, haaruitval, misselijkheid en braken, mucositis, diarree, flebitis, hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit, amenorrhoe, steriliteit.

Daarnaast kunnen specifieke bijwerkingen optreden, evenals interacties met andere geneesmiddelen. Slechts de voor dit protocol noodzakelijke en relevante informatie wordt hieronder vermeld (zie derhalve ook de bijsluiters).

Corticosteroïden

Prednison/Dexamethason

Veranderingen in het bloedbeeld (stijging van Hb, erytrocyten-, neutrofielen- en trombocytenaantal, daling van het lymfocytenaantal), Cushing-syndroom, gewichtstoename, diabetes mellitus, botpijnen, natriumretentie, kaliumverlies, hypertensie, gastro-intestinale ulcera, myopathie, osteoporose, psychische veranderingen (euphorie of depressie, vooral bij "uitsluipen"; frequenter bij dexamethasontoediening).

Alkylerende middelen

Cyclofosfamide

Myelosuppressie, hemorrhagische cystitis, cardiomyopathie, inappropriate ADH-syndroom, longfibrose, stomatitis, misselijkheid, braken, haaruitval.

Interactie met: allopurinol, anesthetica, barbituraten, chloramfenicol, chloroquine, corticosteroïden, bloedsuikerverlagende middelen.

Ter voorkoming van hemorrhagische cystitis dient in aansluiting aan de toediening van Cyclofosfamide te worden gezorgd voor voldoende vochttoevoer. Bij éénmalig optreden van een cystitis behoeft de medicatie nog niet te worden gestaakt of onderbroken. Ter preventie kan Mesna (Uromitexan ®) worden toegediend, i.v. of oraal, vóór, en 4 en 8 uur na Cyclofosfamide toediening, in één dosering van telkens 1/3 van de Cyclofosfamide-dosis. (Opm: Mesna kleurt de urine rood-violet!).

Alkaloïden

Vincristine

Perifere neuropathie, obstipatie, paralytische ileus, spierpijn, inappropriate ADH-syndroom, mucositis, convulsies, koorts. Bij leverfunctie-stoornissen is de kans op toxische verschijnselen verhoogd.

Interactie met: isoniazide, pyridoxine.

Etoposide (VP-16)

Hypotensie bij snelle infusie, allergische reacties, hartritmestoornissen en hypertensie (bij kinderen < 1 jaar) (Shimizu 1987) (42)

Antimetabolieten

Methotrexaat

Vooraf bij HD-MTX en onvoldoende leucovorine-rescue: ernstige mucositis, erytheem, nefrotoxiciteit, encefalopathie, pneumonitis, malabsorptie, visusstoornissen, leverfunctie-stoornissen, osteoporose.

Interactie met: zuivelproducten, alcohol, salicylaten, cephalosporines, corticosteroïden, bloedsuikerverlagende middelen, sulfonamiden, L-Asparaginase, foliumzuur.

6-Mercaptopurine

Conventionele dosering: leverfunctie-stoornissen, erytheem.

Interactie met: allopurinol.

6-Thioguanine

Hepato- en nefrotoxiciteit

Interactie met: allopurinol

Cytosine -Arabinoside

Erytheem, koorts, mucositis, diarree, "flush" in het gelaat, conjunctivitis (profylaxe: dexamethason-oogdruppels), leverfunctie-stoornissen, cerebellaire ataxie (profylaxe Vit B6), afasie.

Antibiotica

Daunorubicine

Weefselnecrose bij extravasatie; flebitis, cardiomyopathie.

Interactie met: azathioprine, 6-mercaptopurine, barbituraten.

Adriamycine

Als daunorubicine. Bovendien: locale urticariële reactie na injectie (geen reden tot onderbreking van de therapie), hyperpigmentatie (handen, voeten), nagelveranderingen, warmtegevoel, stijfheid, oogveranderingen, encefalopathie, cardiomyopathie op lange termijn.

Interactie met: zie daunorubicine, bovendien bloedsuikerverlagende middelen.

Overige

L-Asparaginase

Hepatotoxiciteit, neurotoxiciteit, pancreas-dysfunctie (endocrien: hyperglycaemie; exocrien: diarree), stollingsafwijkingen (fibrinogeen↓, AT III-↓), bloedingen, hittegevoel, allergische/anafylactische reactie, misselijkheid, braken, buikpijn.

Interactie met: vincristine, bloedsuikerverlagende middelen, methotrexaat.

VII B. Bijwerkingen van onderdelen van de behandeling

Bijwerkingen tijdens intensieve chemotherapie berusten in wezen op een combinatie van bijwerkingen van elk van de cytostatica afzonderlijk.

Bij intensieve behandeling met cytostatica zijn als complicaties ook mogelijk b.v.: infecties, sepsis, darmparalyse, toxische enterocolitis, veno-occlusive disease, intracraniële/gastro-intestinale bloedingen, uitval van orgaanfuncties (lever, nieren en hart), hersenoedeem (b.v. bij inappropriate ADH-syndroom), convulsies, electrolyt-stoornissen, keto-acidose, neurologische uitvalsverschijnselen.

De meeste van bovenstaande complicaties zijn bij regelmatig klinisch en laboratorium onderzoek vroegtijdig te herkennen en soms adequaat te behandelen met eventueel tijdelijke onderbreking van de therapie.

VII C. Nacontrole en bijwerkingen op lange termijn

Op grond van de ervaring met voorafgaande studies in Nederland en in het buitenland zijn met deze behandeling bij patiënten met B-NHL en non B-NHL resp. 2 en 5 jaar na diagnose geen recidieven meer te verwachten. Recidieven bij patiënten met LCAL zijn beschreven tot 36 maanden na start van de behandeling.

De late gevolgen van de behandeling van maligne lymfomen kunnen in principe dezelfde zijn als die van de behandeling van acute leukemie bij jeugdigen (A. van der Does-van den Berg et al 1988) (43).

VIII RICHTLIJNEN VOOR ONDERSTEUNENDE BEHANDELING

VIII A. Algemene maatregelen

Adequate ondersteunende therapie, zowel preventief als therapeutisch, is tijdens de gehele behandeling gewenst. Tot de ondersteunende therapie worden gerekend de maatregelen gericht op preventie en behandeling van ongewenste effecten van de ziekte en haar behandeling. Adequate zorg kan slechts door een multidisciplinair behandelingsteam geboden worden.

Tijdens intensieve chemotherapie en in perioden van aplasie worden de volgende maatregelen aanbevolen.

- Een vorm van "barrier-nursing" met selectieve darmdecontaminatie
- Een goede voedingstoestand. Dit bevordert het algemeen welzijn, verhoogt de tolerantie voor chemotherapie en vermindert de kans op infecties. Bij gewichtsverlies of niet groeien dient vroegtijdig, in overleg met de diëtiste, een calorisch adequate en gebalanceerde voedselopname te worden gewaarborgd, zonodig met behulp van sondevoeding of parenterale voeding. Braken, buikpijn en/of diarree zijn suspect voor o.a. lactose-intolerantie; wijziging van de voedselsamenstelling kan in dat geval onacceptabel gewichtsverlies voorkomen.
- Hormonale onderdrukking van de ovulatie tot het eind van de intensieve chemotherapie.
- Pneumocystis carinii profylaxe als beschreven op blz. 62

De toxische bijwerkingen treden niet zo zeer op tijdens de behandeling, maar vooral in de periode met neutropenie daarna.

Tijdens deze behandeling bestaat in het bijzonder gevaar voor:

- a infecties met:
 - Gram-positieve huidbacteriën en andere Gram-positieve bacteriën. Met name Streptococcus viridans kan een Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) veroorzaken. In 30 % van de gevallen blijkt deze bacterie penicilline resistent (Groot-Loonen 1987) (44).
 - schimmels/gisten.
- b enteropathie met diarree, darmatonie, kalium- en eiwitverlies.

Overige ondersteunende maatregelen:

Regelmatige intensieve mondhygiëne.

- De nadelige gevolgen van bedlegerigheid of neurotoxische cytostatica voor het houdings- en bewegingsapparaat kunnen worden beperkt door het vroegtijdig beginnen met oefentherapie onder leiding van een fysiotherapeut(e). Ter preventie van spitsvoeten of verbetering van het looppatroon kunnen zonodig spalken worden aangemeten.
- Ondanks de cytostatische behandeling is normaal schoolbezoek (ook basisschool) mogelijk en dit dient te worden gestimuleerd (ook tijdens ziekenhuisopnames) Aan kinderen met NHL dienen zoveel mogelijk dezelfde eisen te worden gesteld als aan hun gezonde leeftijdgenoten; dit in het belang van een normale ontwikkeling.
- De begeleiding van kind en ouders ter preventie van en/of bij sociale of emotionele problemen, samenhangend met de huidige ziekte, dient in handen te zijn van op dit terrein ervaren medewerkers.
- Desgewenst kan sperma-analyse en -invriezing plaatsvinden.

VIII B. Preventie en behandeling van infecties

Inventarisatie van infecties

Vóór start van de inductiebehandeling:

- Bacteriële en schimmelkolonisatie bij opname en vóór de start van iedere intensieve behandelingsfase, zonodig inclusief bloedkweken.

Preventie van infecties

- Selectieve darmdecontaminatie (SDD) en andere passende preventieve maatregelen, zoals in ieder centrum gebruikelijk is tijdens intensieve chemotherapie.
- Pneumocystis carinii profylaxe: Cotrimoxazol (3 mg TMP/kg/dag) vanaf de start van de behandeling op 3 achtereenvolgende dagen per week tot ten minste 3 maanden na stoppen (onderhouds)behandeling. De toediening dient achterwege te blijven tijdens behandeling met HD-MTX.

Behandeling van infecties

Algemeen

Zoals in ieder centrum gebruikelijk is. Bij onvoldoende verbetering met adequate antibiotische behandeling (aanhoudende koorts, slechte algemene toestand) na 48-72 uur de antibiotische behandeling eventueel uitbreiden met systemische antimycotische therapie.

Met name tijdens perioden van neutropenie, en in het bijzonder na langdurige ARA-C moet rekening gehouden worden met infecties met Streptococcus Viridans, waarbij ARDS kan optreden. In $\pm 30\%$ van de gevallen blijkt deze streptococ penicilline-resistent; in die gevallen wordt behandeling met o.a. Vancomycine geadviseerd (40 mg/kg/24 uur i.v.).

Behandeling van soecifieke infecties

Varicella-Zoster-infecties

Voor kinderen bij wie ten tijde van de diagnose anamnestic of serologisch immuniteit tegen waterpokken niet zeker was, wordt bij contact met waterpokken geadviseerd: passieve immunisatie met Zoster Immuun Globuline, binnen 48 uur na het contact i.m. toe te dienen. Hiertoe neme men contact op met de Afdeling Infectieziekten, GG en GD, Molenlaan 131, 3055 EK Rotterdam (telefoon: 010-433.99.33) of GG en GD, Nieuwe Achtergracht 100, Amsterdam (telefoon: 020-5555911).

Bij een locale infectie met Herpes Simplex (oraal/locaal), Herpes Zoster of bij manifeste waterpokken wordt behandeling met Acyclovir geadviseerd: 500 mg/m²/keer; 3x daags, langzaam intraveneus, gedurende minimaal 1 uur, ten minste 5-7 dagen tot de blaasjes indrogen.

Interstitiële pneumonitis met verdenking op Pneumocystis carinii

Toediening van Cotrimoxazol i.v. in hoge dosering (20 mg TMP/kg en 100 mg sulphamethoxazol/kg/dag), intensieve medische observatie, eventueel digitalisatie, zuurstoftoediening. Bij verdere verslechtering: diagnostische longbiopsie en bij bevestiging van diagnose: tevens Pentamidine (i.m., bij trombocytopenie: i.v.). Dan ook regelmatige controle van bloedsuiker en pancreasenzymen.)

Schimmelinfecties

- Risicofactoren voor een gegeneraliseerde schimmelinfectie zijn:
- reeds langdurige en naar verwachting voortdurende neutropenie
- huid en/of slijmvlieslesies
- ineffectieve schimmeldecontaminatie (overgroei in faeces kweken)
- centraal veneuze katheters, tijdelijk of pennanent (incl. port-a-cath e.d.)

- langdurige toediening van breedspectrum antibiotica
- adolescenten

Bij ernstige verdenking op een gegeneraliseerde schimmel infectie moet intraveneuze behandeling met Amphotericine B (dosis: initieel: 0,3 mg/kg/dag, opklimmend tot maximaal 1,0 mg/kg/dag, in 4 tot 6 uur) worden voorgeschreven.

VIII C. Transfusiebeleid

Toediening van erythrocyten

Alle erythrocytentransfusies dienen leukocyten-arm ($< 10 \times 10^6$ per transfusie) te zijn (gefiltreerde erythrocyten). Bij een absoluut aantal lymfocyten in het perifere bloed $< 0,5 \times 10^9/L$ moeten de erythrocyten worden bestraald (tenminste 15 Gy) in verband met gevaar voor GvH-reacties.

Indicaties

Hb < 6 mmol/L; bij patiënten in slechte algemene toestand ook bij hogere waarden.

Opmerking:

Bij hyperleukocytose terughoudend zijn met erythrocytentransfusies, wegens gevaar voor leukostase.

Toediening van trombocyten

Alle trombocytenconcentraten dienen leucocyten-arm te zijn ($< 10 \times 10^6$ per concentraat) ter voorkoming van HLA immunisatie en immunologische refractoriteit voor trombocyten. Bij een absoluut aantal lymfocyten in het perifere bloed $< 0,5 \times 10^9/L$ moeten de trombocyten worden bestraald (tenminste 20 Gy) in verband met gevaar voor GvH-reacties (45).

Indicaties

Tijdens inductiebehandeling en aansluitende periode van aplasie: bij trombocytenaantal $< 20 \times 10^9/L$, ook bij afwezigheid van bloedingsverschijnselen. Later alleen bij ernstige trombocytopenie en manifeste bloedingen. Bij lumbaalpunctie dient een trombocyten aantal van $\geq 50 \times 10^9/L$ te bestaan.

VIII D. Preventie van orgaanbeschadiging

Uraatnephropathie

Bij kinderen met zeer hoge leukocytenaantallen en/of extreme orgaanvergroting c.q. tumorload dient uraatenfropathie te worden voorkomen. Ter vermindering van de urinezuurproductie moet Allopurinol worden toegediend (200 mg/m²/dag in 2 giften), evenals een verhoogde vochttoevoer (3000 ml/m²) met geforceerde diurese en alkalinisatie van de urine (pH ≥ 7.0).

Methotrexaat-nephropathie

Hoge doses MTX (> 2000 mg/m²) zijn potentieel nefrotoxisch. Ter profylaxe van MTX-nephropathie, 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 kreatinine clearance te bepalen, teneinde een uitscheidingsstoornis vroeg te onderkennen.

Cystitis

Cyclofosfamide kan een haemorrhagische cystitis veroorzaken. Deze is vrijwel altijd te voorkomen door extra vochttoevoer en geforceerde diurese, en door toediening van Mesna, vóór, 4 en 8 uur na de Cyclofosfamide toediening, waarbij de dosis Mesna per gift steeds 1/3 deel van de toegediende hoeveelheid Cyclofosfamide bedraagt.

Mesna is toe te dienen als 1-uurs infuus of als bolus-injectie.

Ileusprofylaxe

Tijdens toediening van Vinca-alkaloïden moet obstipatie worden voorkomen door lactulose of plantaardige laxantia. Wanneer resultaat uitblijft, moeten microclysma's worden overwogen.

Diarrhee

Diarrhee kan veroorzaakt worden door de medicatie. Met name HD-MTX en HD-ARA-C kunnen via darmslijmvliesbeschadiging aanleiding geven tot diarrhee. In het bijzonder in perioden van neutropenie moet gedacht worden aan infectiologische problemen, b.v. aan een necrotiserende enterocolitis ("Typhlitis") of een pseudomembraneuze colitis. Bij (verdenking op) een necrotiserende enterocolitis wordt vroegtijdige toediening van breed spectrum-antibiotica aanbevolen (b.v. cephazidim/amikacine/metronidazol of piperacilline/amikacine). In geval van verdenking of vaststelling (kweek en toxinebepaling van Clostridium Difficile, recto-coloscopie) van een pseudomembraneuze colitis kan behandeld worden met vancomycine oraal en/of (zeker in ernstige gevallen) met metronidazol intraveneus.

VIII E. Tumor lysis syndroom

Bij de afbraak van lymfoom cellen komen in het bijzonder 5 stoffen vrij die uitsluitend via de nieren worden uitgescheiden:

- de purine afbraakprodukten: xanthine, hypoxanthine en urinezuur
- kalium en fosfaat

Allopurinol remt de omzetting van xanthine en hypoxanthine tot urinezuur.

Bij onvoldoende vochttoevoer kunnen deze stoffen door kristallisatie nierbeschadiging geven (oligurie, anurie). Het vrijkomende fosfaat kan door binding met calcium tot hypocalcaemie leiden. Alkalinisatie van de urine kan uitscheiding van de afbraakprodukten bevorderen.

