

Protocol ALL Recidief 98

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN KINDEREN MET EERSTE RECIDIEF ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE

BESTUUR

Prof. Dr. W.A. Kamps, voorzitter
Dr. J.P.M. Bökkerink, secretaris
Drs. J.A. Rammeloo, penningmeester
Dr. H. van den Berg
Dr. S.S.N. de Graaf
Dr. K. Hählen
Dr. P.M. Hoogerbrugge
Drs. F.A.E. Nabben
Dr. T. Révész
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
J.N. Kraan
E. Laene-Bruyn
W.L. de Lannoy-Houtschild
B.E.M. van der Linden-Schrever
E.T.J.M. Roeffen
Drs. A.J. van der Sluijs-Gelling
C.H.P. Snoys
J.M. van Wijngaarde-Schmitz

SECRETARIAAT

J.M.F. Bouwman
I.A. van Rijn
N. Weijn-Blangé
H.S. Blokdijk-van der Veen

REGISTRATIE

L.P.J.M. Kaanders-van de Ven
S. Sewmar
M.M. Scheffers-van Schie
J.M. den Tonkelaar-van Buul

AUTOMATISERING

Drs. J.F. van Weerden

Commissie ALL Recidief 98:

Dr. H. van den Berg, voorzitter

Drs. E.S.J.M. de Bont

Drs. A.Y.N. Schouten-van Meeteren

Drs. J. Anninga tot 09-07-1998

Dr. P.M. Hoogerbrugge (vanaf 10-09-1998)

Dr. A. van der Does-van den Berg, ambtelijk secretaris

INHOUD

I.	INLEIDING	1
A.	Resultaten van behandeling van kinderen met recidief ALL in Nederland	1
B.	Literatuuroverzicht	1
1.	Beenmergrecidief	1
2.	CZS-recidief	2
3.	Testisrecidief	2
4.	Recidief na allogene beenmergtransplantatie in 1 ^e remissie van ALL	2
	Literatuuroverzicht ALL-BM recidief	4
	Literatuuroverzicht ALL-CZS recidief	5
	Literatuuroverzicht ALL-testis recidief	6
II.	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	7
III.	DOELSTELLINGEN/VRAAGSTELLINGEN	9
IV.	CRITERIA EN DEFINITIES	10
A.	Patiëntencriteria	10
B.	Definities recidief	10
V.	BEHANDELINGSOVERZICHT PROTOCOL ALL-RECIDIEF-98	12
A.	Vroeg recidief	12
B.	Laat recidief	12
C.	Zeer laat recidief	13
VI.	BEHANDELINGSWIJZE	15
A.	Reïnductiebehandeling (volgens St. Jude R11)	15
B.	Onderhoudsbehandeling (volgens POG SIMAL9 gemodificeerd)	17
C.	Onderhoudsbehandeling (volgens St. Jude R11)	20
D.	Beenmergtransplantatie	21
VII.	ONDERSTEUNENDE BEHANDELING	23
A.	Algemene maatregelen	23
B.	Preventie en behandeling van infecties	24
C.	Transfusiebeleid	25
D.	Preventie van orgaanbeschadiging	26
E.	Overige maatregelen	26
VIII.	GENEESMIDDELEN	27
IX.	DIAGNOSTIEK	29
A.	Onderzoek bij recidief	29
B.	Onderzoek tijdens inductie- en onderhoudsbehandeling	30
C.	Onderzoek bij beëindiging van de therapie	30
D.	Onderzoek na beëindiging van de therapie c.q. BMT	30

X.	LABORATORIUMONDERZOEK	31
	A. Cytologische diagnostiek	31
	B. Haemoblok	31
	C. Chromosomenonderzoek	32
	D. Liquoronderzoek	33
	E. Checklist bij diagnose	33
XI.	EVALUATIECRITERIA EN STATISTIEK	35
	A. Definities	35
	B. Evaluatiecriteria voor de behandelingsresultaten	35
	C. Statistische methoden	36
	D. Aantal patiënten	36
	E. Stopregels	36
XII.	REGISTRATIE	37
XIII.	INFORMATIE BETREFFENDE BEHANDELING VAN KINDEREN MET EEN EERSTE RECIDIEF VAN ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL) VOLGENS HET PROTOCOL SNWLK ALL-RECIDIEF-98 (voor ouders)	38
	INSTEMMINGSVERKLARING BETREFFENDE BEHANDELING EN ONDERZOEK VOLGENS BEHANDELINGSPROTOCOL SNWLK-ALL-REC-98 (voor ouders)	41
	INFORMATIE BETREFFENDE BEHANDELING VAN KINDEREN MET EEN EERSTE RECIDIEF VAN ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL) VOLGENS HET PROTOCOL SNWLK ALL-RECIDIEF-98 (voor kinderen)	42
	INSTEMMINGSVERKLARING BETREFFENDE BEHANDELING EN ONDERZOEK VOLGENS BEHANDELINGSPROTOCOL SNWLK-ALL-REC-98 (voor kinderen)	44
	LITERATUUR	45
BIJLAGE 1	RICHTLIJNEN VOOR TOEDIENING VAN HD-MTX EN CITROVORUM FACTOR RESCUE (CFR)	49
BIJLAGE 2	TESTISBESTRALING	51
BIJLAGE 3	CRANIOSPINALE BESTRALING	52
BIJLAGE 4	CRITERIA VOOR HET SCHATTEN VAN PRESTATIEVERMOGEN	54
BIJLAGE 5	BEREKENING VAN HET LICHAAMSOPPERVLAK	55
BIJLAGE 6	DIFFERENTIATIESTADIA EN IMMUNOLOGISCHE MERKERS VAN LYMFATISCHE EN MYELOIDE CELLEN	56
BIJLAGE 7	WHO-RECOMMENDATIONS FOR GRADING OF ACUTE AND SUBACUTE TOXICITY	57

BIJLAGE 8	BEHANDELINGSSCHEMA'S	58
	A. Re-inductiebehandeling	58
	B. Onderhoudsbehandeling (POG SIMAL9 Pilot, gemodificeerd)	59
	C. Onderhoudsbehandeling (St. Jude R11)	60
	D. SNWLK ALL-Recidief-98 (overzicht)	61

RESEARCHPROJECTEN

BIJLAGE 9	Development of immunotherapy for childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia	62
BIJLAGE 10	Vroegdetectie en behandeling van recidief na allogene beenmergtransplantatie voor leukemie op de kinderleeftijd	67
BIJLAGE 11	Glucocorticoïd resistance in childhood leukemia; mechanisms and modulation	70

Lijst van gebruikte afkortingen

ABMT	autologe beenmergreïfusie
ADR	adriamycine
ALL	acute lymfatische leukemie
allo BMT	allogene beenmergtransplantatie
ARA-C	cytosine arabinoside
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BFM	Berlijn-Frankfurt-Münster
BM	beenmerg
BMP	beenmergpunctie
BMT	beenmergtransplantatie
(C)CR	(continuous) complete remission
CMV	cytomegalievirus
CP	cyclofosfamide
CYCLETO	etoposide (300 mg)/cyclofosfamide (300 mg)
CZS	centraal zenuwstelsel
Dexa	dexamethason
DLI	donor lymfocyten infusie
EFS	event-free-survival
FAB	French-American-British (co-operative group)
FOSFETO	etoposide 100 mg/cyclofosfamide (250 mg)
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leukemia
HD-ARA-C	hoge dosis cytosine arabinoside
HD-MTX	hoge dosis methotrexaat
HLA	human leukocyte antigen
IDA	idarubicin
IDARA	idarubicine/cytosine arabinoside
IFO	ifosfamide
i.m.	intramusculair
i.th.	intrathecaal
i.v.	intraveneus
inf.	per infuus
L-ASP	L-asparaginase
LP	lumbaalpunctie
LV	leukovorin
MDR	multidrug resistance
MEME	6-Mercaptopurine/methotrexaat
6-MP	6-mercaptopurine
MSD	matched sibling donor
MTX	methotrexaat
MUD	matched unrelated donor
PEG	monomethoxypoly-ethyleen glycol
p.o.	per os
Pred	predniso(lo)n
RT	radiotherapie
s.c.	subcutaan
SDD	selectieve darmdecontaminatie
TARA	teniposide/cytosine arabinoside
TcR	T cel receptor
TDD	totale darmdecontaminatie
THIME	6-thioguanine/methotrexaat
TIT	triple intrathecale therapie
TLB	totale lichaamsbestraling
TdT	terminal deoxy-nucleotidyl-transferase

6-TG	6-thioguanine
VCR	vincristine
VDS	vindesine
VINDASP	vincristine/L-asparaginase
VINDEX	vincristine/dexamethason
VM-26	teniposide
VP-16	etoposide

SNWLK ALL - Recidief 98

Re-inductie

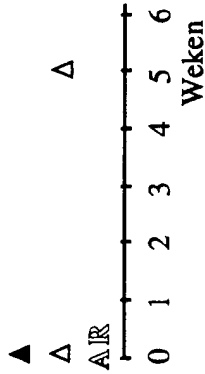
Testisrec.



Allen



BMP
LP
Documentatie



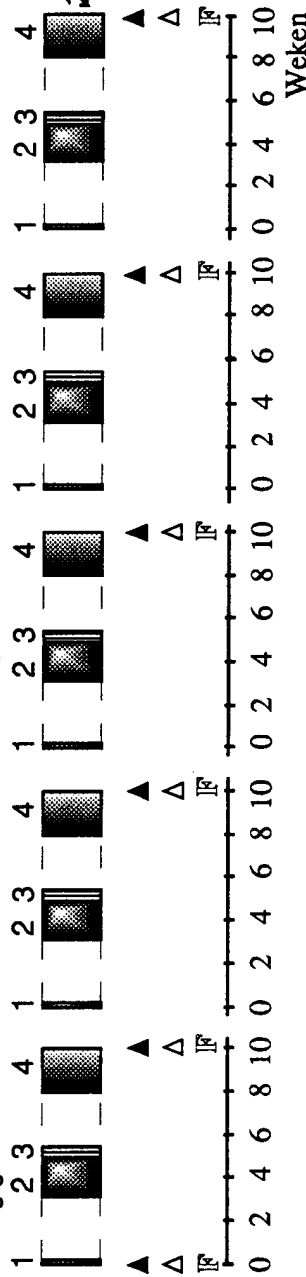
Onderhoud (POG Simal9 Pilot)

Vroeg geïsoleerd Beenmerg met MSD of MUD
Vroeg gecombineerd Beenmerg met MSD of MUD

1 2 3



Vroeg geïsoleerd extramedullair recidief zonder MSD



Vroeg geïsoleerd extramedullair met MSD

- 1 = fosfeto
- 2 = thime
- 3 = idara
- 4 = vindasp

Re-inductie

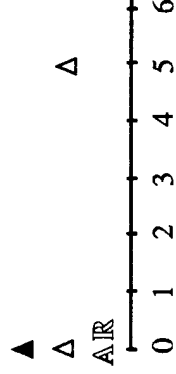
Testisrec.



Allen

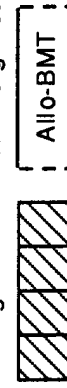


BMP
LP
Documentatie



Onderhoud (St. Jude R11)

Laat geïsoleerd Beenmerg met MSD



Laat geïsoleerd Beenmerg zonder MSD

Laat gecombineerd BM+ Testis zonder MSD (met variatie)

Laat geïsoleerd Testis (met variatie)

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS zonder MSD

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

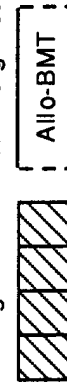
Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd Beenmerg met MSD



Laat geïsoleerd Testis (met variatie)

Laat gecombineerd BM+ Testis zonder MSD (met variatie)

Laat geïsoleerd Testis (met variatie)

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

Laat gecombineerd BM+ CZS

- = 1 x cycloet
t/m vindex

(28 series)

RT

Weken

I. INLEIDING

Ondanks de huidige, intensieve behandelingswijzen, treedt bij 25-30% van de kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) een recidief op. Dit recidief kan vroeg (tijdens therapie) of laat (na behandeling) optreden en zich geïsoleerd in beenmerg (BM), centraal zenuwstelsel (CZS), testikel(s) of elders manifesteren, of op meerdere plaatsen tegelijk (gecombineerd recidief).

A. Resultaten van behandeling van kinderen met recidief ALL in Nederland

- Retrospectief onderzoek (1973-1988)
Tot 1990 werden kinderen met recidief ALL in Nederland behandeld volgens institutionele protocollen. Uit een retrospectief onderzoek (Behrendt 1989, 1990) bij 308 kinderen bleek dat de prognose na een recidief slecht was: de mediane duur van de 2^e remissie na een BM-recidief (N=164) bedroeg 9 maanden, na een CZS-recidief (N=126) 14 maanden. Prognostische factoren voor de duur van de 2^e remissie na een BM-recidief waren: de duur van de 1^e remissie, de intensiteit van de reïnductiebehandeling en de leeftijd bij diagnose. Prognostische factoren na een CZS-recidief waren: de duur van de 1^e remissie en het celaantal in de liquor op het tijdstip van het recidief. Het beperkte aantal kinderen met een testisrecidief (N=18) in dit onderzoek liet geen conclusies toe.
- SNWLK Protocol ALL Recidief 90
Het Protocol ALL Recidief 90 was een variant op het Duitse ALL-REZ BFM 90 Protocol, voor patiënten met een (zeer) laat (> 18 maanden na diagnose recidief) (uitgezonderd (pre)T-ALL) met relatief gunstige resultaten: de event free survival (EFS) bedroeg bij de Duitse patiënten na 2 jaar 54%, op lange termijn (9 jaar) bedroeg de EFS $\pm$ 30%. (Borgmann 1995, 1995).
De behandeling volgens Protocol ALL Recidief 90 bestond voor alle kinderen met BM-recidief, ongeacht het tijdstip van dit recidief, uit 3 x 3 zgn. R-blokken, als intensieve reïnductietherapie. Aansluitend ondergingen kinderen met een HLA-identieke sib allogene beenmergtransplantatie (BMT), de overige kinderen ontvingen een autologe BMT met gepurgeerd beenmerg. De ablatieve therapie bestond voor alle patiënten naast chemotherapie uit totale lichaamsbestraling (TLB).
De behandeling van kinderen met een geïsoleerd extramedullair recidief was gelijk aan die van het ALL-REZ BFM 90 Protocol: in aansluiting aan intensieve reïnductiebehandeling werd schedel- cq testisbestraling gegeven, gevolgd door chemotherapeutische onderhoudsbehandeling gedurende 1 jaar.
In het Protocol ALL Recidief 90 werden 99 patiënten opgenomen. Het ziektevrije overlevingspercentage voor alle patiënten, ongeacht tijdstip en localisatie van het recidief bedroeg 27% (s.e. $\pm$ 5); het ziektevrije overlevingspercentage voor patiënten met vroeg of laat recidief bedroeg na 3 jaar: 0% en 53% (s.e. $\pm$ 10) resp.

B. Resultaten van behandeling elders.

1. Beenmerg recidief (tabel 1A)

Kinderen met een vroeg beenmergrecidief (in de literatuur gedefinieerd als CR 1 $\leq$ 30-36 maanden), geïsoleerd of in combinatie met ziektemanifestaties elders, dat optreedt na intensieve chemotherapie als primaire behandeling, hebben een slechte prognose bij behandeling met uitsluitend chemotherapie: slechts 10 tot 20% van hen overleeft langdurig (Dopfer 1991; Barrett 1994; Borgmann 1995). Ook de resultaten van autologe beenmergreïnfusie (ABMT) zijn teleurstellend en vergelijkbaar met die van de behandeling

met uitsluitend chemotherapie (Giona 1993; Borgmann 1995). Met allogene BMT met een HLA identieke sibling donor wordt een 5 jaars ziektevrije overleving bereikt van $\pm 40\%$ (Dopfer 1991; Barrett 1994).

Voor kinderen met een laat beenmergrecidief ($CR1 \geq 30-36$ maanden) na intensieve chemotherapie is de prognose gunstiger, zowel bij behandeling met chemotherapie als na allogene BMT. Bij deze patiënten wordt een 5 jaars ziektevrije overleving van resp. 35 en 60% bereikt (Dopfer 1991; Sadowitz 1993; Chessells 1994; Barrett 1994). De behandelingsresultaten met alloBMT of met uitsluitend chemotherapie zijn niet significant verschillend (Niethammer 1989).

Recent zijn zeer gunstige resultaten van behandeling beschreven bij patiënten met een laat recidief met uitsluitend chemotherapie. Het ziektevrije overlevingspercentage bedroeg $65 \pm 8\%$ na een mediane follow up van 9,3 jaar (Rivera 1996).

ABMT geeft bij deze categorie patiënten geen betere resultaten dan uitsluitend chemotherapie (Borgmann 1995).

2. Geïsoleerd CZS-recidief (tabel 1B)

De prognose voor kinderen met een geïsoleerd CZS-recidief is in het algemeen beter dan voor kinderen met een BM-recidief. Gunstige factoren zijn een lange eerste remissieduur, geen voorafgaande schedelbestraling, non-T-immunofenotype. De EFS na behandeling met chemotherapie in combinatie met craniële of craniospinale bestraling varieert van $46 \pm 7\%$ na 4 jaar tot $70 \pm 11\%$ na 5 jaar (Winick 1993; Ritchey 1993, 1995; Borgmann 1995; Ribeiro 1995; Baruchel 1996). Opvallend is dat tweede recidieven na een CZS-recidief vooral optreden in het beenmerg (en testis), in mindere mate in het CZS.

De vergelijking van de verschillende studies wordt bemoeilijkt door verschillen in definities van CZS leukemie en het tijdstip (vroeg/laat) van het recidief. ABMT leidt bij patiënten met een geïsoleerd CZS-recidief niet tot betere resultaten dan chemotherapie in combinatie met bestraling (Borgmann 1995; Baruchel 1996).

Naar analogie van een vroeg beenmergrecidief, waarbij met allogene BMT betere resultaten worden bereikt dan met chemotherapie, is alloBMT ook met succes toegepast bij kinderen met een vroeg CZS-recidief (Baruchel 1996). Er zijn echter geen prospectief vergelijkende studies bekend betreffende resultaten van allogene BMT versus chemotherapie.

3. Geïsoleerd testisrecidief (tabel 1C)

De prognose voor jongens met een geïsoleerd testisrecidief is relatief gunstig. Met name bij een laat recidief is de kans op genezing 80-100% (Uderzo 1990; Henze 1991; Wofford 1992). Na systemische recidiefbehandeling wordt meestal testikelbestraling toegepast. (Uderzo 1990; Buchanan 1991; Wofford 1992; Finkelstein 1994; Grundy 1997) en/of orchidectomie. Recent zijn gunstige resultaten gepubliceerd van systemische therapie in combinatie met hoge doses methotrexaat, zonder bestraling of orchidectomie (Van den Berg 1997). Op grond hiervan is de noodzaak van locale bestraling of orchidectomie bij jongens met een testisrecidief discutabel.

4. Recidief na allogene beenmergtransplantatie in 1^e remissie van ALL

De behandelingsmogelijkheden voor patiënten met recidief na allogene of autologe BMT na TBI zijn beperkt. Met chemotherapie kan weliswaar een 2^e CR worden bereikt, maar de duur van de 2^e remissie is over het algemeen kort (Bostrom 1987). Een 2^e BMT, eventueel met beenmerg van een andere donor, valt te overwegen, mits het interval tussen de beide beenmergtransplantaties tenminste 1 jaar bedraagt; de 2^e BMT gaat veelal gepaard met ernstige toxiciteit (Mrsic 1992; Barrett 1991).

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

Bij patiënten met een recidief chronische myeloïde leukemie (CML) na BMT zijn met infusie van donor-lymfocyten (DLI) langdurige 2^e remissies bereikt (Kolb et al 1990).

Bij patiënten met ALL en AML met een recidief na BMT zijn de resultaten van DLI tot nu toe teleurstellend (Kolb 1995).

Recent werden de resultaten gepubliceerd van DLI bij 4 kinderen (6-16 jaar) met ALL recidief na BMT. Het betrof 2 kinderen met Ph⁺ ALL, 2 met cALL. Het interval tussen de 1^e BMT en het tijdstip van het recidief bedroeg 18-35 maanden. De patiënten ontvingen een milde inductiebehandeling, waarmee 1 patiënt een 2^e CR bereikte, bij 2 patiënten werd een 2^e CR bereikt met DLI, de 4^e patiënt bleek ongevoelig voor chemotherapie en DLI.

Van de patiënten bij wie een 2^e CR werd bereikt, kreeg 1 na 11 maanden een extramedullair recidief, de overige 2 patiënten zijn in voortdurende CR (resp. 10 en 7 mnd), echter met ernstige Graft Versus Host Disease (GVHD), maar "fully active met Lansky scores van 70 and 100 resp" (Atra et al 1997).

Recent is in het Verenigd Koninkrijk een studie gestart naar de dosis en frequentie van DLI en de rol van reïnductie cq consolidatie chemotherapie bij kinderen met recidief ALL na BMT.

Indien PCR-positiviteit na BMT een recidief voorspellende factor zou blijken, valt een onderzoek naar de effectiviteit van (vroeg) interventie met DLI te overwegen.

Tabel 1A Literatuuroverzicht ALL-BM recidief

Protocol Auteurs	Aantal pat.	Tijdstip Recidief	% EFS / tijdstip			
			Totaal	Met chemotherapie	BMT	ABMT
AIEOP Giona 1993	86	vroeg en laat	Na 56 mnd: 14.3% (± 4.5)	-	7/12 CCR	7/27 CCR
ALL-REZ-BFM Borgmann 1995	104	vroeg: 66 laat: 38		Na 9 jaar: 32% (± 7) (zeer)Vroeg (N=33): 20% (± 7) Laat (N=19): 55% (± 13)	-	Na 9 jaar: 26% (± 7) (NS*) (zeer)Vroeg (N=33): 17% (± 7) (NS*) Laat (N=19): 41% (± 13) (NS*)
POG 8304 Sadowitz 1993	105	laat (≥ 6 mnd na staken therapie)	Na 4 jaar: 37% (± 6)	als totaal	-	-
Chessells 1994	94	laat	mediaan CR2: 25 mnd	-	-	-
St. Jude R11 Rivera 1996	34	laat	65% (± 8) med. follow-up: 9,3 jaar	als totaal	-	
Dopfer 1991	361	vroeg en laat		EFS na 5 jaar: vroeg (N=115): 22% laat (N=195): 41%	EFS na 5 jaar: vroeg (N=24): 47% laat (N=27): 56%	-
Barrett 1994	510	vroeg en laat		EFS na 5 jaar: vroeg (<36 mnd) (N=179): 10 $\pm 3\%$ laat (>36 mnd) (N=179): 32 $\pm 6\%$	EFS na 5 jaar: vroeg (<36 mnd) (N=76): 35 $\pm 4\%$ laat (>36 mnd) (N=76): 53 $\pm 7\%$	-

* Geen significant verschil met resultaten na chemotherapie

Literatuuroverzicht ALL-CZS -recidief

Tabel 1B

	Protocol Auteur	Aantal patiënten	Duur CR1 med / range	Tijdstip recidief vroeg/laat	Vooraf X-ther	Recidiefbehandeling				Resultaten (% EFS / tijdstip)				
						X-ther	Chemo ¹⁾	ABMT	BMT	Totaal	na X-ther	Chemo ¹⁾	BMT	ABMT
	POG-8304 (1983-1990) Winick 1993	120	?	88/32	14/120	+	-	-	-	46% (±7) (na 4 jaar)	als totaal	-	-	-
	St. Jude R11 Ribeiro 1995	20	22.5 mnd.	16/4	10/20	+	-	-	-	70% (±11) (na 5 jaar)	als totaal	-	-	-
	POG-8305 (>1990) Ritchey 1993/1995	82	?	?	0/82	+	-	-	-	72% (±7) (na 3 jaar) 72% ±19 (na 4 jaar)	als totaal EFS na 3 jaar: CRI ≥18 mnd: EFS 84,9 (±7) CRI <18 mnd: EFS 44.9 (±14,9)	-	-	-
	ALL-REZ-BFM Borgmann 1995	70	25.4 (3-119)	beide	sommi- gen	+	+	+	+	?	Na 5 jr: (N=66) 40% (±6)	-	7% (±11) (na 5 jr) (N=14)	DFS 39.8% (±20) (na 5 jr)
	Retrospectieve studie Baruchel 1996	60	?	60/0	-	Cr.Spin N=23	-	20	15	survival 49.4% (±12) (na 5 jr)	DFS 19% (±15) (na 5 jr)	-	DFS 80% (±20) (na 5jr)	DFS 39.8% (±20) (na 5 jr)

¹⁾ HD i.v. en/of ith cytostatica

Literatuuroverzicht ALL-Testis recidief

Tabel 1C

Localisatie 2° Recidief													
Resultaat					Locale behandeling				Localisatie 2° Recidief				
Protocol Auteur	Aantal pat.	Duur CR1 Med (range) (mnd)	Tijdstip recidief vroeg/laat	X-ther Gy	Chir	HD-MTX	% EFS (±SD)	Tijdstip (jaren)	BM	CZS	Testis	C*	E*
ALL-REZ- BFM-85 Henze 1991	10	31	"vroeg"	18-24 in CR2)	+	18/12g/m ²	80%	4	2	-	-	-	-
POG-8303 Buchanan 1991	38	27 (10-24)	"vroeg"	26 tijdens reïnductie	-	-	34.5% (±16,1)	5	12	5	2	-	3
POG-8304 Wofford 1992	80		55/25	26 tijdens reïnductie (start dag 8)	-	-	Vroeg(N=55): 53% (±8)	4	23 fail:2	1	2	-	-
							Laat(N=25): 84% (±10)	4	1	-	2	-	-
Rec-80-ITR Uderzo 1990	49		34/15	20 start dag 1	-	-	Totaal DFS 41.4% (±14) Tijdens ther (N=16): 20%; <1jr na staken ther.(N=23): 47% ≥1 jr na staken ther.(N=10): 100% (na 3 jaar)	4	19	2	2	2	1
"BFM" vs "New York" (Switch) Finklestein 1994	55 N=12 N=43	?	"vroeg" "during initial therapy"	24 tijdens reïnductie start dag 1	-	-	43	5	23	4	1	-	-
Grundy 1997	54	Geïsoleerd (N=33) 875 dgn (22-1684) Gecombineerd (N=21)	?	24	-	-	Geïsol: 59% (CI-42-74%) Gecomb: 32% (CI-17-60%)	6	?	?	?	?	?
Van den Berg 1997	5	8-22 mnd na staken therapie	laat	-	-	6-12g/m ²	100%	med. 8 jaar (range 1- 15jr)	-	-	-	-	-

* C = combined

* E = elsewhere

II. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Gezien het relatief beperkte aantal kinderen met ALL-recidief in Nederland dient participatie en samenwerking met andere groepen te worden overwogen. In het BFM-ALL-97 Protocol is voor kinderen met een vroeg recidief echter een bepaalde wijze van immuuntherapie opgenomen, die binnen de looptijd van het protocol voor Nederlandse patiënten niet te realiseren is. Bovendien lijken de resultaten van de ALL-BFM-recidief protocollen bij kinderen met zeer late recidieven minder gunstig dan die van het St. Jude R11 Protocol.

