

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

Centraal Bureau p/a Juliana Kinderziekenhuis

Dr. van Welylaan 2 - 's-Gravenhage

tel.: 070 - 92 44 91

ALL PROTOCOL III

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

Centraal Bureau p/a Juliana Kinderziekenhuis

Dr. van Welylaan 2 - 's-Gravenhage

tel.: 070 - 92 44 91

ALL PROTOCOL III

Bestuur:

Dr. J. de Koning  
J. Muller  
A. Postma  
J.A. Rammeloo  
Dr. M.R.H. Stoppelman  
Dr. G.A.M. de Vaan  
Dr. P.A. Voûte  
Dr. F.C. de Waal  
Dr. G.E. van Zanen

Adviseurs:

Dr. L.J. Dooren  
Dr. E. Mulder  
F. Wafelbakker

Directeur Centraal Bureau:

Secretariaat Centraal Bureau:

A. van der Does-van den Berg  
T. Hoeboer-Oldejans  
A.W. Zondervan-Koster

Morfologisch onderzoek:

E.R. van Wering  
E.C. Vissers-Praalder

Statisticus:

IWIS TNO

Computer:

IWIS TNO



## ALL PROTOCOL III

### Inleiding.

De Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (N.W.L.K.) streeft met het ALL Protocol III voor de behandeling van kinderen met ALL naar:

- a. het bereiken van optimale resultaten in landelijk verband.
- b. uniforme toepassing van centraal zenuwstelsel prophylaxe en chemotherapeutische behandelingswijzen met het doel genezing te bereiken.
- c. een behandeling, die niet uitsluitend in daartoe gespecialiseerde centra behoeft plaats te vinden.
- d. een intensieve behandeling gedurende een beperkt aantal jaren.

Het ALL-Protocol III van de N.W.L.K. is het resultaat van overleg tussen bestuursleden en adviseurs van de Stichting na raadpleging van de medewerkende kinderartsen.

Het ALL-Protocol III berust mede op de voorlopige resultaten van het vergelijkend onderzoek ALL II en wordt ten opzichte van ALL-Protocol II gekenmerkt door eenzelfde inductiebehandeling en centraal zenuwstelselprophylaxe, door een onderhoudsbehandeling met twee middelen en door het al dan niet toepassen van consolidatiebehandeling.

In vergelijking met behandelingsschema's elders met gunstige resultaten neemt het ALL-Protocol III van de N.W.L.K. een eigen plaats in door de keuze van dosering van middelen en van de frequentie van toediening.

Over de totale duur van de behandeling zal lopende het onderzoek nader worden beslist.

Voor vragen, waarvoor in het Protocol niet is voorzien, kan altijd contact worden opgenomen met het Centraal Bureau van de Werkgroep. Indien de uitvoering van de centraal zenuwstelselprophylaxe, met name de bestralingsprophylaxe volgens de gestelde voorwaarden en richtlijnen plaatselijk niet mogelijk is, zal het Centraal Bureau van de Werkgroep bemiddelen.

## 1. Doelstellingen.

Onderzoek naar:

- het vijfjaars-overlevingspercentage van kinderen met ALL.
- het remissiepercentage van de inductiebehandeling.
- de frequentie van cerebro-meningeale leukemie na centraal zenuwstelselprophylaxe.
- de invloed van toepassing van consolidatiebehandeling met Vincristine en Prednison.
- de prognostische betekenis van klinische bevindingen en resultaten van laboratoriumonderzoek.
- het remissiepercentage van de re-inductiebehandeling met Vincristine en Prednison bij de eerste rechute.
- de correlatie van de duur van eerste remissie en de overlevingsduur.

## 2. Criteria voor selectie van patienten.

### 2.1 Criteria op tijdstip van diagnose.

- Leeftijd. Patienten jonger dan 15 jaar kunnen in het onderzoek worden opgenomen.
- Voorafgaande behandeling. Uitsluitend patienten die niet cytostatisch zijn behandeld, komen in aanmerking voor het onderzoek. Prednison mag niet langer dan 10 dagen tevoren zijn toegediend.
- Cytologische diagnostiek. Voor deelname aan het onderzoek dient elk type leukemie centraal te worden geclassificeerd volgens de criteria van de N.W.L.K..

Voor het onderzoek komen in aanmerking patienten met:

- Acute lymphatische leukemie (ALL) en
  - Acute ongedifferentieerde blasten leukemie (ABL).
- 
- Lymfosarcoom. Patienten met lymfosarcoom worden niet in het onderzoek opgenomen.

- Kenmerken op tijdstip van diagnose.

Patienten met de volgende kenmerken op tijdstip van diagnose worden niet in het onderzoek betrokken:

- leukocytenaantal  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  in perifeer bloed.
  - mediastinale verbreding.
  - evidente C.Z.S.leukemie.
- Kinderen met een ander type leukemie dan ALL of ABL worden niet in dit onderzoek opgenomen. Hun gegevens worden wel centraal verzameld. Zij kunnen volgens een desbetreffend protocol van de N.W.L.K. worden behandeld, waartoe contact met het Centraal Bureau kan worden opgenomen.