Indien reeds bij diagnose een verhoogd urinezuur, kalium, fosfaat en/of kreatinine bestaat, dan dienen deze waarden voor de start van de behandeling gecorrigeerd te worden. Gestreefd dient te worden naar handhaving van een urineproductie van 100 - 250 ml/m²/per uur (goede vochttoevoer, evt. diuretica).

Onvoldoende urineproductie kan veroorzaakt worden door nierbeschadiging ten gevolge van celafbraakprodukten, tumorinfiltratie, afsluiting van de urinewegen door tumormassa, of door een combinatie van deze factoren.

De belangrijkste en direct levensbedreigende complicatie van het tumor lysis syndroom is hyperkaliaemie. Behandeling hiervan dient direct ingesteld te worden.

Maatregelen ter preventie van tumor lysis syndroom

- Allopurinol 200 mg/m²/dag oraal of i.v. in 2 doses
- Voldoende vochttoevoer: 3000 ml/m²/24 uur
(Aanvankelijk geen Kalium in het infuus)
Streven naar s.g.-urine ≤ 1010
- Alkalinisatie van de urine: NaHCO₃ 40 - 80 mmol/L in bovenstaand infuus
(Streven naar pH urine: ≥ 7,0)

- Controle vochtbalans + lichaamsgewicht
- Bij onvoldoende urineproductie: Furosemide, 1 - 10 mg/kg/dag, i.v.
- Regelmatige controle van bloedchemie: Na, K, Cl, fosfaat, urinezuur, kreatinine (1 à 2 x/dag), Astrup, Mg, Ca, P

Correctiemaatregelen bij:

Urinezuurverhoging

- maximale vochttoevoer (tot 5000 ml/m²/24 uur)
- alkalinisatie van de urine:
bij normaal fosfaat: pH 7,5
bij verhoogd fosfaat: pH 7,0

Hyper-kaliëmie

Cave ECG-afwijkingen (QRS-verbreding; hoge T toppen)

Bij Kalium $\geq$ 6 mmol/L:

- Resonium 0,5 - 1,0 gr/per os (bij leukopenie: niet rectaal)
- Als acute maatregel: glucose 1 gr/kg met kortwerkend insuline 0,3 E/kg, i.v. in 30 minuten. Hiermee verdwijnt het kalium de cel in, maar komt er na 2 - 4 uur weer uit. Deze maatregel dient dus alleen ter overbrugging van de periode tot dialyse
- Bij ECG-veranderingen: Ca-gluconaat 10 %, 0,1 - 1 ml/kg, langzaam i.v. (Cave bradycardie), NaHCO₃ 2 mmol/kg i.v. push

Hyperfosfatemie

- maximale vochttoevoer (tot 5000 ml/m²/24 uur)
(urine pH niet > 7,0)
- parenterale voeding zonder fosfaat, of aluminium hydroxide 0,1 gr/kg per os om fosfaat in orale voeding te binden
- indien tevens hypo-calciaemie afhankelijk van klinisch beeld: Ca-gluconaat 10 % 0,5 - 1 (à 2) ml/kg langzaam i.v. (Cave bradycardie)

Hypocalciëmie (bij normaal fosfaat)

- Ca-gluconaat 10 % 0,5 - 1 (à 2) ml/kg langzaam i.v. (Cave bradycardie)
Magnesium (Mg)-controle; bij hypomagnesiëmie: magnesium-substitutie

Oligurie/Anurie

Definitie: urineproductie < 50 ml/m²/uur, ondanks diuretica en optimale vochttoevoer (130 – 200 ml/m²/uur)

Onderzoek naar oorzaak van oligurie/anurie:

- ECHO: Echografisch onderzoek van de nieren (obstructie van de urinewegen ? Infiltratie van nierweefsel ?)
- Laboratoriumonderzoek serum: Ca, K, urinezuur, P
- Onderzoek van urine: urinezuurkristallen, calciumfosfaatkristallen

Indicaties voor hemodialyse (NB: Tijdig overleg met Afdeling Nefrologie)

- Kalium $\geq$ 7 mmol/L
- Fosfaat > 10 mg/100 ml (5 mmol/L) of indien Ca x P > 6,0 mmol/L
- urineproductie < 50 ml/m²/uur, ondanks optimale vochttoevoer en diuretica
- dubbelzijdige ernstige of volledige urinewegobstructie

IX

ONDERZOEK

IX A. Onderzoek bij diagnose

Bij een non Hodgkin lymfoom is het onderzoek gericht op het vaststellen van:

- de histologische diagnose
- de immunofenotypering van de maligne cellen
- de staging van de ziekte
- de klinische toestand van de patiënt

Het onderzoek omvat:

1. Anamnese, lichamelijk onderzoek (w.o. lengte, gewicht, lichaamsoppervlak, testikelgrootte vast te stellen met behulp van de "rozenkrans", lever- en miltvergroting uit te drukken in cm onder de ribbenboog in de medioclaviculairlijn, lymfekliergrootte uit te drukken in cm diameter), performance status.
2. Pathologisch onderzoek tumor weefsel: histologisch, immunologisch en cytogenetisch (zie Hdst. X A-C, E). Beenmergbiopsie: ter overweging.
3. BSE, Hb, leukocyten, differentiatie, trombocyten, reticulocyten, bloedgroep, Rhesus D. Irregulaire antistoffen tegen erythrocyten.
4. Beenmerg- en bloedonderzoek, evt. ascites en/of pleurvocht:
 - 4.1 cytomorfologie, cytochemie (zie Hdst. X D.I)
 - 4.2 immunologisch onderzoek (zie Hdst. X D.II) (SNWLK-haemoblok)
 - 4.3 eventueel cytogenetisch onderzoek (zie Hdst. X E), bij patiënten met beenmerginfiltratie, bij wie cytogenetisch onderzoek op tumorweefsel niet mogelijk is.
5. Neurologisch onderzoek, fundoscopie (specialistisch onderzoek: op indicatie).
6. Liquor-onderzoek: celatantal, cytologie (SNWLK liquor-blok), eiwit, glucose (zie Hdst. X D III).
7. Röntgenonderzoek van de thorax in twee richtingen. Bij afwijkende thoraxfoto of verdenking daarop: CT-Scan van de thorax.
Lokale röntgenfoto bij andere tumorlokalisatie (b.v. X-schedel, X-sinussen, of X-skelet). In overleg met de röntgenoloog dan ook een CT en/of eventueel MRI-onderzoek van aangedane regio laten verrichten, ook botsintigrafie kan aangewezen zijn.
8. Echografie van de buik: lever, milt, nieren, ovaria, bekken, lymfeklieren.
9. Bloedchemie: Na, K, calcium, fosfaat, glucose, totaal eiwit + spectrum, albumine, ureum, kreatinine, urinezuur, SGOT, SGPT, LDH, alkalische fosfatase en amylase, magnesium, Astrup.
10. Immuunglobulinen.
11. Stollingsonderzoek: partiële en geactiveerde thromboplastinetijd (PTT, APTT), fibrinogeen en antithrombine III.
12. Bacteriologisch onderzoek: neus, keel, faeces, bloed, urine: op indicatie.
13. Onderzoek naar antistoffen tegen waterpokken, cytomegalievirus, HIV (met toestemming), Hepatitis B en C, EBV.
14. Urine: algemeen onderzoek.
15. Echocardiogram (uitgangswaarde SF).

IX B. Onderzoek tijdens en na beëindiging van de behandeling

Het onderzoek tijdens behandeling is gericht op:

- Periodieke evaluatie van het behandelingsresultaat en het vroegtijdig herkennen en behandelen van een recidief.
- Het tijdig instellen van adequate ondersteunende behandeling.

IX B. I PATIËNTEN MET B-NHL

Algemeen onderzoek

Dit onderzoek omvat voor alle patiënten met B-NHL bij start en einde van iedere cytostatica kuur COP, COPAD, COPAD M1/M2, CYM 1/2, CYVE 1/2, onderhoudsbehandeling I - IV):

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, differentiatie, trombocyten: 1 x per week.
- Ureum, kreatinine, SGOT, SGPT, LDH, albumine, Na, K.

Onderzoek ter vaststelling van de eerste complete remissie na 2^e COPAD(M1) Groep A. na CYM 1 Groep B en na CYVE 1, Groep C

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, -differentiatie, trombocyten.
- Bij patiënten met initiële BM- en/of CZS uitbreiding: beenmerg- en liquoronderzoek (→ SNWLK).
- Bij patiënten met initiële botafwijkingen: röntgenonderzoek en botsintigrafie.
- In geval van NHL in KNO-gebied, epiduraal of intracerebraal: eventueel CT-Scan.
- Bij primaire abdominale lokalisatie: echo van het abdomen, eventueel CT-Scan.
- Bij patiënten met initiële mediastinale tumor: X-thorax.

Periodieke algehele evaluatie tijdens behandeling

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Bloed-, beenmerg- en liquoronderzoek: alleen bij patiënten met initiële BM en/of CZS-uitbreiding.
- Onderzoek met beeldvormende technieken.: afhankelijk van primaire tumorlokalisatie.

Tijdstippen

Groep A:

Na 2^e COPAD-kuur en vervolgens 1 x per 3 maanden in het 1^e en het 2^e jaar na beëindiging van de therapie.

Groep B:

Na 1^e CYM-kuur en na de onderhoudskuur. Vervolgens 1 x per 3 maanden in het 1^e en het 2^e jaar na beëindiging van de therapie.

Groep C:

Na 1^e CYVE-kuur vóór 3^e onderhoudskuur en na laatste onderhoudskuur, vervolgens 1 x per 3 maanden in het 1^e en in het 2^e jaar na beëindiging van de therapie.

Periodiek onderzoek naar lange termijn effecten

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Laboratorium onderzoek en onderzoek m.b.v beeldvormende technieken: op indicatie

Tijdstippen

- In het 3^e en 4^e jaar na beëindiging van de therapie: 1 x per 6 maanden.
- Daarna 1 x per jaar.
- Bij verdenking op recidief.

IX B. II PATIENTEN MET NON B-NHL
Patiënten Groep A1/2

Algemeen onderzoek

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

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, differentiatie, thrombocyten.
- Ureum, kreatinine, SGOT, SGPT, LDH, albumine, Na, K.

Onderzoek ter vaststelling van de complete remissie na 2^e COPAD, c.q. 2^e COPADM1-kuur

Tijdstip

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, differentiatie, thrombocyten.
- Echo-abdomen (evt. CT-scan bij primaire abdominale lokalisatie).
- Onderzoek met beeldvormende technieken: afhankelijk van primaire tumor lokalisaties.

Onderzoek na beëindiging van de therapie

- Anamnese en lichamelijk onderzoek: .
- Onderzoek met beeldvormende technieken: afhankelijk van primaire tumor lokalisaties:

Tijdstippen

- Na 2^e COPAD c.q. 2^e COPADM1-Kuur en vervolgens 1 x per 3 maanden in het eerste jaar en in het tweede jaar na beëindiging van de therapie.
- Bij verdenking op recidief.

Periodiek onderzoek naar lange termijn effecten

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Alle overige laboratorium- en beeldvormend onderzoek: op indicatie.

Tijdstippen

- In het 3^e en 4^e jaar na beëindiging van de therapie: 1 x per 6 maanden.
- Daarna 1 x per jaar.
- Bij verdenking op recidief.

IX B. II PATIËNTEN MET NON B-NHL
Patiënten Groep B

Algemeen onderzoek bij start en tijdens Protocol I, M, II en onderhoudsbehandeling

- Anamnese en lichamelijk onderzoek: 1 x per week (op indicatie vaker).
- Hh, leukocyten, differentiatie, thrombocyten: 1 x per week (op indicatie vaker).
- Voor en tijdens Protocol M, (vóór toediening HD-MTX): Na, K, Ca, fosfaat, lever- en nierfuncties.
- Op indicatie: X-thorax, Echo abdomen.

Onderzoek ter vaststelling van de eerste complete remissie op dag 33 van Protocol I

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hh, leukocyten, -differentiatie, thrombocyten.
- Bij patiënten met initiële BM- en/of CZS-uitbreiding.
beenmergonderzoek: (prep → SNWLK).
- liquoronderzoek: celaantal, morfologie, glucose, totaal eiwit, (liquorblok → SNWLK).
- Bij patiënten met initiële mediastinale verbreding: X-thorax; bij tumorlokalisatie elders, b.v. echo abdomen.

Periodieke algehele evaluatie bij start Protocol M, II, onderhoudsbehandeling en 1 x per 14 weken tijdens onderhoudsbehandeling en bij verdenking op recidief

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Bloed-, en beenmerg- en liquoronderzoek: alleen bij patiënten met initiële BM en/of CZS-uitbreiding.
- X-thorax: alleen bij patiënten met initiële mediastinale verbreding.
- Onderzoek met andere beeldvormende technieken: afhankelijk van primaire tumorlokalisatie.

Onderzoek na beëindiging van de therapie

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Bloed-, en beenmerg- en liquoronderzoek: alleen bij patiënten met initiële BM en/of CZS-uitbreiding.
- X-thorax: alleen bij patiënten met initiële mediastinale verbreding.
- Onderzoek met andere beeldvormende technieken: afhankelijk van primaire tumorlokalisatie.

Tijdstippen

- In het 1^e en 2^e jaar: 1 x per 3 maanden (4 x per jaar).
- In het 3^e en 4^e jaar: 1 x per 6 maanden (2 x per jaar).
- Bij verdenking op recidief.

Evenwel:

- X-thorax en ander beeldvormend onderzoek:
 - In het 1^e jaar: 1 x per 3 maanden (4 x per jaar).
 - In het 2^e jaar: 1 x per 6 maanden (2 x per jaar).
 - Daarna alleen bij verdenking op recidief.

Periodiek onderzoek naar lange termijn effecten

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Laboratorium onderzoek en onderzoek m.b.v. beeldvormende technieken: op indicatie.

Tijdstippen

- In het 5^e en volgende jaar na beëindiging van de therapie: 1 x per jaar.
- Bij verdenking op recidief.

IX B. III PATIENTEN MET LCAL

Algemeen onderzoek

Het onderzoek omvat voor alle patiënten met LCAL bij start en einde van iedere cytostatica kuur:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, differentiatie, thrombocyten (op indicatie vaker).
- Ureum, kreatinine, SGOT, SGPT, LDH, albumine, Na, K.

Onderzoek ter vaststelling van de complete remissie na 2^e COPAD, cq. COPADM1-kuur.

Tijdstippen

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Hb, leukocyten, differentiatie, thrombocyten.
- X-thorax, CT-scan van primaire lokalisatie(s).
- Echo-abdomen (evt. CT-scan bij primaire abdominale lokalisatie).
- In geval van initiële BM- en/of CZS-uitbreiding beenmerg- en liquoronderzoek (naar SNWLK).
- In geval van initiële botafwijkingen, röntgenfoto en botsintigrafie herhalen.
- In geval van huidlokalisatie overwegen om biopsie te herhalen.

Periodiek algehele evaluatie tijdens behandeling na 2^e, 4^e, resp. 6^e (COPAD(M1)-)kuur

- Anamnese en behandelingsonderzoek.
- Bloed-, beenmerg- en liquoronderzoek: alleen bij patiënten met initiële BM en/of CZS-uitbreiding.
- Onderzoek met beeldvormende technieken: afhankelijk van primaire tumorlokalisatie.

Onderzoek na beëindiging van de therapie

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Bloed-, beenmerg- en liquoronderzoek: alleen bij patiënten met initiële BM en/of CZS-uitbreiding.
- Onderzoek met beeldvormende technieken: afhankelijk van primaire tumorlokalisatie.

Tijdstippen

In het 1^e en 2^e jaar na beëindiging van de therapie: 1 x per 3 maanden

Periodiek onderzoek naar langere termijn effecten

- Anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Alle overige laboratorium- en beeldvormend onderzoek: op indicatie.

Tijdstippen

In het 3^e en 4^e jaar na beëindiging van de therapie: 1 x per 6 maanden.
Daarna 1 x per jaar.

X

LABORATORIUM ONDERZOEK

X A. De kinderarts

De behandelend kinderarts coördineert de verzending van het patiëntenmateriaal naar het Lymfomen Panel (zie Hdst. X C.), het cytogenetisch laboratorium (zie Hdst. X E.), en de SNWLK (zie Hdst. X D.).

De kinderarts meldt nieuwe patiënten voordat met de behandeling begonnen wordt, telefonisch (SNWLK tel. 070-3657930) bij de SNWLK aan met opgave van naam, geboortedatum, geslacht, primaire tumorlokalisatie, initiële leukocyten- en trombocytenaantallen in perifeer bloed, uitslag van X-thorax (mediastinum), lever- en miltvergroting, eventueel voorlopige histologische bevindingen en derhalve verwachte diagnose.

De behandelend kinderarts stuurt aan de SNWLK:

- a. Bloed, beenmerg, liquor en evt. ander materiaal (b.v. ascites- of pleuravocht) voor morfologisch en immunologisch onderzoek (op dezelfde wijze als bij verdenking op leukemie).
- b. Registratie en klinische gegevens via het daartoe ontworpen "Anamnese-formulier".

De kinderarts start de behandeling volgens het SNWLK-Lymfomen Protocol op basis van de diagnose van de plaatselijke patholoog en de uitslagen van het SNWLK-Laboratorium.