Andere groepen hebben tot dusver geen betere behandelingsresultaten gemeld.

De Commissie ALL-Recidief-98 is dan ook - na uitvoerige oriëntatie - geen behandelingswijze/-protocol bekend waaraan deelname door de SNWLK zinvol en mogelijk zou zijn, noch qua behandelingsstrategie, noch qua wetenschappelijke vraagstelling(en).

De Commissie ALL-Recidief-98 adviseert derhalve de behandeling van kinderen met ALL-recidief te baseren op een behandelingsprotocol met anno 1998 de beste gepubliceerde resultaten.

Hoewel vergelijking van de behandelingsresultaten van de verschillende protocollen (o.a. ALL Recidief BFM, AIEOP, POG, St. Jude) bemoeilijkt wordt door onderlinge verschillen in o.a. initiële behandeling, definitie van recidief, studiepopulatie en duur van de follow up, lijken met behandeling volgens het institutionele St. Jude Protocol R11 tot nu toe de beste resultaten behaald te zijn bij kinderen met een laat beenmerg of laat geïsoleerd CZS-recidief (Rivera 1996, Ribeiro 1995).

De Commissie adviseert ook patiënten met een vroeg BM-recidief reïnductiebehandeling volgens het St. Jude Protocol R11 toe te dienen, gezien de beperkte toxiciteit van deze behandeling, de uniformiteit in recidiefbehandeling in Nederland en omdat tot nu toe in de literatuur geen beter alternatief gepubliceerd is. Met toediening van de onderhoudsbehandeling volgens het gemodificeerde SIMAL-9 Protocol van de POG wordt gestreefd naar verhoging van de effectiviteit van de behandeling bij vroege en zeer vroege recidieven. Deze onderhoudsbehandeling werd bij 43 kinderen in een nog niet gepubliceerde studie toegediend; bij de eerste patiënt is deze behandeling inmiddels beëindigd. Tot dusver trad bij 3 patiënten een recidief op; 4 overleden tgv een sepsis. Ter vermindering van de toxiciteit is in overleg met de principal investigator van de SIMAL-9-studie de Ifosfamide, 2.7 g/m², 3x, vervangen door Cyclofosfamide, 0.5 g/m², in 2 giften per dag met 12-uurs interval, gedurende 3 dagen (totaal 6 giften à 250 mg/m²).

De curatieve mogelijkheden bij patiënten met een vroeg beenmergrecidief zijn tot nu toe beperkt. In individuele gevallen kan palliatie een punt van discussie zijn.

De Commissie ALL-Recidief-98 zag ten aanzien van de indicaties voor beenmergtransplantatie geen aanleiding om af te wijken van de aanbevelingen in het SNWLK Rapport Commissie Beenmergtransplantatie (1996). Deze luidde;

Voor kinderen met ALL in 2^e CR na een beenmergrecidief is allogene BMT met beenmerg van een HLA identieke sibling de behandeling van keuze, met uitzondering van kinderen met een zeer laat (duur 1^e remissie >5 jaar) BM recidief, voor wie chemotherapie de voorkeur verdient boven BMT. Indien geen HLA identieke siblingdonor (matched sibling donor (MSD)) beschikbaar is, wordt voor patiënten met een vroeg (duur 1^e CR <30 mnd) beenmergrecidief een BMT met een matched unrelated donor (MUD) aanbevolen: voor patiënten met een (laat) (duur 1^e CR >30 mnd) beenmergrecidief verdient evenwel chemotherapie dan de voorkeur. Er is geen indicatie voor autologe beenmergtransplantatie na een beenmergrecidief.

Voor kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) in 2^e remissie na een geïsoleerd centraalzenuwstelsel recidief, optredend binnen 18-24 maanden na het bereiken van de 1^e CR, wordt allogene beenmergtransplantatie met beenmerg van een HLA identieke sibling aanbevolen;

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

indien geen HLA identieke sibling donor beschikbaar is, wordt chemotherapie en radiotherapie aanbevolen.

Bij kinderen met een laat testisrecidief of een laat geïsoleerd CZS-recidief bestaat geen indicatie voor enige vorm van beenmergtransplantatie.

Het SNWLK Protocol ALL Recidief-98 is gebaseerd op het Protocol St. Jude R11, maar wijkt hiervan op een aantal punten af. Het betreft:

- Integrale implementatie van de indicaties voor BMT zoals vastgelegd in het SNWLK Rapport Commissie Beenmergtransplantatie 1996.
- Vervanging van Prednison door het in vitro effectievere Dexamethason tijdens reïnductiebehandeling (Mitus 1969; Jones 1991).
- Intensivering van de behandeling van jongens met testisrecidief door toediening van HD-MTX (12 g/m^2) op dag -3 van de reïnductiebehandeling en intermitterend tijdens onderhoudsbehandeling, en verhoging van de ARA-C tot 1000 mg/m^2 , zonder testikelbestraling.
- Intensivering van de onderhoudsbehandeling bij patiënten met vroeg extramedullair recidief zonder HLA-identieke sibling (MSD), door vervanging van de onderhoudsbehandeling van Protocol R11 door die van het POG Protocol SIMAL9 (pilot).

In het Protocol zullen de volgende onderzoeksprojecten worden opgenomen:

1. Onderzoek naar de betekenis van de aanwezigheid van kleine hoeveelheden residuale leukemiecellen met behulp van PCR-technieken (MRD) voor vroege opsporing en behandeling van een recidief na allogene beenmergtransplantatie.
2. Onderzoek naar mechanismen en modulatie van resistentie van leukemische cellen tegen glucocorticoïden.
3. Ontwikkeling van immunotherapie voor kinderen met recidief ALL.

Recidief na allogene beenmergtransplantatie in 1^e remissie van ALL

De behandelingsmogelijkheden voor patiënten met recidief na allogene of autologe BMT na TBI zijn beperkt. Een 2^e BMT, eventueel met beenmerg van een andere donor, valt te overwegen, mits het interval tussen de beide beenmergtransplantaties tenminste 1 jaar bedraagt; de 2^e BMT gaat veelal gepaard met ernstige toxiciteit.

Bij patiënten met een recidief na BMT is het overwegen van experimentele behandelingswijzen (ev. toediening van donor lymfocyten) gerechtvaardigd.

III. DOELSTELLINGEN

De doelstellingen van het Protocol ALL Recidief 98 zijn:

A. Therapeutische doelstellingen

- Een in opzet curatieve behandeling voor kinderen en adolescenten met een eerste recidief ALL, met een tolerabele toxiciteit en met de volgende behandelingselementen.
 - * bij patiënten met vroeg geïsoleerd of gecombineerd BM-recidief BMT met matched unrelated donor (MUD) indien geen sib of related donor beschikbaar is.
 - * bij patiënten met geïsoleerd CZS-recidief uitstel van craniospinale behandeling tot na de onderhoudsbehandeling.
 - * bij patiënten met geïsoleerd of gecombineerd, vroeg of laat testisrecidief, voor wie geen MSD beschikbaar is en patiënten met geïsoleerd of gecombineerd zeer laat testisrecidief toediening van zeer hoge doses MTX, te starten vroeg in de behandeling en langdurig voortgezet, zonder radiotherapie van de testis.

B. Niet-therapeutische doelstellingen

1. De ontwikkeling van immunotherapie voor kinderen met recidief ALL.
 2. Onderzoek naar de mogelijkheid van vroegdetectie van een tweede recidief na allogene BMT.
 3. Onderzoek naar mechanismen en modulatie van resistentie tegen glucocorticoïden.*
- * Dit betreft een niet-protocol-gebonden onderzoek, dat in belangrijke mate kan worden uitgevoerd op ingevroren celmateriaal. Pas in tweede instantie, en mits in voldoende mate voorradig, op vers materiaal.

IV. CRITERIA EN DEFINITIES

Alle kinderen tot en met de leeftijd van 18 jaar kunnen volgens dit protocol worden behandeld. Zij dienen door de behandelend kinderarts bij het Centraal Bureau van de SNWLK te worden aangemeld. De wijze van primaire behandeling speelt geen rol bij de keuze van behandeling van het recidief; de betekenis ervan zal evenwel als mogelijke risicofactor worden nagegaan.

A. PATIENTENCRIPTERIA

In het protocol kunnen worden opgenomen patiënten:

- I. die op het tijdstip van het recidief 18 jaar of jonger zijn.
- II. die zelf, of wiens ouders/verzorgers toestemming hebben verleend tot de toediening van deze recidiefbehandeling en bij wie daartoe op medische gronden geen contra-indicaties bestaan.
- III. bij wie het een eerste recidief ALL betreft.
- IV. bij wie het hematologische en/of CZS-recidief is bevestigd door het laboratorium van de SNWLK.

B. DEFINITIES RECIDIEF

- Vroege en late recidieven:

Hiervoor worden de volgende definities gehanteerd.

- vroeg recidief: <30 maanden na CR1
- laat recidief: 30-60 maanden na CR1
- zeer laat recidief: ≥60 maanden na CR1

- Criteria voor recidief:

Beenmergreidief:

Er is sprake van een geïsoleerd BM-recidief indien het beenmerg ≥25% blasten bevat (per 200 kernhoudende beenmergcellen) zonder gelijktijdige ziekteuitbreiding in het CZS of de testis. Gelijktijdige vergroting van lever, milt, lymfeklieren of nieren is met de diagnose van een geïsoleerd BM-recidief verenigbaar. Indien primair een extramedullair recidief optreedt, is sprake van een gecombineerd recidief, indien tegelijkertijd het blastenpercentage in het beenmerg ≥ 5% bedraagt.

CZS-leukemie:

Er is sprake van een geïsoleerd CZS-recidief bij aanwezigheid van >15/3 (of >5/mm³) cellen in de liquor cerebrospinalis en de aanwezigheid van lymfoblasten in de cytologische preparaten van ten minste twee opeenvolgende liquormonsters met een interval van minimaal 24 uur, en afwezigheid van leukemische infiltraten elders. De aanwezigheid van lymfoblasten in het tweede liquormonster moet zijn bevestigd door het laboratorium van de SNWLK. In geval van bloedbimenging (>50/3 erythrocyten) is geen oordeel mogelijk. Van een CZS-recidief is ook sprake bij het optreden van neurologische verschijnselen, die op basis van beeldvormende diagnostiek met gerede zekerheid veroorzaakt zijn door leukemische infiltraten. In het beenmerg dient het percentage blasten <5% te zijn. Indien het percentage blasten ≥5% bedraagt, is sprake van een gecombineerd BM- en CZS-recidief.

Testisrecidief:

Bij verdenking op een testisrecidief dient patholoog-anatomisch onderzoek, inclusief immunologisch onderzoek, van een biopt van één of beide testikels te geschieden. Van de diagnose geïsoleerd testisrecidief is sprake indien het percentage blasten in het beenmerg $<5\%$ bedraagt in afwezigheid van leukemische infiltraten elders in het lichaam. Indien het beenmerg $\geq 5\%$ blasten bevat, is sprake van een gecombineerd beenmerg- en testisrecidief. Het uitsluiten van een testisrecidief kan geschieden op klinische criteria, d.w.z. hiervoor is geen biopsie vereist.

Recidieven elders:

Recidieven elders zijn alle andere lokalisaties dan die, welke hierboven zijn genoemd, bv. een recidief gelokaliseerd in huid, bot, orbita, mediastinum, lymfeklieren of tonsillen. Indien het beenmerg een complete remissie toont, is er sprake van een geïsoleerd recidief. Indien het beenmerg $\geq 5\%$ blasten bevat, is, analoog aan CZS- en testisrecidief, sprake van een gecombineerd BM-recidief en recidief elders.

V. BEHANDELINGSOVERZICHT PROTOCOL ALL-RECIDIEF-98

A. Vroeg recidief (<30mnd na CR1)

I. Geïsoleerd recidief

* Beenmerg

- Reïnductiebehandeling en 1 kuur FOSFETO, THIME en IDARA, vervolgens:
 - a. indien MSD → alloBMT¹⁾
 - b. indien geen MSD → MUD → alloBMT¹⁾

* Extramedullair

- CZS

Reïnductiebehandeling met TIT op dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, en 1 kuur FOSFETO, THIME en IDARA, vervolgens:

- a. indien MSD → alloBMT¹⁾
- b. indien geen MSD: intensieve onderhoudsbehandeling: verder volgens POG Simal9 Pilot. In totaal blok FOSFETO t/m VINDASP 5x, gevolgd door craniospinale bestraling (24/15Gy)

- Testis

HD-MTX 12 g/m² (op dag -3), reïnductiebehandeling (met ARA-C ↑ tot 1000 gm/m²) en 1 kuur FOSFETO, THIME en IDARA, vervolgens:

- a. indien MSD → alloBMT¹⁾²⁾
- b. indien geen MSD: testisbestraling na bereiken CR2, gevolgd door intensieve onderhoudsbehandeling volgens POG Simal9 Pilot, in totaal blok FOSFETO t/m VINDASP 5x.

II. Gecombineerd recidief

* BM + CZS

- Reïnductiebehandeling met TIT op dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, en 1 kuur FOSFETO, THIME en IDARA, vervolgens:
 - a. indien MSD → alloBMT¹⁾
 - b. indien geen MSD → MUD → alloBMT¹⁾

* BM + testis

- HD-MTX (12 g/m²) (op dag -3) + reïnductiebehandeling (met ARA-C ↑ tot 1000 mg/m²) en 1 kuur FOSFETO, THIME en IDARA, vervolgens:
 - a. indien MSD → alloBMT¹⁾
 - b. indien geen MSD → MUD → alloBMT¹²⁾

B. Laat recidief (30-60 mnd na CR1)

I. Geïsoleerd recidief

* Beenmerg

- Reïnductiebehandeling, vervolgens:
 - a. indien MSD → alloBMT na 4 x blok CYCLETO t/m VINDEX (onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11)
 - b. indien geen MSD → onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11. In totaal blok CYCLETO t/m VINDEX 30 x.

¹ Zo spoedig mogelijk na inductiebehandeling en 1 x FOSFETO, THIME en IDARA. Indien noodzakelijk, bij vertraging van alloBMT verder met: POG Simal9 Pilot.

² Met surdosage van de testes bij conditioneringsbehandeling.

* Extramedullair (geïsoleerd)

- CZS

Reïnductiebehandeling en TIT op dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11, met TIT bij start van de eerste en derde CYCLETO en craniospinale bestraling (24/15 Gy) na 2 jaar onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11 (totale behandelingsduur: 112 weken).

- Testis

HD-MTX (12 g/m²) (op dag -3) + reïnductiebehandeling (met ARA-C ↑ tot 1000 mg/m²), vervolgens onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11, met MTX alternerend conventioneel en HD i.v. (6 g/m²) in het blok MEME, tot een totale behandelingsduur van 112 weken.

II. Gecombineerd recidief

* BM + CZS

- Reïnductiebehandeling en TIT op dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, vervolgens:

- a. indien MSD → alloBMT na 4 x blok CYCLETO t/m VINDEX (onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11) en TIT bij start 1^e en 3^e CYCLETO.
- b. indien geen MSD → als geïsoleerd laat CZS recidief (zie boven).

* BM + testis

- HD-MTX (12 g/m²) (op dag -3) + reïnductiebehandeling (met ARA-C ↑ tot 1000 mg/m²), vervolgens:

- a. indien MSD: alloBMT na 4 x blok 1 t/m 4 (CYCLETO t/m VINDEX) van de onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11 (Rivera) met "surdosage" van testes.
- b. indien geen MSD: HD-MTX (6 g/m², 1x/week, 4x), vervolgens onderhoudsbehandeling volgens St. Jude R11, met MTX alternerend conventioneel en HD-i.v. (6 g/m²) in MEME. (d.w.z. als geïsoleerd laat testis recidief).

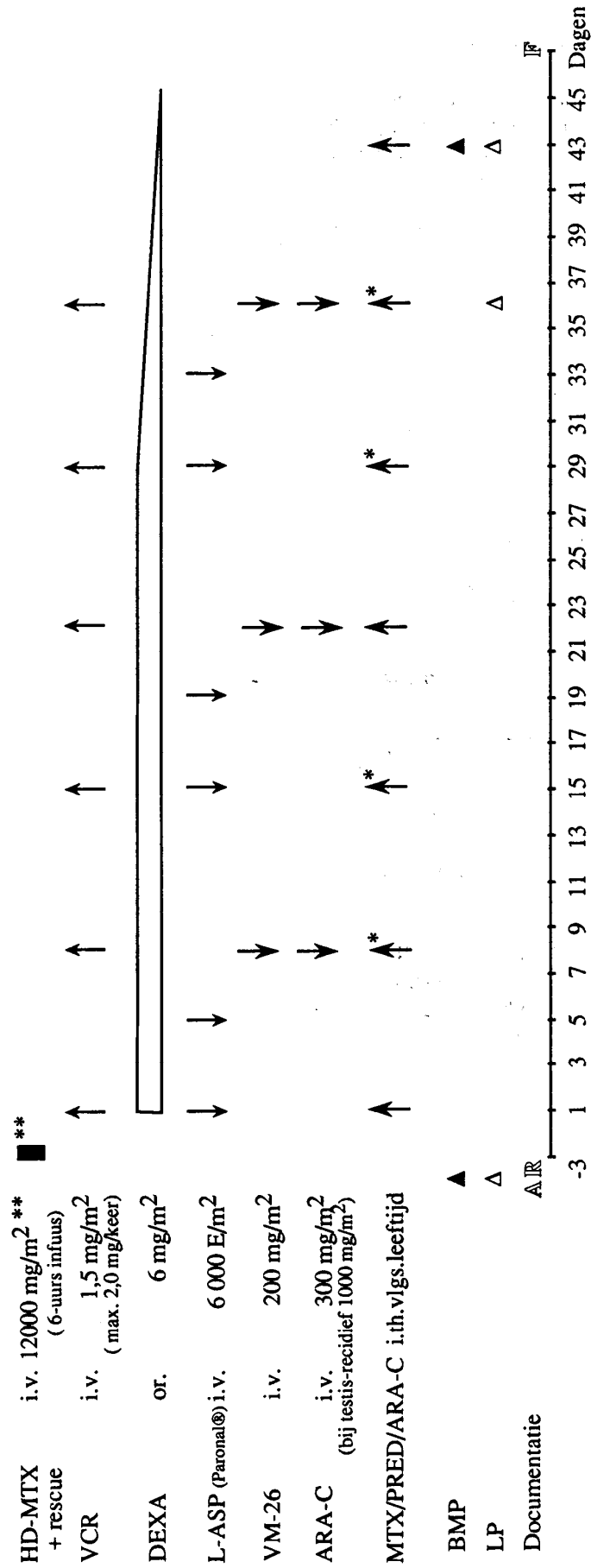
C. Zeër laat recidief (≥60 mnd na CR1)

- geen indicatie voor allo-BMT:

D.w.z. chemotherapie als patiënten met laat (30-60 mnd na CR1) recidief die geen allo BMT ondergaan.