2.2 Criteria voor haematologische remissie.

- Beenmerg. Minder dan 5% leukemische cellen per 200 kernhoudende beenmergcellen bij een overigens normale haemopoiese.
- Afwezigheid van leukemische infiltraten elders met uitzondering van leukemie van het centraal zenuwstelsel.

N.B. Tijdstip. Patienten dienen vóór de 7e week na het begin van de inductiebehandeling, d.i. vóór de CZS-prophylaxe, in haematologische remissie te zijn. Zo niet, dan worden zij niet in het vergelijkend onderzoek betrokken.

2.3 Criteria voor complete remissie.

- Onder complete remissie wordt verstaan: haematologische remissie zonder aanwezigheid van cerebro-meningeale leukemie.

N.B. Indien wel een haematologische remissie doch geen complete remissie wordt bereikt, wordt patient niet in het vergelijkend onderzoek betrokken, doch kan wel volgens ALL Protocol III worden behandeld.

### 3. Verdeling van patienten in 2 groepen.

3.1 Patienten die vóór de 7e behandelingsweek voldoen aan de criteria voor complete remissie worden ingedeeld in 2 groepen:

- Groep A: met toepassing van consolidatiebehandeling met Vincristine en Prednison.
- Groep B: zonder toepassing van consolidatiebehandeling met Vincristine en Prednison.

3.2 De indeling van patienten in groep A en in groep B geschiedt met medewerking van de statisticus van de Stichting N.W.L.K.. De behandelende kinderarts ontvangt van het Centraal Bureau mededeling over indeling en de te volgen onderhoudsbehandeling.

### 4. Onderzoek en registratie vóór behandeling.

- Anamnese en onderzoek: A-formulier.

Gegevens van anamnese en eerste onderzoek volgens opgave op het A-(aanmeldings) formulier worden verzameld en zo spoedig mogelijk naar het Centraal Bureau gezonden.

- Klinisch-chemisch onderzoek: zie laboratorium-bijlage.

- Beenmerg- en bloedonderzoek: zie laboratorium-bijlage.

5 ongekleurde beenmerguitstrijken en 3 ongekleurde bloeditstrijken worden ten spoedigste gezonden naar het Centraal Bureau voor classificatie en registratie.

- Röntgenonderzoek.

Röntgenfoto's van thorax, schedel, knieën, linkerhand en -pols, alsmede staand buikoverzicht, worden voor beoordeling ter inzage naar het Centraal Bureau gezonden.

- 2 ml serum wordt gezonden aan Dr. J. Huisman, afd. Infectieziekten GGD, Baan 170, kamer 416 te Rotterdam, tel. 010 - 135000, onder vermelding van naam, geslacht, geboortedatum van patient, afnamedatum en herkomst (N.W.L.K.).

## 5. Behandeling.

### 5.1 Inductiebehandeling.

- Vincristine  $2 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/1x per week gedurende 6 weken (= 6 doses), intraveneus; in combinatie met:
- Prednison  $40 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/dag gedurende 4 weken (=28 dagen), oraal;  
waarna per 3 dagen telkens dosisvermindering tot de helft van de voorafgaande dosis, resp. 20, 10 en  $5 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/dag/3 dagen tot 0 in totaal 10 dagen.

### 5.2 Centraal Zenuwstelsel prophylaxe.

- Schedelbestraling met 2500 Rad. Duur  $2\frac{1}{2}$  - 3 weken.  
Kinderen van 1 tot 2 jaar: 2000 Rad.  
Kinderen onder 1 jaar: 1500 Rad.  
Bestraling dient te worden uitgevoerd volgens 7.2
- Intrathecale behandeling in periode van schedelbestraling volgens 7.2
  - Methotrexaat (Ledertrexate S.P.<sup>R</sup>,  $5 \text{ mg/2ml}$ ), intrathecaal  $12,5 \text{ mg}$  lich. oppervlak/per gift met een maximum van 15 mg per gift.  
in combinatie met:
  - Prednisolon (= Di-adreson F) intrathecaal  $12,5 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/per gift met een maximum van 15 mg per gift.

### 5.3 Onderhoudsbehandeling.

Alle patiënten ontvangen:

- 6-Mercaptopurine  $50 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/dag, oraal;
- Methotrexaat  $30 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/1x per week, oraal.

Patiënten, ingedeeld in groep A ontvangen naast onderhoudsbehandeling gedurende perioden van 5 weken intermitterend consolidatiebehandeling, telkens gedurende 2 weken (op gelijke wijze als ALL Protocol II A).

Patiënten, ingedeeld in groep B ontvangen uitsluitend onderhoudsbehandeling continu.

#### 5.4 Consolidatiebehandeling.

Patienten in het onderzoek ALL III, ingedeeld in groep A ontvangen:

- Vincristine  $2 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/lx per week gedurende 2 weken (= 2 doses), intraveneus; in combinatie met:
- Prednison  $40 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak/dag gedurende 2 weken (= 14 dagen) oraal; waarna gestaakt en niet "uitgeslopen".