X B. De plaatselijke patholoog

De plaatselijke patholoog vervaardigt bij verdenking op een NHL van het verkregen materiaal depreparaten, paraffine coupes, ingevroren materiaal voor typering, en indien mogelijk ook in "plastic" ingebed materiaal.

Naast histologische beoordeling wordt immunologisch onderzoek verricht. Dit kan op paraffine en/of vriesmateriaal, in sommige gevallen (zie onder) kan dit alleen betrouwbaar op vriesmateriaal/celsuspensie. Daarom moet van elke lesie die verdacht is, vriesmateriaal afgenomen te worden voor eventuele typering.

De patholoog stuurt 1 HE en 10 blanco coupes naar de secretaris van het Pathologen Panel (zie X C.), de laatste op hiervoor gecoate glaasjes ("Starfrost") , alsmede een verslag van de histologische en immunofenotypische en evt. andere relevante bevindingen, met vermelding van "SNWLK-NHL-Protocol".

Immunotypering op weefselcoupes bestaat tenminste uit:

1. In het algemeen kan men volstaan met typering op paraffine coupes (zie onder 2.4 voor uitzonderingen).

PROTOCOL SNWLK-NHL-94

algemeen	marker	
	CD45	Dako LC
	keratine	
verdenking LCAL, Hodgkin	CD30	BerH2
verdenking B-NHL:	CD20	L26
verdenking T-NHL:	CD45RO	UCHL1
	CD3	CD3 polyclonaal (Dakopatts)
optioneel zijn:	EMA	
	MB2	

2. Bij lymfoblastaire maligniteiten (niet de Burkitt type NHL) dient altijd nader onderzoek op vriesmateriaal of celsuspensie plaats te vinden voor:

CD10
CD19
Ig
CD7
CD3
CD33
myeloperoxidase
TdT (optioneel)
CD1,2,4,8 (optioneel)

3. Bij andere zeldzame NHL zoals NHL optredend bij immuundeficiëntie en transplantatie patiënten dient uiteraard ook verdere typering plaats te vinden, o.a. onderzoek naar clonaliteit en EBV.
4. Hetzelfde geldt uiteraard voor alle NHL waar geen eenduidige uitspraak op grond van paraffine-immunohistologie mogelijk is.

X C. Het Pathologen Panel

Leden van het Pathologen Panel zijn:

- | | |
|---|--|
| - Dr. P. van Heerde, Amsterdam | Dr. W. Timens, Groningen, (secretaris) |
| - Dr. Ph.M. Kluin, Leiden | Academisch Ziekenhuis Groningen |
| - Prof. Dr. J.G. van den Tweel, Utrecht | Afdeling Pathologie |
| | Oostersingel 63 |
| | 9713 EZ GRONINGEN |

De secretaris ontvangt coupes, verslagen etc. van de plaatselijke pathologen en registreert deze (het verzoek tot inzending wordt door de lokale kinderarts geregeld). Tevens voert deze desgewenst aanvullende immuunfenotypering uit (zie onder). De secretaris stuurt een voorlopige beoordeling naar de inzendende patholoog, de behandelende kinderarts, en het Centraal Bureau van de SNWLK.

De secretaris zorgt voor rondzending van materiaal (zie onder) onder de leden van het panel, die dit aan elkaar doorsturen. Ter wille van de efficiency kan rondzending het beste periodiek gebeuren, niet vaker dan 1 x per maand.

Tijdens de rondzending geeft elk panellid, gebruikmakend van een vast formulier, zijn mening over het onderhavige lymfoom waarbij gebruik gemaakt wordt van de Kiel Klassificatie en de Working Formulation. De secretaris ontvangt van het laatste panellid de ingevulde formulieren en bescheiden. Na het bereiken van consensus, stuurt de secretaris de panelbevindingen aan de inzendend patholoog, de SNWLK krijgt hiervan een kopie. Bij verschil van mening, wordt de casus nader besproken tijdens de jaarlijkse panelbijeenkomst.

De secretaris bewaart de coupes in een apart en overdraagbaar archief.

X D. Diagnostiek SNWLK-Laboratorium

I Cytologische diagnostiek (uitstrijkpreparaten)

Dit betreft uitstrijkpreparaten van bloed en beenmerg. In voorkomende gevallen kunnen ascites- en/of pleuravocht worden ingestuurd in de (heparine-)buizen van het SNWLK-hemoblok.

Voorafgaande aan de behandeling worden 6 ongekleurde beenmerguitstrijkjes en 3 ongekleurde bloeduitstrijkjes zo snel mogelijk gestuurd naar het laboratorium van de SNWLK. De uitstrijkjes moeten zijn afgenomen vóór eventuele transfusie van bloed of bloedprodukten.

Hierop wordt een May-Grünwald-Giemsa kleuring gedaan voor het tellen van het percentage blasten. Voor het klassificeren van de eventueel pathologische cellen worden tevens gedaan een PAS, Sudan-Black B, een Peroxidase en gecombineerde naftol AS-D chloroacetaat esterase en (α -naftyl-acetaat-esterase kleuring en een zure fosfatase. Beoordeling en typering geschiedt volgens de FAB-classificatie (3).

De uitslag wordt telefonisch en schriftelijk doorgegeven aan de behandelnde kinderarts.

Richtlijnen voor het vervaardigen van bloed- en beenmerguitstrijken

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

- 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.

Men gebruike een geslepen dekglasje van een telkamer of een geslepen objectglas.

II Immunologisch onderzoek ("Haemoblok")

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

heparine beenmerg: 2 ml - 5 ml

heparine bloed: 20 ml

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. Bcwaren en transporteren kan gebeuren bij kamertemperatuur.

Verzendinstructies

Bij het verzendmateriaal (= "haemblok") dat in de regel in het laboratorium van het ziekenhuis van de kinderarts aanwezig is (evt. aanvragen bij de SNWLK) zit een formulier met instructies waarop tevens enkele gegevens van de patiënt moeten worden ingevuld.

- verzending per post-express, via het dichtstbijzijnde expresse postkantoor.
- voor een goede gang van zaken is het belangrijk dat de verzending vooraf telefonisch wordt aangemeld bij de SNWLK.

Op werkdagen van 9.00 - 17.00 uur telefoon 070-3657930 (buiten deze uren kan een boodschap worden ingesproken op het antwoordapparaat). Op vrijdagavond en zaterdag via telefoon 070 3612362, waarbij aan de portier van het Juliana Kinderziekenhuis moet worden verzocht de dienstdoende SNWLK-analiste te waarschuwen.

Immunofenotypering in suspensie, (bloed, beenmerg, ascites- en-of pleuravocht) geschiedt op het laboratorium van de SNWLK met behulp van de volgende markers:

- | | |
|-----------------------------|--|
| - Niet specifiek | TdT, CD34, HLA-DR |
| - B-cel markers | Cy μ (zwak), SmIg (zware en lichte ketens)
CD19, CD10
CD22, CD20, CD37 |
| - T-cel markers | CD1, CD2, CD3, CyCD3, CD4, CD5,
CD7, CD8 |
| - myelo-monocyttaire marker | CD14, CD15 |
| - alsmede | CD30 (Ki-1) |

III Liquordiagnostiek

Bij de lumbaalpunctie wordt door de kinderarts, als 2e of 3e buisje, het buisje uit het "**liquorblok**" van de SNWLK gevuld. Dit wordt aangevuld tot aan de streep met liquor.

Het blok wordt direct na afname per post-express verzonden naar het laboratorium van de SNWLK.

Bepaald worden:

- het aantal cellen
- cytologie (cytospinpreparaat MGG gekleurd)
- TdT positiviteit

NB:

- Macroscopisch zichtbare bloedbijmenging maakt het stellen van de diagnose CZS-infiltratie onmogelijk. Erythrocyten in de cytospinpreparaten (microscopische bloedbijmenging), maken het resultaat onbetrouwbaar.
- Indien tijdens de behandeling door de behandelend kinderarts een celaantal van $\geq 15/3$ (of $\geq 5/\text{mm}^3$) in de liquor gevonden wordt bij kinderen met non B-NHL, of, ongeacht het celaantal, voor blasten verdachte cellen worden gezien in cytospinpreparaten van kinderen met B-NHL of LCAL, dient eveneens liquor naar het laboratorium van de SNWLK te worden gezonden. Wijze van afname en verzenden als bij de eerste lumbaalpunctie (eventueel is het mogelijk ongekleurde cytospinpreparaten naar het laboratorium te sturen, mits deze van goede kwaliteit zijn).
- Dubieuze liquor of bloedbijmenging.
Na 1 of enkele dagen wordt opnieuw een liquormonster afgenomen en opgestuurd naar het laboratorium van de SNWLK.

Uitslagen worden zowel telefonisch als schriftelijk doorgegeven aan de behandelend kinderarts.

X E. Chromosomenonderzoek / cytogenetische laboratoria

Het chromosomenonderzoek geschiedt bij voorkeur op tumorweefsel; indien dit niet mogelijk is, kan het onderzoek worden verricht op beenmerg, bloed, liquor, pleura- of ascitesvocht. Het chromosomenonderzoek geschiedt in 8 cytogenetische laboratoria in Nederland. Voor het doen verrichten van cytogenetisch onderzoek neme men telefonisch contact op met één der onderstaande personen en instituten:

Dr. R.M. Slater
Academisch Medisch Centrum
Instituut voor Anthropogenetica
Meibergdreef 15
1105 AZ Amsterdam ZO
020 - 56 65 111

Dr. A. Geurts van Kessel
Anthropogenetisch Instituut
Afd. Cytogenetica
Ph. van Leydenlaan 25
6525 EX Nijmegen
080 - 61 41 04

Dr. E. van den Berg-de Ruiter
Bureau voor Erfelijkheidsvoorlichting
Afd. Cytogenetica
Ant. Deusinglaan 4
9713 AW Groningen
050 - 63 29 29

Prof. Dr. A. Hagemeijer-Hausman
Erasmus Universiteit
Afd. Klinische Genetica
Postbus 1738
3000 DR Rotterdam
010 - 4 08 71 96

Dr. A. Hamers
Capaciteitsgroep Genetica/Celbiologie
Rijksuniversiteit Limburg
Postbus 616
6200 MD Maastricht
043 - 88 86 24

Drs. S.L. Bhola
Klinisch Genetisch Centrum
ABCstraat 18c
3512 PX Utrecht
030 - 32 02 10

Dr. C.G. Beverstock
Sylvius Laboratorium
Afd. Klinische Genetica
Wassenaarseweg 72
2333 AL Leiden
071 - 18 83 33, tst 6077

Ir. M. Blij-Philipsen
Stichting Erfelijkheidsonderzoek
Noord Brabant
PO.Box 108
5500 AC Veldhoven
040 - 588300

De uitslagen worden rechtstreeks aan de behandelend kinderarts toegestuurd, d.m.v. een speciaal formulier en in kopie aan het Centraal Bureau SNWLK.

X F. Checklist bij diagnose voor de kinderarts

- I. Histologisch onderzoek en immunophenotypering
Dit onderzoek wordt verricht door de plaatselijke patholoog; deze zendt coupes naar de secretaris van het Pathologen Panel (zie blz. 72).
- II. Diagnostiek SNWLK-Laboratorium
 1. Patiënt telefonisch aanmelden bij de SNWLK (070-3657930).
Hierbij worden naam, geboortedatum, initiële ziektegegevens, voor zover reeds bekend, gemeld.
Heeft u liquorblokken nodig dan kunt u die tevens aanvragen.
 2. U verzendt per post-express naar het laboratorium van de SNWLK:
 - a. HAEMOBLOK t.b.v. immunologisch onderzoek en de cel bank.
Beenmerg 5 ml, Bloed 20 ml, zonodig ascites en/of pleuravocht.
 - b. LIQUORBLOK 2,5 ml liquor.
Cave bloedbijmenging, afnemen in een tweede of latere buis. Het trombocytenaantal dient $>50 \times 10^9/L$ te zijn en de stollingsstatus normaal.
 3. U verzendt per post ten minste 6 ongekleurde beenmerguitstrijkpreparaten en 3 ongekleurde bloedpreparaten. De uitslag wordt u toegestuurd. U ontvangt daarbij tevens de registratieformulieren.
- III. U coördineert de verzending van tumorweefsel, of beenmergbloed voor cytogenetisch onderzoek naar het dichtstbijzijnde cytogenetisch laboratorium, na telefonisch overleg met dit laboratorium.

BIJLAGE 1

BEREKENING LICHAAMSOPPERVLAK

Height (cm)	Weight (kg)																							
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	44	48	52	56	60
50	0.25	0.31	0.36	0.40	0.44	0.48	0.51	0.54	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.73	0.75	0.78	0.80	0.82	0.86	0.90	0.94	0.97	1.01
55	0.26	0.32	0.37	0.42	0.46	0.50	0.53	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.74	0.76	0.78	0.81	0.83	0.85	0.90	0.94	0.98	1.01	1.05
60	0.27	0.33	0.39	0.43	0.48	0.52	0.55	0.59	0.62	0.65	0.68	0.71	0.74	0.76	0.79	0.81	0.84	0.86	0.88	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09
65	0.28	0.34	0.40	0.45	0.49	0.53	0.57	0.61	0.64	0.67	0.70	0.73	0.76	0.79	0.82	0.84	0.87	0.89	0.91	0.96	1.00	1.05	1.09	1.13
70	0.29	0.36	0.41	0.46	0.51	0.55	0.59	0.63	0.66	0.69	0.73	0.76	0.79	0.81	0.84	0.87	0.89	0.92	0.94	0.99	1.04	1.08	1.12	1.16
75	0.30	0.37	0.42	0.48	0.52	0.57	0.61	0.64	0.68	0.71	0.75	0.78	0.81	0.84	0.87	0.89	0.92	0.95	0.97	1.00	1.05	1.10	1.14	1.18
80	0.31	0.38	0.44	0.49	0.54	0.58	0.62	0.66	0.70	0.73	0.77	0.80	0.83	0.86	0.89	0.92	0.95	0.97	1.00	1.05	1.10	1.14	1.18	1.22
85	0.31	0.39	0.45	0.50	0.55	0.60	0.64	0.68	0.72	0.75	0.79	0.82	0.85	0.88	0.91	0.94	0.97	0.99	1.02	1.08	1.13	1.17	1.22	1.26
90	0.32	0.40	0.46	0.51	0.56	0.61	0.65	0.70	0.73	0.77	0.81	0.84	0.87	0.91	0.94	0.97	0.99	1.02	1.05	1.10	1.15	1.20	1.25	1.29
95	0.33	0.40	0.47	0.53	0.58	0.63	0.67	0.71	0.75	0.79	0.83	0.86	0.89	0.93	0.96	0.99	1.02	1.05	1.07	1.13	1.18	1.23	1.28	1.32
100	0.59	0.64	0.68	0.73	0.77	0.81	0.84	0.88	0.91	0.95	0.98	1.01	1.04	1.07	1.10	1.13	1.15	1.21	1.26	1.30	1.35	1.40	1.44	1.48
105	0.60	0.65	0.70	0.74	0.78	0.82	0.86	0.90	0.93	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09	1.12	1.15	1.18	1.23	1.28	1.33	1.38	1.43	1.47	1.52
110	0.61	0.67	0.71	0.76	0.80	0.84	0.88	0.92	0.95	0.99	1.02	1.05	1.08	1.11	1.14	1.17	1.20	1.25	1.31	1.36	1.41	1.45	1.50	1.55
115	0.63	0.68	0.73	0.77	0.81	0.86	0.89	0.93	0.97	1.00	1.04	1.07	1.10	1.13	1.16	1.19	1.22	1.28	1.33	1.38	1.43	1.48	1.53	1.58
120	0.64	0.69	0.74	0.79	0.83	0.87	0.91	0.95	0.99	1.02	1.06	1.09	1.12	1.15	1.19	1.22	1.24	1.30	1.36	1.41	1.46	1.51	1.56	1.60
125	0.65	0.70	0.75	0.80	0.84	0.89	0.93	0.97	1.00	1.04	1.07	1.11	1.14	1.17	1.21	1.24	1.27	1.32	1.38	1.43	1.49	1.54	1.58	1.63
130	0.66	0.71	0.77	0.81	0.86	0.90	0.94	0.98	1.02	1.06	1.09	1.13	1.16	1.19	1.23	1.26	1.29	1.35	1.40	1.46	1.51	1.56	1.61	1.66
135	0.67	0.73	0.78	0.83	0.87	0.92	0.96	1.00	1.04	1.07	1.11	1.15	1.18	1.21	1.25	1.28	1.31	1.37	1.43	1.48	1.53	1.59	1.64	1.69
140	0.68	0.74	0.79	0.84	0.89	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.50	1.56	1.61	1.66	1.71
145	0.69	0.75	0.80	0.85	0.90	0.94	0.99	1.03	1.07	1.11	1.14	1.18	1.22	1.25	1.28	1.32	1.35	1.41	1.47	1.53	1.58	1.64	1.69	1.74
150	1.12	1.20	1.27	1.34	1.40	1.46	1.52	1.58	1.63	1.69	1.74	1.79	1.84	1.88	1.93	1.98	2.02	2.07	2.11	2.15	2.19	2.23	2.27	2.31
155	1.14	1.21	1.29	1.35	1.42	1.48	1.54	1.60	1.65	1.71	1.76	1.81	1.86	1.91	1.96	2.00	2.05	2.09	2.14	2.18	2.22	2.26	2.30	2.34
160	1.15	1.23	1.30	1.37	1.44	1.50	1.56	1.62	1.68	1.73	1.78	1.84	1.89	1.94	1.98	2.03	2.08	2.12	2.17	2.21	2.25	2.29	2.34	2.38
165	1.17	1.25	1.32	1.39	1.46	1.52	1.58	1.64	1.70	1.75	1.81	1.86	1.91	1.96	2.01	2.06	2.10	2.15	2.19	2.24	2.28	2.32	2.37	2.41
170	1.18	1.26	1.34	1.41	1.48	1.54	1.60	1.66	1.72	1.78	1.83	1.88	1.94	1.99	2.04	2.08	2.13	2.18	2.22	2.27	2.31	2.35	2.40	2.44
175	1.20	1.28	1.35	1.43	1.49	1.56	1.62	1.68	1.74	1.80	1.85	1.91	1.96	2.01	2.06	2.11	2.16	2.20	2.25	2.30	2.34	2.38	2.43	2.47
180	1.21	1.29	1.37	1.44	1.51	1.58	1.64	1.70	1.76	1.82	1.88	1.93	1.98	2.04	2.09	2.13	2.18	2.23	2.28	2.32	2.37	2.41	2.45	2.50
185	1.42	1.49	1.56	1.63	1.69	1.75	1.81	1.87	1.93	1.98	2.03	2.08	2.13	2.18	2.23	2.28	2.33	2.37	2.42	2.46	2.50	2.55	2.59	2.63
190	1.44	1.51	1.58	1.65	1.71	1.77	1.83	1.89	1.95	2.00	2.06	2.11	2.16	2.21	2.26	2.31	2.35	2.40	2.44	2.49	2.53	2.58	2.62	2.66
195	1.45	1.53	1.60	1.67	1.73	1.79	1.85	1.91	1.97	2.02	2.08	2.13	2.18	2.23	2.28	2.33	2.38	2.43	2.47	2.52	2.56	2.60	2.65	2.69
200	1.47	1.54	1.62	1.68	1.75	1.81	1.87	1.93	1.99	2.05	2.10	2.15	2.21	2.26	2.31	2.36	2.40	2.45	2.50	2.54	2.59	2.63	2.68	2.72
205	1.49	1.56	1.63	1.70	1.77	1.83	1.89	1.95	2.01	2.07	2.12	2.18	2.23	2.28	2.33	2.38	2.43	2.48	2.52	2.57	2.62	2.66	2.70	2.75
210	1.50	1.58	1.65	1.72	1.79	1.85	1.91	1.97	2.03	2.09	2.14	2.20	2.25	2.30	2.35	2.41	2.45	2.50	2.55	2.60	2.64	2.69	2.73	2.77
215	1.52	1.59	1.67	1.74	1.80	1.87	1.93	1.99	2.05	2.11	2.17	2.22	2.27	2.33	2.38	2.43	2.48	2.53	2.58	2.62	2.67	2.71	2.76	2.80
220	1.53	1.61	1.68	1.75	1.82	1.89	1.95	2.01	2.07	2.13	2.19	2.24	2.30	2.35	2.40	2.45	2.50	2.55	2.60	2.65	2.69	2.74	2.79	2.83