SNWLK ALL - Recidief 98

Re-inductiebehandeling (St. Jude R11)



* alleen kinderen met CZS-recidief
 ** alleen kinderen met testis-recidief

VI. BEHANDELINGSWIJZE

A. REINDUCTIEBEHANDELING VOLGENS ST. JUDE R11 (ALLE PATIENTEN)

Vincristine (VCR):	1,5 mg/m ² /week, i.v. push, 6x (max. 2,0 mg per keer).
Dexamethason (DEXA):	6 mg/m ² /dag, oraal of i.v., verdeeld over 3 doses per 24 uur, gedurende 4 weken, waarna per 5 dagen telkens dosisvermindering tot de helft van de voorafgaande dosis, resp. 3,0 mg/m ² /dag, 1,5 mg/m ² /dag en 0,75 mg/m ² /dag to 0.
Asparaginase (L-Asp):	
Paronal ®:	6.000 E/m ² i.v. in 1-uurs infuus, op dag 1 en 5, 15 en 19, 29 en 33.
Teniposide (VM-26):	200 mg/m ² i.v. in 2-uursinfuus, op dag 8, 22 en 36, (Vóór toediening van de ARA-C)
Cytosine Arabinoside (ARA-C):	300 mg/m ² i.v. in 30 minuten, op dag 8, 22 en 36
Methotrexaat (MTX)	} i.th. dosering volgens leeftijd (zie onderstaande tabel), op dag 1, 22 en 43. Bij kinderen met CZS-recidief op dag 1, 8, 15, 22, 29, 36 en 43
Prednisolon	
Cytosine Arabinoside (ARA-C)	

Intrathecale dosering volgens leeftijd

Leeftijd	MTX mg/keer	Prednisolon mg/keer	ARA-C mg/keer	optimaal volume (ml)*
< 1 jaar	6	6	15	8
1 jaar	8	8	20	8
2 jaar	10	10	25	10
≥ 3 jaar-< 9 jaar	12	12	30	12
≥ 9 jaar	12	12	30	15

* Optimaal af te nemen/ toe te dienen volumina bij intrathecale medicatie bij kindeen met ALL

Bijzonderheden patiënten met **testisrecidief**:

Voor deze patiënten is het reïnductieschema geïntensiveerd

Zij ontvangen:

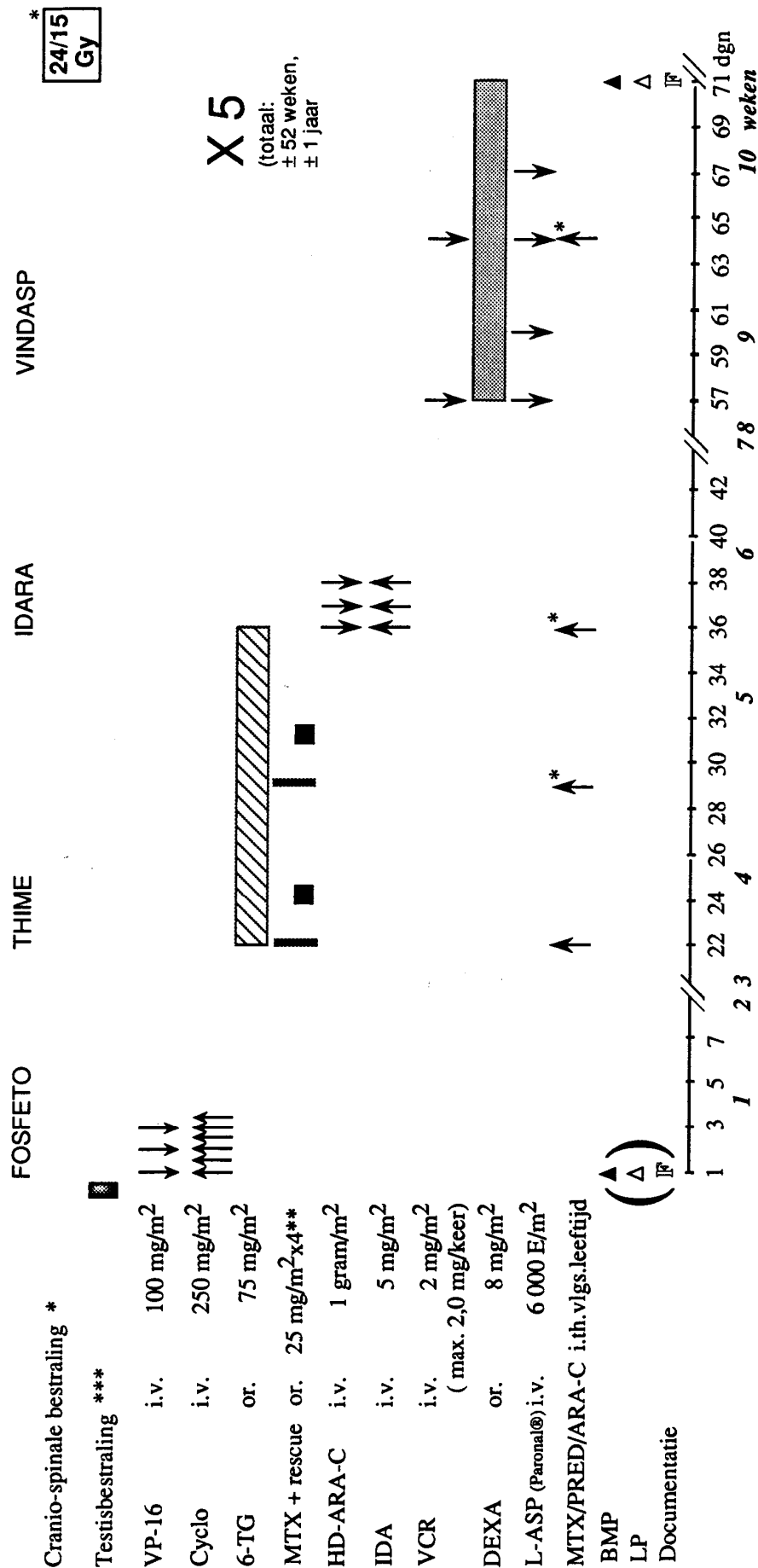
Hoog gedoseerd methotrexaat (HD-MTX): 12000 mg/m² in 6-uurs infuus: en aansluitend citrovorumfactor rescue te beginnen, 24 uur na start van het infuus (zie bijlage 1).

Cytosine Arabinoside (ARA-C): 1000 mg/m² i.v. in 60 min., op dag 8, 22 en 36 (i.p.v. 300 mg/m², zie boven).

Indien patiënt geen 2^e CR bereikt heeft op ± dag 43, wordt hij/zij beschouwd als "failure" en gaat uit het protocol.

SNWLK ALL - Recidief 98

Onderhoudsbehandeling (POG- SIMAL9 Pilot, gemodificeerd)



- * Bij patiënten met CZS-recidief: Deze patiënten ontvangen tevens wekelijks TIT tijdens THIME totdat de liquor 2x "schoon" is en aan het eind van de onderhoudsbehandeling cranio-spinale bestraling (24 / 15 Gy) (na 5e VINDASP)
- ** MTX + rescue: MTX: 25 mg/m² oraal iedere 6 uur, 4x, + Leukovorin 5 mg/m² oraal, iedere 6 uur, (NB: 3x!) op dag 24 en 31
- *** Patiënten met geïsoleerd vroeg testisrecidief ontvangen vóór de start van de onderhoudsbehandeling testisbestraling (24 Gy) (zie bijlage 2)

PROTOCOL ALL RECIDIËF 98

B. ONDERHOUDSBEHANDELING VOLGENS POG-SIMAL9-Pilot (gemodificeerd).

Deze onderhoudsbehandeling bestaat uit opeenvolgende toediening van blokjes 1 t/m 4 (FOSFETO t/m VINDASP), totaal 5 cycli van 4 blokjes, na het bereiken van de tweede complete remissie.

Blok 1 (FOSFETO)

Etoposide (VP16): 100 mg/m² i.v. in 1-uursinfuus, op dag 1, 2 en 3
Cyclofosfamide (CP): 250 mg/m² i.v. in 1-uursinfuus, op dag 1, 2 en 3, 2x daags

Blok 2 (THIME)

6-Thioguanine (6TG): 75 mg/m² oraal op dag 22 t/m 35
Methotrexaat (MTX): 25 mg/m² oraal, 4x, met steeds 6 uur interval tussen de giften op dag 22 en 29
Leukovorin (LV): 5 mg/m² 3x op dag 24 en 31, i.v.

Methotrexaat (MTX):
Prednisolon:
Cytosine Arabinoside (ARA-C): } i.th. Dosering volgens leeftijd (zie onderstaande tabel) op dag 22

Blok 3 (IDARA)

Idarubicine (IDA): 5 mg/m² i.v., in 30 minuten op dag 36, 37 en 38 tot een cumulatieve life time dosis anthracycline (zie blz. 27).
Vóór toediening IDA: echocardiogram, waarop geen tekenen van myocard-beschadiging. Toedienen vóór ARA-C infuus.
Cytosine Arabinoside (ARA-C): 1000 mg/m² i.v. in 1-uursinfuus, op dag 36, 37 en 38

Blok 4 (VINDASP)

Vincristine (VCR): 2 mg/m² i.v. push op dag 57 (max 2,0 mg/keer)
Dexamethason (DEXA): 8 mg/m² oraal verdeeld over 3 doses per dag op dag 57 t/m 70
Paronal® -L-Asparaginase 6.000 E/m² i.v. op dag 57 en 60 en 64 en 67

Bij kinderen met CZS-recidief tevens:

Methotrexaat (MTX):
Prednisolon:
Cytosine Arabinoside (ARA-C): } i.th. Dosering volgens leeftijd (zie onderstaande tabel) op dag 64

Intrathecale dosering volgens leeftijd

Leeftijd	MTX mg/keer	Prednisolon mg/keer	ARA-C mg/keer	optimaal volume (ml)*
< 1 jaar	6	6	15	8
1 jaar	8	8	20	8
2 jaar	10	10	25	10
≥ 3 jaar-< 9 jaar	12	12	30	12
≥ 9 jaar	12	12	30	15

* Optimaal af te nemen/ toe te dienen volumina bij intrathecale medicatie bij kindeen met ALL

Bijzonderheden.

- Patiënten met vroeg geïsoleerd CZS-recidief.
Deze patiënten ontvangen na toediening van de 5^e VINDASP cranio-spinale bestraling (zie bijlage 3).
- Patiënten met vroeg geïsoleerd testisrecidief.
Deze patiënten ontvangen direct na het bereiken van de tweede complete remissie, voorafgaande aan de onderhoudsbehandeling, testisbestraling, waarbij beide testiskels bestraald dienen te worden met een dosis van 24Gy (zie bijlage 2).
- Voorwaarden voor de start van FOSFETO:
 granulocyten $> 1.0 \times 10^9/L$
 trombocyten $> 100 \times 10^9/L$
- Voorwaarden voor de start van THIME en IDARA:
 volgens schema, ongeacht bloedbeeld
 (Echocardiogram vóór start IDARA)
- Voorwaarden voor de start van VINDASP:
 granulocyten $> 0.5 \times 10^9/L$
 trombocyten $> 50 \times 10^9/L$
- Indien er bij patiënten met testisrecidief die allogene BMT zullen ondergaan, twijfel bestaat over de 2e complete remissie, dient een testisbiopsie te worden verricht. Indien hierin nog leukemische cellen worden aangetroffen, dient **voorafgaande** aan de BMT testikelbestraling plaats te vinden.
- Bij kinderen in CR2 kan in afwachting van allo-BMT POG Simal 9 blok FOSFETO-VINDASP worden toegediend.

SNWLK ALL - Recidief 98

Onderhoudsbehandeling (St. Jude R11)

Allo BMT (Sib of MUD) ***

Allo-BMT

Cranio-spinale bestraling *

24 / 15 Gy *

CYCLETO

VP-16 i.v. 300 mg/m²

CP i.v. 300 mg/m²

MEME

MTX or. 40 mg/m²

MTX + rescue i.v. 6 000 mg/m²**

6-MP or. 75 mg/m²/dag

TARA

VM-26 i.v. 150 mg/m²

ARA-C i.v. 300 mg/m²

VINDEX

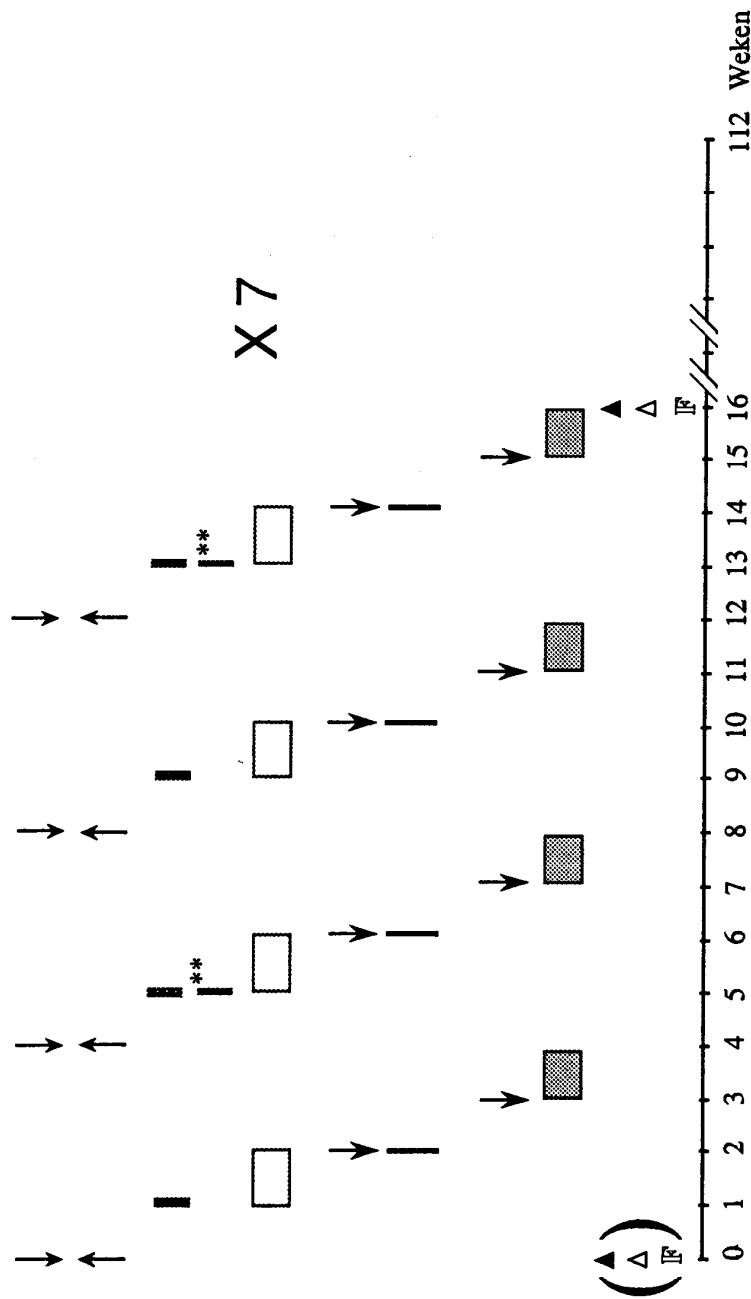
VCR i.v. 1,5 mg/m²
(max. 2,0 mg/keer)

DEXA or. 6 mg/m²/dag

BMP

LP

Documentatie



* Uitsluitend bij patiënten met CZS-recidief.

** Patiënten met testis-recidief ontvangen in blokje MEME afwisselend hoge doses MTX (6 000 mg/m² i.v.) en conventionele dosis MTX (40 mg/m² oraal)

*** Bij patiënten met testis-recidief: met surdosage van de testis

**** Allo BMT met MSD bij patiënten met - geïsoleerd of gecombineerd BM-recidief ≤ 60 maand na CR1

- geïsoleerd extra-medullair recidief < 30 maand na CR1

Allo BMT met MUD bij patiënten met - geïsoleerd of gecombineerd BM-recidief < 30 maand na CR1

PROTOCOL ALL RECIDIËF 98

C. ONDERHOUDSBEHANDELING VOLGENS ST. JUDE R11.

De onderhoudsbehandeling bestaat uit achtereenvolgende blokken 1 t/m 4, gedurende in totaal 120 weken na het bereiken van de tweede complete remissie (totaal 30 cycli van blok 1 t/m 4).

Blok 1 (CYCLETO)

Etoposide (VP16)	300 mg/m ² i.v. in 2-uursinfuus, op dag 1
Cyclofosfamide (CP)	300 mg/m ² i.v. in 1-uursinfuus, op dag 1

Methotrexaat (MTX):	}	i.th. Dosering volgens leeftijd (zie onderstaande tabel)
Prednisolon:		Steeds bij start 1 ^e en 3 ^e kuur, bij kinderen met (zeer) laat,
Cytosine Arabinoside (ARA-C):		geïsoleerd of gecombineerd CZS-recidief die geen BMT ondergaan.

Blok 2 (MEME)

Methotrexaat (MTX)	40 mg/m ² oraal op dag 8 (voor patiënten met testisrecidief: zie bijzonderheden).
6-Mercaptopurine (6-MP)	75 mg/m ² oraal op dag 8 t/m 14

Blok 3 (TARA)

Teniposide (VM-26)	150 mg/m ² i.v. in 2-uursinfuus, op dag 15
Cytosine Arabinoside (ARA-C)	300 mg/m ² i.v. in 30 minuten, op dag 15

Blok 4 (VINDEK)

Vincristine (VCR)	1,5 mg/m ² i.v. push op dag 22 (max. 2,0 mg per keer)
Dexamethason (DEXA)	6 mg/m ² oraal op dag 22 t/m 28

Voorwaarden start nieuwe cyclus (te beginnen met CYCLETO):

- granulocyten > 1.0 x 10⁹/L
- trombocyten > 100 x 10⁹/L

Start volgende blokken volgens schema, ongeacht bloedbeeld, met uitzondering van blok 3 (TARA): start blok 3 (TARA) mits:

- granulocyten > 0.5 x 10⁹/L
- trombocyten > 50 x 10⁹/L

Intrathecale dosering volgens leeftijd

Leeftijd	MTX mg/keer	Prednisolon mg/keer	ARA-C mg/keer	optimaal volume (ml)*
< 1 jaar	6	6	15	8
1 jaar	8	8	20	8
2 jaar	10	10	25	10
≥ 3 jaar-< 9 jaar	12	12	30	12
≥ 9 jaar	12	12	30	15

* Optimaal af te nemen/ toe te dienen volumina bij intrathecale medicatie bij kinde en met ALL

Bijzonderheden

- Patiënten met (zeer) laat, geïsoleerd of gecombineerd CZS-recidief die geen BMT ondergaan.
Bij deze patiënten wordt na de onderhoudsbehandeling craniospinale bestraling (24/15Gy) gegeven (zie bijlage 3).
- Patiënten met (zeer) laat, geïsoleerd of gecombineerd testisrecidief die geen BMT ondergaan.
Deze patiënten ontvangen in blokje MEME de MTX afwisselend in conventionele dosering (40 mg/m² oraal) en in hoge dosering (6000 mg/m² i.v. (1/10 van de dosis als ½uurs infuus, vervolgens 9/10 per infuus gedurende 23½ uur) en aansluitend citrovorum factor rescue. Richtlijnen voor toediening: zie bijlage 1.
- Indien er bij patiënten met testisrecidief die allogene BMT zullen ondergaan, twijfel bestaat over de 2e complete remissie, dient een testisbiopsie te worden verricht. Indien hierin nog leukemische cellen worden aangetroffen, dient **voorafgaande** aan de BMT testikelbestraling plaats te vinden.
- **6-Mercaptopurine en methotrexaat** (blok 2) dienen 's avonds, **vóór het naar bed gaan**, te worden ingenomen (Schmiegelow 1997).

D. BEENMERGTRANSPLANTATIE

Allogene BMT wordt verricht in een centrum met ervaring met allogene BMT bij kinderen. Indien de patiënt in aanmerking komt voor allogene BMT dient het transplantatiecentrum hiervan zo spoedig mogelijk op de hoogte te worden gesteld. Voorwaarden voor de BMT zijn een complete remissie, de beschikbaarheid van een donor en een optimale conditie van de patiënt (o.a. vrij van infecties). Dit betekent, dat bij vaststellen van een recidief HLA-typing moet worden verricht. De donor moet bij voorkeur een HLA-ABCDR-compatibele MLC negatieve broer of zus ("sib") zijn; ook een ander HLA-identiek familielid kan in aanmerking komen als donor. Voor patiënten voor wie geen verwante donor beschikbaar is, wordt waar het protocol dit voorschrijft door het transplantatiecentrum gezocht naar een passende niet verwante donor (MUD).

De allogene BMT geschiedt bij voorkeur zodra de patiënt is hersteld van de toediening van de chemotherapie. Het onderzoek voor de conditionerings-behandeling geschiedt volgens het protocol van het transplantatiecentrum. De conditioneringsbehandeling bestaat uit VP16/Cyclo/TLB, met uitzondering van kinderen < 2 jaar: deze ontvangen geen totale lichaamsbestraling (TLB).

- Conditionering bij kinderen < 2 jaar:

-13, -12	VP16	350 mg/m ²
-11, -10	Rust	
-9 t/m -6	Busulfan	5 mg/kg (in 2 orale giften), daarna doses op basis van "area under the curve"
-5 t/m -2	Cyclofosfamide	50 mg/kg
-1	Rust	
0	Beenmerginfusie	
- Conditionering bij kinderen ≥ 2 - < 10 jaar

dag -9, -8	VP16	350 mg/m ²
dag -7, -6	Rust	
dag -5, -4	Cyclofosfamide	60 mg/kg i.v.
dag -1	TLB	2-3 jaar: 7 Gy, 4-9 jaar: 7,5 Gy
dag 0	beenmerg(re)infusie	
- Conditionering bij kinderen ≥ 10 jaar

dag -9, -8	VP16	350 mg/m ²
dag -7, -6	Rust	
dag -5, -4	Cyclofosfamide	60 mg/kg
dag -2, -1	TLB	6 Gy
dag 0	beenmerg(re)infusie	

Opmerking

- TLB mag ook op dag -1 en 0.
- Patiënten met een gecombineerd testisrecidief ontvangen surdosage van de testikels rond de TLB. (zie bijlage 2)

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

- Bijwerkingen totale lichaamsbestraling
- misselijkheid, braken, diarree
- alopecia
- parotitis pancreatitis: herstellen meestal spontaan na enkele dagen
- koorts en exantheem: kunnen optreden binnen 24 uur na TBI en verdwijnen meestal spontaan
- hyperpigmentatie van de huid
- mucositis (stomatitis, oesofagitis)
- langdurige anorexie, vooral na 2 x 6 Gy TBI

Late effecten: cataract, groeiremmingen, steriliteit, tumoren, hormonale deficienties.

VII. ONDERSTEUNENDE BEHANDELING

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 of totale 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 diëtist(e), 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 menstruatie tot het eind van de intensieve chemotherapie, c.q. BMT.

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

Tijdens deze periode 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 (20).
 - schimmels.
- b. enteropathie met diarree, darmatonie, fosfaat-, bicarbonaat-, kalium- en eiwitverlies.

Overige ondersteunende maatregelen:

- Intensieve regelmatige 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).
- Tijdens cytostatische behandeling is normaal schoolbezoek (ook basisschool) mogelijk en dient te worden gestimuleerd. Ook tijdens ziekenhuisopnames dient voortzetting van het onderwijs te worden gestimuleerd. Aan kinderen met leukemie 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 vóór de start van de behandeling.
- Met name bij diagnostische ingrepen (beenmerg-, lumbaalpuncties) dient voor adequate pijnbestrijding gezorgd te worden.

B. PREVENTIE EN BEHANDELING VAN INFECTIES

Preventie van infecties

- Selectieve (SDD) of totale (TDD) darmdecontaminatie 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 tot ten minste 3 maanden na BMT of beëindiging van de onderhoudsbehandeling.
NB. De profylaxe met cotrimoxazol dient achterwege te blijven tijdens behandeling met HD-MTX.
- Bij functionele asplenie (gedurende 1 jaar na BMT): antibiotische profylaxe, bv. penicilline (30 mg/kg/dag/p.o.), gedurende 1 jaar na BMT. Vaccinatie tegen Streptococcus pneumoniae en Hemophilus influenzae valt te overwegen.
- Aspergillus profylaxe:
In het ziekenhuis: zo mogelijk gefilterde lucht.
Daarnaast kan óf Amfotericine-B verneveling óf orale toediening van Itraconazol worden overwogen. De Itraconazol-toediening dient bij voorkeur op geleide van de serumspiegels te geschieden.
- Bij ernstige infecties en diepe neutropenie kan er een indicatie voor toediening van G-CSF (5-10µ/kg. sc) zijn. Profylactische toediening van G-CSF bij (febriele) neutropenie wordt niet geïndiceerd geacht.

Behandeling van infecties

Algemeen

Zoals in ieder centrum gebruikelijk is. Met name dient tijdens perioden van granulocytopenie, en in het bijzonder na HD-ARA-C rekening gehouden te worden met infecties met Streptococcus Viridans, waarbij ARDS kan optreden. In ± 30% van de gevallen blijkt deze streptococ penicilline-resistent; in die gevallen wordt behandeling met Vancomycine geadviseerd. (20). 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.

Behandeling van specifieke infecties

Varicella-Zoster-infecties

Voor kinderen bij wie ten tijde van de diagnose van het recidief geen immuniteit tegen waterpokken kon worden aangetoond wordt bij contact met waterpokken geadviseerd: passieve immunisatie met Zoster Immuun Globuline (ZIG), binnen 48 uur na het contact toe te dienen. Hiertoe neme men contact op met de Afdeling Infectieziekten, van de plaatselijke GG en GD. Bij een lokale infectie met Herpes Simplex, 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. Bij een lokale infectie met herpes simplex kan ook Zovirax[®]-crème worden geapliceerd. Bij recidiverende herpes simplex infecties kan orale Zovirax[®] onderhoudsbehandeling worden overwogen.

Interstitiële pneumonitis ten gevolge van Pneumocystis carinii

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

Schimmelinfecties

De kans op een gegeneraliseerde schimmelinfectie is verhoogd bij:

- reeds langdurige en naar verwachting voortdurende neutropenie
- huid en/of slijmvlieslesies
- ineffectieve schimmeldecontaminatie (overgroei)
- centraal veneuze katheters, tijdelijk of permanent
- langdurige toediening van antibiotica

Bij ernstige verdenking op een gegeneraliseerde schimmelinfectie 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) in combinatie met Flucytosine (150 mg/kg/dag verdeeld over 4 giften, per infuus in 30 minuten of oraal) worden voorgeschreven.