Tijdens consolidatiebehandeling worden de onderhoudsmiddelen gestaakt.

#### 5.5 Ondersteunende behandeling. Zie 8.

### 6. Onderzoek en registratie tijdens de behandeling.

#### 6.1 Tijdens inductiebehandeling.

- Intensieve controle van patient en minstens 3 x per week bloed-onderzoek.
- B-formulier: resp. 2- 4 en 6 weken na het begin van inductiebehandeling.  
Gegevens van ziektebeloop en onderzoek volgens opgave op het B-formulier worden genoteerd en gezonden naar het Centraal Bureau.

- Beenmergonderzoek: in de 4e week na het begin van inductiebehandeling; te herhalen in de 6e week bij twijfel over complete remissie.

5 ongekleurde beenmerguitstrijken en 3 ongekleurde bloeditstrijken worden ten spoedigste gezonden naar het Centraal Bureau ter beoordeling of remissie werd bereikt.

- Diagnostisch liquoronderzoek in de 5e week na het begin van inductiebehandeling, nadat bevestiging van haematologische remissie van het Centraal Bureau werd ontvangen. Anders pas later, doch in ieder geval vóór CZS-prophylaxe wordt toegepast.

Lumbaal punctie wordt in principe pas verricht na het bereiken van haematologische remissie. Lumbaal punctie vóór de 5e week derhalve slechts op strikte indicatie.

Resultaat van diagnostisch liquoronderzoek wordt vermeld op het aansluitend B-formulier.



## 6.2 Tijdens CZS-prophylaxe.

- Regulaire controle van patient en minstens 3 x per week bloedonderzoek.
- B-formulier: de 10e week na begin van inductiebehandeling.  
Op dit formulier worden tevens gegevens van schedelbestraling en intrathecale behandeling genoteerd.
- Liquoronderzoek de 5 puncties voor intrathecale Methotrexaat-Prednisolon-prophylaxe worden tevens benut voor diagnostisch liquoronderzoek.

## 6.3 Tijdens onderhouds- en consolidatiebehandeling.

- Wekelijks: controle van patient en bloedonderzoek.
- Elke 4 weken: worden de gegevens van tussentijdse anamnese en van onderzoek en behandeling op een B-formulier genoteerd en gezonden naar het Centraal Bureau.
- Elke 3 maanden: beenmerg- en liquoronderzoek.  
Na het bereiken van haematologische remissie wordt regelmatig elke 3 maanden beenmerg- en liquoronderzoek verricht ter vroege opsporing van recidief.  
Telkens worden 5 ongekleurde beenmerguitstrijken en 3 ongekleurde bloeditstrijken naar het Centraal Bureau ter beoordeling gezonden.  
Het resultaat van liquoronderzoek wordt vermeld op het aansluitende B-formulier.  
Verder beenmergonderzoek moet plaatsvinden indien tussentijds verdenking op haematologisch recidief bestaat of indien cerebro-meningeale leukemie is vastgesteld.  
Verder liquoronderzoek bij verdenking van cerebro-meningeale complicaties, al of niet leukemisch.

## 7. Beleid.

### 7.1 Beleid tijdens inductie.

De inductiebehandeling dient volgens 5.1 doorgevoerd te worden ongeacht perifere bloedwaarden, aangezien het herstel van normale haemopoiese slechts mogelijk is door behandeling.

Het verdient aanbeveling in de eerste 3 tot 7 dagen van de inductiebehandeling toe te voegen:

Allopurinol, 200 mg/m<sup>2</sup> lich.oppervlak/dag in 2 doses, oraal.

Bij lage perifere bloedwaarden tijdens inductiebehandeling komt transfusie van packed cells, trombocytensuspensie en bloed in aanmerking. Geïsoleerde verpleging wordt aanbevolen.

### 7.2 Beleid tijdens CZS prophylaxe.

De CZS prophylaxe dient nauwkeurig te worden uitgevoerd overeenkomstig 5.2 en de volgende voorschriften:

Begin: vóór de 8e behandelingsweek, d.i. binnen 2 weken na de 6e Vincristinegift.

- Schedelbestraling: met Cobalt<sup>60</sup> of met lineaire versneller, 14 tot 15 fracties in 17 tot 21 dagen, op de gehele schedel, het retro-orbitale gebied en de mastoiden alsmede de eerste twee cervicale wervels meegerekend. Het gelaat en de hals worden afgeschermd. Bestraling wordt gegeven via 2 planparallele velden, waarbij de dosis wordt berekend in de mediaanlijn (zie schema). Kinderen onder 2 jaar zullen gedurende de bestraling veelal gesedeerd moeten worden.
- Intrathecale Methotrexaat-Prednisolonbehandeling: in de periode van schedelbestraling: 2x in eerste week, 2x in tweede week, en 1x in laatste week (laatste dag van bestraling).