BIJLAGE 2

BIJZONDERE MAATREGELEN

2.1 Richtlijnen voor toediening van HD-MTX (3, 5 of 8 gram/m²) en citrovorum factor rescue (CFR)

De citrovorum factor rescue na MTX-infusen is afhankelijk van de dosering van het MTX-infuus. Bij hoge dosering van MTX ($> 2 \text{ gr/m}^2$) is onderzoek gedaan naar een zo minimaal mogelijke rescue om een zo optimaal mogelijk cytotoxisch effect van MTX te hebben. Een uitvoerige studie met 5 gr/m^2 bij patiënten met leukemie in Duitsland heeft geleerd dat de rescue hiertoe op T42 kan starten en dat bij vrijwel alle patiënten voldoende rescue voor de normale weefsels verkregen kan worden met drie doses leukovorine: de eerste met 30 mg/m^2 op T42 en de volgende met 15 mg/m^2 op T48 en T54. Voorwaarde voor deze minimale rescue is echter een zeer nauwkeurige monitoring van de MTX-spiegels op T24, (42) en 48, zoals hieronder weergegeven.

Om organisatorische redenen verdient het aanbeveling het MTX-infuus te starten om ± 14.00 uur, omdat de bloedafname van de MTX-spiegels dan valt binnen de normale werktijden.

A. Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening

Vóór de start van het HD-MTX-infuus

- normale nierfunctie (kreatinine klaring $> 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$, electrolyten- en leverfuncties (waarden $\geq 5 \times$ normaal: relatieve contra-indicatie)
- hyperhydratie $3000 \text{ ml/m}^2/24$ uur en alkalinisatie van de urine, te beginnen op de dag voorafgaande aan HD-MTX toediening ($\text{pH} \geq 7$). Per infuus: 12-18 uur te voren starten met glucose 3,75%/NaCl 0,225% + 40 mmol Na-bicarbonaat/1000 ml, of per os: 24 uur te voren starten met Na-bicarbonaat $4000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ in 4 doses.
Indien na 2 giften de pH-urine $< 7,0$ bedraagt, dient de dosis Na-bicarbonaat iedere 4 uur te worden gegeven.
- toediening van cotrimoxazole onderbreken

Op de dag van de MTX-toediening

- infuus + voortzetting van de alkalinisatie van de urine: glucose 3,75%/NaCl 0,225% + 40 mmol Na-bicarbonaat/1000 ml + 30 mmol KCL/1000 ml, $3000 \text{ ml/m}^2/24$ uur.
- 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.

Na de HD-MTX-toediening

- infuus als boven: handhaven gedurende ten minste 48 uur. Bij onvoldoende orale vochtintake, of verhoogde MTX-spiegel: langer. Controle pH-urine en ieder 12 uur bepaling vochtbalans.
- na beëindiging HD-MTX-infuus, controle: electrolyten, lever- en nierfuncties.

B. Bepaling MTX-serumspiegels en Citrovorum-Factor Rescue (CFR)

- Bepaling MTX-spiegel in serum: 24, (42) en 48 uur na start HD-MTX-infuus (T24, (42) en 48). Zonodig - bij verminderde klaring - ook op T72.

In het algemeen bedragen de MTX-spiegels in het bloed op

T24: <150 $\mu\text{mol/L}$
T36: 3,0 $\mu\text{mol/L}$
T42: 1,0 $\mu\text{mol/L}$
T48: 0,4 $\mu\text{mol/L}$

De MTX-spiegels van T24, (42) en 48 dienen direct na afname bepaald te worden. Indien er verdenking bestaat op een gestoorde MTX-uitscheiding moet het verloop van de MTX-spiegels nauwkeurig worden gecontroleerd (1 x /dag).

- Citrovorum Factor Rescue
42 uur na start HD-MTX-infuus: leucovorine 30 mg/m^2 i.v.
48 uur na start HD-MTX-infuus: leucovorine 15 mg/m^2 i.v. of oraal
54 uur na start HD-MTX-infuus: leucovorine 15 mg/m^2 i.v. of oraal

Bij nog verhoogde MTX-spiegel op T48 (>0,4 - 0,5 $\mu\text{mol/L}$) dient de rescue iedere 6 uur te worden voorgezet op geleide van de MTX-spiegels tot de MTX-spiegel <0,25 $\mu\text{mol/L}$ bedraagt.

Opmerking:

1 μmol (1×10^{-6} mol) MTX = 454 nanogram MTX.

2.2 Maatregelen tijdens cyclofosfamide toediening

- Goede vochttoevoer: infuus glucose 3,75 %/NaCl 0,225 % + 30 mmol KCL/1000 ml, 3000 $\text{ml/m}^2/24$ uur, gedurende 24 uur.
- Goede diurese.
- Cystitis-profylaxe: Mesna, vóór start cyclofosfamide infuus, en na 4 en 8 uur steeds 1/3 van de cyclofosfamide dosis, i.v.
- Anti-emetische therapie.

2.3 Echocardiografische controle bij toediening van anthracyclines

Echografische controle is vereist op de volgende tijdstippen:

- Vóór de 1^e adriamycine gift.
- Na toediening van een totale cumulatieve dosis (TCD) van 240 resp. 360 mg/m^2 adriamycine.
- Na toediening van de laatste adriamycine gift.

Contra-indicatie voor verdere toediening van anthracyclines: shortening fraction < 0,28

2.4 Ondersteunende therapie bij hoge dosis cytosine arabinoside

- Voorafgaande aan en 24 en 48 uur na de start van de HD-ARA-C toediening: controle electrolyten, lever- en nierfuncties, totaal eiwit, urine-onderzoek, zo nodig vaker en langer.
- Ruime vochttoevoer, zonodig diuretica.
- Ter preventie van kerato-conjunctivitis:
dag 1-3: oogdruppelen met NaCl 0.9 %, 10 dr/oog, iedere 6 uur
dag 4-5: corticosteroïd oogdruppels, 2 dr/oog, iedere 6 uur.
- Ter vermindering van de toxische bijwerkingen op de slijmvliezen wordt aanbevolen: Pyridoxine 150 mg/m^2 , p.o. of i.v., iedere 12 uur, dag 1-5.
- Bij optreden van cerebrale ataxie, afasie, een confluerend maculopapuleus exantheem, of een

conjunctivitis, die niet binnen 24 uur na toediening van corticosteroïd-oogdruppels verbetert, dient een HD-ARA-C infuus te worden overgeslagen.

- Onmiddellijk staken van de HD-ARA-C toediening bij het optreden van een nystagmus en verdere cerebrale verschijnselen. Indien alléén een nystagmus bestaat, moet de therapie 24 uur onderbroken worden, en bij voortduren van de nystagmus gestaakt.
- Bij stijging van het bilirubine gehalte > 3.0 mg/dl dient van verdere toediening te worden afgezien.
- Ter overweging: penicilline profylaxe ter preventie van ARDS ten gevolge van Streptococcus Viridans.

2.5 Richtlijnen voor toediening etoposide

Kort voor de toediening oplossen met NaCL 0.9%, 1:50 (minimaal 1 mg/ml NaCL 0.9%).

NB: Deze oplossing is 3 uur stabiel.

NB: Niet verdunnen met glucose of gebufferde oplossingen met een pH >8.

Toedieningswijze: langzaam intraveneus, in 1 of 2-uurs infuus, ter voorkoming van hartritme stoornissen, hypertensie en anaphylactische reacties en locale phlebitis.

Bijwerkingen: myelosuppressie, misselijkheid, braken, alopecia, hypertensie.

Zeldzame bijwerkingen: perifere neuropathie, mucositis, koorts, koude gevoel, hoofdpijn, cholestase.

BIJLAGE 3

RICHTLIJNEN VOOR RADIOTHERAPIE

A Schedelbestraling

Indicatie

Patiënten met primaire ziekteuitbreiding in het CZS, hetzij diffuus, hetzij lokaal.

Tijdstippen

Patiënten met B-NHL: 1^e onderhoudskuur.

Patiënten met non B-NHL: tijdens 2^e helft Protocol II.

Patiënten met LCAL: initiële CZS-uitbreiding is zeldzaam. In voorkomende gevallen overleg met commissie

Toestel

Bij voorkeur 4 tot 8 MeV lineaire versneller*. Cobalt 60 kan gebruikt worden met speciale aandacht voor de halfschaduw, etc.

* Bij hogere energieën dient het opbouw effect zonodig gecompenseerd te worden met weefsel equivalent materiaal.

Dosis, fractionering en totale bestralingsperiode

Afhankelijk van de leeftijd van het kind geldt:

1 jaar of ouder: 18 Gy, in 12 fracties, 1,5 Gy per fractie, 5 fracties per week, in 15 dagen overall time.

≤ 1 jaar: geen bestraling

Er dient naar gestreefd te worden de behandeling zonder onderbrekingen af te maken.

Bij het cerebrale lymfoom kan overwogen worden om een booster bestraling van bijv. 10 Gy op de oorspronkelijke tumorplaats toe te dienen. Het opvoeren van de totale hoeveelheid bestraling en het al dan niet toevoegen van bestraling van de spinale as staat ter discussie, mede gezien het feit dat vervolghemotherapie voldoende beenmergreserve vereist (0'Neill, 1989) (41).

Aantal velden per dag

Iedere dag dienen beide laterale velden bestraald te worden. De dosis wordt berekend op het middelpunt van de centraalstraal of op het dikste deel van de schedel, indien het centrum in de nabijheid van het oog ligt.

In het doelvolumen dienen te worden opgenomen:

- de hersenvliezen van de schedel en alle mogelijke uitbreidingen hiervan, speciaal langs de hersenzenuw ter plaatse van de schedelbasis
- de retro-bulbaire ruimte
- de vliezen van het ruggemerg ter hoogte van de twee bovenste cervicale wervels
- de mastoïden

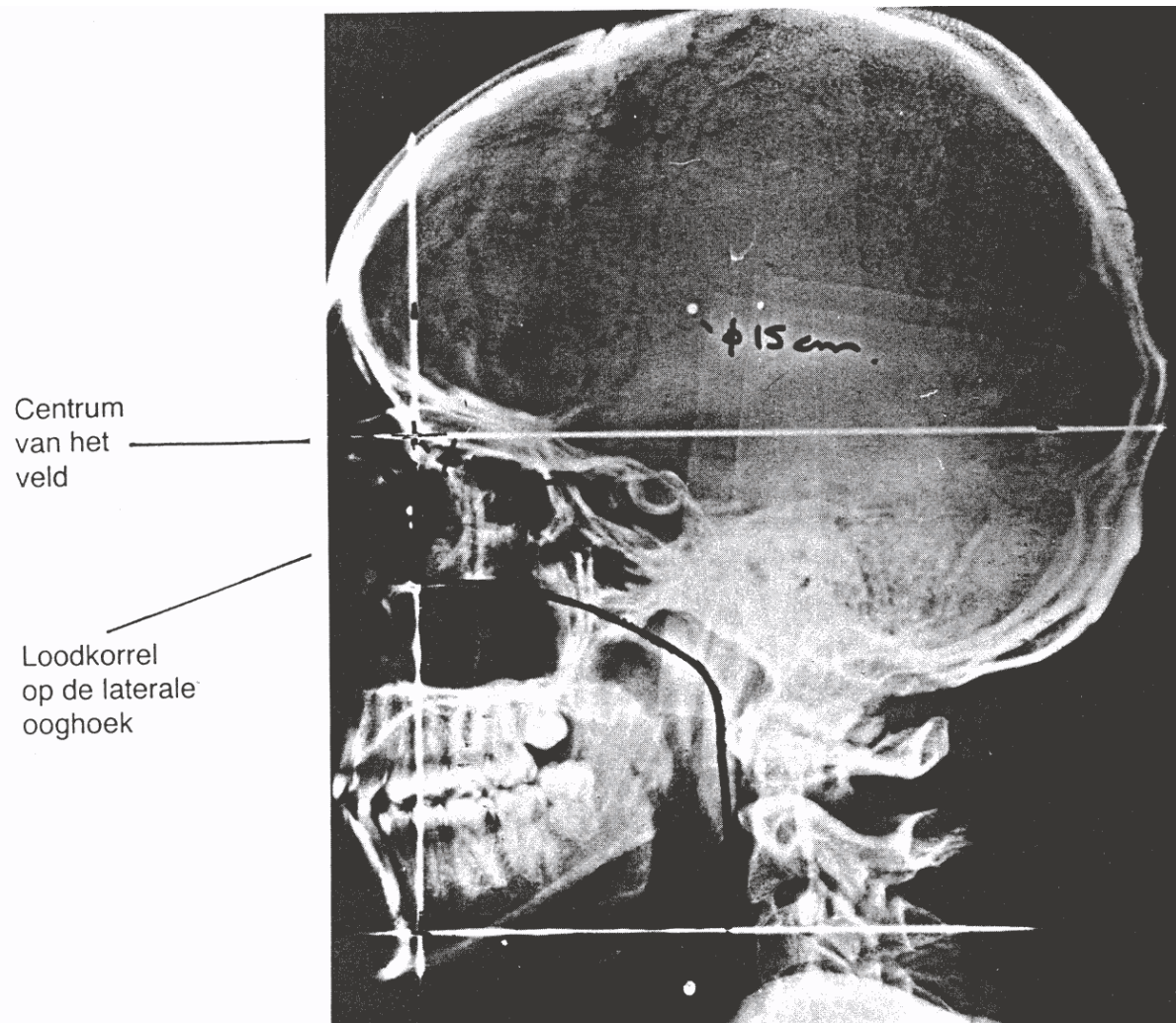
Techniek: het aantekenen van het bestralingsveld

Het verdient aanbeveling bij het bestralen speciale aandacht te geven aan de volgende punten:

1. Het is van belang dat het kind en eventueel de ouders - alvorens het masker gemaakt wordt - een bezoek brengen aan de simulator (localisator) en een kennismakingsbezoek aan de afdeling brengen. Het kan ook nuttig zijn dat het kind op het toestel meekijkt hoe andere kinderen bestraald worden.
2. Een goed reproduceerbaar fixatie-systeem geniet de voorkeur, zo mogelijk individueel aangepast. Een perspex masker is meestal geschikt. Tijdens de behandelingsperiode dient de reproduceerbaarheid gecontroleerd te worden met behulp van megavolt-check-films, bij voorkeur iedere week.
3. Speciaal op maat uitgesneden cerrosafe blokken zijn te verkiezen voor het aantekenen van de veldgrenzen. Indien dit niet mogelijk is, kan gebruik gemaakt worden van standaardblokken.
4. De laterale ooghoeken zijn belangrijke referentie-punten voor een adequate bestraling van de retro-bulbaire ruimte zonder risico's voor bestraling van de lenzen van het oog.