C. TRANSFUSIEBELEID

Toediening van erythrocyten

Erythrocyten moeten worden bestraald (20 Gy) in verband met gevaar voor GvH-reacties (21) tot tenminste 6 maanden na allogene BMT.

Indicaties: Hb < 6,0 mmol/L; bij patiënten in slechte algemene toestand ook bij hogere waarden.

Opmerking: bij hyperleukocytose terughoudend zijn met erythrocyten transfusies, wegens gevaar voor leukostase.

Toediening van trombocyten

Ook trombocyten transfusies dienen bestraald te worden (20 Gy) tot 6 maanden na allogene BMT.
Cave: GvH-reactie.

Indicaties: Tijdens inductiebehandeling en aansluitende periode van aplasie en na BMT:

bij trombocytenaantal < $20,0 \times 10^9/L$, ook bij afwezigheid van bleedingsverschijnselen. Later alleen bij ernstige thrombocytopenie en manifeste bloedingen.

Bij lumbaalpunctie dient een trombocytenaantal van $\geq 50 \times 10^9/L$ te bestaan.

D. PREVENTIE VAN ORGAANBESCHADIGING

Uraatnephropathie

Bij kinderen met zeer hoge leukocytenaantallen bij recidief, en/of extreme orgaanvergroting dient uraatnephropathie te worden voorkomen. Ter vermindering van de urinezuurproductie moet Allopurinol worden toegediend (200 mg/m²/dag per os in 2 giften). Tevens wordt een verhoogde vochttoevoer (3000 ml/m²) met geforceerde diurese en alkalinisatie (40 mmol. Na-bicarbonaat/1000 ml) van de urine (pH ≥7,0-8,0) aanbevolen.

Methotrexaat-nephropathie

Hoge doses MTX zijn potentieel nefrotoxisch. Ter profylaxe van MTX-nephropathie, en eveneens ter bevordering 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 door middel van b.v. furosemide (1 mg/kg/keer) geforceerde diurese, evenals een consequente alkalinisatie van de urine (pH: 7-8) door toevoeging van 40 mmol Na-bicarbonaat/1000 ml infuus vloeistof. Dagelijks electrolyten controle wordt aanbevolen. Tevens wordt geadviseerd voorafgaande aan de HD-MTX toediening een kreatinine klaring te bepalen, teneinde een uitscheidingsstoornis vroeg te onderkennen.

Cystitis

Cyclofosfamide kan een haemorrhagische cystitis veroorzaken. Deze is evenwel vrijwel altijd te voorkomen met extra vochttoevoer en geforceerde diurese (Furosemide 1 mg/kg/keer, 6 en 12 uur na cyclofosfamide toediening), en door toediening van mesna, tegelijkertijd met, en 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 in 1-uurs infuus of als bolus-injectie.

Ileusprofylaxe

Tijdens toediening van vinca-alkaloïden moet obstipatie worden voorkomen door lactulose of vezelrijke voeding. Wanneer resultaat uitblijft, moeten clysmas worden gegeven.

Diarrhee

L-Asparaginase kan door pancreasbeschadiging diarrhee veroorzaken. Toediening van pancreasenzymen kan hierbij zinvol zijn. Indien dit niet tot het gewenste resultaat leidt, moet gedacht worden aan een pseudomembraneuze enterocolitis of schimmelinfectie van de darm. Vroegtijdige toediening van metronidazol wordt aanbevolen. Bij ernstige diarrhee is systemische toediening van vancomycine geïndiceerd.

E. OVERIGE MAATREGELEN

Hoge doses cytosine-arabinoside kunnen ernstige slijmvlieslesies veroorzaken, met als gevolg eiwit- en kaliumverlies, waardoor parenterale voeding nodig kan zijn.

Ter voorkoming van CZS-beschadiging dient pyridoxine: 150 mg/m², p.o. of i.v., iedere 12 uur, te worden toegediend.

Dexamethason-oogdruppels (1 dr/8 uur) kunnen worden gegeven ter voorkoming van rode of brandende ogen.

Zeer zeldzaam zijn het optreden van erytheem, slijmvlieszwellingen en benauwdheid. Deze verschijnselen kunnen over het algemeen effectief behandeld worden met een eenmalige injectie prednisolon (200 mg/m²).

VIII. GENEESMIDDELEN

L-Asparaginase (L-ASP) geeft depletie van het essentiële aminozuur Asparagine in de maligne cellen. Bijwerkingen: overgevoeligheidsreacties, hepatotoxiciteit, neurotoxiciteit, pancreas-dysfunctie (endocrien: hyperglycaemie, diabetes mellitus, vooral in combinatie met corticosteroïden; exocrien: diarree), stollingsafwijkingen, bloedingen, hittegevoel. Interactie met: vincristine, bloedsuikerverlagende middelen en methotrexaat.

Busulfan. Alkylerend agens. (Bij-)werkingen: Myelosuppressie, gastro-intestinale toxiciteit, convulsies, hyperpigmentatie, groeiremming, longfibrose, irreversibele alopecia, in combinatie met cyclofosfamide: veno-occlusive disease.

Cyclofosfamide (CP). Alkylerend agens. Toediening: i.v. als injectie. Bijwerkingen: myelosuppressie, hemorrhagische cystitis, cardiomyopathie, inappropriate ADH-syndroom, longfibrose, stomatitis, misselijkheid, braken, haaruitval. Interactie met: allopurinol, anesthetica, barbituraten, chloramfenicol, chloroquine, corticosteroïden, bloedsuiker verlagende middelen.

Cytosine-Arabinoside (ARA-C) remt de pyrimidine-synthese en behoort tot de groep van de anti-metabolieten. Toediening in hoge dosis geschiedt als i.v. infuus.

Bijwerkingen: gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, mucositis), stomatitis, conjunctivitis (profylaxe: Dexamethason-oogdruppels), leverfunctiestoornissen, cerebellaire ataxie (profylaxe Vit.B6), koorts en erytheem.

Dexamethason (DEXA) is een glucocorticoïd en kan p.o. of i.v. worden toegediend.

Bijwerkingen: verandering in het perifere bloedbeeld (stijging van Hb, erythrocyten-, neutrofielen- en trombocytenaantal, daling van het lymfocytenaantal), Cushing-syndroom, gewichtstoename, diabetes mellitus, botpijn, natriumretentie, kaliumverlies, hypertensie, gastro-intestinale ulcera, myopathie, osteoporose, psychische verandering (euphorie of depressie).

Etoposide (VP-16) is een epipodophyllotoxinederivaat. Het remt de celdeling in de premitotische fase en is voornamelijk cytotoxisch in de vroege S- of in de vroege G2-fase. VP-16 dient als 1-uurs-infuus te worden toegediend.

Bijwerkingen: beenmergdepressie, haaruitval, gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken).

Idarubicine (IDA). Anthracyclinederivaat. Toedieningswijze als kortdurend infuus gedurende 30 minuten. NB. niet gelijktijdig toedienen met heparine.

Acute bijwerkingen: hartritmestoornissen, immunosuppressie, misselijkheid, braken, stomatitis, kaalheid, ulcera na extravasatie. Kleurt urine rood.

Toediening staken bij tekenen van decompensatio cordis: shortening fraction <28%, ejection fraction <50%.

Bijwerkingen op lange termijn: voor anthracyclines geldt een leeftijdsafhankelijke maximale dosering (Steinherz 1998).

Voor de berekening van de maximaal toe te dienen hoeveelheid IDA dient de dosis IDA met 2,2 te worden vermenigvuldigd en bij de hoeveelheid overige anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine) te worden opgeteld. De toxiciteit wordt verhoogd door radiotherapie.

G-CSF (hematopoëtische groeifactor) iv of sc. Bijwerkingen: spier- en skeletpijn, milde tot matige dysurie, verhoging van LDH, alkalische fosfatase, γ GT en urinezuur.

6-Mercaptopurine (6-MP) is een purineantagonist. Het wordt p.o. toegediend, 's avonds.

Bijwerkingen: beenmergdepressie, leverfunctiestoornissen (cholestase), gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree).

Methotrexaat (MTX) is een foliumzuurantagonist. Methotrexaat kan p.o., i.v. en i.th. worden toegediend. Bijwerkingen: mucositis, gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken), lever- en nierfunctiestoornissen, neurotoxiciteit (hoofdpijn, paresten, leucoencefalopathie), beenmergdepressie, erytheem, pneumonitis, visusstoornissen en osteoporose.

Interactie met alcohol, salicylaten, cephalotine, corticosteroïden, bloedsuikerverlagende middelen, sulfonamiden, L-asparaginase en foliumzuur.

Prednison (Pred) en prednisolon zijn glucocorticoïden en wordt p.o. of i.v. resp. i.th. toegediend.

Bijwerkingen: veranderingen in het perifere bloed (stijging van Hb, erythrocyten-, neutrofielen- en trombocytenaantallen, daling van het lymfocytenaantal), Cushing-syndroom, diabetes mellitus, natriumretentie en kaliumdepletie, hypertensie, gastro-intestinale ulcera, myopathie, osteoporose, psychische veranderingen (euphorie of depressie).

Teniposide (VM-26). Epipodophyllotoxine derivaat. Toedieningswijze: langzaam i.v.

Bijwerkingen: hypotensie bij te snelle intraveneuze toediening, allergische reacties, hartritmestoornissen en hypertensie bij kinderen < 1 jaar (Shimizu 1987).

6-Thioguanine (6-TG) is evenals 6-MP een purine-antagonist en wordt p.o. toegediend.

Bijwerkingen: beenmergdepressie, gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree), stomatitis en leverfunctiestoornissen.

Vincristine (VCR) is een mitoseremmer uit de groep van de vinca-alkaloïden. Het middel dient i.v. te worden toegediend. De maximale dosis bedraagt 2 mg.

Bijwerkingen: perifere neuropathie, gastro-intestinale bijwerkingen, obstipatie, buikpijn, paralytische ileus, spierpijn, inappropriate ADH-syndroom, haaruitval, beenmergdepressie, mucositis, convulsies, koorts. Bij leverfunctiestoornissen is de kans op toxische verschijnselen verhoogd. Cave weefselnecrose bij extravasatie. Interactie met isoniazide en pyridoxine.

Mogelijke bijwerkingen van de behandeling op **lange termijn** ("late effecten") zijn:

- chronische myocardiopathie na anthracyclines en mitoxantrone,
- chronische haemorhagische cystitis na cyclofosfamide,
- chronische neuropathie na Vincristine,
- vermindering van fertiliteit na cyclofosfamide,
- 2e maligniteit.

IX. DIAGNOSTIEK

A. ONDERZOEK BIJ RECIDIEF

Bij verdenking op recidief is het onderzoek gericht op het vaststellen van:

- het recidief
- de lokalisatie en uitbreiding van het recidief
- de aard van de maligne cellen en
- de klinische toestand van de patiënt

Het onderzoek omvat:

1. Anamnese, lichamelijk onderzoek (waaronder lengte, gewicht, lichaamsoppervlakte, testikelgrootte en -consistentie; indien vergroot vast te stellen met behulp van de "rozenkrans", lever- en miltgrootte uit te drukken in centimeters onder de ribbenboog in de medioclaviculairlijn, lymfekliergrootte uit te drukken in centimeters, grootste diameter, performance status) (zie bijlage 4).
2. BSE, Hb, Ht, leukocyten en -differentiatie, trombocyten, reticulocyten, bloedgroep, Rhesus.
3. Beenmerg- en bloedonderzoek.
 - 3.1. cytomorfologie, cytochemie (zie hoofdstuk X).
 - 3.2. immunologisch onderzoek (zie hoofdstuk XB).
 - 3.3. celkinetisch onderzoek (zie hoofdstuk XC).
 - 3.4. cytogenetisch onderzoek (zie hoofdstuk XD).
4. Neurologisch onderzoek, fundoscopie en specialistisch onderzoek: op indicatie.
5. Liquoronderzoek: celaantal, cytologie en immunologie (SNWLK liquor-blok), eiwit, glucose.
6. Röntgenonderzoek (thorax) (achtervoorwaarts en dwars). De radioloog verzoeken om bij de uitslag te vermelden de maximale verhouding mediastinum/thoraxbreedte.
7. Echografie van de buik: lever, milt, nieren, ovaria, lymfeklieren.
8. Echocardiogram.
9. Bloedchemie: Na, K, calcium, fosfaat, glucose, ureum, kreatinine, urinezuur, SGOT, SGPT, LDH, alkalische fosfatase en amylase, totaal eiwit.
10. Immuunglobulinen.
11. Stollingsonderzoek: partiële en geactiveerde thromboplastinetijd (PTT, APTT), fibrinogeen en antithrombine III.
12. Urine algemeen onderzoek, kreatinineklaring, fosfaatterugresorptie, Na-excretie, β_2 microglobuline).
13. HLA-typing van patiënt, ouders, broertjes en zusjes.
14. Bij verdenking op een testisrecidief dient PA-onderzoek, inclusief immunologisch onderzoek, van een testisbiopsie te geschieden.
15. Bij verdenking op een recidief elders dient PA-onderzoek, inclusief immunologisch onderzoek, van een biopsie te worden verricht.
16. Focusonderzoek: w.o. consult tandarts.
17. Inventarisatie van antistoffen tegen Hepatitis A, B en C, Varicella-Zoster, mazelen, CMV, EBV, HSV.
18. Neuropsychologisch onderzoek op indicatie: bij patiënten met craniale of craniospinale bestraling of (anamnestisch) ontwikkelingsproblemen

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

B. ONDERZOEK TIJDENS INDUCTIE- EN ONDERHOUDSBEHANDELING

- Anamnese en lichamelijk onderzoek:
tijdens inductiebehandeling: 1x/week
tijdens onderhoudsbehandeling: 1x/2 weken
- Hb, leukocytenaantal en -differentiatie, trombocytenaantal: 1 x per week
- Beenmergonderzoek en liquoronderzoek: op dag 43 na de start van de reïnductiebehandeling.
Daarna uitsluitend bij (verdenking op) recidief.
- Röntgenonderzoek thorax: alleen op indicatie
- Lever- en nierfunctie: voor start van ieder blokje.

C. ONDERZOEK BIJ BEËINDIGING VAN DE THERAPIE

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Beenmergonderzoek
- Hb, leukocytenaantal en -differentiatie, trombocytenaantal
- Liquoronderzoek: celaantal, eiwit, glucose
- Leverfunctieonderzoek: SGOT, SGPT, LDH, alkalische fosfatase
- Nierfunctieonderzoek: glomerulair en bibulair functie

D. ONDERZOEK NA BEËINDIGING VAN DE THERAPIE, C.Q. BMT

Het onderzoek omvat minimaal:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
in het eerste en tweede jaar: 1 x per 3 maanden
in het derde en vierde jaar: 1 x per 6 maanden
in het vijfde jaar en later: 1 x per jaar
- Bloed-, beenmerg- en liquoronderzoek
 - * bij patiënten opgenomen in het onderzoek naar vroege detectie van een volgend recidief na allogene beenmergonderzoek in 2e CR:
in het eerste en tweede jaar na BMT: 1 x per 3 maanden.
in het derde jaar en later: alleen bij verdenking op recidief
 - * bij alle overige patiënten: alleen bij verdenking op recidief
- In geval van mediastinale verbreding bij recidief: ook X-thorax

Bij patiënten die BMT hebben ondergaan, bovendien

Hormonale status:

Vrij T4, TSH: 1 x per 6 maanden

FSH, LH, oestradiol, progesteron (♀), testosteron (♂)

skeletleeftijd, IGF-1



1 x per jaar

- Neuropsychologisch onderzoek
- Longfunctie-onderzoek: 1 jaar na BMT.

Ten aanzien van de overige aspecten van de nacontrole wordt verwezen naar het desbetreffende SNWLK protocol.

X. LABORATORIUM ONDERZOEK

Patiënten met (verdenking op) ALL-recidief gelieve men voordat met de behandeling begonnen wordt telefonisch bij de SNWLK aan te melden (**tel. 070-3674545**). Voor een goede recidiefbehandeling van de patiënt is uitgebreide diagnostiek, voorafgaande aan de behandeling, uiterst belangrijk.

A. CYTOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Voorafgaande aan de recidiefbehandeling worden 6 ongekleurde beenmerguitstrijkjes 3 ongekleurde bloeduitstrijkjes en liquor zo snel mogelijk gestuurd naar het laboratorium van de SNWLK. Hierop wordt een May-Grünwald-Giemsa kleuring gedaan voor het tellen van het percentage blasten. Voor typering van de leukemie worden tevens gedaan een PAS, Sudan-Black B, een Peroxidase en een gecombineerde naftol AS-D chloroacetaat esterase met α -naftyl-acetaat-esterase en een zure fosfatase kleuring. Beoordeling en typering geschiedt volgens de FAB-classificatie met van te voren vastgestelde criteria (7,8). De diagnose ALL recidief wordt gesteld indien $\geq 25\%$ van de kernhoudende cellen in het beenmerg blasten zijn.

De uitslag wordt telefonisch en schriftelijk doorgegeven aan de behandelende 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.

B. HAEMOBLOK

Aangezien zowel het aantal als het percentage maligne cellen bij een recidief meestal geringer is dan bij diagnose is het inzenden van voldoende materiaal van groot belang voor een goede en volledige uitvoering van het onderzoek.

Bij iedere BMP dient afgenomen te worden:

Beenmerg : 2-5 ml in heparine

Bloed : 20 ml in heparine

Hiervoor zijn in het haemoblok heparine buizen aanwezig; goed mengen na afname om stolling te voorkomen.

Verzendinstructies

In de regel zal het haemoblok in het laboratorium van het ziekenhuis aanwezig zijn (evt. aanvragen bij de SNWLK). Bij dit haemoblok zit een formulier met instructies voor het verzenden. Tevens dienen hierop gegevens van de patiënt te worden ingevuld (naam patiënt, datum afname, ziekenhuis e.d.)

- verzending per **EMS**, 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: 070-3674545 (buiten deze uren kan een boodschap worden ingesproken op het antwoordapparaat). Op vrijdagavond en zaterdag via telefoon 070-3674545/3679881 of 06-51201297.

1. Immunofenotypering

Immunofenotypering van het recidief wordt uitgevoerd in het laboratorium van de SNWLK met in achtneming van de oorspronkelijk typering. Bij deze analyse wordt o.a. gebruik gemaakt van de volgende markers:

Niet specifieke markers	: HLA-DR, CD34, TdT
B-cel markers	: CD10, CD19, CD20, CD22, C γ μ , SmIg
T-cel markers	: CD2, CD3, CD7
Myelo-Monocytair markers	: CD13, CD14, CD15, CD33, CDw65, anti-glycA, CD61, MPO

Voor het vaststellen van het immunofenotype gelden dezelfde regels als bij diagnose. Aangezien echter het % blasten bij een recidief meestal minder is dan 60% zal het immunofenotype met dubbellabeling worden bevestigd. De uitslag wordt schriftelijk aan de behandelend arts meegedeeld.

Het resterende celmateriaal wordt opgeslagen in de celbank van de SNWLK ten behoeve van de onderzoeksprojecten die in dit protocol zijn opgenomen, alsmede voor eventueel toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

C. CHROMOSOMENONDERZOEK

Het chromosomenonderzoek geschiedt in 9 cytogenetische laboratoria in Nederland. Deze zijn hiervoor een gezamenlijk te volgen procedure overeengekomen voor het verkrijgen van materiaal. Voor het doen verrichten van cytogenetisch onderzoek neme men telefonisch contact op met één der onderstaande personen en instituten:

Mevr. drs. W. Kroes
Academisch Medisch Centrum
Instituut voor Anthropogenetica
Meibergdreef 15
1105 AZ Amsterdam ZO
020 - 5 66 51 69/5 66 52 27

Prof. dr. A. Geurts van Kessel
Anthropogenetisch Instituut
Afd. Cytogenetica
Ph. van Leydenlaan 25
6525 EX Nijmegen
024- 3 61 41 04

Mevr. dr. E. van den Berg-de Ruiters
Bureau voor Erfelijkheidsvoorlichting
Afd. Cytogenetica
Ant. Deusinglaan 4
9713 AW Groningen
050 - 3 63 29 29

Mevr. dr. R. Slater
Erasmus Universiteit
Afd. Celbiologie en Genetica
Dr. Molewaterplein 50
3015 DR Rotterdam
010 - 4 08 71 96

Dr. A. Hamers
Stichting Klinische Genetica Limburg
Rijksuniversiteit Limburg
Joseph Bechlaan 113
6229 GR Maastricht
043 - 3 87 58 44

Dr. P.J. Poddighe
Klinisch Genetisch Centrum
ABCstraat 18c
3512 PX Utrecht
030 - 2 32 02 10

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

Mevr. drs. S.L. van Zelderen-Bohla
St. Klinisch Genetisch Centrum Leiden
Sectie Klinische Cytogenetica
Rijnsburgerweg 10, Poortgebouw Zuid
Begane grond, 014
2333 AA Leiden
071-526 47 83

Mevr. ir. M. Blij-Philipsen
Stichting Erfelijkheidsonderzoek
Noord-Brabant
Postbus 108
5500 AC Veldhoven
040-2 58 83 00

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

D. LIQUORDIAGNOSTIEK

Bij de lumbaalpunctie bij kinderen met (verdenking op) ALL-recidief wordt door de kinderarts, **als 2e of 3e buisje**, het buisje uit het "liquorblok" van de SNWLK gevuld. (Cave bloedmenging: het trombocytenaantal dient $>50 \times 10^9/L$ te zijn en de stollingsstatus normaal). Dit wordt aangevuld tot aan de streep met liquor. In de centra is een zgn. liquorblok voor verzending aanwezig in het laboratorium van het ziekenhuis (koelkast 4°C). Is dit niet het geval dan dient contact opgenomen te worden met de SNWLK.

Het blok wordt direct na afname per **EMS** verzonden naar het laboratorium van de SNWLK. Voor verzending van het liquorblok gelden dezelfde instructies als zijn vermeld bij het haemblok.

Binnen 48 uur worden hierin bepaald:

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

NB:

- Macroscopisch zichtbare bloedbijmenging maakt het stellen van de diagnose CZS-leukemie onmogelijk. Erythrocyten in de cytospinpreparaten (microscopische bloedbijmenging), maken het resultaat onbetrouwbaar.
- 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.

E. CHECKLIST BIJ DIAGNOSE

1. Patiënt telefonisch aanmelden bij de SNWLK (070-3674545).
Hierbij worden naam, geboortedatum en eventuele lokalisatie van het recidief gemeld. Heeft u haemo- en/of liquorblokken nodig dan kunt u die tevens aanvragen.
2. U verzendt per post ten minste 6 ongekleurde beenmerguitstrijkpreparaten en 3 ongekleurde bloeditstrijkpreparaten. U ontvangt telefonisch de uitslag van de diagnose zodra deze bekend is. Dit wordt schriftelijk bevestigd. U ontvangt daarbij tevens de registratie-formulieren.

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

3. U verzendt per EMS naar het laboratorium van de SNWLK:
 - a. HAEMOBLOK t.b.v. immunologisch onderzoek en de celbank.
Beenmerg 5 ml, bloed 20 ml.
 - b. LIQUORBLOK 2,5 ml liquor.
4. U verzendt bloed en beenmerg voor cytogenetisch onderzoek naar het dichtstbijzijnde cytogenetisch laboratorium, na telefonisch overleg met dit laboratorium.

Voor verdere diagnostiek tijdens behandeling zie Hdst IX B.

XI. EVALUATIECRITERIA EN STATISTIEK

A. DEFINITIES

Complete remissie (CR):

- regenererend beenmerg, blastenpercentage < 5%
- perifere bloed blastenvrij met tekenen van herstel van de haematopoïese (leukocyten > $2.10^9/L$; trombocyten > $50.10^9/L$)
- afwezigheid van extramedullaire leukemische infiltraten

Vroege responders:

Patiënten, bij wie reeds na één therapieblok bij de beenmergpunctie op dag 15 een CR wordt vastgesteld.

Responders:

Patiënten, bij wie aan het eind van de reïnductiebehandeling, in principe dag 45, een CR wordt vastgesteld.

Progressive disease:

Toename van percentage blasten tijdens intensieve reïnductietherapie.