Toediening van Methotrexaat en Prednisolon via lumbaalpunctie.  
Toediening van Methotrexaat als Ledertrexate S.P.<sup>R</sup>, 5 mg/2 ml.  
Methotrexaat en Prednisolon worden na elkaar toegediend gedurende circa 20 seconden zonder tussentijdse aspiratie. Bij mislukken van de lumbaalpunctie of niet ideale naaldpositie wordt geen intrathecale prophylaxe gegeven, doch wordt de lumbaalpunctie na 2 dagen herhaald. Gedurende intrathecale Methotrexaat-toediening wordt dit middel niet op andere wijze gegeven.

De intrathecale Methotrexaat-Prednisolonbehandeling dient doorgevoerd te worden in de gestelde dosering. Ten aanzien van de dosering van de onderhoudsmiddelen tijdens de CZS-prophylaxe: zie beleid volgens 7.3.

### 7.3 Beleid tijdens onderhouds- en consolidatiebehandeling.

Intensieve onderhoudsbehandeling houdt in het consequent doorvoeren van onderhoudsmiddelen in doseringen als gesteld.

Rekening houdend met individuele gevoeligheid voor middelen dient als grens voor doseringverlaging een leucocytenaantal van  $2000/\text{mm}^3$  te worden aangehouden.

Dosisverlaging betekent het halveren van de beide onderhoudsmiddelen. Toepassing van de oorspronkelijke doseringen kan plaats vinden zodra het aantal leucocyten weer  $3000/\text{mm}^3$  bedraagt.

In het algemeen dient gestreefd te worden naar leucocytengetallen van  $3000-4000/\text{mm}^3$  in het perifere bloed.

Bij een regelmatig vastgesteld aantal leucocyten van  $6000/\text{mm}^3$  of hoger moet dosisverhoging van de onderhoudsmiddelen worden overwogen. Dit geldt dus niet voor de doses van Vincristine en Prednison.

Bij ernstige complicerende aandoeningen kan het nodig zijn de onderhoudsmiddelen tijdelijk te staken. Men neme hiertoe contact op met het Centraal Bureau.

Ten aanzien van infectieuze complicaties: zie 8. Ondersteunende behandeling.

## 8. Ondersteunende behandeling.

8.1 Antibiotica. Het prophylactisch gebruik van antibiotica wordt niet aanbevolen. Bij infectieuze verschijnselen dient de oorzaak opgespoord te worden en het oorzakelijk organisme geïdentificeerd. Voor gerichte anti-bacteriële behandeling zijn naast kweken gevoeligheidsbepalingen van groot belang. Kinderen onder intensieve chemotherapie blijken gevoelig voor virusinfecties. Viruskweken en bepaling van antilichamen worden dan ook aanbevolen.

## 8.2 Infecties.

### - Waterpokken en herpes-infecties.

- Prophylaxe ten aanzien van waterpokken: hiertoe is beschikbaar hyperimmuun herpes zoster varicellen gammaglobuline (Z.I.G.), echter uitsluitend voor prophylaxe en liefst binnen 48 uur na contact met een waterpokken-patient toe te dienen.

Men neme contact op met Dr. J. Huisman, afd. Infectieziekten GGD; Baan 170, kamer 416 te Rotterdam. Tel. 010 - 135000.

Afhankelijk van de plaats waar het contact heeft plaatsgevonden kan het wenselijk zijn de prophylactische Z.I.G.-toediening te herhalen.

Dosis: lich. gewicht  $< 20$  kg: 1 ampul per keer;

lich. gewicht  $\geq 20$  kg: 2 ampullen per keer.

- Behandeling. Het verdient aanbeveling bij deze complicerende infecties een eventuele Prednison-medicatie te verlagen tot fysiologische substitutie-doses. Onderbreking van cytostatische behandeling dient overwogen.

Toediening van Cytosine-arabioside  $20 - 30 \text{ mg/m}^2$  lich. oppervlak dag gedurende 3 tot 5 dagen, per continu infuus wordt aanbevolen.

### - Mazelen.

- Prophylaxe met gammaglobuline 10%: Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam.

- Bij (verdenking op) infecties ten gevolge van pneumocystis carinii, cytomegalie-virus en toxoplasmosis wordt verzocht contact op te nemen met het Centraal Bureau.

### 8.3 Immunisaties.

- Immunisaties met levend virus en BCG-vaccinatie zijn gecontra-indiceerd.

### 8.4 Transfusies.

- Transfusie van bloed en packed cells. Het is wenselijk het haemoglobinegehalte gedurende de inductiebehandeling niet onder 7,5 gr% (4.7 mmol/l) te laten dalen. Voor correctie van een laag haemoglobinegehalte gaat de voorkeur uit naar transfusie met leucocytenvrije packed cells.
- Transfusie van trombocyten-suspensie. Als regel is trombocytopenie zonder bloedingssymptomen geen indicatie tot het toedienen van trombocyten-suspensie. Bij ernstige trombocytopenie met bloedingen kunnen bloedplaatjes-suspensies evenwel reddend zijn.

## 9. Einde van de complete remissie:

### 9.1 Einde van de haematologische remissie.

Re-inductiebehandeling met Vincristine en Prednison volgens 5.1.

### 9.2 Cerebro-meningeale leukemie.

Indien na de CZS-prophylaxe alsnog cerebro-meningeale leukemie wordt vastgesteld neem men contact op met het Centraal Bureau.