In sommige gevallen kunnen echter anatomische variaties aanwezig zijn. Op de simulator (localisator) kunnen stukjes lood ter plaatse van de laterale ooghoek worden aangebracht om de correctie voor divergentie van de bundel vast te stellen. Het centrum dient geplaatst te worden in de nabijheid van het oog (zie simulatie-foto's), de lamina cribrosa dient in het 90 % doelvolumen te worden opgenomen. Meestal blijkt dat - door de kop van de buis ongeveer 5 graden uit te draaien - de loodstukjes zich op het beeldscherm over elkaar heen projecteren; hiermee wordt voorkomen dat de hetero-laterale lens een te hoge dosis ontvangt. Het is van belang dat de retro-bulbaire ruimte in het doelgebied is opgenomen, omdat de meningeale ruimte rond de n.opticus zich binnen de orbita uitbreidt. Bij het gebruik van de cerrosafe blokken kan dit worden uitgevoerd door het niet te bestralen gebied op de lokalisatie-film aan te tekenen. Bij het aantekenen van de caudale grens moet speciaal gelet worden op de middelste schedelgroeve waar tenminste 1 cm marge genomen dient te worden onder de ondergrens van de schedelbasis. Het doelvolumen, met name ter plaatse van de afblokkering, dient totaal omsloten te worden door de 90 % isodose kurve.

foto schedel



B Testisbestraling

Apparatuur

Zowel gebruik van de elektronenstraling (bijv. 12 MeV) als van orthovoltstraling (bijv. 250 kV) is mogelijk.

Techniek en doelgebied

Benen gestrekt. Bolusmateriaal onder scrotum. Penis opklappen, vastplakken (of vast laten houden) en afschermen. Doelgebied is het gehele scrotum + inhoud, met ruime marge. Eén voorachterwaarts veld.

Dosis en fractionering

24 Gy, met fracties van 2 Gy, 4 -5 x per week

Tijdstip

Patiënten met non B-NHL: aan het einde van Protocol II

Indicaties

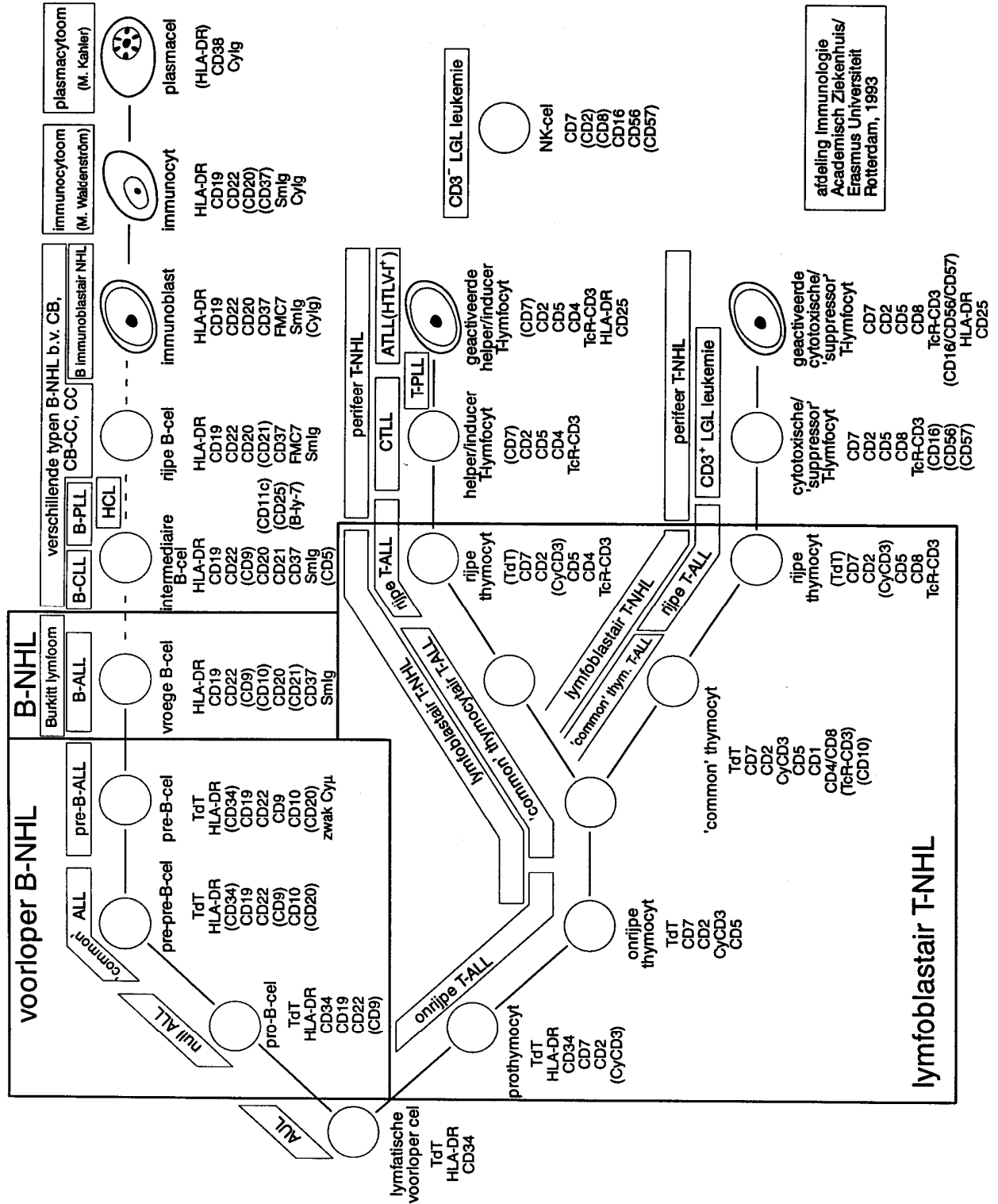
Indien bij patiënten met non B-NHL en initiële testisinfiltratie na Protocol M (non B-NHL) op grond van het lichamelijk onderzoek nog verdenking op resttumor bestaat, dient op dit tijdstip opnieuw een biopsie verricht te worden. Alleen indien hierbij vitaal tumorweefsel wordt gevonden, vindt testikelbestraling plaats.

NB.

Patiënten met een B-NHL en testikellocalisatie ontvangen géén testikelbestraling.

BIJLAGE 4

Differentiatiestadia en immunologische markers van lymfatische en myeloïde cellen



BIJLAGE 5

CRITERIA VOOR HET SCHATTEN VAN HET PRESTATIEVERMOGEN

			Registratiecode
Klasse I			
In staat tot normale activiteit, geen speciale zorg nodig. In staat school geregeld te bezoeken; in staat normaal aan spel deel nemen.	99 %	- normaal; geen klachten, geen tekenen van ziekte.	1
	80 %	- vrijwel normale activiteit doch met enige tekenen van ziekte.	2
Klasse II			
Beperkte activiteit; niet in staat tot volledig schoolbezoek; in staat thuis te leven; een zekere mate van extra zorg is nodig	60 %	- zorgt voor zichzelf; niet in staat tot volledig normale activiteit, maar kan de school gedeeltelijk bezoeken.	3
	40 %	- heeft vrij veel hulp nodig en regelmatig extra zorg. Heeft weinig zin in spelen.	3
Klasse III			
Sterk verminderde activiteit; heeft verpleging nodig; de ziekte kan snel voortschrijden.	20 %	- bedlegerig door ziekteverschijnselen.	4
	10 %	- ernstig ziek; maximale zorg nodig.	4
	0 %	- stervende; snel progressief en fataal verloop.	5

SNWLK NHL - 94

bijlage 6.1

BEHANDELINGSOVERZICHT B-NHL

GROEP A 1	Stadium I + volledige resectie Stadium II abdominaal	COPAD -- COPAD
GROEP A 2	Stadium I hoofd/hals lokalisatie + volledige resectie	COPADM1 -- COPADM1
GROEP B	Stadium I + onvolledige resectie Stadium II extra-abdominaal Stadium III Stadium IV zonder CZS-uitbreiding en blasten BM < 70%	COP -- COPADM1 -- COPADM2 -- CYM -- CYM -- Onderhoudskuur 1
GROEP C	Stadium IV + CZS-uitbreiding en/of blasten BM ≥ 70% B-ALL Cerebraal lymfoom Non-Responders van groep B	COP -- COPADM1 (8) -- COPADM2 (8) -- CYVE -- CYVE -- Onderhoudskuur 1 -- Onderhoudskuur 2 -- Onderhoudskuur 3 -- Onderhoudskuur 4

BEHANDELINGSOVERZICHT NON-B-NHL

GROEP A 1	Stadium I en II	COPAD -- COPAD -- 6 MP/MTX t/m 12e mnd
GROEP A 2	Stadium I en II hoofd/hals lokalisatie	COPADM1 -- COPADM1 -- 6 MP/MTX t/m 12e mnd
GROEP B	Stadium III en IV (als protocol ALL8 MRG)	Protocol I (A+B) -- Protocol M -- Protocol II -- 6 MP/MTX t/m 24e mnd

BEHANDELINGSOVERZICHT LCAL

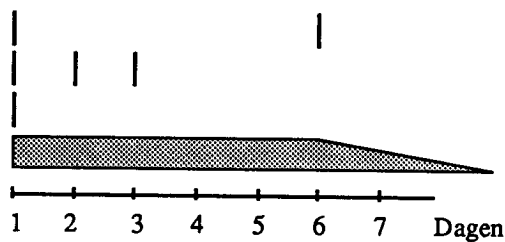
GROEP A 1	Stadium I solitaire huidlokalisatie + volledige resectie	géén chemotherapie
GROEP A 2	Stadium I + volledige resectie Stadium II (abdominaal) + volledige resectie	COPAD -- COPAD -- COPAD -- COPAD
GROEP A 3	Stadium I hoofd/hals lokalisatie	COPADM1 -- COPADM1 -- COPAD -- COPAD
GROEP B	Stadium II + onvolledige resectie Stadium III Stadium IV	COPADM1 -- COPADM1 -- COPAD -- COPAD -- COPAD -- COPAD

BEHANDELINGSOVERZICHT B-NHL

GROEP A 1 Stadium I + volledige resectie
Stadium II abdominaal

COPAD -- COPAD

COPAD



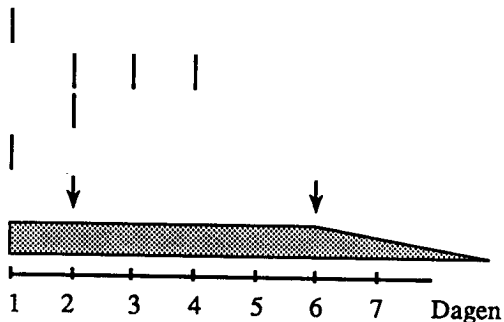
VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

BEHANDELINGSOVERZICHT B-NHL

GROEP A 2 Stadium I hoofd/hals lokalisatie + volledige resectie

COPADM1 -- COPADM1

COPADM1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

BEHANDELINGSOVERZICHT B-NHL

bijlage 6.2 - 2

GROEP B

Stadium I + onvolledige resectie

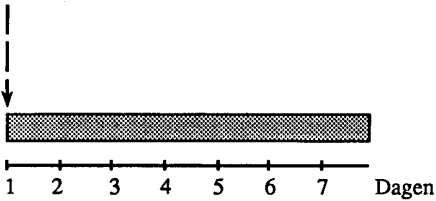
Stadium II extra-abdominaal

Stadium III

Stadium IV zonder CZS-uitbreiding en blasten BM < 70%

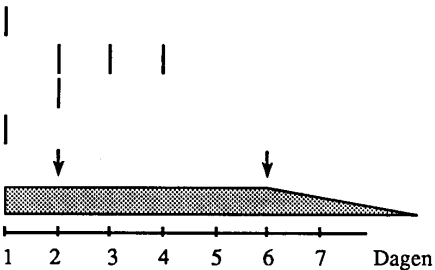
COP -- COPADM1 -- COPADM2 -- CYM -- CYM -- Onderhoudskuur I

COP



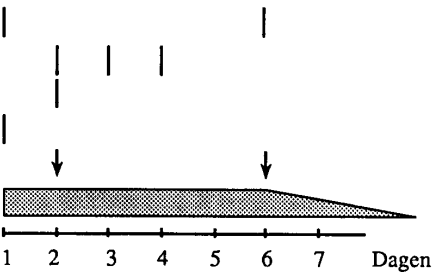
VCR	i.v.	1 mg/m ²
CP	i.v.	300 mg/m ²
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

COPADM1



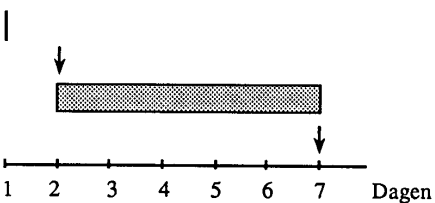
VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

COPADM2



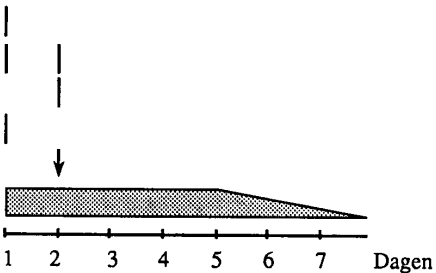
VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	1 g/m ² /dag (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

CYM (1 en 2)



HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
ARA-C	continu infuus	100 mg/m ² /dag
ARA-C + DAF	ith.	vlgs. leeftijd

ONDERHOUDSKUUR 1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 1 gift)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

BEHANDELINGSOVERZICHT B-NHL

Stadium IV + CZS-uitbreiding en/of blasten BM $\geq 70\%$

GROEP C

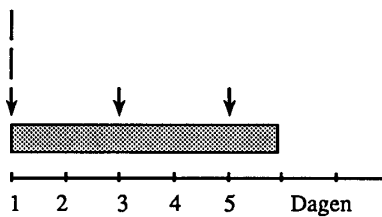
B-ALL

Cerebraal lymfoom

Non-Responders van groep B

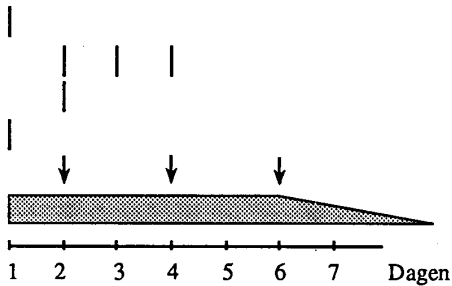
COP -- COPADM1 -- COPADM2 -- CYVE -- CYVE -- Onderhoudskuur I --
Onderhoudskuur 2 -- Onderhoudskuur 3 -- Onderhoudskuur 4

COP



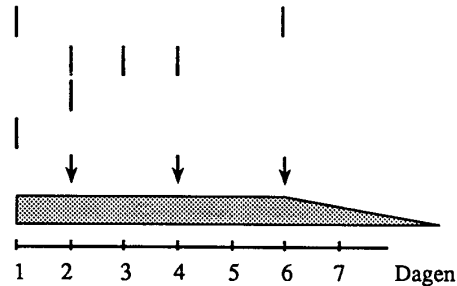
VCR	i.v.	1 mg/m ²
CP	i.v.	300 mg/m ²
MTX / ARA-C / DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

COPADM1 (8 gram)



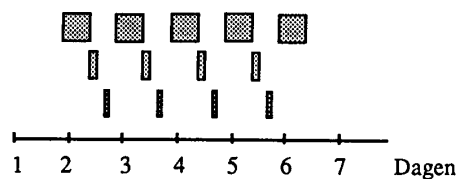
VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	8 g/m ² (in 4 uur)
MTX / ARA-C / DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

COPADM2 (8 gram)



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	1000 mg/m ² /dag (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	8 g/m ² (in 4 uur)
MTX / ARA-C / DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

CYVE (1 en 2)



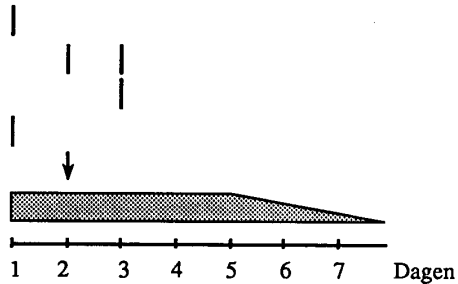
ARA-C	i.v.	50 mg/m ² /12 uur (20:00-8:00)
ARA-C	i.v.	3 g/m ² /dag in 3 uur (8:00-11:00)
VP16	i.v.	200 mg/m ² (14:00-16)