Recidief:

Het opnieuw met zekerheid aantonen van leukemische cellen ergens in het lichaam.

Vroeg overlijden (Early death):

Hiervan is sprake, indien de patiënt binnen 28 dagen na het begin van de reïnductietherapie overlijdt.

B. EVALUATIECRITERIA VOOR DE BEHANDELINGSRESULTATEN

Effectiviteit van de behandeling

De effectiviteit van de behandeling wordt geëvalueerd aan de hand van het percentage complete remissies, het overlevingspercentage en het percentage patiënten met "event free survival" (EFS). De berekening hiervan geschiedt door middel van life-table analyses. De overlevingsduur wordt gerekend vanaf de dag van de diagnose van het recidief tot aan de dag van overlijden van de patiënt of tot aan de peildatum, waarop de evaluatie plaatsvindt.

De EFS wordt gerekend vanaf het tijdstip van het recidief tot aan het optreden van een volgend recidief, het overlijden van de patiënt of het optreden van een tweede maligniteit tot de peildatum waarop de evaluatie wordt verricht. Voor patiënten bij wie geen CR bereikt werd, hetzij doordat zij niet op de therapie reageerden, dan wel door overlijden tijdens de behandeling, geldt voor de analyse een overlevingsduur van 0 dagen.

Aangezien BMT een essentieel onderdeel van de behandeling is, worden patiënten die na het bereiken van een tweede CR getransplanteerd worden, in de totaalresultaten ten aanzien van EFS en RFI volledig geëvalueerd.

Haalbaarheid van de behandeling.

De uitvoerbaarheid van de behandeling wordt beoordeeld aan de hand van de verhouding tussen de

werkelijk toegediende therapie en de protocollair voorgeschreven behandeling in relatie tot het tijdschema.

Bij patiënten die overlijden tengevolge van toxische bijwerkingen van de behandeling dient zo mogelijk obductie te worden verricht.

Toxische bijwerkingen en complicaties dienen uitvoerig gedocumenteerd te worden.

C. STATISTISCHE METHODEN

Naast beschrijvende statistiek en life-table analyses worden de volgende methoden bij de statische analyse toegepast:

- logistic regression model voor multivariate analysis
- Cox' regression model voor de analyse van prognostische factoren

D. AANTAL PATIËNTEN

De "accrualperiode" van dit protocol bedraagt 4 jaar. Er vanuitgaande dat jaarlijks bij ± 25 patiënten een recidief optreedt, zal het totale, volgens dit protocol behandelde, aantal patiënten ca. 100 bedragen.

E. STOPREGELS

Tijdens de recruteringsfase zijn 5 interval analyses gepland, waarvan de resultaten tot het afsluiten van het protocol kunnen leiden. Deze interimanalyses worden steeds na 30 nieuw ingevoerde patiënten uitgevoerd. Echter ten minste 1 x per half jaar. Het protocol wordt gesloten wanneer:

1. de behandeling bij meer dan 30% van de patiënten wegens ernstige bijwerkingen niet volgens protocol kunnen worden toegediend. De behandeling geldt als volgens protocol toegediend, indien van ieder middel ten minste 80% van de dosis is gegeven.
2. het aantal vroeg overleden patiënten het aantal in de onderstaande tabel aangegeven patiënten gerelateerd aan het totaal ingevoerde aantal patiënten overschrijdt. Bij het bereiken van de waarschuwingsgrens moet de protocolcommissie worden geïnformeerd.

Patiëntenaantal

	30	60	90	120	150
Waarschuwingsgrens	7	13	18	24	29
Stopgrens	10	17	23	29	34

3. de EFS van de volgens dit protocol behandelde patiënten significant lager ligt ($p < 0.01$) dan die van de vergelijkbare categorieën patiënten (vroeg en laat recidief), behandeld volgens het SNWLK ALL-Recidief-90-protocol. Bij een p-waarden van $p < 0.10$ moet de protocolcommissie bijeen komen. Deze toets wordt pas na een periode van één jaar na de implementatie van het protocol verricht.
4. indien tijdens de looptijd van dit protocol een behandelingswijze bekend wordt waarvan de resultaten die van dit behandelingsprotocol in belangrijke mate overtreffen.

XII. REGISTRATIE

De essentiële patiëntgegevens, alsmede gegevens van behandeling en ziektebeloop worden op de daartoe bestemde registratieformulieren vermeld. Deze gegevens worden op het Centraal Bureau verzameld, gecontroleerd, in de computer ingevoerd en bewerkt.

1. De registratieformulieren hebben betrekking op:

- de intensieve reïnductiebehandeling,
- bij onderhoudsbehandeling volgens **POG SIMAL9** (pilot):
op een periode van steeds **één cyclus** (vanaf de start van) **FOSFETO t/m** (herstel uit de aplasie van) **VINDASP**.
- bij onderhoudsbehandeling volgens **St. Jude 11**:
op een periode van steeds **vier cycli** (vanaf de start van) **CYCLETO t/m** (herstel uit de aplasie van) **VINDEX**,

(zie ook bijlage 8D)

2. Het is van belang dat het anamnese-formulier zo spoedig mogelijk naar het Centraal Bureau wordt opgestuurd.

Aan alle registratieformulieren is een formulier toegevoegd voor registratie van de toxiciteit, op basis van de WHO aanbevelingen (bijlage 7).

3. Van de cytostatica wordt geregistreerd:

- a. het aantal dagen dat een bepaald cytostaticum is toegediend;
- b. de cumulatieve (totale) hoeveelheid van een bepaald cytostaticum, uitgedrukt in
 - mg (absoluut)
 - %-age van de volgens protocol voorgeschreven cumulatieve hoeveelheid

$$\% = \frac{\text{cumulatieve toegediende hoeveelheid (mg)}}{\text{cumulatieve hoeveelheid volgens protocol (mg)}} \times 100$$

- c. de reden(en) waarom evt. van de voorgeschreven hoeveelheid cytostatica is afgeweken.

4. Bij beëindiging van de behandeling of wanneer een patiënt niet (langer) volgens protocol behandeld wordt, dient een zgn. "Off Study Form" ingevuld te worden. De gegevens van de desbetreffende patiënt kunnen vervolgens worden geregistreerd op zgn. "Progress Reports":

- tijdens de behandeling: 1 x per 14 weken
- na beëindiging van de behandeling:
 - in het eerste en tweede jaar: 1 x per 3 maanden (4 x per jaar)
 - in het derde en vierde jaar: 1 x per 6 maanden (2 x per jaar)
 - in het 5^e jaar en later: 1 x per jaar

**XIII. INFORMATIE BETREFFENDE BEHANDELING VAN KINDEREN MET
EEN EERSTE RECIDIEF VAN ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL)
VOLGENS HET PROTOCOL SNWLK-ALL-RECIDIEF-98
(informatie voor ouders)**

Hieronder staat beschreven hetgeen met u besproken is over de ziekte van uw kind en de behandeling die mogelijk is. Bij uw kind is een recidief van de acute lymfatische leukemie (ALL) vastgesteld, d.w.z. dat opnieuw ziekteverschijnselen, berustend op activiteit van de ziekte, zijn vastgesteld. Dit wijst op ongevoeligheid van de leukemische cellen voor de tot dusver toegediende behandeling en maakt een andere, intensievere behandeling noodzakelijk.

Uw kind zal behandeld worden volgens het protocol SNWLK-ALL-Recidief-98 van de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK). Een protocol is een handboek voor de behandelend arts met richtlijnen voor onderzoek en behandeling. Het protocol ALL-Recidief-98 is opgesteld naar analogie van 2 Amerikaanse protocollen, die het resultaat zijn van jarenlang systematisch klinisch wetenschappelijk onderzoek naar de mogelijkheden tot verbetering van de behandelingsresultaten bij kinderen met ALL-recidief (Clinical trials). De resultaten van deze behandelingswijze behoren momenteel tot de beste ter wereld: met deze behandelingswijzen kan bij $\pm 35\%$ van de kinderen alsnog een langdurige ziektevrije overleving en wellicht genezing worden bereikt.

De behandeling bestaat uit een aantal opeenvolgende kuren met geneesmiddelen, die, in bepaalde combinaties en doseringen toegediend, de groei en de vermeerdering van cellen stoppen (cytostatica). Door deze middelen kunnen ook de normale cellen in het beenmerg worden aangetast, zij het in mindere mate. Als gevolg hiervan zullen er perioden zijn, waarin maar weinig normale cellen in het bloed en het beenmerg aanwezig zijn. Dit gaat gepaard met een tijdelijke verhoogde kans op infecties en/of bloedingen.

Andere bijwerkingen, die op korte termijn kunnen optreden zijn misselijkheid, braken, obstipatie of diarree, tijdelijke kaalheid, mondslijmvliesbeschadiging, koorts, tintelingen in handen en voeten. Ook kunnen bepaalde middelen gepaard gaan met overgevoeligheidsreacties, versterkte eetlust, hart- en leverfunctiestoornissen, bloederige urine, een opgezet gezicht of slaap- en gedragsstoornissen.

Gevolgen van ziekte en behandeling op lange termijn kunnen onder andere de lengtegroei en de vruchtbaarheid betreffen. Ook is er een geringe kans op het optreden van een tweede gezwel op latere leeftijd.

Leukemische cellen kunnen zich verspreiden in de hersenen en in het ruggemerg; deze cellen kunnen dan in het hersenvocht worden aangetroffen (liquor cerebrospinalis).

Indien de leukemische cellen uitsluitend in het hersenvocht worden aangetoond, wordt naast de medicamenteuze behandeling bestraling van de hersenen en het ruggemerg toegediend ter vernietiging van deze cellen.

Bij een recidief van de ziekte in het beenmerg binnen 60 maanden is beenmergtransplantatie aangewezen. Dit betekent een intensievere medicamenteuze behandeling met aansluitend totale lichaamsbestraling.

Indien onder de broertjes of zusjes, ouders of andere familieleden van uw kind een passende beenmergdonor wordt gevonden, wordt zgn. allogene transplantatie verricht. Slechts voor ± 1 op de 4 patiënten wordt zo'n "familiedonor" gevonden.

Indien geen donor beschikbaar is, kan het zinvol zijn naar een andere, niet verwante, maar wel "passende" donor te zoeken om beenmergtransplantatie mogelijk te maken.

De geadviseerde behandelingswijze is door het bestuur van de SNWLK goedgekeurd; het bestuur is van mening, dat bij de huidige stand van zaken deze behandelingswijze als de meest effectieve moet worden beschouwd.

Hoewel de patiënten worden onderzocht en behandeld volgens een van te voren opgesteld plan (protocol), kunnen er zich in individuele gevallen omstandigheden voordoen, welke aanpassingen noodzakelijk maken. In die gevallen zal het belang van de patiënt worden gesteld boven het consequent volgen van het onderzoeks- en behandelingsschema. Deze wijzigingen zullen met u worden besproken, alvorens zij worden uitgevoerd. Uw toestemming tot uitvoering van dit onderzoek en deze behandelingswijze ontslaan de behandelend arts geenszins van zijn verantwoordelijkheid en plicht om te allen tijde aan uw kind de juiste medische zorg te verlenen; anderzijds kan de nu door u gegeven toestemming voor onderzoek en behandeling volgens dit protocol te allen tijde door u worden herroepen. Dit zal geen invloed hebben op de kwaliteit van de zorg.

Om de resultaten van de behandeling volgens dit protocol van een groot aantal kinderen wetenschappelijk verantwoord te kunnen vaststellen, wordt patiëntenmateriaal (bloed, beenmerg, hersenvocht) centraal onderzocht en worden patiëntengegevens (naam, geboortedatum, diagnostiek, ziektekenmerken, behandelingswijze, ziektebeloop, complicaties, behandelingsresultaten) centraal verzameld en bewerkt. Het verzamelen en bewerken van materiaal en gegevens geschiedt in het kader van het landelijk samenwerkingsverband van de SNWLK te Den Haag. Patiëntenmateriaal en -gegevens worden toegestuurd aan het Centraal Bureau van de SNWLK. De resultaten van onderzoek en behandeling zullen te zijner tijd worden bewerkt en geanalyseerd.

Patiëntenmateriaal (bloed, beenmerg), dat na onderzoek overblijft, zal op het laboratorium van de SNWLK worden bewaard voor eventueel later te verrichten wetenschappelijk onderzoek. Alle personen, die inzage hebben in het individuele patiëntenmateriaal en de individuele gegevens zijn tot geheimhouding daarvan verplicht. De resultaten van onderzoek en behandeling volgens dit protocol zullen ook anoniem worden gerapporteerd in de medische wetenschappelijke literatuur en op congressen.

Uw kind is opgenomen in de landelijke registratie van de SNWLK, waarvoor op basis van de Wet Persoonsregistratie een Privacyreglement van kracht is.

Tevens vragen wij uw toestemming voor het volgend wetenschappelijk onderzoek.

1. Onderzoek naar en ontwikkeling van immunotherapie voor kinderen met een recidief ALL.

Het is bekend dat bij allogene beenmergtransplantatie het zgn. "graft versus leukemia" effect kan optreden: cellen van de donor kunnen leukemiecellen van de patiënt vernietigen. In het laboratorium willen we graag nagaan of dit effect versterkt kan worden door specifieke stimulatie van donorcellen met leukemiecellen van patiënten. Voor dit onderzoek zouden wij graag éénmalig ten tijde van het recidief 1 à 2 cc. extra beenmerg en bloed van uw kind willen afnemen. Uw kind hoeft hiervoor niet extra geprikt te worden.

2. Onderzoek naar vroegtijdige opsporing van een recidief na eventuele beenmergtransplantatie.

De afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van technieken voor het opsporen van kleine hoeveelheden (resterende) leukemiecellen die met de "gewone" microscoop niet aan te tonen zijn.

De mogelijke betekenis van deze resterende leukemiecellen bij kinderen die een beenmergtransplantatie ondergaan, is nog onbekend. Daarom vragen wij u in te stemmen met een aantal extra beenmergpuncties in geval van beenmergtransplantatie: 1 en 2 maanden na de beenmergtransplantatie en vervolgens 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden na

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

beenmergtransplantatie. Hierbij wordt ook steeds een buisje bloed extra afgenomen.

3. Onderzoek naar het mechanisme dat leidt tot ongevoeligheid van leukemiecellen voor corticosteroiden en onderzoek naar technieken om deze ongevoeligheid te niet te doen.

Corticosteroiden (prednison, dexamethason) zijn belangrijke middelen bij de behandeling van leukemie. Bij een recidief blijken leukemiecellen veelal minder gevoelig te zijn voor deze middelen dan bij diagnose. Om na te gaan hoe dit komt en om te onderzoeken of en zo ja op welke wijze deze ongevoeligheid te niet kan worden gedaan, willen wij graag éénmalig extra bloed en beenmerg van uw kind afnemen voor dit onderzoek. Uw kind hoeft hiervoor niet extra geprikt te worden.

4. Celbank

Het bloed, beenmerg en hersenvocht dat na onderzoek overblijft, zal, indien u daarin toestemt, op het laboratorium van de SNWLK worden bewaard voor eventueel later te verrichten onderzoek.

**INSTEMMINGSVERKLARING BETREFFENDE BEHANDELING EN ONDERZOEK
VOLGENS BEHANDELINGSPROTOCOL SNWLK-ALL-REC-98
(voor ouders)**

De onderstaande behandelend kinderarts van mij(n kind) heeft mij uitgelegd dat er een recidief van de acute lymfatische leukemie is opgetreden en hoe de behandeling volgens protocol SNWLK-ALL-REC-98 geschiedt. De kinderarts heeft mij uitgelegd wat de voor- en nadelen, risico's en ongemakken van de behandeling zijn. Ik heb de schriftelijke informatie gelezen en de gelegenheid gehad om vragen te stellen. Ik heb redelijk de tijd gehad om een en ander te overdenken. Ik begrijp de aard en het doel van onderstaande onderzoeken.

Ik weet, dat voor de behandeling relevante medische gegevens over mijn kind gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek en eventueel gepubliceerd worden. Hiermee stem ik in mits mijn privacy gewaarborgd wordt.

De onderstaande behandelend kinderarts mag ter controle van de verzamelde gegevens inzage in relevante delen van het medisch dossier van mij(n kind) verstrekken aan een geautoriseerde vertegenwoordiger van de SNWLK, op voorwaarde dat hij/zij er voor in staat, dat de vertrouwelijkheid van deze gegevens niet zal en kan worden geschonden door deze personen.

Ik geef hierbij uit vrije wil mijn toestemming om deel te nemen aan behandelingsprotocol ALL-REC-98, opslag van gegevens bij het Centraal Bureau van de SNWLK en opslag en wetenschappelijk gebruik van overgebleven beenmerg/bloed op het laboratorium van de SNWLK voor nader onderzoek.

- Ik geef wel / geen* toestemming voor afname van extra bloed en beenmerg voor onderzoek naar de ontwikkeling van immunotherapie.
- Ik geef wel / geen* toestemming voor extra beenmergpuncties voor het afnemen van extra bloed en beenmerg voor onderzoek naar zeer kleine aantallen resterende leukemie-cellen na beenmergtransplantatie.
- Ik geef wel / geen* toestemming voor het afnemen van extra materiaal voor het onderzoek naar ongevoeligheid van corticosteroiden.

Naam patiënt:

Handtekening:

Naam ouder(s)/voogd:

Handtekening:

Datum:

Ik bevestig hierbij, dat ik aan bovengenoemde ouder(s)/voogd de behandeling volgens Protocol SNWLK-ALL-REC-98 heb uitgelegd.

Naam behandelend kinderarts:

Handtekening:

Datum:

* s.v.p. omcirkelen wat van toepassing is

INFORMATIE BETREFFENDE BEHANDELING VAN KINDEREN MET EEN EERSTE RECIDIEF VAN ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL) VOLGENS HET PROTOCOL SNWLK-ALL-RECIDIEF-98 (informatie voor kinderen)

De dokter heeft je verteld dat er helaas verschijnselen zijn die er op wijzen dat de leukemie weer actief is. Dat komt doordat de leukemiecellen - ook wel blasten genoemd - niet meer gevoelig zijn voor de behandeling die je tot nu toe hebt gekregen. We noemen dit een recidief. Daarom moet er nu een andere behandeling worden gegeven dan tot nu toe.

Kinderen met een recidief van de acute lymfatische leukemie worden in Nederland behandeld volgens het Protocol ALL-Recidief-98 van de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK). Dokters in Nederland die kinderen zoals jij behandelen, werken samen in deze stichting: daar spreken zij met elkaar af hoe de leukemie het best behandeld kan worden. Die behandeling wordt opgeschreven in een boek: een protocol.

De behandeling van het recidief van je ziekte bestaat weer uit een aantal opeenvolgende kuren met cytostatica: middelen die de groei en vermeerdering van de leukemiecellen stoppen. Je moet die middelen zelf innemen of je krijgt ze toegediend via een infuus in het bloed. Helaas kunnen deze middelen ook gezonde cellen in je lichaam aantasten waardoor je je ziek kunt gaan voelen, misselijk, geen zin in eten, soms moet je overgeven, je haar kan uitvallen, je kunt sneller infecties krijgen waar je dan ook weer medicijnen voor krijgt. Als je te weinig rode bloedlichaampjes hebt (bloedarmoede) of als je vaak bloedingen hebt, krijg je weleens een bloedtransfusie. De meeste vervelende bijwerkingen van de behandeling gaan weer weg als de behandeling eenmaal klaar is, maar sommige gevolgen van de ziekte en de behandeling kunnen ook langer blijven bestaan. De dokter zal je daar nog wel meer over vertellen.

Leukemiecellen kunnen niet alleen voorkomen in het beenmerg en het bloed, maar ook bijvoorbeeld in de hersenen en het hersenvocht. Omdat de cytostatica de leukemiecellen in de hersenen en in het hersenvocht niet goed kunnen bereiken, moeten die leukemiecellen op een andere manier worden vernietigd: dat gebeurt met bestraling van je hoofd en je rug.

Als de leukemie is teruggekomen binnen 5 jaar nadat de ziekte voor het eerst bij je werd vastgesteld, vinden de dokters het nodig dat je een beenmergtransplantatie krijgt. Dan krijg je beenmerg toegediend: het liefst van iemand uit je familie, bijvoorbeeld van een broertje of zusje. Maar als dat niet mogelijk is, wordt er gezocht of iemand anders gezond beenmerg heeft dat goed bij jou past. De dokter zal je ook daarover nog wel meer vertellen.

Een paar weken nadat de behandeling is gestart en als je genoeg bent opgeknapt zal de dokter weer een beenmergpunctie en een lumbaalpunctie doen om te kijken of al veel blasten door de cytostatica zijn opgeruimd en of er weer een complete remissie is bereikt. Ook later doet de dokter af en toe een beenmergpunctie en een lumbaalpunctie om te kijken hoe het met je gaat.

Als de dokters in Nederland samen veel kinderen net zo behandelen als jij, kunnen ze snel leren hoe goed ze met deze medicijnen de leukemie kunnen behandelen. In Nederland verzamelen de dokters daarom alle dingen die ze over jou en je ziekte weten en ook je bloed, beenmerg en hersenvocht op het bureau en het laboratorium van de SNWLK in Den Haag.

Er zijn daar maar een paar mensen die jouw naam kennen en die mogen ze nooit aan anderen vertellen of met andere mensen over jouw ziekte praten.

Wetenschappelijk onderzoek.

In de hele wereld, en ook in Nederland, doen dokters samen onderzoek om in de toekomst kinderen met acute lymfatische leukemie nog beter te kunnen behandelen.

Onderzoek naar kleine hoeveelheden leukemiecellen.

Als de leukemie in remissie is, zijn er nog maar zo weinig blasten in het beenmerg over dat je ze met een gewone microscoop niet meer kunt zien. De dokters zijn nu bezig om een nieuwe manier te vinden om in het laboratorium deze hele kleine aantallen blasten toch te vinden. Misschien kunnen ze dan in de toekomst beter voorspellen bij welke kinderen de zieke cellen altijd wegblijven en bij welke kinderen ze misschien terugkomen. Dit onderzoek gebeurt al bij kinderen met leukemie die cytostatica krijgen. De dokters willen dit nu ook graag onderzoeken bij kinderen die een beenmergtransplantatie krijgen. Als jij het goed vindt doet de dokter ook na de beenmergtransplantatie nog beenmergpuncties om bij elke punctie een beetje extra beenmerg en ook wat bloed af te nemen.

Vernietigen van leukemiecellen door donorcellen.

De dokters hebben gezien dat bij een beenmergtransplantatie bepaalde cellen van de donor leukemiecellen van de patiënt kunnen vernietigen. In het laboratorium willen de dokters graag onderzoek doen om te zien hoe ze deze cellen van de donor nog beter leukemiecellen kunnen laten vernietigen. Daarom wil de dokter graag wat extra materiaal (beenmerg, bloed) van jou afnemen voordat de nieuwe behandeling wordt begonnen.

Gevoeligheid voor cytostatica.

Leukemiecellen kunnen tijdens de behandeling ongevoelig worden voor geneesmiddelen waarmee de leukemie behandeld wordt, zoals bijvoorbeeld prednison en dexamethason. De dokters willen graag nader onderzoeken waardoor dit komt en hoe de leukemiecellen weer gevoelig gemaakt kunnen worden voor de middelen. Ook daarvoor willen de dokters graag extra bloed en beenmerg afnemen voordat met de behandeling wordt begonnen.

Bewaren van patiëntenmateriaal.

Bloed, beenmerg of hersenvocht dat na deze onderzoeken nog over is wordt als jij het goed vindt, bij de SNWLK bewaard en kan later voor een ander wetenschappelijk onderzoek gebruikt worden.

Samen met je ouders mag je beslissen of je wel of niet mee wil doen aan het wetenschappelijk onderzoek. Als je eerst wel mee wil doen en later niet meer, dan kan dat ook. Je hoeft dat alleen maar tegen de dokter te zeggen. De dokters zullen jou evengoed blijven behandelen of je nu wel of niet meedoet met het wetenschappelijk onderzoek.

Jouw dokter is dokter..... die je vragen altijd graag zal beantwoorden.

Dus als je meer wilt weten over je ziekte, de behandeling of het wetenschappelijk onderzoek, vraag dat dan gerust.