10. Criteria voor het schatten van het prestatievermogen.

---

Klasse I

In staat tot normale activiteit;  
geen speciale zorg nodig. In staat  
de school geregeld te bezoeken; in  
staat normaal aan spel deel te nemen.

99% - Normaal; geen klachten, geen  
tekenen van ziekte.  
80% - Vrijwel normale activiteit  
doch met enige tekenen van  
ziekte.

---

Klasse II

Beperkte activiteit;  
niet in staat tot volledig school-  
bezoek; 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.  
40% - Heeft vrij veel hulp nodig en  
regelmatig extra zorg.  
Heeft weinig zin in spelen.

---

Klasse III

Sterk verminderde activiteit;  
heeft verpleging nodig; de ziekte  
kan snel voortschrijden.

20% - Bedlegerig door ziektever-  
schijnselen.  
10% - Ernstig ziek;  
maximale zorg nodig.  
0% - Stervende; snel progressief  
en fataal verloop.



## 11. Middelen en bijwerkingen.

### 11.1 Vincristine (= Oncovin<sup>R</sup>).

Vincristine is een alkaloid, dat wordt bereid uit *Vinca rosea*, (maagdenpalm). Het middel behoort tot de groep der mitose-giften en grijpt aan in de metafase van de kerndeling.

#### Bijwerkingen.

Obstipatie, buikkrampen.

Paraesthesieën, neuritische pijnen.

Areflexie, perifere verlammingen, hersenzenuw-verlammingen.

Mondulcera.

Encephalopathie, convulsies.

Haaruitval.

### 11.2 Prednison.

#### Bijwerkingen:

Cushing syndroom.

Pseudotumor cerebri.

Hypertensie.

Osteoporose, maag- en darmulcera.

Gedragsstoornissen.

### 11.3 Amethopterine (= Ledertrexate<sup>R</sup> = Methotrexaat<sup>R</sup>).

Methotrexaat behoort tot de groep der anti-metaboliëten. Het neemt de plaats in van foliumzuur, maar werkt niet als zodanig. De biologisch actieve vormen van foliumzuur katalyseren enkele intermediaire processen, die uiteindelijk leiden tot de vorming van purine en pyrimidine, welke heterocyclische basen onmisbaar voor het organisme zijn. Methotrexaat verschilt van foliumzuur slechts door een amino- en een methylgroep.

Voor intrathecale toediening dient gebruikt te worden:

Ledertrate S.P.<sup>R</sup>, 5 mg/2 ml.

Bijwerkingen.

Mondulcera, diarree, melaena.

Verlies van eetlust, misselijkheid, braken ( $\pm$  24 uur na toediening).

Leukopenie, thrombocytopenie, (megaloblastaire) anaemie. Haaruitval, leverbeschadiging, longafwijkingen.

Enkele gevallen van complicaties na intralumbale toediening van Methotrexaat zijn beschreven. Hoofdpijn en koorts zijn bij deze toediening vrij normale verschijnselen.

11.4 6-Mercaptopurine (= Purinethol<sup>R</sup>).

6-Mercaptopurine behoort evenals Methotrexaat tot de groep der anti-metabolieten. Door structurele gelijkenis met adenine neemt het de plaats van deze heterocyclische base in het adenine-mononucleotide in.

Bijwerkingen.

Leukopenie, thrombocytopenie.

Misselijkheid, braken.

Leverbeschadiging.

11.5 Cytosine-arabinoside (= Cytosar<sup>R</sup>).

Cytosine-arabinoside remt de D.N.A.-synthese doordat in deze synthetische nucleotide, t.o.v. cytidine en desoxycytidine-ribose en desoxyribose, vervangen is door arabinose.

Bijwerkingen.

Leukopenie, thrombocytopenie, anaemie.