BEHANDELINGSOVERZICHT B-NHL

Stadium IV + CZS-uitbreiding en/of blasten BM $\geq$ 70%
 B-ALL
 Cerebraal lymfoom
 Non-Responders van groep B

vervolg voor **GROEP C**

ONDERHOUDSKUUR 1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 1 gift)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	8 g/m ² (in 4 uur)
MTX/ARA-C/DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

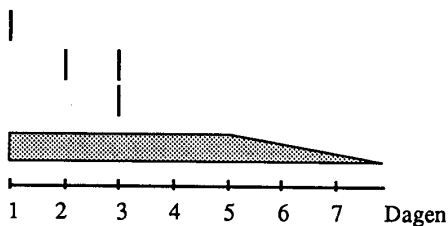
PATIËNTEN MET INITIËLE CZS-UITBREIDING: SCHEDELBESTRALING (18 GY)

ONDERHOUDSKUUR 2



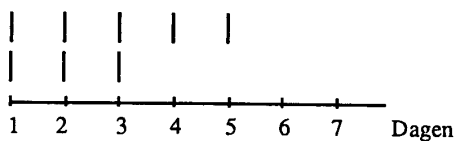
ARA-C	i.v.	100 mg/m ² /dag (in 2 injecties)
VP16	i.v.	150 mg/m ² /dag

ONDERHOUDSKUUR 3



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 1 gift)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

ONDERHOUDSKUUR 4



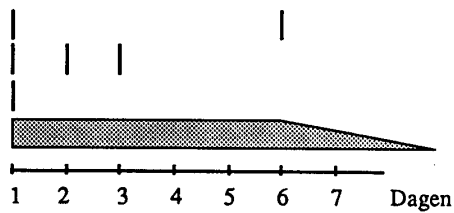
ARA-C	i.v.	100 mg/m ² /dag (in 2 injecties)
VP16	i.v.	150 mg/m ² /dag

BEHANDELINGSOVERZICHT NON-B-NHL

GROEP A 1 Stadium I en II

COPAD -- COPAD -- 6 MP/MTX onderhoud
totale behandeling 12 mnd

COPAD



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

ONDERHOUDSBEHANDELING:

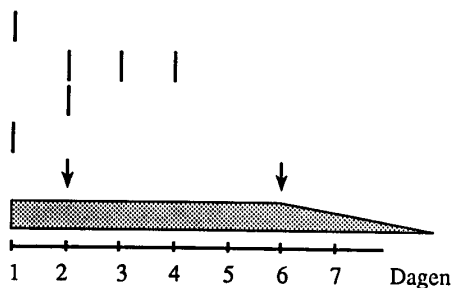
6-Mercaptopurine:	50 mg/m ² /dag	oraal, continu
Methotrexaat::	30 mg/m ² /week	oraal of i.v.

BEHANDELINGSOVERZICHT NON-B-NHL

GROEP A 2 Stadium I en II hoofd/hals lokalisatie

COPADM1 -- COPADM1 -- 6 MP/MTX onderhoud
totale behandeling 12 mnd

COPADM1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

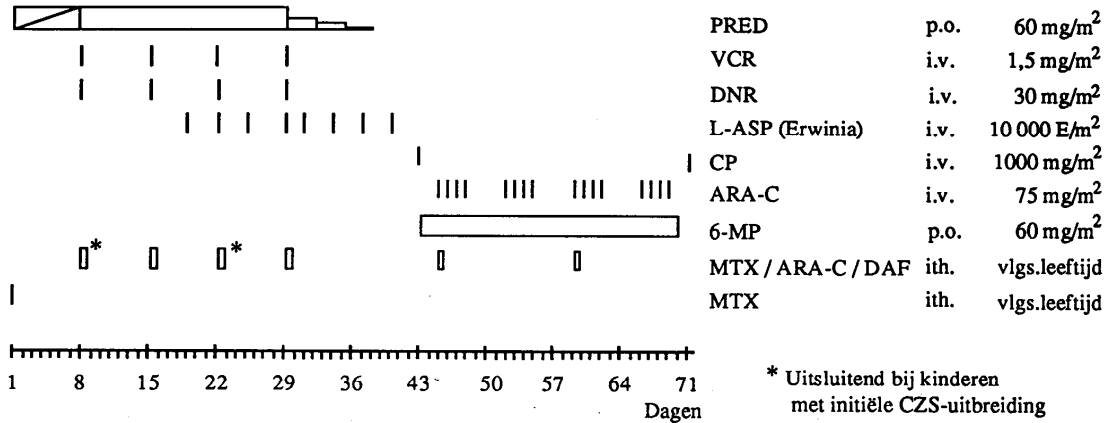
BEHANDELINGSOVERZICHT NON-B-NHL

GROEP B

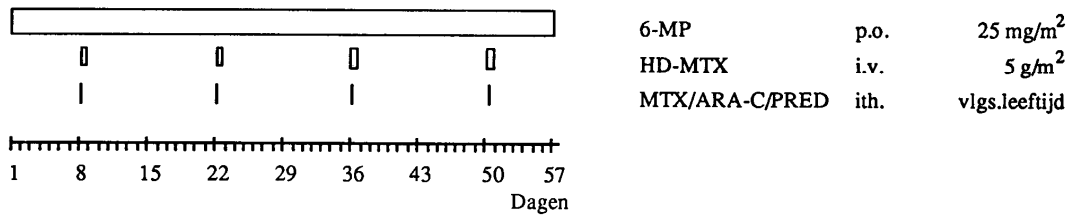
Stadium III en IV (als protocol ALL8 MRG)

Protocol I (A+B) -- Protocol M -- Protocol II -- 6 MP/MTX onderhoud
totale behandeling 24 mnd

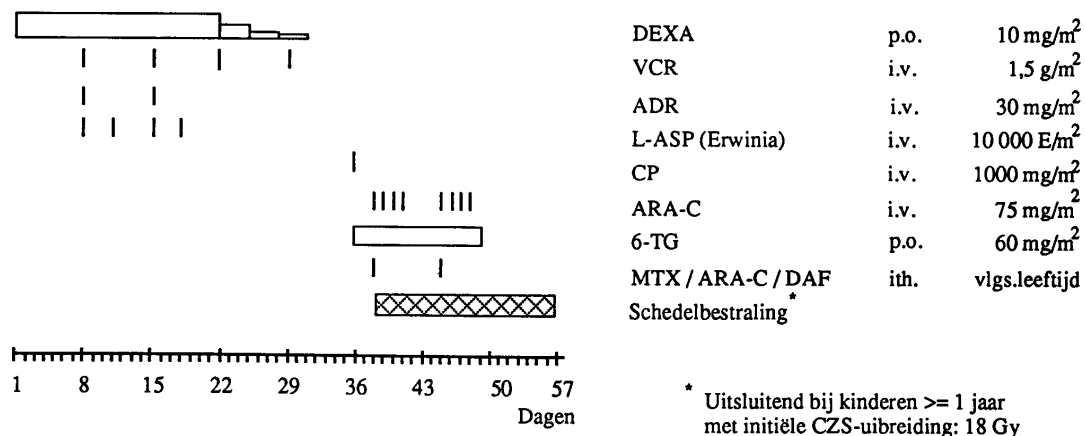
PROTOCOL I



PROTOCOL M



PROTOCOL II

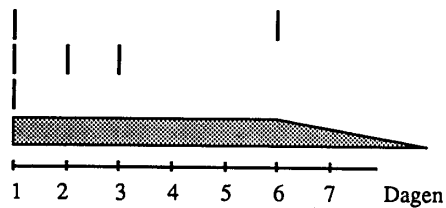


BEHANDELINGSOVERZICHT LCAL

GROEP A 2 Stadium I + volledige resectie
Stadium II (abdominaal)
+ volledige resectie

COPAD -- COPAD -- COPAD -- COPAD

COPAD



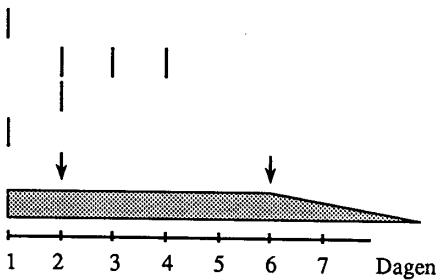
VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

BEHANDELINGSOVERZICHT LCAL

GROEP A 3 Stadium I hoofd/hals lokalisatie

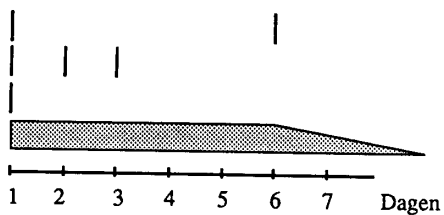
COPADM1 -- COPADM1 -- COPAD -- COPAD

COPADM1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

COPAD



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

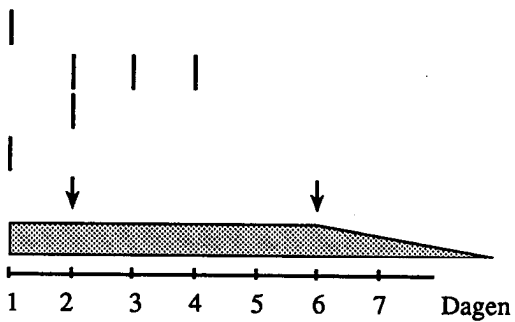
BEHANDELINGSOVERZICHT LCAL

GROEP B

Stadium II + onvolledige resectie
Stadium III
Stadium IV

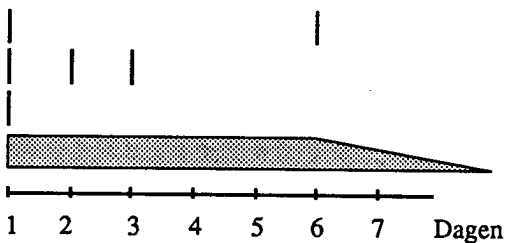
COPADM1 -- COPADM1 -- COPAD -- COPAD -- COPAD -- COPAD

COPADM1



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
HD-MTX	i.v.	3 g/m ² (in 3 uur)
MTX + DAF	ith.	vlgs. leeftijd
PRED	p.o. of i.v.	60 mg/m ² (in 3 giften)

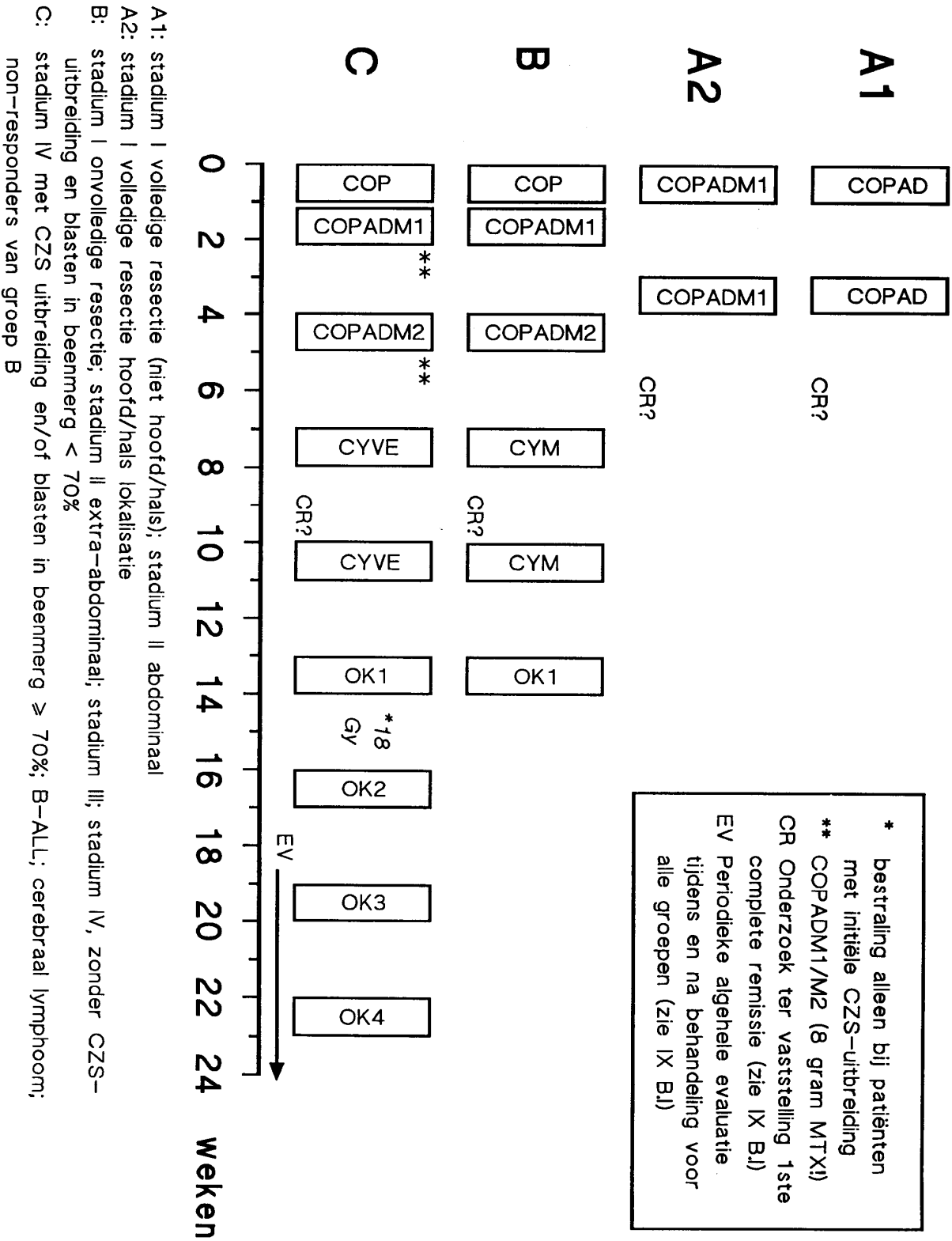
COPAD



VCR	i.v.	2 mg/m ² (max. 2 mg/ keer)
CP	i.v.	500 mg/m ² (in 2 giften)
ADR	i.v.	60 mg/m ²
PRED	p.o.	60 mg/m ² (in 3 giften)

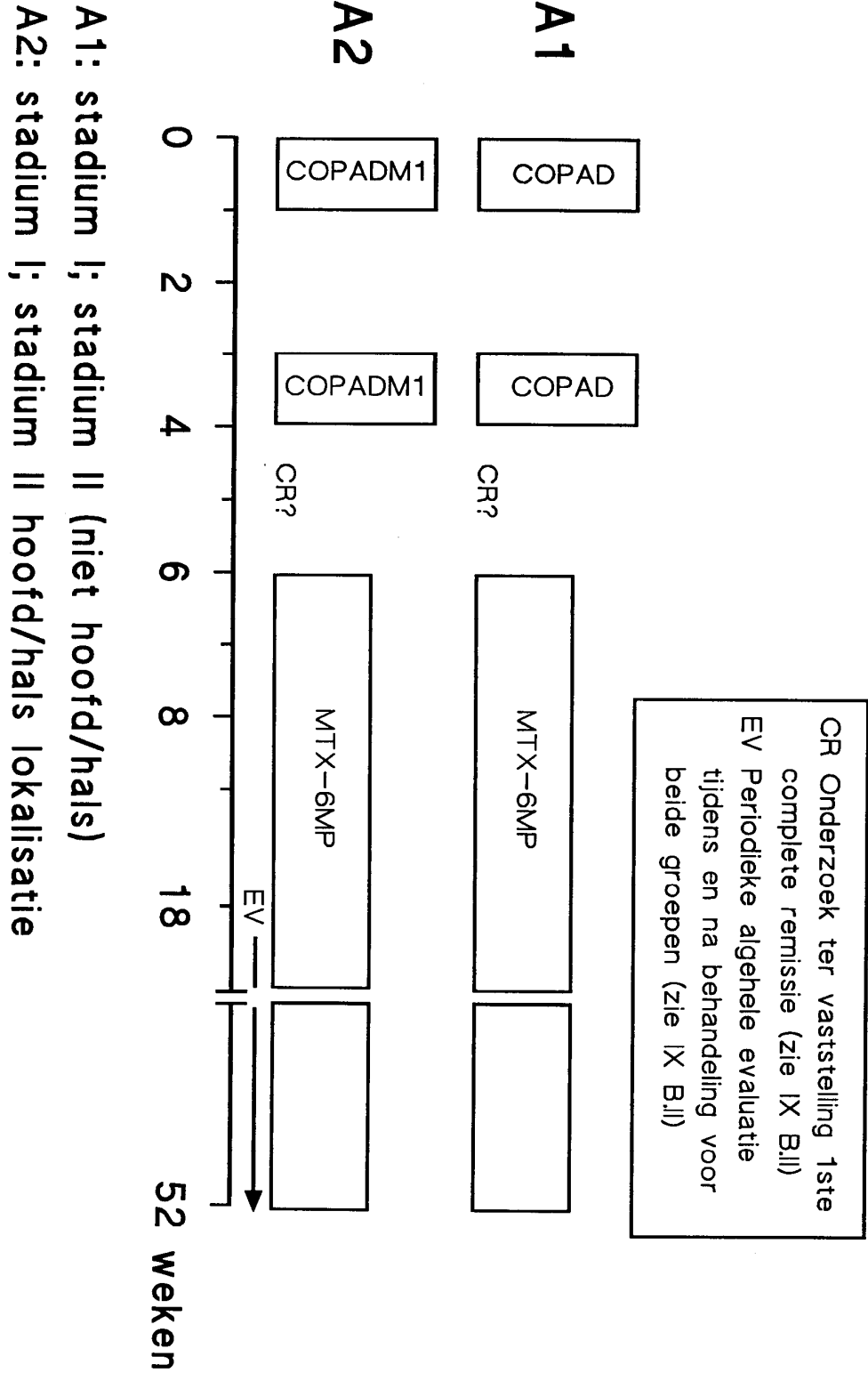
SNWLK/NHL/94: B-NHL groepen A1, A2, B en C