**INSTEMMINGSVERKLARING BETREFFENDE BEHANDELING EN ONDERZOEK
VOLGENS BEHANDELINGSPROTOCOL SNWLK-ALL-REC-98
(voor kinderen)**

De dokter heeft mij verteld wat een recidief acute lymfatische leukemie is en hoe ik behandeld zal worden.

De dokter heeft ook verteld over het wetenschappelijk onderzoek. Ik heb de informatiebrief gelezen. Ik weet dat ik uit vrije wil aan het wetenschappelijk onderzoek mee kan doen en dat ik op elk moment kan zeggen dat ik niet meer mee wil doen. Als ik dat doe zal mijn behandeling door de dokter net zo zijn als anders.

- Ik geef wel / geen* toestemming dat mijn gegevens en bloed, beenmerg en hersenvocht bij het Centraal Bureau van de SNWLK worden bewaard.
- Ik wil wel / niet* meedoen met het onderzoek naar behandeling van leukemiecellen met donorcellen.
- Ik geef wel / geen* toestemming om mijn beenmerg te gebruiken voor het laboratoriumonderzoek naar heel kleine aantallen blasten in het beenmerg.
- Ik geef wel / geen* toestemming om mijn bloed en beenmerg te gebruiken voor onderzoek naar het ontstaan van ongevoeligheid van leukemiecellen voor prednison en dexamethason.
- Ik geef wel / geen* toestemming om mijn overgebleven bloed, beenmerg en hersenvocht op het laboratorium van de SNWLK te bewaren voor wetenschappelijk onderzoek in de toekomst.

Naam patiënt:

Handtekening:

Datum:

* omcirkelen wat van toepassing is

LITERATUUR

- Atra A, Millar B, Shepherd V, Shankar A, Wilson K, Treleaven J, Pritchard-Jones K, Meller ST, Pinkerton CR. Donor lymphocyte infusion for childhood acute lymphoblastic leukaemia relapsing after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1997; 97: 165-168.
- Barrett AJ, Locatelli F, Treleaven JG, Gratwohl A, Szydlo R, Zwaan FE. Second transplants for leukaemia relapse after bone marrow transplantation: high mortality, but favourable effect of chronic GVHD on continued remission: a report by the EBMT Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1991; 79: 567-574.
- Barrett AJ, Horowitz M, Pollock BH, Zhang M-J, Bortin MM, Buchanan GR, Camitta BM, Ochs J, Graham-Pole J, Rowlings PhA, Rimm AA, Klein JP, Shuster JJ, Sobocinski KA, Gale RP. Bonemarrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 1994; 331: 1253-1258.
- Baruchel A, Auclerc MF, Bordigoni P, Leverger G, Esperou H, Leblanc T, Perel Y, Cornu G, Rohrlich P, Lamagnère JP, Lemerle S, Michels G, Stephan JL, Bergeron C, Schiaison G. Allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) is the best treatment for early meningeal relapses in non previously irradiated children with acute lymphoblastic leukemia (abstract). *Blood* 1995; 86: 384a.
- Behrendt H, Leeuwen EF van, Schuwirth C, Verkes RJ, Hermans J, Does-van der Berg A van der, Wering ER van. Bone marrow relapse occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Ped Oncol* 1990; 18: 190-196.
- Behrendt H, Leeuwen EF van, Schuwirth C, Verkes RJ, Hermans J, Does-van den Berg A van der, Wering ER van. The significance of an isolated central nervous system relapse, occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1989; 63: 2066-2072.
- Van den Berg H, Langeveld NE, Veenhof CHN, Behrendt H. Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. *Cancer* 1997; 79: 2257-2262.
- Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, Baumgarten E, Hermann K, Klingebiel T, Ebell W, Zintl F, Gadner H, Henze G. Autologous bone-marrow transplants with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Lancet* 1995; 346: 873-876.
- Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, Klingebiel T, Ebell W, Gobel U, Peters C, Gadner H, Henze G. Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a comparison between treatment results of chemotherapy and bone-marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15: 515-521.
- Bostrom B, Woods WG, Nesbit ME, Krivit W, Kersey J, Weisdorf D, Haake R, Goldman AI, Ramsey NKC. Succesful reinduction of patients with acute lymphoblastic leukemia who relapse following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1987; 5: 376-381.

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

- Buchanan GR, Boyett JM, Pollock BH, Smith SD, Yanofsky RA, Ghim T, Wharam WD, Crist WM, Vietti TJ, Johnson W, Rivera GK. Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Study. *Cancer* 1991; 68: 48-55.
- Chessells JM, Leiper AD, Richards M. A second course of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up is needed to assess results. *Br. J. Haematol* 1994; 86: 48-54.
- Dopfer R, Henze G, Bender-Götze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, Gadner H, Klingebiel T, Peters C, Riehm H, Schmid H, Schmitz N, Siegert W, Stollmann-Gibbels B, Hartmann R, Niethammer D. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive chemotherapy and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991; 78: 2780-2784.
- Finklestein J, Miller DR, Feusner J, Stram DO, Baum E, Shina DC, Johnson DG, Gyepes MT, Hammond GD. Treatment of overt isolated testicular relapse in children on therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1994; 73: 219-223.
- Ganem G, Kuentz M, Bernaudin F, Gharbi A, Cordonnier C, Lemerle S, Karianakis G, Vinci G, Rochant H, Lebourgeois JP, Vernant JP. Central nervous system relapses after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer* 1989; 64: 1796-1804.
- Gelber RD, Sallan SE, Cohen HJ, Donnelly M, Dalton V, Tobia F, Clavell LA, Tarbell NJ. Central nervous system treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1993; 72: 261-270.
- Giona F, Testi AM, Annino L, Amadori S, Arcese LW, Camera A, Dimontezemolo LC, Ladogana S, Uso V, Meloni G, Moleti ML, Rondelli R, Zanesco BL, Pession A, Mandelli F. Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: the Gimema/Aieop experience. *Br J Haematol* 1994; 86: 55-61.
- Grundy RG, Leiper AD, Stanhope R, Chessells JM. Survival and endocrine outcome after testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1997; 76: 190-196.
- Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, Riehm H. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ-BFM-85). *Blood* 1991; 78: 1166-1172.
- Jones B, Freeman AJ, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedley C, Sinks L, Chevalier L, Maurer HM, Kock K, Falkson G, Patterson R, Seligmann B, Sartorius J, Kung F, Haurani F, Stuart M, Burgert EO, Ruymann F, Sawitsky A, Forman E, Pluess H, Truman J, Nakami N, Glidewell O, Glicksman AS, Holland JF. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 269-275.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm Ch, Holler E, Ledderose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W. Donor leucocyte transfusion for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462-2465.

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

- Kolb HJ, Scattenberg JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Acrese W, Ljungman F, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, Van Rhee F, Mittermueller J, DeWitte T, Holler E, Ansari H. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukaemia. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86: 2041-2050.
- Mitus A. Dexamethasone: its effectiveness in the treatment of the acute symptoms of meningeal leukemia. *Am J Dis Child* 1969; 177: 307-311.
- Mricic M, Horowitz MM, Atkinson K, Biggs JC, Champlin RR, Ehninger G, Gajewski JL, Gale RP, Herzig RH, Prentice H, Razman G, Sobocinski KA, Speck B, Borin MM. Second HLA identical sibling transplants for leukemic recurrence. *Bone Marrow Transplantation* 1992; 9: 269-275.
- Niethammer D, Dopfer R, Klingebiel T, Riehm H, Schellong G, Henze G, Bender-Götze C, Haar RJ, Schmitz N, Friedrich W, Ebell W, Stollmann B. Actual role and perspectives of BMT in children. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 4(suppl.4): 7-11.
- Ribeiro C, Rivera GK, Hudson M, Mulhera RK, Hancock ML, Kun L, Mahmoud H, Sandlund JT, Crist WM, Pui C-H. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 333-338.
- Ritchey AK, Pollock BH, Lauer S, Homans A, Newman E, Andejski Y, Moore K. Delayed craniospinal irradiation (CS RT) with intensified chemotherapy for isolated meningeal relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia (abstract). *Blood* 1993; 82: 195a.
- Rivera GK, Hudson MM, Liu Q, Ribeiro RC, Crist WM, Pui C-H. Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 88: 831-837.
- Shimizu H, Frankel LS, Culbert SJ. Severe hypertensive reactions to Teniposide (VM-26) in infants with congenital leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:239-241.
- Steinherz PG. CNS leukemia: Problem of diagnosis, treatment and outcome. *J Clin Oncol* 1995; 13: 310-313.
- Sadowitz PD, Smith SD, Shuster J, Wharam MD, Buchanon GR, Rivera GK. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1993; 81: 602-609.
- Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, Salmi T, Schröder H, Björk O on behalf of the Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1997; 19: 102-109.
- Steinherz LJ, Wexler LH. The prevention of anthracycline cardiomyopathy. *Progress in Pediatric Cardiology* 1998; 8: 97-108.
- Winick NJ, Smith SD, Shuster J, Lauer S, Wharam MD, Land V, Buchanan G, Rivera G. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 271-278.

PROTOCOL ALL RECIDIEF 98

- Wofford MM, Smith SD, Shuster JJ, Johnson W, Buchanan GR, Wharam MD, Ritchey AK, Rosen D, Haggard ME, Golembe GL, Rivera GK. Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1992; 10: 624-630.
- Uderzo C, Zurlo MG, Adamoli L, Zanesco L, Aricò M, Calculli G, Comelli A, Cordero di Montezemolo L, Dim Tulio WT, Guazelli C, Don Francesco A, Werner B for AIEOP. Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian Multicenter Study. J Clin Oncol 1990; 8: 672-677.

BIJLAGE 1 RICHTLIJNEN VOOR TOEDIENING VAN HD-MTX EN CITROVORUM FACTOR RESCUE (CFR)

1. Voorwaarden en omstandigheden HD-MTX-toediening

Daags van te voren beoordelen of de kuur gegeven kan worden. Voorwaarden hiertoe:

- Normale nierfuncties (clearance: ≥ 70 ml/min/1,73 m²) (kreatinine).
- Leverfuncties ≥ 5 x bovengrens normaalwaarden: relatieve contra-indicatie (ALAT, ASAT, LDH, alkalische fosfatase).
- Hyperhydratie 3000 ml/m²/24 uur en alkalisatie van de urine, te beginnen op de dag voorafgaande aan HD-MTX toediening (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 12,5 mmol/m²/keer, iedere 6 uur. Indien na 2 giften de pH-urine <7,0 bedraagt, dient de dosis Na-bicarbonaat iedere 4 uur te worden gegeven.
- Bloedchemie: Na, K, Ca, P: op indicatie.
- Co-trimoxazol-toediening tijdens HD-MTX-toediening staken.

Bij toediening van HD-MTX 6 gr/m² tijdens MEME bovendien:

- leukocyten $\geq 2,0 \times 10^9$ /L
- trombocyten $\geq 75 \times 10^9$ /L

Op de dag van HD-MTX-toediening

- Infuus en voortzetting alkalinisatie van de urine, Na-bicarbonaat 4-6 gr/m²/24 uur in 4 doses, zodanig dat pH urine tussen 7 en 8 blijft.
- Voldoende vochtintake: tenminste 2,5 L/m²/24 uur gedurende 48 uur, de 1^e dag intraveneus, de 2^e dag naar bevinden.

2. Citrovorum factor rescue en bepaling MTX-spiegels

- Na toediening **HD-MTX 12 gr/m² i.v. per 6-uurs infuus op dag -3 bij patiënten met testis-recidief**: toediening van citrovorum factor te beginnen 24 uur na de start van het MTX-infuus (T24): 15 mg/m², i.v., daarna iedere 6 uur: 15 mg/m², i.v. of oraal (T30, T36).

Bepaling MTX-spiegel op T36.

Bij een MTX-spiegel van $>0,4$ μ mol/L op T36 dient de rescue iedere 6 uur te worden voortgezet tot de MTX-spiegel $<0,25$ μ mol/L bedraagt.

- Na toediening van **HD-MTX 6 gr/m², i.v. (1/10 van de dosis als ½-uurs infuus, vervolgens 9/10 van de dosis per infuus gedurende 23½ uur) in blok MEME**: toediening van citrovorum factor te beginnen 36 uur na de start van het MTX-infuus, 15 mg/m², iedere 6 uur, i.v. of oraal, 3 x (T36, 42, 48).

Bepaling van MTX-spiegel op T48.

Bij een MTX-spiegel van $>0,4$ μ mol/L op T48 dient de rescue iedere 6 uur te worden voortgezet tot de MTX-spiegel $<0,25$ μ mol/L bedraagt.

Opmerking:

- Bij ernstige slijmvlieslesies (WHO-graad III, IV) kan bij de volgende HD-MTX-kuur de citrovorum factor verhoogd worden. (Maximaal verdubbeld)

BIJLAGE 2 TESTISBESTRALING ("surdosage")

Apparatuur

Zowel gebruik van electronenstraling (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.

BIJLAGE 3 CRANIOSPINALE BESTRALING

Apparatuur

Lineaire versneller, bij voorkeur 4-8 MV.

Doelvolumen, positionering en techniek

In het doelvolumen dienen te worden opgenomen:

- de hersenvliezen en alle uitbreidingen hiervan, speciaal langs de
- hersenzenuwen ter plaatse van de schedelbasis (lamina cribrosa!)
- de retrobulbaire ruimte
- de mastoïden
- de vliezen van het ruggemerg ter hoogte van C I en C II
- de subarachnoïdale ruimte tot en met S II

De bestraling geschiedt in buikligging. Het hoofd (gezicht) rust in een tevoren individueel vervaardigd perspex masker.

Het hoofd wordt bestraald via twee opponerende planparallelle laterale velden, waarbij ogen en neus-, mond- en keelholte worden afgeschermd met individueel vervaardigde cerrosafe blokken.

De spinale liquorruimte wordt bestraald via één groot achtervoorwaarts veld of twee aansluitende dorsale velden. De breedte bedraagt 5 à 6 cm. De longhili worden zorgvuldig afgeblokt met cerrosafe.

De craniale velden worden zó om hun as geroteerd, dat ze aansluiten aan de divergentie van de spinale bundel (zie tekening A).

Er wordt gebruik gemaakt van een slipzone van 2 cm.

Dosis, fractiedosis en specificatie

De dosis in de schedel bedraagt 18 Gy of minder (zie onderstaande tabel) en wordt gespecificeerd in het centrum. De fractiedosis is 1.5 Gy. Iedere dag wordt op beide velden bestraald.

De dosis in het myelum bedraagt 15 Gy of minder, afhankelijk van de leeftijd en van de hoeveelheid voorafgaande bestraling (zie onderstaande tabel) en wordt gespecificeerd in het centrum. Er wordt echter gedoseerd op de maximale diepte van het spinale kanaal, meestal cervicaal of sacraal gelegen. Hierdoor zal de gespecificeerde dosis $\pm 6\%$ hoger zijn. De fractiedosis is 1.5 Gy. Kinderen jonger dan 1 jaar worden nooit bestraald.

Bestralingsdosis bij kinderen met CZS-recidief in de leeftijd van

Schedelbestraling vooraf	<u>1 jaar</u>		<u>2 jaar of ouder</u>	
	Schedel- bestraling	spinale bestraling	schedel- bestraling	spinale- bestraling
0- 8 Gy	18 Gy	12 Gy	18 Gy	15 Gy
8-18 Gy	15 Gy	12 Gy	18 Gy	15 Gy
18-25 Gy	15 Gy	12 Gy	15 Gy	15 Gy
≥ 25 Gy	0 Gy	12 Gy	12 Gy	15 Gy

Over patiënten die voorafgaande craniospinale bestraling hebben ontvangen, dient over de dosering van de radiotherapie met het Centraal Bureau contact opgenomen te worden.

BIJLAGE 4 SCORE FOR PERFORMANCE STATUS

Voor kinderen jonger dan 10 jaar wordt de zogenaamde spel "performance" gebruikt; voor kinderen van 10 jaar en ouder de WHO score.

Voor kinderen in de leeftijd 0 - 9 jaar: Spel "performance" schaal

- 100 Volledig actief, normaal.
- 90 Kleine beperkingen bij sterke lichamelijke inspanning.
- 80 Actief, maar snel vermoeid.
- 70 Zowel meer beperkingen bij en minder tijd besteed aan actief spelen.
- 60 Mobiel, maar speelt minder actief; houdt zich bezig met rustige activiteiten.
- 50 Wordt aangekleed, maar ligt het grootste gedeelte van de dag op de bank of in bed; speelt niet actief; is wel in staat deel te nemen aan rustige spelletjes en activiteiten.
- 40 Brengt de meeste tijd in bed door; doet mee aan rustige spelletjes en activiteiten.
- 30 Is de gehele dag in bed; heeft ook hulp nodig bij rustige spelletjes.
- 20 Slaapt veel; het spelen beperkt zich tot zeer passieve activiteiten.
- 10 Speelt niet, komt niet uit bed, reageert niet.

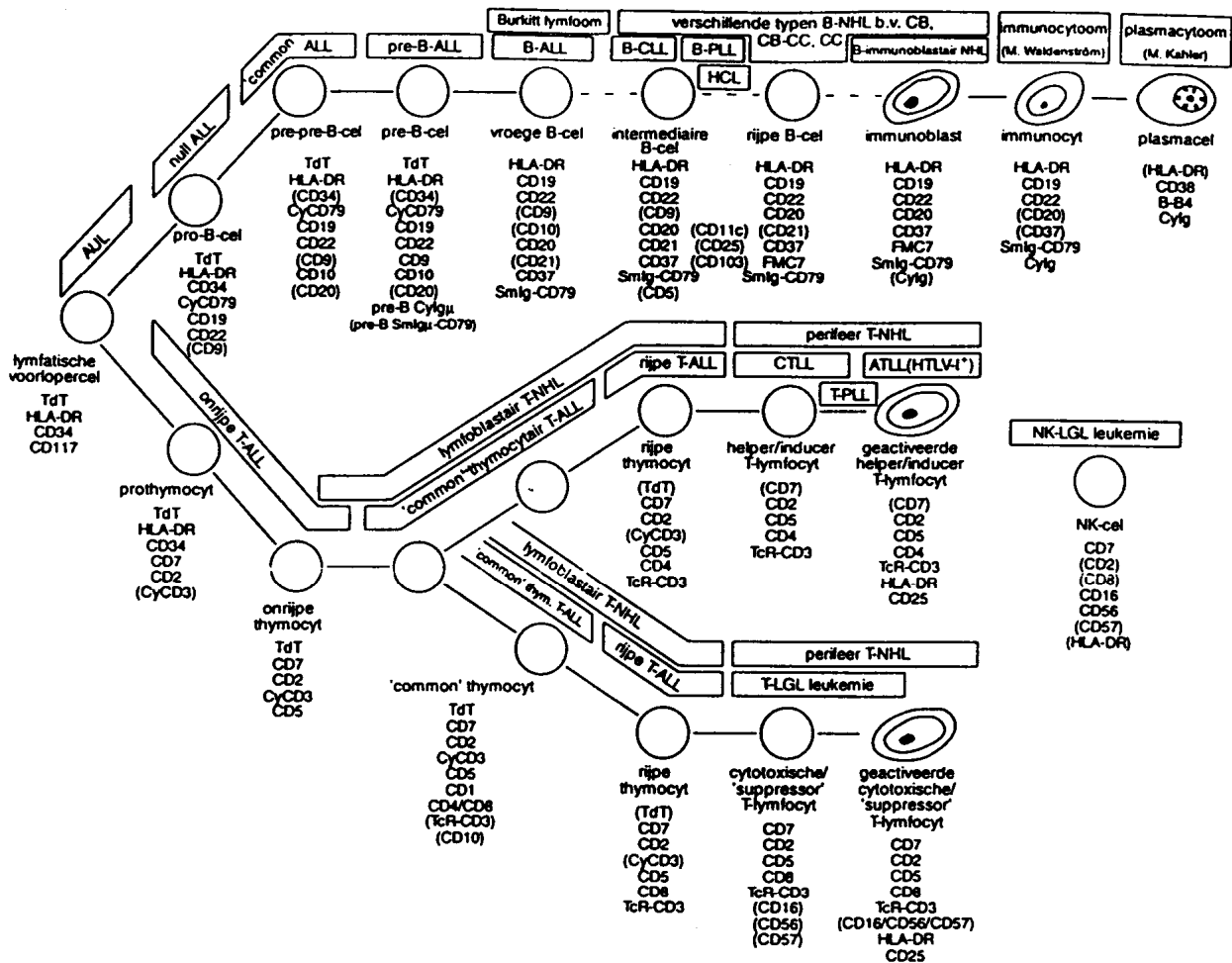
Voor kinderen van 10 jaar of ouder: WHO "performance" status

- 0 Normale activiteit.
- 1 Beperkte activiteit.
- 2 In bed met meer dan 50% uren wakker.
- 3 In bed met minder dan 50% uren wakker.
- 4 Volledig invalide.