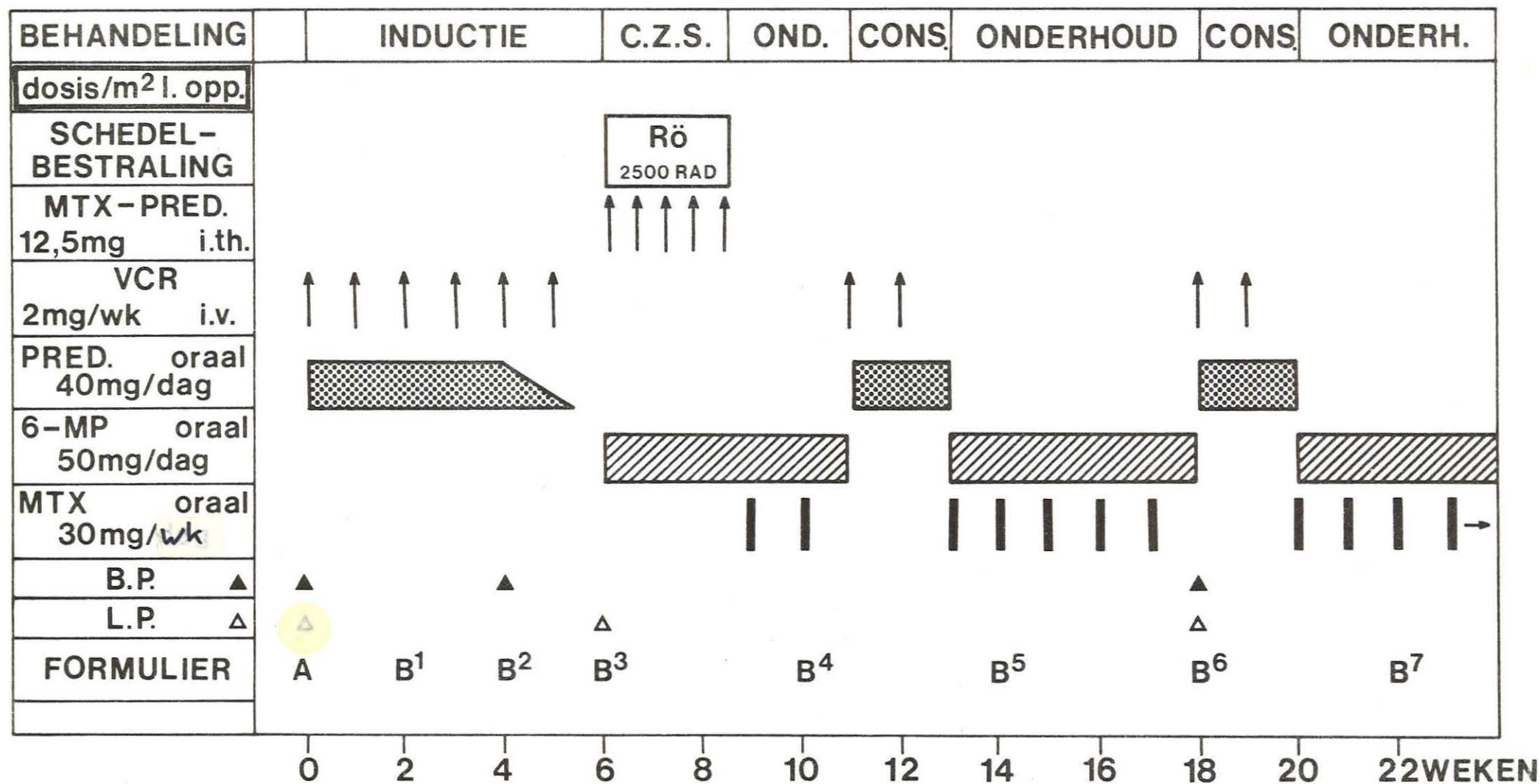
Misselijkheid, braken, diarree, mondulcera.

Leverfunctiestoornissen.

D.C.L.S.G.

## SCHEMA ALL-PROTOCOL III GROEP A

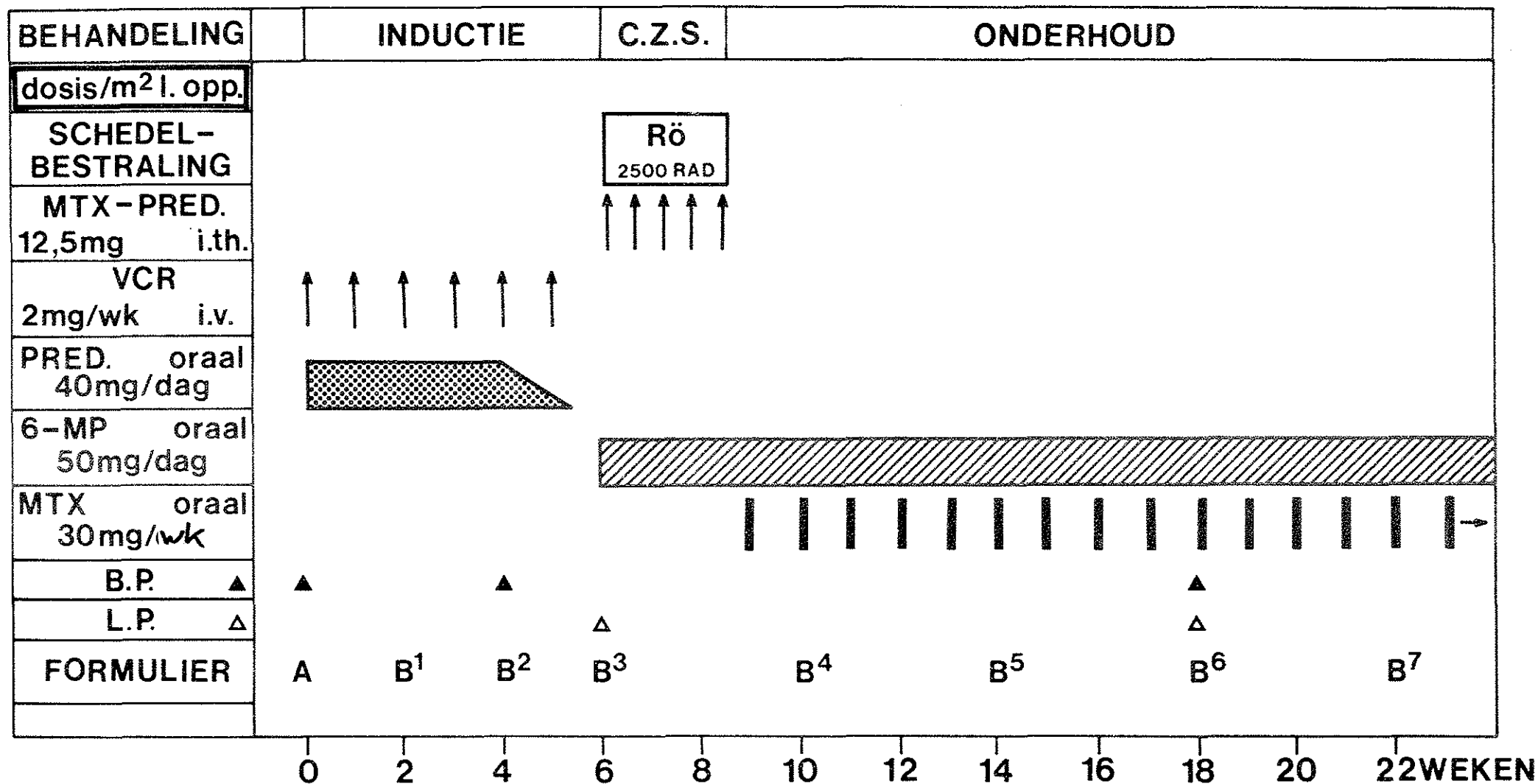
S.N.W.L.K.