Schema tbv behandelend kinderarts



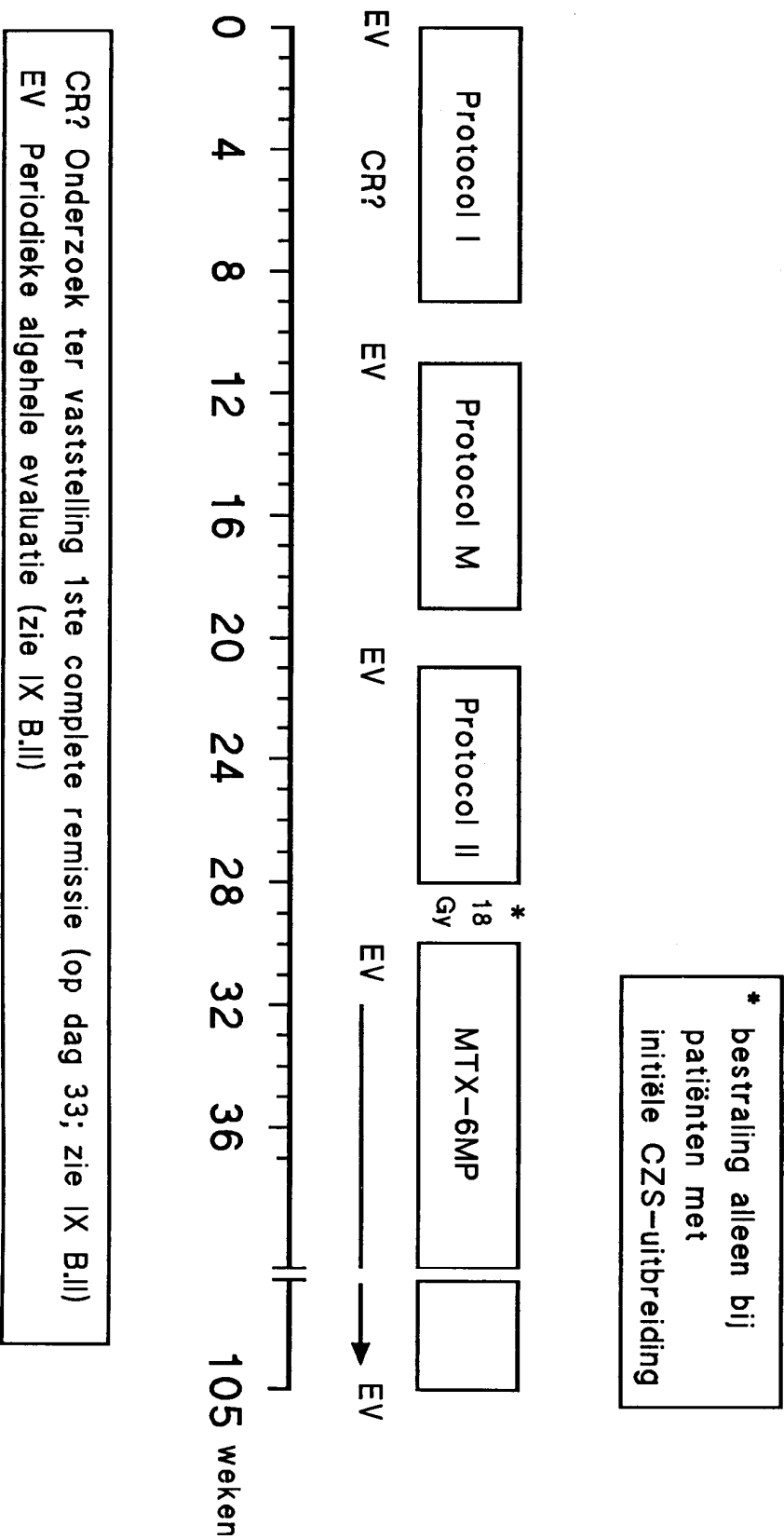
SNWLK/NHL/94: non B-NHL groepen A1 en A2

Schema tbv behandelend kinderarts



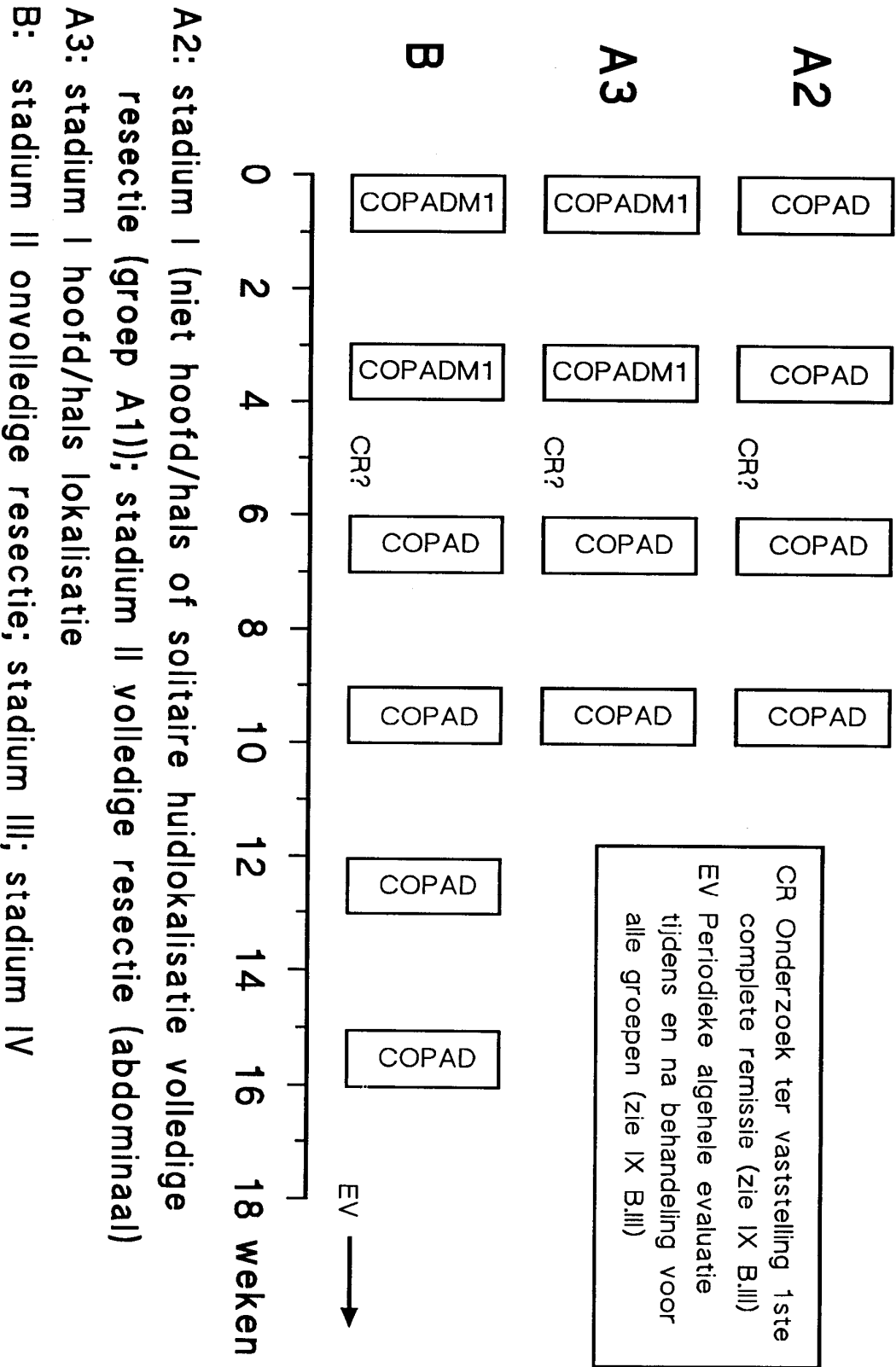
Schema tbv behandelend kinderarts

SNWLK/NHL/94 non B-NHL groep B (stadia III en IV)



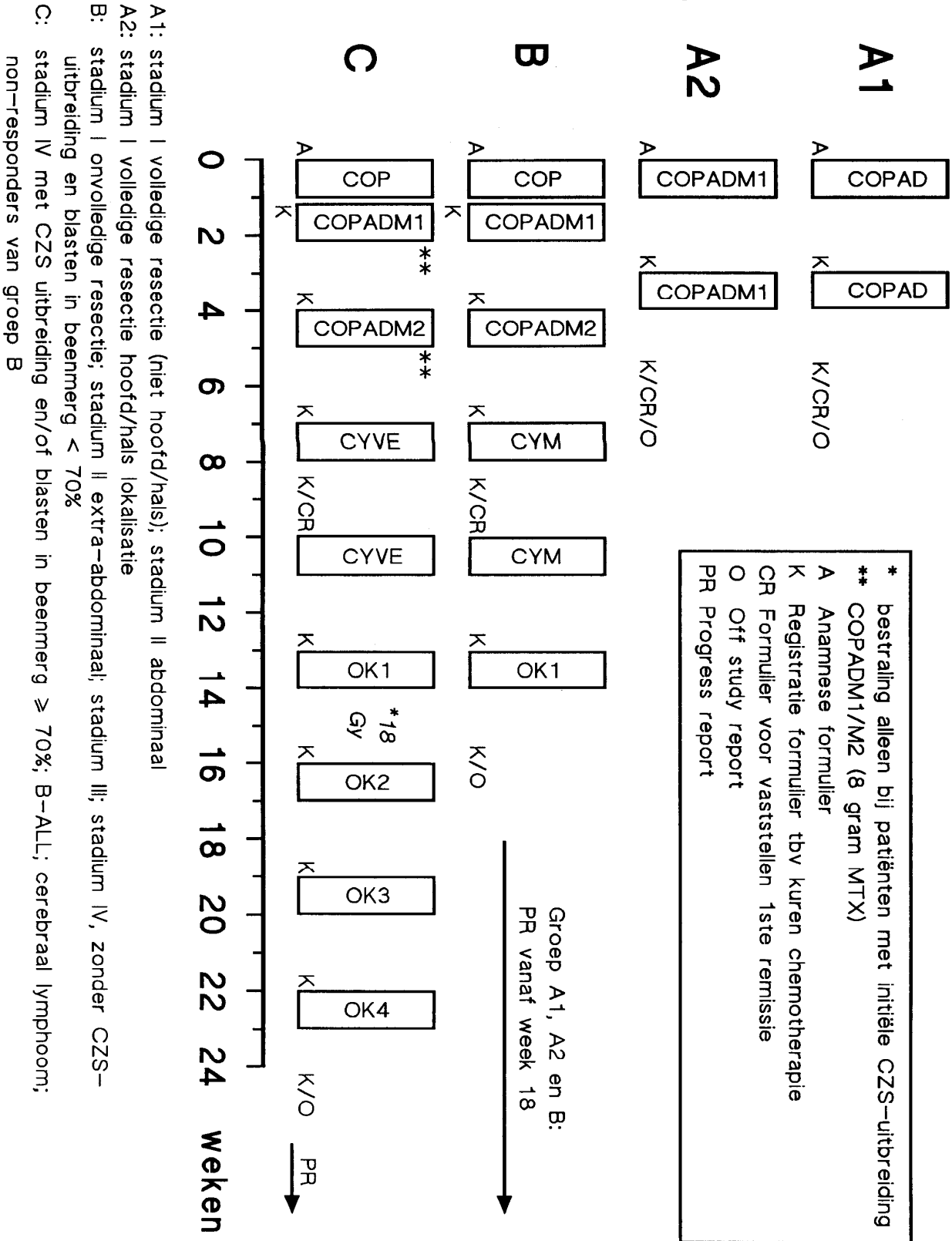
SNWLK/NHL/94: LCAL groepen A2, A3 en B

schema tbv behandelend kinderarts



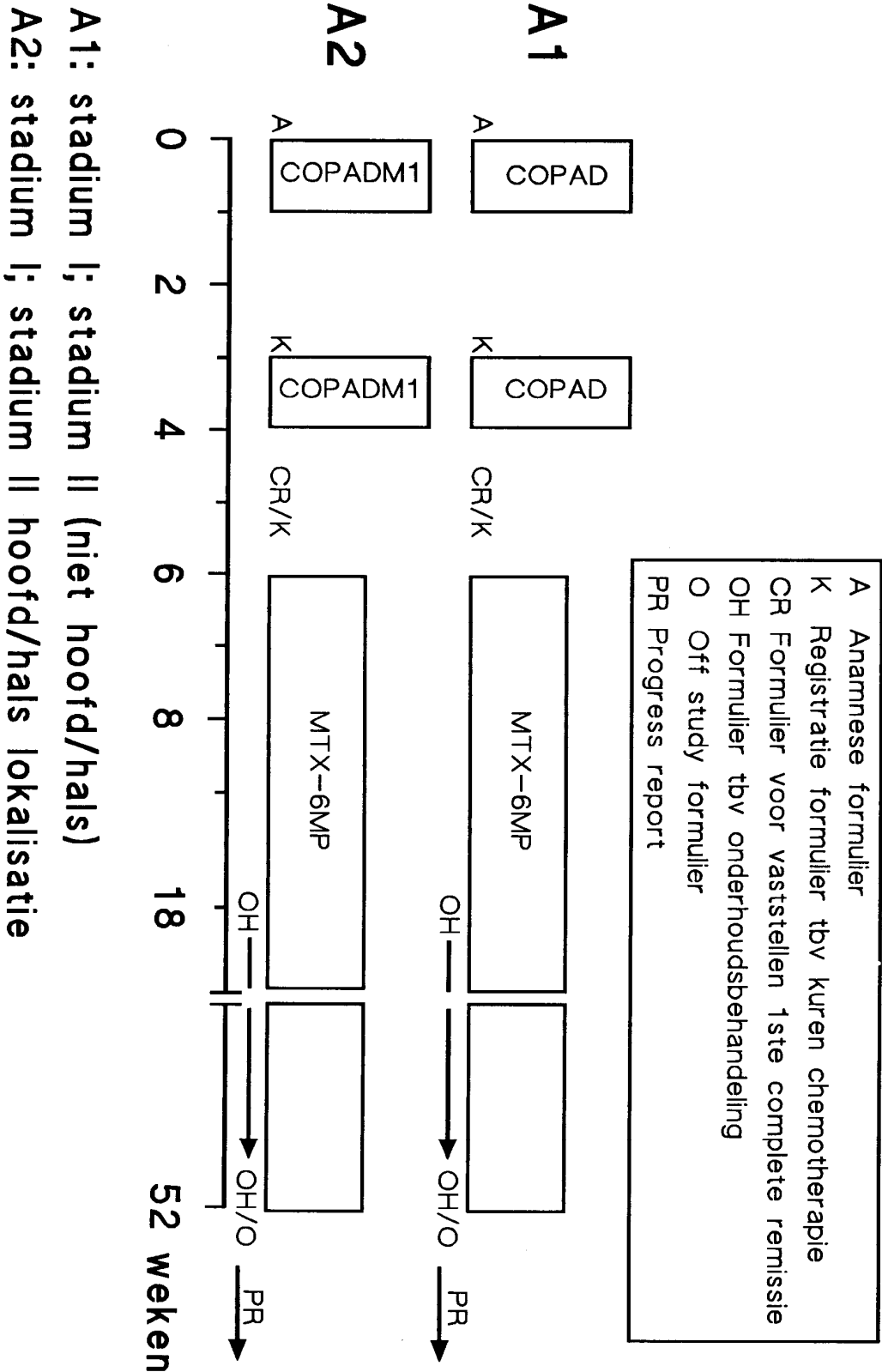
SNWLK/NHL/94: B-NHL groepen A1, A2, B en C