BIJLAGE 5 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	42
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
100	0.39	0.46	0.53	0.60	0.67	0.74	0.81	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
105	0.40	0.47	0.54	0.61	0.68	0.75	0.82	0.89	0.92	0.96	0.99	1.02	1.05	1.08	1.11	1.14	1.17	1.23	1.28	1.32
110	0.41	0.48	0.55	0.62	0.69	0.76	0.83	0.88	0.92	0.95	0.99	1.02	1.05	1.08	1.11	1.14	1.17	1.23	1.28	1.32
115	0.43	0.49	0.56	0.63	0.70	0.77	0.84	0.88	0.93	0.97	1.00	1.04	1.07	1.10	1.13	1.16	1.19	1.25	1.31	1.35
120	0.44	0.50	0.57	0.64	0.71	0.78	0.85	0.90	0.95	0.99	1.02	1.06	1.09	1.12	1.15	1.19	1.22	1.28	1.34	1.38
125	0.45	0.51	0.58	0.65	0.72	0.79	0.86	0.91	0.96	1.00	1.04	1.07	1.11	1.14	1.17	1.21	1.24	1.30	1.36	1.40
130	0.46	0.52	0.59	0.66	0.73	0.80	0.87	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.16	1.19	1.23	1.26	1.32	1.38	1.42
135	0.47	0.53	0.60	0.67	0.74	0.81	0.88	0.94	0.98	1.02	1.06	1.10	1.14	1.18	1.21	1.25	1.28	1.34	1.40	1.44
140	0.48	0.54	0.61	0.68	0.75	0.82	0.89	0.95	1.00	1.04	1.08	1.12	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.36	1.42	1.46
145	0.49	0.55	0.62	0.69	0.76	0.83	0.90	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.36	1.42	1.46
150	0.50	0.56	0.63	0.70	0.77	0.84	0.91	0.98	1.02	1.06	1.10	1.14	1.18	1.22	1.25	1.28	1.32	1.38	1.44	1.48
155	0.51	0.57	0.64	0.71	0.78	0.85	0.92	0.99	1.03	1.07	1.11	1.15	1.19	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.50
160	0.52	0.58	0.65	0.72	0.79	0.86	0.93	1.00	1.04	1.08	1.12	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.50
165	0.53	0.59	0.66	0.73	0.80	0.87	0.94	1.01	1.05	1.09	1.13	1.17	1.21	1.24	1.27	1.31	1.34	1.40	1.46	1.51
170	0.54	0.60	0.67	0.74	0.81	0.88	0.95	1.02	1.06	1.10	1.14	1.18	1.22	1.25	1.28	1.32	1.35	1.41	1.47	1.52
175	0.55	0.61	0.68	0.75	0.82	0.89	0.96	1.03	1.07	1.11	1.15	1.19	1.23	1.26	1.30	1.33	1.37	1.43	1.49	1.54
180	0.56	0.62	0.69	0.76	0.83	0.90	0.97	1.04	1.08	1.12	1.16	1.20	1.24	1.27	1.31	1.34	1.38	1.44	1.50	1.55
185	0.57	0.63	0.70	0.77	0.84	0.91	0.98	1.05	1.09	1.13	1.17	1.21	1.25	1.28	1.32	1.35	1.39	1.45	1.51	1.56
190	0.58	0.64	0.71	0.78	0.85	0.92	0.99	1.06	1.10	1.14	1.18	1.22	1.26	1.29	1.33	1.36	1.40	1.46	1.52	1.57
195	0.59	0.65	0.72	0.79	0.86	0.93	1.00	1.07	1.11	1.15	1.19	1.23	1.27	1.30	1.34	1.37	1.41	1.47	1.53	1.58
200	0.60	0.66	0.73	0.80	0.87	0.94	1.01	1.08	1.12	1.16	1.20	1.24	1.28	1.31	1.35	1.38	1.42	1.48	1.54	1.59
205	0.61	0.67	0.74	0.81	0.88	0.95	1.02	1.09	1.13	1.17	1.21	1.25	1.29	1.32	1.36	1.39	1.43	1.49	1.55	1.60
210	0.62	0.68	0.75	0.82	0.89	0.96	1.03	1.10	1.14	1.18	1.22	1.26	1.30	1.33	1.37	1.40	1.44	1.50	1.56	1.61
215	0.63	0.69	0.76	0.83	0.90	0.97	1.04	1.11	1.15	1.19	1.23	1.27	1.31	1.34	1.38	1.41	1.45	1.51	1.57	1.62
220	0.64	0.70	0.77	0.84	0.91	0.98	1.05	1.12	1.16	1.20	1.24	1.28	1.32	1.35	1.39	1.42	1.46	1.52	1.58	1.63
225	0.65	0.71	0.78	0.85	0.92	0.99	1.06	1.13	1.17	1.21	1.25	1.29	1.33	1.36	1.40	1.43	1.47	1.53	1.59	1.64
230	0.66	0.72	0.79	0.86	0.93	1.00	1.07	1.14	1.18	1.22	1.26	1.30	1.34	1.37	1.41	1.44	1.48	1.54	1.60	1.65
235	0.67	0.73	0.80	0.87	0.94	1.01	1.08	1.15	1.19	1.23	1.27	1.31	1.35	1.38	1.42	1.45	1.49	1.55	1.61	1.66
240	0.68	0.74	0.81	0.88	0.95	1.02	1.09	1.16	1.20	1.24	1.28	1.32	1.36	1.39	1.43	1.46	1.50	1.56	1.62	1.67
245	0.69	0.75	0.82	0.89	0.96	1.03	1.10	1.17	1.21	1.25	1.29	1.33	1.37	1.40	1.44	1.47	1.51	1.57	1.63	1.68
250	0.70	0.76	0.83	0.90	0.97	1.04	1.11	1.18	1.22	1.26	1.30	1.34	1.38	1.41	1.45	1.48	1.52	1.58	1.64	1.69
255	0.71	0.77	0.84	0.91	0.98	1.05	1.12	1.19	1.23	1.27	1.31	1.35	1.39	1.42	1.46	1.49	1.53	1.59	1.65	1.70
260	0.72	0.78	0.85	0.92	0.99	1.06	1.13	1.20	1.24	1.28	1.32	1.36	1.40	1.43	1.47	1.50	1.54	1.60	1.66	1.71
265	0.73	0.79	0.86	0.93	1.00	1.07	1.14	1.21	1.25	1.29	1.33	1.37	1.41	1.44	1.48	1.51	1.55	1.61	1.67	1.72
270	0.74	0.80	0.87	0.94	1.01	1.08	1.15	1.22	1.26	1.30	1.34	1.38	1.42	1.45	1.49	1.52	1.56	1.62	1.68	1.73
275	0.75	0.81	0.88	0.95	1.02	1.09	1.16	1.23	1.27	1.31	1.35	1.39	1.43	1.46	1.50	1.53	1.57	1.63	1.69	1.74
280	0.76	0.82	0.89	0.96	1.03	1.10	1.17	1.24	1.28	1.32	1.36	1.40	1.44	1.47	1.51	1.54	1.58	1.64	1.70	1.75
285	0.77	0.83	0.90	0.97	1.04	1.11	1.18	1.25	1.29	1.33	1.37	1.41	1.45	1.48	1.52	1.55	1.59	1.65	1.71	1.76
290	0.78	0.84	0.91	0.98	1.05	1.12	1.19	1.26	1.30	1.34	1.38	1.42	1.46	1.49	1.53	1.56	1.60	1.66	1.72	1.77
295	0.79	0.85	0.92	0.99	1.06	1.13	1.20	1.27	1.31	1.35	1.39	1.43	1.47	1.50	1.54	1.57	1.61	1.67	1.73	1.78
300	0.80	0.86	0.93	1.00	1.07	1.14	1.21	1.28	1.32	1.36	1.40	1.44	1.48	1.51	1.55	1.58	1.62	1.68	1.74	1.79
305	0.81	0.87	0.94	1.01	1.08	1.15	1.22	1.29	1.33	1.37	1.41	1.45	1.49	1.52	1.56	1.59	1.63	1.69	1.75	1.80
310	0.82	0.88	0.95	1.02	1.09	1.16	1.23	1.30	1.34	1.38	1.42	1.46	1.50	1.53	1.57	1.60	1.64	1.70	1.76	1.81
315	0.83	0																		

BIJLAGE 6 DIFFERENCIATIESTADIA IMMUNOLOGISCHE MERKERS VAN LYMFATISCHE CELLEN



Afdeling Immunologie
Academisch Ziekenhuis Dijkzigt/
Erasmus Universiteit Rotterdam, 1994

BIJLAGE 7

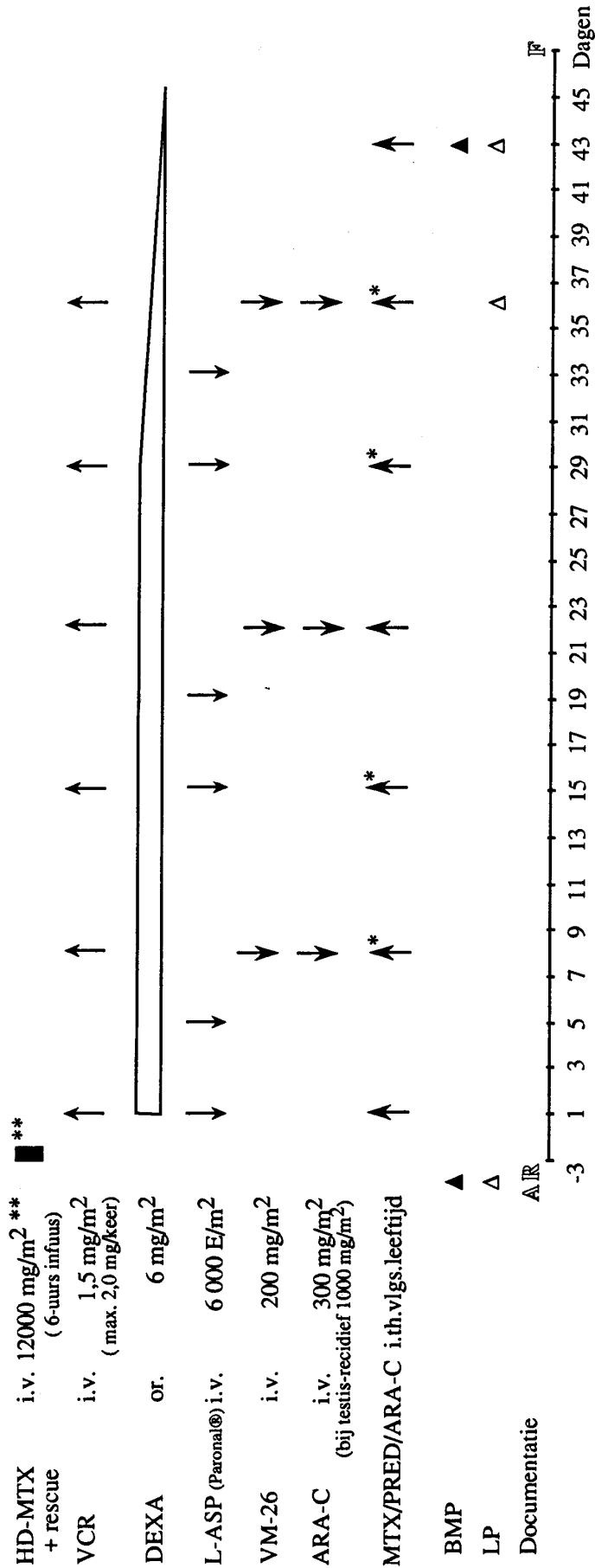
WHO-gradering van acute and subacute toxiciteit (Miller 1981): Hoogste graad omcirkelen

	Graad 0	Graad I	Graad 2	Graad 3	Graad 4	Niet in status
Hematologie						
Hemoglobine (mmol/L)	≥ 7.0	6.0-6.9	5.0-5.9	4.0-4.9	< 4.0	?
Leukocyten (x 10 ⁹ /L)	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0	?
Granulocyten (x 10 ⁹ /L)	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0,5	?
Thrombocyten (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25	?
Bloedingsverschijnselen	geen	petechiae	gering bloedverlies	fors bloedverlies	ernstig bloedverlies	?
Gastro-intestinaal						
Bilirubine	≤ 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	> 10 x N	?
ALAT/ASAT	≤ 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	> 10 x N	?
Alkalische fosfatase	≤ 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	> 10 x N	?
Oraal	geen	gevoelig, erytheem	erytheem, ulcera vast voedsel mogelijk	ulcera, alleen vloeibaar voedsel mogelijk	geen voeding mogelijk	?
Misselijkheid / Braken	geen	misselijkheid	kortstondig braken	braken, therapie nodig	hardnekkig braken	?
Diarree	geen	kortstondig, < 2 dagen	tolerabel, > 2 dagen	intolerabel therapie nodig	hemorrlagische dehydratie	?
Nier, blaas						
Ureum	≤ 1,25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.10-10 x N	> 10 x N	?
Kreatinine	≤ 1,25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.10-10 x N	> 10 x N	?
Proteïnurie	geen	1+, < 0.3 g%	2.3+, 0.3-1.0 g%	4+, > 1.0 g%	nefrotisch syndroom	?
Hematurie	geen	microscopisch verlies	groot verlies	groot verlies, stolsels	obstructieve uropathie	?
Longen	geen	milde symptomen	dyspnoe bij inspanning	dyspnoe bij rust	bedrust noodzakelijk	?
Koorts	geen	<38°C	38-40°C	>40°C	koorts met hypotensie	?
Allergie	geen	oedeem	bronchospasme, geen parenterale therapie	bronchospasme, parenterale therapie nodig	anafylaxie	?
Huid	geen	erytheem	droge schilfering vesikels, jeuk	vochtige schilfering ulcera	exfoliatieve dermatitis necrose met chirurgische interventie	?
Haar	geen	minimaal haarverlies	gedeeltelijke alopecia reversibel	complete alopecia reversibel	irreversibele alopecia	?
Infectie (zo ja, specificeer)	geen	gering	matig	ernstig	ernstig met hypotensie	?
Hart						
Ritme	geen	sinus tachycardie, > 110 bij rust	unifocale PVC, atriale aritmie	multifocale PVC	ventriculaire tachycardie	?
Functie	geen	asymptomatische maar abnormale cardiale tekenen	voorbijgaande sympto- matische dysfunctie, geen therapie noodzakelijk	symptomatische dysfunc- tie, therapie gevoelig	symptomatische dysfunctie, ongevoelig voor therapie	?
Pericarditis	geen	asymptomatische effusie	symptomatisch, geen drainage noodzakelijk	symptomatisch, geen drainage noodzakelijk	tamponade, chirurgie noodzakelijk	?
Neurotoxiciteit						
Bewustzijn	alert	voorbijgaande lethargie	somnolent < 50% van de dag	somnolent > 50% van de dag	coma	?
Perifeer	geen	paresthesieën en/of ver- minderde peesreflexen	ernstige paresthesieën en/of milde spierzwakte	intolerabele paresthesieën en/of ernstige spierzwakte	paralyse	?
Obstipatie ¹	geen	mild	matig	abdominale distentie	distensie en braken	?
Pijn ²	geen	mild	matig	ernstig	onhandelbaar	?

¹ = Obstipatie: Met uitzondering van obstipatie ten gevolge van narcose of pijnstilling

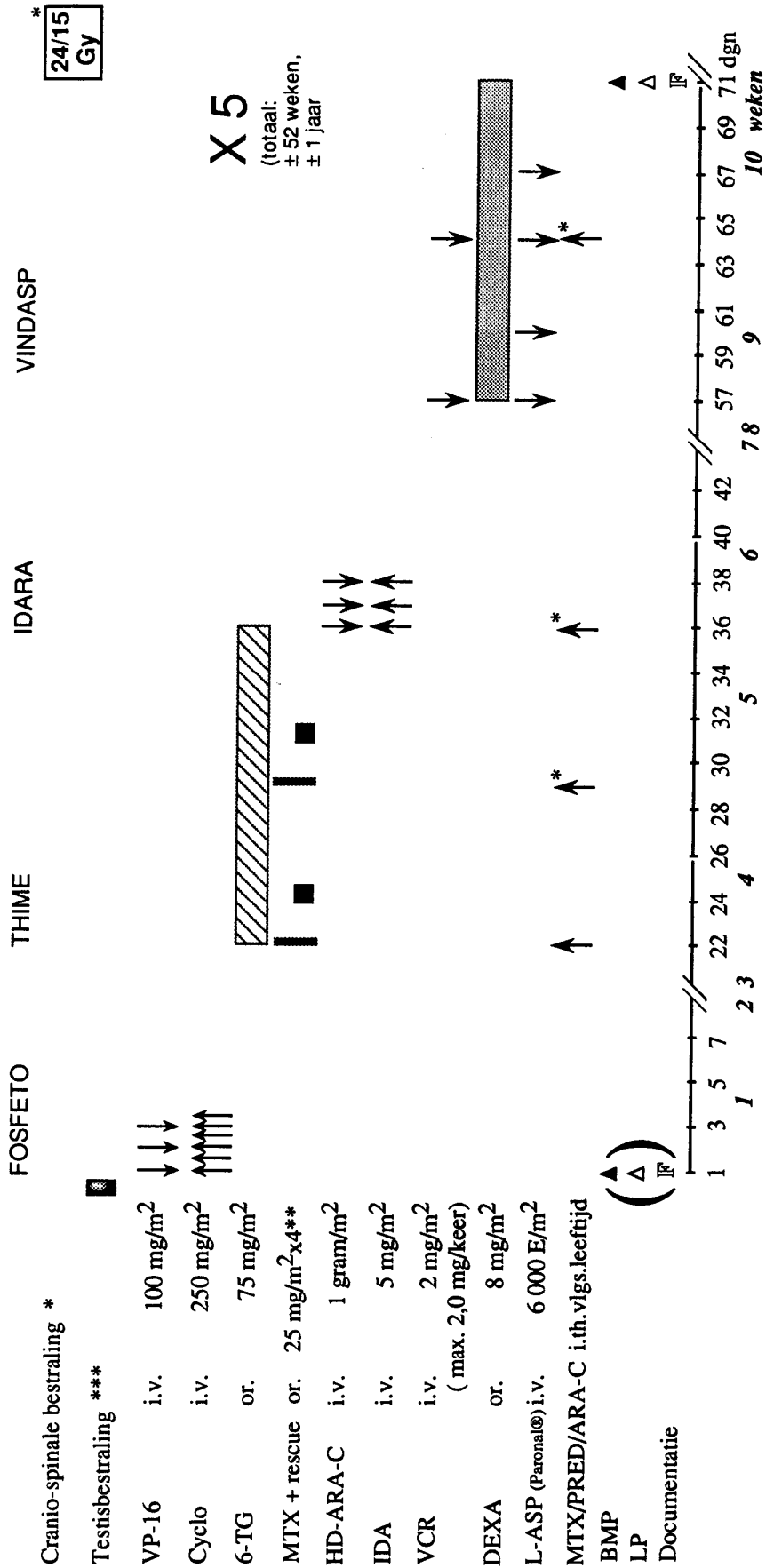
² = Pijn: Alleen pijn ten gevolge van de behandeling wordt hier bedoeld, niet de ziekte-gerelateerde pijn. De toediening van pijnstillers kan een criterium zijn van de ernst van de pijn.

SNWLK ALL - Recidief 98
Re-inductiebehandeling (St. Jude R11)



* alleen kinderen met CZS-recidief
** alleen kinderen met testis-recidief

SNWLK ALL - Recidief 98
Onderhoudsbehandeling (POG- SIMAL9 Pilot, gemodificeerd)



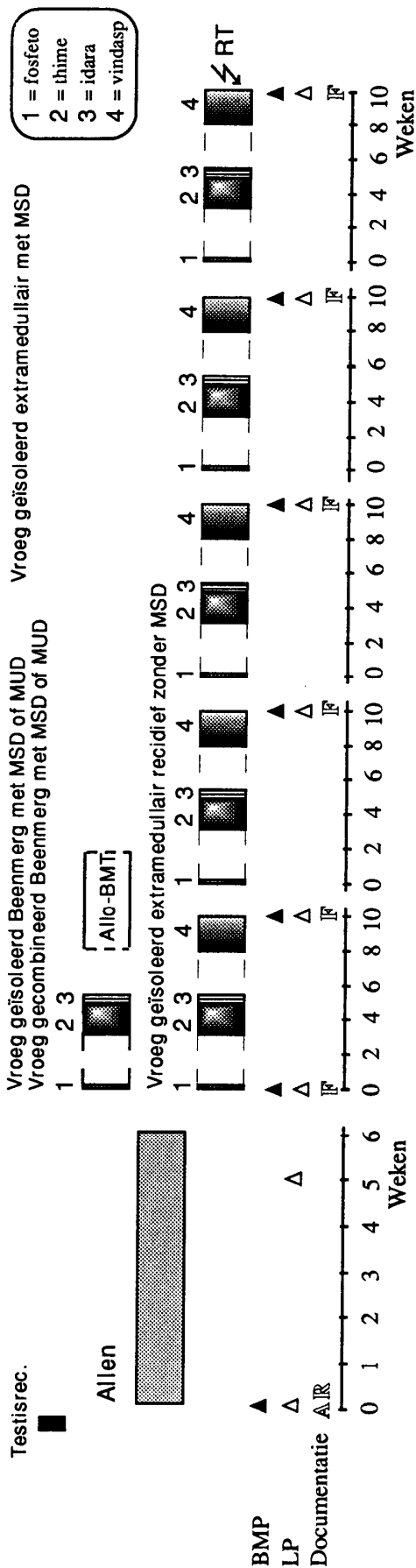
* Bij patiënten met CZS-recidief: Deze patiënten ontvangen tevens wekelijks TTT tijdens THIME totdat de liquor 2x "schoon" is en aan het eind van de onderhoudsbehandeling cranio-spinale bestraling (24 / 15 Gy) (na 5e VINDASP)

** MTX + rescue: MTX: 25 mg/m² oraal iedere 6 uur, 4x, + Leukovorin 5 mg/m² oraal, iedere 6 uur, (NB: 3x!) op dag 24 en 31

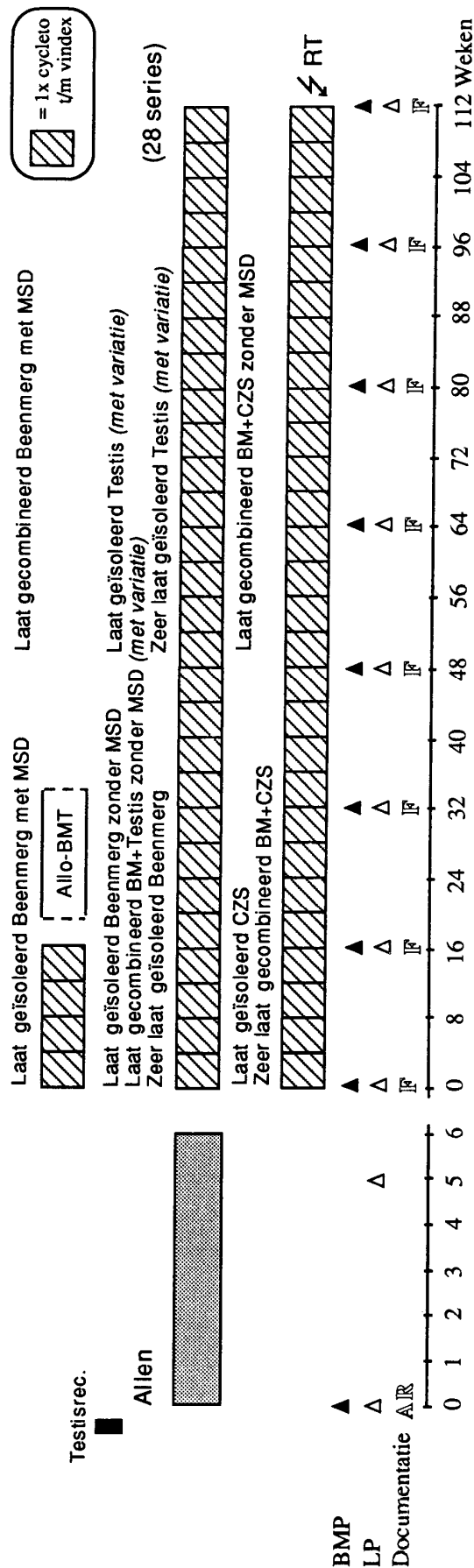
*** Patiënten met geïsoleerd vroeg testisrecidief ontvangen vóór de start van de onderhoudsbehandeling testisbestraling (24 Gy) (zie bijlage 2)

SNWLK ALL - Recidief 98

Onderhoud (POG Simal9 Pilot)



Re-inductie



BIJLAGE 9

1: Title of the project:

Development of immunotherapy for childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia.

2: Investigators:

2.1: Principle investigators:

Dept of Pediatric Hemato-Oncology and Immunology:

P.M. Hoogerbrugge, pediatrician, MD, PhD

M.J.D. van Tol, immunologist, PhD

M. W. Schilham, molecular biologist, PhD

J.M.J.J. Vossen, pediatrician, MD, PhD

2.2: Co-investigators:

Dept. of Hematology:

J.H.F. Falkenburg, internal medicine, MD, PhD

Dept. of Immunohematology and Bloodbank

E.A.J.M. Goulmy, immunologist, PhD

3: Aim of the proposed application:

The aim of the project is to develop adoptive immunotherapy directed against leukemic cells in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Finally, this treatment may be an option for children who relapse after allogeneic bone marrow transplantation.

4: Introduction:

During the past decades, the disease free survival (DFS) of children treated for acute lymphoblastic leukemia (ALL) increased to approximately 70% at present (Rivera et al., 1993). Approximately 30% of patients suffer from a relapse. A large proportion of these children will be eligible for allogeneic bone marrow transplantation (BMT), which results in an actuarial DFS of approximately 50%. Relapse of ALL is the major cause of death in these patients. In the past years, increasing dosages of chemotherapy and more intense conditioning regimens prior to BMT have not resulted in improved survival. However, it has been suggested that the presence of T-cell mediated alloreactivity, e.g. Graft versus Host Disease (GvHD), is correlated with a decrease in relapse rate (Sullivan et al., 1989). Therefore, in the current research proposal, we aim at a novel approach in the treatment of these high-risk children, employing adoptive immunotherapy. Beneficial effects of adoptive immunotherapy have been initially reported in adult patients with chronic myeloid leukemia (Kolb et al, 1995) and children with EBV-induced B-cell lymphomas after BMT (Papadopoulos et al., 1994). Donor lymphocyte infusion as a method of adoptive immunotherapy has also been applied in a few children with ALL relapsing after allogeneic BMT. In these children, remission induction has been reported in sporadic cases (Atra et al., 1997; Ferster et al., 1994; Kawakami et al., 1996), but severe acute GvHD also developed. Rooney et al. (1995) reported that the occurrence of GvHD could

be prevented if donor derived, specific cytotoxic T-cell lines (CTL's) against EBV-induced B-cell lymphomas were used. In adults, we recently showed that specific CTL responses can be generated by ex-vivo stimulation of donor T-cells with irradiated leukemic cells from patients. Treatment of a patient with refractory CML after allogeneic BMT resulted in a complete remission, illustrating that adoptive immunotherapy using leukemia reactive donor-derived CTL's is feasible. In addition, promising results on the generation of CTL's which are directed against ALL have recently been published (Cardoso et al., 1996 and 1997). These data indicate that anti-leukemic immunotherapy may also be feasible in childhood ALL.