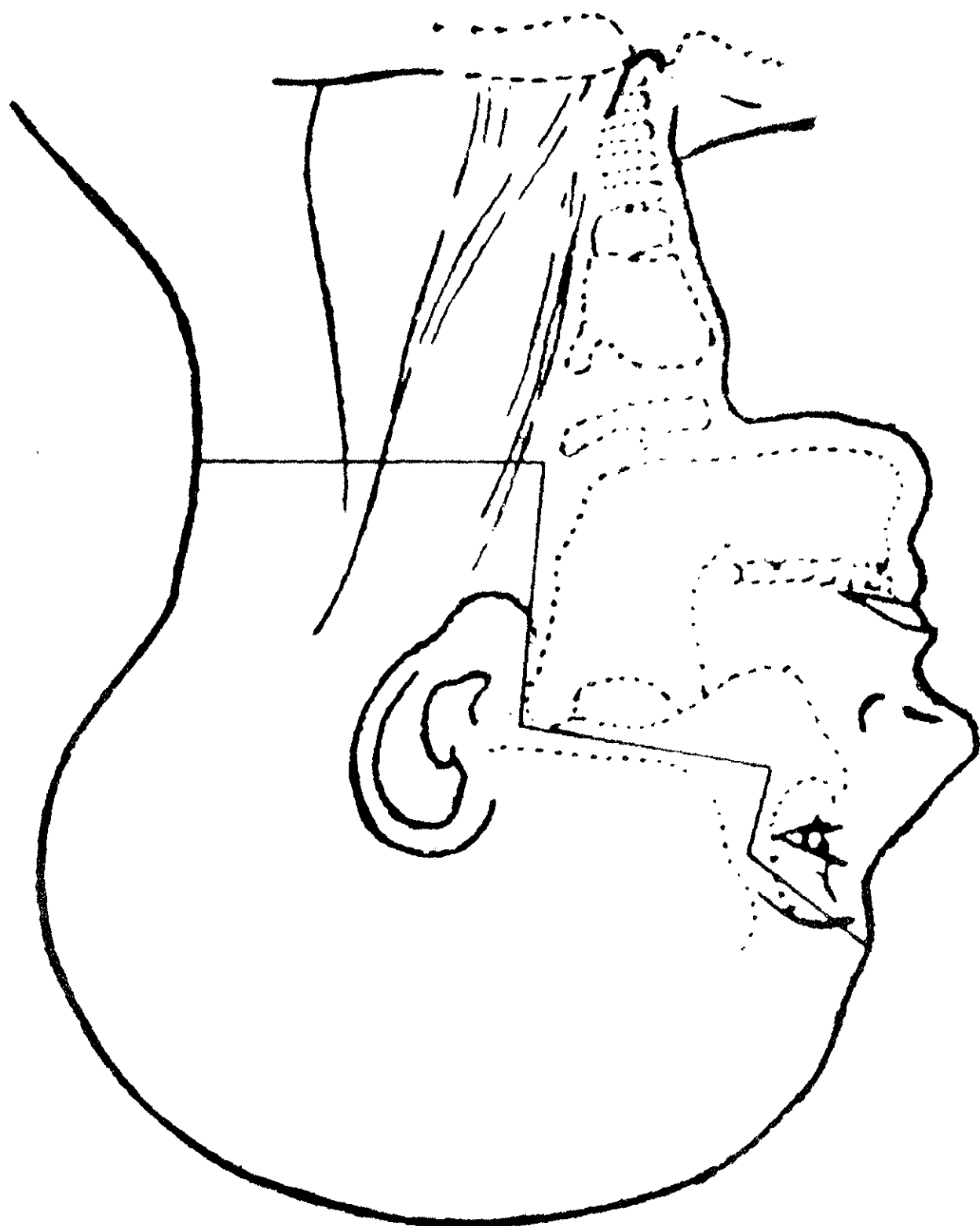


D.C.L.S.G.