Schema tbv registratie



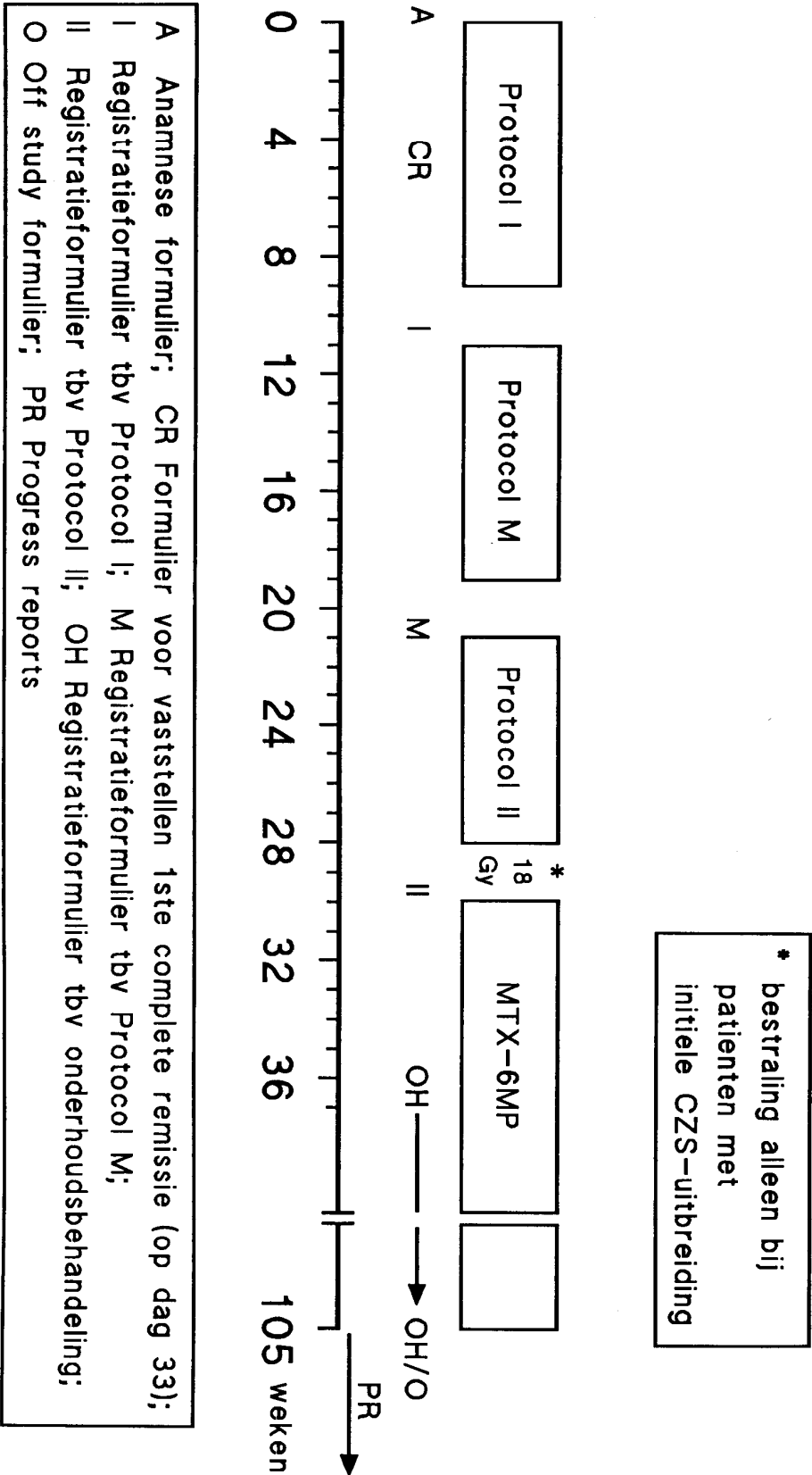
SNWLK/NHL/94: non B-NHL groepen A1 en A2

Schema tbv registratie



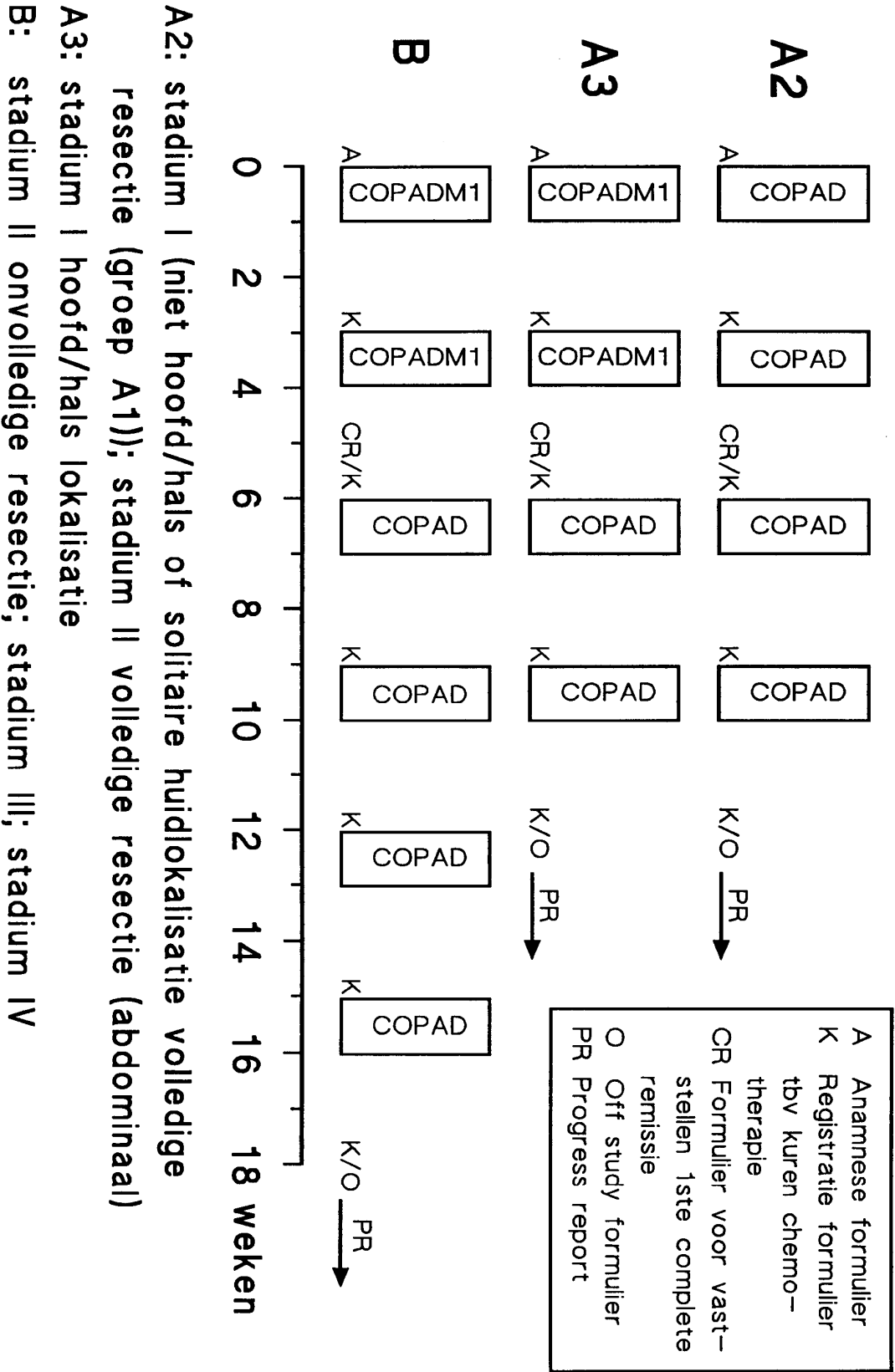
SNWLK/NHL/94 non B–NHL groep B (stadia III en IV)

Schema tbv registratie



SNWLK/NHL/94: LCAL groepen A2, A3 en B

schema tbv registratie



Toelichting bij de Registratie Formulieren

De registratie geschiedt d.m.v.:

1. Anamnese formulier, in te vullen bij diagnose
2. Formulier "Kuren"
Op dit formulier worden de gegevens van de afzonderlijke kuren vermeld. Het betreft steeds de periode vanaf de start van de desbetreffende kuur tot de start van de volgende kuur. Indien het de laatste kuur betreft: vanaf de start t/m 3 weken daarna.
Opmerking: Ook de gegevens van Protocol I, M en II en die van de onderhoudsbehandeling bij patiënten met non B-NHL worden d.m.v. deze formulieren geregistreerd. Bij de onderhoudsbehandeling betreft het steeds een periode van 14 weken.
3. Formulier "Eerste Complete Remissie"
Dit is een apart formulier voor gegevens op het tijdstip waarop geëvalueerd moet worden of patiënt(e) in complete remissie is gekomen (zie schema t.b.v. de behandelend kinderarts). Indien de complete remissie niet op het aangegeven tijdstip wordt bereikt, wordt dit aangegeven op dit formulier. Indien de 1^e CR op een later tijdstip alsnog wordt bereikt, wordt deze datum op een 2^e formulier "Eerste Complete Remissie" vermeld en naar het Centraal Bureau gestuurd.
4. Formulier "Recidief"
Bij het optreden van een recidief worden de gegevens op dit afzonderlijke formulier geregistreerd.
5. Formulier "Off Study"
Dit formulier wordt op dezelfde wijze gebruikt als bij de leukemieregistratie.
6. Progress report
Dit formulier wordt eveneens op dezelfde wijze als bij de leukemieregistratie gebruikt.
Tijdens behandeling: 1 x per 3 maanden
(patiënten met NHL die niet worden behandeld volgens het Protocol NHL-94)
Na beëindiging van de behandeling:
in het 1^e en 2^e jaar: 1 x per 3 maanden
in het 3^e en 4^e jaar: 1 x per 6 maanden
daarna: 1 x per jaar

LITERATUUR

1. Wollner N, Burchenal JH, Leibennan PH, Exelby P, D'Angio G, Murphy ML. Non Hodgkin's lymphoma in children; A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer* 1976;37:123-134
2. Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT. Childhood non Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4 drug regimen (COMP) with a 10 drug regimen (LSA2 - L2). *N Engl J Med* 1983;308:559-565
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias, French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol* 1976;33:451-458
4. Lennert K, Feller AC. Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome nach der aktualisierten Kiel Klassifikation. Mit einem klinisch therapeutischem Beitrag van M. Engelhard und G. Brittinger. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1990
5. National Cancer Institute. NCI sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma. Summary and description of a Working Formulation for Clinical Usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49:2112-2135
6. Coebergh JWW, Does-v.d. Berg A v.d., Kamps WA, Rammeloo JA, Valkenburg HA, Wering ER van. Malignant lymphomas in children in the Netherlands in the period 1973-1985 Incidence in relation to leukemia: A report from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *Med Ped Oncol* 1991;19:169-174
7. Link M, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Eng J Med* 1990;322:1169-1174
8. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW. Non Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989;7:186-193
9. White L, Siegel SE, Quah TC. Non Hodgkin's lymphomas in children. I Patterns of disease and classification. II Treatment. *Crit Reviews in Oncol/Hematol* 1992;13:55-89
10. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:222-246
11. Chan JKC, Ng CS, Hui PK, Leung TW, Lo ESF, Lau WH, McGuire LJ. Anaplastic large cell lymphoma. Delineation of two morphological subtypes. *Histopathology* 1989; 15: 11-34
12. Chott A, Kaserer K, Augustine I, Vesely M, Heintz R, Oehlinger W, Hanak H, Radaszkiewicz T. Ki-1 positive large cell lymphoma. A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:439-448
13. Ebo D, Hoof A. van. Large cell anaplastic lymphoma (Ki-1 Lymphoma). *Acta Clin Belg* 1992;47: 170-177
14. Greer JP, Kinney MC, Collins RD, Salhany KE, Wolff SN, Hainsworth JD, Flexner JM, Stein RS. Clinical features of 31 Patients with Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Onc* 1991;9:539-547
15. Leoncini L, Del Vecchio MT, Kraft R, Megha T, Barbini P, Cevenini G, poggi S, Pileri S, Tosi P, Cottier H. Hodgkin's disease and CD30-positive anaplastic large cell lymphomas; A continuous spectrum of malignant disorders. *Am J Pathol* 1990;137:1047-1057
16. Kadin ME, Sako D, Berliner N, Franklin W, Woda B, Borowitz M, Ireland K, Schweid A, Herzog P, Lange B, Dorfman R. Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy. *Blood* 1986;68:1042-1049
17. Stein H. The so-called Ki-1 lymphoma. *Proc European Association for Haematopathology. First Meeting, Geneva, April 11-15, 1988.*
18. Agnarsson BA, Kadin ME. Ki-1 positive large cell lymphoma, a morphologic and immunologic study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:264-274

19. Bitter MA, Wilbur AF, Larson RA, McKeithan TW, Rubin CM, Le Beau MM, Stephens JK, Vardiman JW. Non-Hodgkin's lymphoma is correlated with clinical features and the presence of a unique chromosomal abnormality, t(2;5)(p23;q35). *Am J Surg Pathol* 1990;14:305-316
20. Murphy SB. Management of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treatm. Rep.* 1977;61:1161-1173
21. Magrath IT, Janus C, Edwards BK, Spiegel R, Jaffe ES, Berard CW, Miliauskas J, Morris K, Bamwell R. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984;63:1102-1111
22. Meadows AT, Spoto R, Jenkin RD, Kearsey JH, Chilcote RR, Siegel SE, Coccia PF, Rosenstock J, Pringel KC, Stolar CI, Kadin ME, Hammond GD. Similar efficacy of 6 and 18 months of therapy with four drugs (COMP) for localized NHL of children: A report from CCSG. *J Clin Oncol* 1989;7:92-99
23. Ziegler JL. Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. *N Engl J Med* 1977;297:75-80
24. Murphy SB, Bowman WP, Abramowitch M. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4:1732-1739
25. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und Behandlung im Kindesalter e.v.; Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Non-Hodgkin Lymphomen und B-ALL. Fassung 8 Februar 1991, Studien Protokoll 1990
26. Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E, Weinstein HJ. HiC-COM: 2 month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's Lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:133-138
27. Patte C, Philip TH, Rodary CH, Zucher JM, Behrendt H, Gentet JC, Lamagnère JP, Otten J, Dunfillot O, Pein F, Caillou B, Lemerle J. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 Children. *J Clin Oncol* 1991; 9: 123-132
28. Gasparini M, Rottoli L, Massimino M, Gianni MC, Ballerini E, Ravagnani F, Pupa S, Fossati-Bellani F. Curability of advanced Burkitt's lymphoma in children by intensive short-term chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;5:692-698
29. Toogood IRG, Tiedemann K, Stevens M, Smith PL. Effective multi-agent chemotherapy for advanced abdominallymphoma and FAB L3 leukemia of childhood. *Med Ped Onc* 1993;21: 103-110
30. Sullivan M, Ramirez I. Curability of Burkitt's lymphoma with high dose cyclophosphamide, high dose methotrexate therapy and intrathecal chemoprophylaxis. *J Clin Oncol* 1985;3:627-636
31. Patte C, Kalifa Ch, Flamant F, Hartmann O, Brugierès L, Valteau-Couanet D, Bayle Ch, Caillaud JM, Lemerle J. Results of the LMT81 Protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with Non-B-cell (lymphoblastic) Lymphoma. *Med Ped Oncol* 1992;20: 105-113
32. Müller-Wehrich ST, Henze G, Odenwald E. BFM-trials for childhood non Hodgkin's lymphomas. In: Cavalli F, Bonadonna G, Rozenzweig M, eds. "Malignant Lymphomas and Hodgkin's Disease": Experimental and Therapeutic Advances. Boston: Martinus Nijhoff 1985, pp:633-642
33. Beljaards RC, Meijer DJLM, Scheffer E, Toonstra J, Vloten WA van, Putte SCJ van der, Geerts M-L, Willemze R. Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol* 1989;135:1169-1178

34. Vecchi V, Bumelli R, Pileri S, Rosito P, Sabattini E, Civino A, Pericoli R, Paolucci G. Anaplastic large cell lymphoma (Ki-1+/CD30+) in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:402-410
35. Tsukamoto N, Morita K, Maehara T, Mitsunashi M, Karasawa M, Murakami H, Omine M, Naruse T, Yatabe H. Ki-1 positive large cell anaplastic lymphoma with protean manifestations including central nervous system involvement. Ref ??
36. Chakravarti V, Kamani NR, Bayever E, Lange B, Herzog P, Sanders JE, August CS. Bone marrow transplantation for childhood Ki-1 lymphoma. *J Clin Oncol* 1990;8:657-660
37. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006
38. Gordon LI, Harrington O, Andersen J, Colgan J, Glick JH, Neiman R, Mann R, Resnick GD, Barcos M, Gotlieb A. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992;327:1342-1349
39. Werkgroep Jaarrapportage Nederlandse Kankerregistratie. Eerste resultaten van de Nederlandse Kankerregistratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2418-2421
40. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's Lymphomas; similarities and differences from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7:332-339
41. O'Neill B, Illig D. Primary Central Nervous Lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1005-1020
42. Shimizu H, Frankel LS, Culbert SJ. Severe hypertensive reaction to Teniposide (VM-26) in infants with congenital leukemia. *Am J Pediatr Oncol* 1987;9:239-241
43. Does-van den Berg A van der, Hählen K, Vaan GAM de, Veerman AJP. Late gevolgen van ziekte en behandeling van acute lymfatische leukemie op de kinderleeftijd. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;13:568-571
44. Groot-Loonen D, Noordaa J van der, Kraker J de, Voûte PA, Leeuwen EF van, Terpstra WJ, Ansink-Schipper MC. Alpha-hemolytic streptococcal septicemia with severe complications during neutropenia in childhood cancer. *Ped Hematol Oncol* 1987;4:323-328
45. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990;323:315-319