References:

- Atra A, Millar B, Sheperd V. et al. Donor lymphocyte infusion in childhood ALL relapsing after bone marrow transplantation. *Br. J. Hematol.* 1997; 97:165-8
- Cardoso AA, Schultze JL, Boussiotis VA et al. Pre-B ALL cells may induce T-cell anergy to alloantigen. *Blood*, 1996, 88:41-8.
- Cardoso AA, Seamon MJ, Afonso HM et al. Ex vivo generation of human anti-pre-B leukemia specific autologous cytolytic T-cells. *Blood*, 1997; 90:549-61.
- Ferster A, Bujan W, Mouraux T, Devalck C, Heimann P, Sariban E. Complete remission following donor leukocyte infusion in ALL relapsing after haploidentical BMT. *Bone Marrow Transpl.*, 1994; 14:331-2
- Kolb HB, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft versus leukemia effect of donor lymphocyte infusion in marrow grafted patients. *Blood*, 1995; 86:2041-50.
- Kawakami T, Umehara S, Fukunaga M, et al. Grade IV GvHD and a 1-year remission following donor leukocyte transfusion for relapsed ALL. *Bone Marrow Transpl.*, 1996; 17: 464-5.
- Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D et al. Infusions of donor leukocytes to treat EBV-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic BMT. *New Engl J Med* 1994; 330: 1185-91.
- Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock MS, Crist WM. Treatment of ALL. *New Engl J Med* 1993; 329: 1289-95.
- Rooney CM, Smith CA, Ng CVG et al. Use of gene-modified virus specific T-lymphocytes to control Epstein-Barr-Virus-related lymphoproliferation. *Lancet*, 1995; 345i: 9-13.
- Sullivan KM et al. GvHD as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *New Engl J Med* 1989; 320: 828-34.

5: Objectives:

In the proposed investigations, we want to develop techniques for adoptive immunotherapy in children with ALL relapsing after allogeneic BMT. To achieve this goal, we will generate leukemia-reactive CTL 's. Briefly, these CTL's will be generated in two ways: first, CTL's will be generated by stimulating donor lymphocytes with irradiated leukemic cells, and, second, CTL's will be generated against minor histocompatibility antigens, which are present on the hemopoietic and leukemic cells of the patient and absent on cells of the donor.

6: Plan of investigation:

In the proposed investigations, the immunogenic properties of the leukemic blasts will be investigated by determination of the expression of relevant antigens, e.g. MHC-I, MHC-II, CD54, CD80, CD86 etc. (Cardoso et al., 1996 and 1997). Culture conditions to grow the leukemic blasts and to modulate the expression of these antigens (CD40 system) will be defined. The induction of ALL-reactive CTL responses by culturing donor lymphocytes with irradiated, modulated, leukemic blasts in the presence or absence of cytokines capable of sustained upregulation of costimulatory molecules on the ALL cells will be developed. Anti-leukemic CTL 's will be selected by cloning the specific CTL 's or by elimination of a-specific alloreactive CTL's. Similarly, CTL's directed against the minor histocompatibility antigens (mHag's) of the patient will be generated in suitable donor-recipient combinations (i.e. in donors who are negative for a particular mHag and recipients who are positive for that particular mHag). Subsequently, these CTL's will be characterized to determine whether the cytotoxicity is restricted to the ALL cells (in case of anti-leukemic CTL 's) or hemopoietic cell lineages, including the ALL blasts, of the recipient (in case of anti-minor histocompatibility antigen CTL 's).

7: Details on the handling of patient materials:

For the proposed investigations, leukemic cells are requested from the bone marrow patients at the time of relapse (approximately 20×10^6 cells are needed) and stored viable. If patients will proceed to allogeneic bone marrow transplantation, lymphocytes will be obtained from the donor at the moment of the routine pre-marrow-donation investigations. This requires approximately 5 ml. of blood, taken only after informed consent is obtained from the donor and/or parents. These donor lymphocytes will be used to generate anti-leukemic CTL's against the leukemic cells of the patient.

If a patient will not proceed to allogeneic bone marrow transplantation, the leukemic cells will be used to generate CTL's from lymphocytes of HLA-matched, volunteer, blood donors.

8: Background of the project at the institutions:

The proposed project is a collaborative study of the department of Pediatric Immunology-Hemato- Oncology, the department of Hematology and the department of Immuno-hematology.

gy and Bloodbank of the Leiden University Medical Center, to improve the outcome of allogeneic BMT in children with high-risk ALL.

At the **department of Pediatric Immunology and Hemato-oncology**, including its bone marrow transplant unit, BMT is performed since 1968. Approximately 35-40 patients are transplanted per year, of whom approximately 20-25 suffer from leukemia. In the past years, investigations to generate CTL's against EBV-induced B-cell lymphomas have been successfully performed.

The research group of Dr. Falkenburg at the **department of Hematology** has been involved for years in the generation of CTL 's against adult CML and AML. The infrastructure to generate these cells under GMP conditions is being set up. This know-how and infrastructure will be used in the current protocol, which aims at the development of immunotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia.

The research group of Dr Goulmy at the **department of Immunohematology/Bloodbank** has ample experience in generating CTL 's directed against minor histocompatibility antigens that are present on hemopoietic and leukemic cells. So far, these CTL's have only been generated in the context of allogeneic BMT in adult patients with AML and CML. In the present project, these investigations will be expanded to pediatric patients with ALL.

It can be expected that by combining the experiences of these three groups, a strong line of research to improve the outcome of allogeneic BMT in children with ALL can be established.

Selected references of the participating groups:

- Labadie J, Van Tol MJD, Dijkstra NH, Zwaan FE, Vossen JM. Transfer of specific immunity from donor to recipient of an allogeneic bone marrow graft: effect of conditioning on the specific immune response of the graft recipient. *Br J Haematol* 1992;80:381-390.
- Van Leeuwen JEM, Van Tol MJD, Joosten AM, Wijnen JTh, Verweij PJM, Meera Khan P, Vossen JM. Persistence of host-type hematopoiesis after allogeneic BMT for leukemia is significantly related to the recipient's age and/or the conditioning regimen, but it is not associated with an increased risk of relapse. *Blood* 1994;83:3059-3067.
- Van Leeuwen JEM, Van Tol MJD, et al. Relationship between patterns of engraftment in peripheral blood and immune reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation for (severe) combined immunodeficiency. *Blood* 1994;84:3936-3947.
- Vossen JM. Bone marrow transplantation in children. *Baillière's Clinical Paediatrics* vol I/nr. 4. Brodehl J, et al. (eds.). Baillière Tindall, London, England, 1994 pp 1029-1059.
- Gerritsen EJA, Stam EO, Hermans J, Van den Berg H, Haraldsson A, Van Tol MJD, Langlois-van den Bergh R, Waaijer JLM, Kroes ACM, Kluin PM, Vossen JM. Risk factors for the development of EBV-related B-cell lymphoproliferative disorders (BLPD) after non-HLA-identical BMT in children. *Bone Marrow Transplantation* 1996; 18: 377-82.
- Van der Harst O, Goulmy E, Falkenburg JHF, Kooij-Winkelaar YMC, Van Luxemburg-Heijs SAP, Goselink HM, Brand A. Recognition of minor histocompatibility antigens on lymphocytic and myeloid leukemic cells by cytotoxic T-cell clones. *Blood* 1994;83: 1060-1066.
- Den Haan J, Sherman N, Blokland E, Koning F, Drijfhout JW, Hunt D, Engelhard V, Goulmy E. Identification of a Graft-versus-Host disease associated human minor histocompatibility antigen. *Science*

1995;268:1476-1480.

Wang W, Meadows LR, Den Haan JMM, Shennan NE, Chen Y, Blokland E, Shabanowitz J, Agulnik AI, Bishop CE, Hunt OF, Goulmy E, Engelhard VH. The human H-Y: A male-specific histocompatibility antigen derived from the SMCY protein. *Science* 1995;269: 1588-90.

Goulmy E, Schipper R, Pool J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *New Eng J Med* 1996;334 (5):281-285.

Kluin-Nelemans JC, Kester MG, Melenhorst JJ, Landegent JE, van-de-Corput L, Willemze R, Falkenburg JH Persistent clonal excess and skewed T-cell repertoire in T cells from patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 1996; 87: 3795-802

Marijt WA, Kema NA, Oiaz-Barrientos T, Veenhof WF, O'Reilly RJ, Willemze R, Falkenburg JH Multiple minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocyte clones can be generated during graft rejection after HLA-identical bone marrow transplantation.. *Bone-Marrow- Transplant*. 1995; 16:. 125-32

Faber LM, van-Luxemburg-Heijls SA, Veen hof WF, Wlilemze R, Falkenburg JH. Generation of CO4+ cytotoxic T-lymphocyte clones .from a patient with severe graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantatlon: Implications for graft-versus-leukemia reactivity. *Blood*. 1995; 86: 2821-8

Faber LM, van-der-Hoeven J, Goulmy E, Hooftman-den-Otter AL, Luxemburg-Heijls SA, Willemze R, Falkenburg JH. Recognition of clonogenic leukemic cells, remission bone marrow and HLA-identical donor bone marrow by CD8+ or CD4+ minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *J-Clin-Invest*. 1995; 96: 877-83

Kluin-Nelemans HC, Beverstock GC, Mollevanger P, Wessels HW, Hoogendoorn E, Willemze R, Falkenburg JH. Proliferation and cytogenetic analysis of hairy cell leukemia upon stimulation via the CD40 antigen. *Blood*. 1994; 84: 3134-41

RATIONALE VROEG DETECTIE EN BEHANDELING VAN RECIDIEF NA ALLOGENE BEENMERGTRANSPLANTATIE VOOR LEUKEMIE OP DE KINDERLEEFTIJD

Aanvragers

Dr. M. Bierings, Dr. T. Révész
Hematologie en Beenmergtransplantatie
Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht

Dr. P. Hoogerbrugge, Prof. Dr. J.M.J.J. Vossen
Hematologie en Beenmergtransplantatie Kinderkliniek
Academisch Ziekenhuis Leiden

Prof. Dr. J.J.M. van Dongen
Afdeling Immunologie
Erasmus Universiteit Rotterdam

Dr. E.R. van Wering
Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen
Den Haag

1. Algemeen overzicht van het onderzoek

De afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van technieken voor detectie van "minimal residual disease" (MRD) bij patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) en acute niet-lymfatische leukemie (ANLL). Het is mogelijk gebleken om MRD te detecteren tot op niveau's van 10^{-3} à 10^{-5} (dat wil zeggen 1 leukemiecél op 10^3 à 10^5 normale bloed- of beenmergcellen). De aard van het leukemiespecifieke kenmerk bepaalt de te gebruiken detectietechniek en daarmee de maximaal haalbare gevoeligheid (1). De gevoeligheid van PCR - gemedieerde detectie van immunoglobuline (Ig) of T - celreceptor (TCR) genherschikkingen is doorgaands hoog (10^{-3} - 10^{-5}); dit geldt ook voor RT -PCR-gemedieerde detectie van fusiegentranscripten van chromosoomafwijkingen. De gevoeligheid van flowcytometrische detectie van aberrante (leukemische) immunofenotypen is beperkter: 10^{-3} - 10^{-5} voor ALL en 10^{-2} - 10^{-4} voor ANLL (1).

Met behulp van deze nieuwe MRD detectietechnieken is het mogelijk geworden om meer inzicht te krijgen in de dynamiek van het verdwijnen en eventueel herverschi-jnen van de maligne kloon in bloed en beenmerg. Recent zijn de eerste resultaten bekend geworden van de PCR - gebaseerde MRD studie bij ongeveer 250 kinderen met ALL van de International BFM Study Group (2). Deze resultaten laten zien dat het zeer goed mogelijk is om per patiënt de effectiviteit van de behandeling te evalueren en om in een relatief vroeg stadium een betrouwbare MRD-gebaseerde risicogroep indeling te maken. Verder bleek dat $\pm 80\%$ van de recidieven "voorspeld" kon worden via positiviteit van voorafgaande beenmergmonsters. Voor ANLL is een dergelijke studie in voorbereiding.

Bij allogene beenmergtransplantatie voor hematologische maligniteiten is er in het gunstige geval na transplantatie sprake van eliminatie van de maligne kloon en vervanging van het eigen beenmerg door dat van de donor. Het laatste wordt doorgaans aangetoond door middel van zogenaamd chimerisme - onderzoek, waarbij met polymorfe gensystemen wordt gekeken naar aanwezigheid van donor en/of ontvanger genen. In geval van recidief van de maligne hematologische aandoening na allogene beenmergtransplantatie zullen bij laboratoriumonderzoek twee, elkaar waarschijnlijk deels overlappende fenomenen waarneembaar zijn:

- herverschi-jnen van ontvanger-signaal ten koste van donor-signaal bij chimerisme-onderzoek.
- herverschi-jnen danwel in kwantitatieve zin toenemen van MRD - signaal.

2. Doel / vraagstelling van het onderzoek

- a. Levert chimerisme-onderzoek danwel MRD - onderzoek vroege aanwijzingen op voor een dreigend recidief van de oorspronkelijke leukemie.
- b. Is de combinatie van MRD- en chimerisme - informatie synergistisch en aldus betrouwbaarder voorspellend voor een recidief dan de beide bepalingen afzonderlijk.
- c. Wat is het tijdsbestek tussen een door middel van laboratoriumonderzoek aangetoond dreigend recidief en een op klinische gronden evident recidief.
- d. Is de bovenbeschreven vroeg-detectie van een recidief bruikbaar voor het instellen van therapeutische interventies (reductie van Graft-versus-Host profylaxe, eventueel donor-lymfocyten infusie) om zodoende een pre-klinisch recidief opnieuw in remissie te brengen.

3. De relevantie van het onderzoek voor leukemie op de kinderleeftijd.

De afgelopen jaren is allogene beenmergtransplantatie een steeds veiliger procedure geworden, resulterend in lage transplantatie gerelateerde mortaliteit. De voornaamste doodsoorzaak na allogene beenmergtransplantatie voor een hematologische maligniteit is thans recidief van de oorspronkelijke maligniteit. Er zijn een aantal mogelijkheden om deze sterfte terug te dringen. Een belangrijke optie is het optimaliseren van de immunotherapeutisch effect van allogene beenmergtransplantatie. Dit is het uiteindelijke doel van dit project.

4. Eventuele preliminaire resultaten

Tot nu toe is met name onderzoek gedaan naar de waarde van zich ontwikkelend gemengd chimerisme voor het voorspellen van een recidief. Molly et al. (3) hebben chimerisme-onderzoek uitgevoerd bij kinderen die getransplanteerd waren voor een leukemie. Zij vonden dat het progressief verschijnen van ontvanger-sigitaal bij chimerisme-onderzoek niet altijd op recidief duidt, maar wel geassocieerd is met een aanzienlijk hoger risico op recidief (3). In een groep van 23 kinderen was bij 10 sprake van stabiel gemengd chimerisme of uitsluitend een donor-sigitaal. Geen van hen ontwikkelde een recidief. Van 13 kinderen met progressief verschijnen van een ontvanger-sigitaal ontwikkelden vijf kinderen een recidief. Ook Ramirez et al. (4) toonden aan dat toename van ontvanger-sigitaal in het chimerisme onderzoek geassocieerd is met toegenomen risico op recidief. Bader et al. (5) hebben een tweetal ziektegeschiedenissen gepubliceerd waarbij bleek dat in geval van progressief verschijnen van donorsigitaal immuunsuppressie-reductie of donor lymfocyten infusie een hematologisch recidief voorkwam.

In twee recente abstracts tijdens het congres van de Amerikaanse Vereniging voor Hematologie (december 1997) laten Knechtli et al. (6,7) zien dat MRD -positiviteit vóór transplantatie geassocieerd is met een hoge kans op recidief na transplantatie.

Recent rapporteerden Yazaki et al. (8) het ziektegeval van een meisje met een Philadelphia-positieve ALL die na allogene BMT een middels RT - PCR vastgesteld - recidief dreigde te ontwikkelen, maar met behulp van donor leukocyten infusie RT - PCR negatief werd. Atra et al. (9) poogden bij een viertal kinderen met een hematologisch recidief van ALL na allogene transplantatie opnieuw remissie te bereiken met donor lymfocyten infusie. Bij twee kinderen had dit goed resultaat, bij één kind gedeeltelijk.

5. Korte beschrijving van te gebruiken onderzoeksmethoden

Alle te transplanteren en na transplantatie te vervolgen patiënten worden behandeld volgens de geldende nationale protocollen. Als onderdeel hiervan wordt bij diagnose en bij recidief onderzocht of er een leukemie-specifiek kenmerk aanwezig is, dat geschikt is voor PCR-gemedieerde of flowcytometrische MRD detectie. Vóór transplantatie wordt een beenmerg- en bij voorkeur ook een bloedmonster afgenomen om de MRD - status vast te leggen. Tevens legt elk van beide allogene transplantatiecentra op de voor het centrum gebruikelijke wijze de voor chimerisme informatieve polymorfe genen vast van donor en ontvanger.

Vóór dan wel kort na transplantatie wordt aan de ouders middels informed consent gevraagd of zij willen participeren in het follow-up onderzoek na transplantatie. Bij verkregen informed consent wordt aanvankelijk 1 en 2 maanden na transplantatie, en vervolgens ook 4, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden na transplantatie beenmerg afgenomen om de MRD status en het kwantitatief chimerisme vast te stellen. Het merendeel (90 %) van recidieven na transplantatie treedt in het eerste jaar op (Hoogerbrugge, ongepubliceerde data). In het eerste jaar zal maandelijks in perifeer bloed chimerisme onderzocht worden. Lopende het onderzoek kan dit diagnostische schema worden aangepast. Door parallel ook bloedmonsters te onderzoeken, zal worden nagegaan of beenmergonderzoek gevoeliger is dan bloedonderzoek. Gezien de kleine aantallen patiënten is een gerandomiseerd onderzoek niet haalbaar,

Therapeutische interventies zullen in overleg tussen behandelaars worden besproken. Wel wordt thans in overleg tussen behandelaars een concept ontwikkeld met beslisregels.

LITERATUURLIJST

1. Van Dongen JJM, Szczepanski T, De Bruijn MAC, Van den Beemd MWM, De Bruin-Versteeg Wijkhuijs JM, Tibbe GJM. Van Gastel-Mol EJ, Groeneveld K, Hooijkaas H. Detection of minimal residual disease in acute leukemia patients. *Cytokines and Mol Ther* 1996;2: 121-133.
2. Van Dongen JJM, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, Stolz F, Schrappe M, Masera G, Kamps WA, Gadner H, Van Wering ER, Ludwig WD, Basso G, De Bruijn MAC, Cazzaniga G, Hettinger K, Van der Does-van den Berg A, Hop WCJ, Riehm H, Bartram CR. Prognostic value of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective study of the International BFM Study Group. Submitted.
3. Molloy K, Goulden N, Lawler M, Cornish J, Oakhill A, Pamphilon D, Potter M, Steward C, Langlands K, Humphries P, McCann SR. Patterns of hematopoietic chimerism following bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia from volunteer unrelated donors. *Blood* 1996;87:3027-3031.
4. Ramirez M, Diaz MA, Garcia-Sanchez F, Velasco M, Casado F, Villa M, Vicario JL, Madero L. Chimerism after allogeneic hematopoietic cell transplantation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1161-1165.
5. Bader P, Beck J, Schlegel PG, Handgretinger R, Niethammer D, Klingebiel T. Additional immunotherapy on the basis of increasing mixed hematopoietic chimerism after allogeneic BMT in children with acute leukemia: is there an option to prevent relapse? *Bone Marrow Transplant* 1997;20:79-81.
6. Knechtli C, Hancock J, Harris E, Grandage V, Jones C, Goulden N, Potter M, Cornish J, Pamphilon, Steward C, Oakhill A. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic BMT for acute lymphoblastic leukaemia (ALL: A critical determinant of succesful outcome. *Blood* 1997;90S1 :545a.
7. Knechtli C, Goulden N, Harris E, Hancock J, Jones C, Grandage V, Garland R, Potter M, Cornish J, Pamphilon D, Steward C, Oakhill A. Minimal residual disease (MRD) assessment after allogeneic BMT for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALI) allows early prediction of relapse. *Blood* 1997;90S1 :546a.
8. Yazaki M, Andoh M, Ito T, Ohno T, Wada Y. Successful prevention of hematological relapse for a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation by donor leukocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:393-394.
9. Atr A, Millar B, Shepherd V, Shankar A, Wilson K, Treleaven J, Pritchard - Jones K, Meiler ST, Pinkerton CR. Donor lymphocyte infusion for childhood acute lymphoblastic leukaemia relapsing after bone marrow transplantation. *British J Haematol* 1997;97;165-168.



principal investigator(s)	Dr. G.L.J. Kaspers	first and second year	1997 1998
institution	Dr. R. Pieters		
department	Prof.dr. A.J.P. Veerman		
address	Department of Pediatrics		
postcode	Free University Hospital	third and fourth year	
phone/fax	De Boelelaan 1117		
	NL-1081 HV Amsterdam		
title of project	GLUCOCORTICOID RESISTANCE IN CHILDHOOD LEUKEMIA: MECHANISM AND MODULATION		
summary of the application (purpose, plan of investigation and possible results/relevance for cancer research)	Glucocorticoids have marked antileukemic activity in most children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL). This activity is related to the induction of apoptosis. However, resistance to glucocorticoids occurs in some children with untreated ALL, is frequent in relapsed ALL and is common in acute non-lymphoblastic leukemia (ANLL). Glucocorticoid resistance is a major adverse prognostic factor. Studies on mechanisms of glucocorticoid resistance and its modulation or circumvention are therefore of clinical importance. So far, very few of such studies were done on patient samples, and focussed on the relation between the average number of glucocorticoid receptors per leukemic cell and the nuclear translocation of the glucocorticoid-receptor complex. A low number of receptors was associated with a poor response to chemotherapy, but a high number did not necessarily predict a good response, in ALL. Studies on cell lines have elucidated several possible mechanisms of glucocorticoid resistance, such as impaired hormone binding and impaired DNA-binding, and have suggested corresponding possibilities to modulate glucocorticoid resistance. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) and 5-azacytidine each partially reversed glucocorticoid resistance in leukemic cell lines. Cortivazol, a highly potent synthetic glucocorticoid analogue, circumvented dexamethasone-resistance in a leukemic cell line. Levels of glutathione (GSH) and GSH-S-transferases (GSTs) have been implicated in glucocorticoid resistance and prognosis in leukemia. Based on these experimental data, we propose a study with the following questions, with respect to: A. Mechanisms of resistance: Is glucocorticoid resistance in leukemia patient samples related to: 1. lack of functional, glucocorticoid-binding receptors in the total, or in subset of the cell population; 2. Impaired DNA-binding of the glucocorticoid-receptor complex; 3. Levels of GSH and GSTs; 4. Altered cell death regulator expression (bcl-2, bax, c-myc). B. Modulation and circumvention: Can in vitro glucocorticoid resistance of leukemic patient cells be modulated by: 1. MIBG (active at the level of the receptor); 2. 5-aza-2'-deoxycytidine (active at the level of DNA binding); 3. Buthionine sulfoxamine (reduction of GSH level) and ethacrynic acid (a GST-inhibitor); 4. Cortivazol, a synthetic glucocorticoid analogue that may circumvent resistance because of altered receptor binding. Experiments regarding glucocorticoid receptors will be done using a radiometric assay, anti-glucocorticoid receptor antibodies, dexamethasone-fluoresceine, and the glucocorticoid receptor Functional Assay of Separated Alleles in Yeast (FASAY). GSH levels will be measured using a HPLC method, GSTs using flowcytometry and western blotting. The expression of cell death regulators (bcl-2, bax, c-myc) will be determined using flowcytometry and Western blotting. The extent of glucocorticoid-induced apoptosis and cell death will be determined using light microscopy, flowcytometry (propidium iodide staining with DNA histogram analysis and annexin V expression), (TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) and the methyl-thiazol-tetrazolium (MTT) assay. Fresh leukemia patient samples received from different centers, 50-75 samples each year, will be tested, with emphasis on untreated and relapsed ALL samples. In addition, cryopreserved specimens are available. Leukemic cell lines will be used initially. The results of this study will be correlated with clinical and cell biologic patient features. This study may reveal mechanisms of resistance to glucocorticoids in human leukemia patients. In addition, the study may reveal possibilities to modulate and/or circumvent glucocorticoid resistance, which could improve treatment results of subgroups of leukemia patients currently resistant to this important type of drugs.		
Classification	according to kind of research	320	according to cancer site
			217