## SCHEMA ALL-PROTOCOL III GROEP B

S.N.W.L.K.





## STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

### Bestralingsprophylaxe voor kinderen met acute lymfatische leukemie.

Prophylactische behandeling van het Centraal Zenuwstelsel vormt een onderdeel van de algemene behandeling, zoals beschreven in het ALL Protocol III van de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen.

De CZS-prophylaxe dient nauwkeurig te worden uitgevoerd volgens de volgende voorschriften:

- Schedelbestraling met 2500 Rad. Duur  $2\frac{1}{2}$  - 3 weken.  
Kinderen van 1 tot 2 jaar: 2000 Rad.  
Kinderen onder 1 jaar: 1500 Rad.  
Bestraling met Cobalt<sup>60</sup> of met lineaire versneller, 14 tot 15 fracties in 17 tot 21 dagen, op de gehele schedel, het retro-orbitale gebied en de mastoiden alsmede de eerste twee cervicale wervels meegerekend (zie schema).  
Bestraling wordt gegeven via 2 plan-parallelle velden, waarbij de dosis wordt berekend in de mediaanlijn.  
Kinderen onder 2 jaar zullen veelal gedurende de bestraling gese-deerd moeten worden.
- Intrathecale Methotrexaat-Prednisolonbehandeling.

TABLE 2.—Surface area (m<sup>2</sup>) as a function of height (cm) and weight (kg)

| Height<br>(cm) | Weight<br>(kg) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                | 4              | 6    | 8    | 10   | 12   | 14   | 16   | 18   | 20   | 22   | 24   | 26   | 28   | 30   | 32   | 34   | 36   | 38   | 40   | 44   | 48   |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 | 1.02 | 1.07 |
| 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 |
| 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 | 1.00 | 1.02 | 1.08 | 1.13 |
| 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 |
| 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 |
|                | 12             | 14   | 16   | 18   | 20   | 22   | 24   | 26   | 28   | 30   | 32   | 34   | 36   | 38   | 40   | 42   | 44   | 48   | 52   | 56   | 60   |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
|                | 30             | 34   | 38   | 42   | 46   | 50   | 54   | 58   | 62   | 66   | 70   | 74   | 78   | 82   | 86   | 90   | 94   | 98   | 102  | 106  | 110  |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
|                | 40             | 44   | 48   | 52   | 56   | 60   | 64   | 68   | 72   | 76   | 80   | 84   | 88   | 92   | 96   | 100  | 104  | 108  | 112  | 116  | 120  |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 | 2.36 | 2.41 | 2.45 | 2.50 | 2.55 | 2.60 | 2.64 |
| 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 |
| 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 |

## Bijlage laboratoriumonderzoek.

### 1. Haematologisch onderzoek van perifeer bloed.

- Haemoglobine, haematocriet, aantal erythrocyten, reticulocyten (%).
- Leukocytenaantal en differentiatie.
- Aantal thrombocyten.

### 2. Bezinkingssnelheid der erythrocyten.

### 3. Serum chemie.

- Leverfunctie: SGOT, SGPT, LDH.  
Totaal eiwitgehalte en -spectrum.
- Nierfunctie: Kreatine, Ureum.
- Electrolyten: Natrium, Kalium, Chloor.
- Urinezuur.
- Immunoglobulinen.

### 4. Onderzoek van liquor cerebrospinalis.

- Drukmeting.
- Aantal cellen.
- Cytologische beoordeling.
- Eiwit.
- Glucose.
- Bacteriologisch onderzoek.
- Virologisch onderzoek.



## Inhoudsopgave.

### Pagina

|     |                                               |
|-----|-----------------------------------------------|
| 2.  | Inleiding.                                    |
| 3.  | Doelstellingen.                               |
| 3.  | Criteria voor selectie patienten.             |
| 5.  | Verdeling van patienten in 2 groepen.         |
| 5.  | Onderzoek en registratie vóór behandeling.    |
| 7.  | Onderzoek en registratie tijdens behandeling. |
| 9.  | Beleid.                                       |
| 11. | Ondersteunende behandeling.                   |
| 12. | Einde complete remissie.                      |
| 13. | Criteria voor het prestatievermogen.          |
| 14. | Middelen en bijwerkingen.                     |

### Bijlagen.

|    |                                              |
|----|----------------------------------------------|
| 1. | Behandelingsschema ALL III A.                |
| 2. | Behandelingsschema ALL III B.                |
| 3. | Bestralingsveld van schedel.                 |
| 4. | Tabel voor berekening van lichaamsoppervlak. |
| 5. | Laboratoriumonderzoek.                       |