

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

Centraal Bureau p/a Juliana Kinderziekenhuis

Dr. van Welylaan 2 - 's-Gravenhage

tel.: 070 - 92 44 91

ALL PROTOCOL IV

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

Centraal Bureau p/a Juliana Kinderziekenhuis

Dr. van Welylaan 2 - 's-Gravenhage

tel.: 070 - 92 44 91

ALL PROTOCOL IV

Bestuur:

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

Directeur Centraal Bureau:

A. van der Does - van den Berg

Secretariaat Centraal Bureau:

C.T.M. Metz - van der Voort

A.W. Zondervan - Koster

Morfologisch onderzoek:

E.C. Vissers - Praalder

E.R. van Wering

Statistische begeleiding:

IWIS-TNO

ALL Protocol IV

Inleiding

De Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen streeft met het ALL-Protocol IV voor de behandeling van kinderen met ALL verhoogd risico naar:

- a. het bereiken van optimale resultaten bij deze af te grenzen groep patiënten met ALL;
- b. uniforme toepassing van chemotherapie, radiotherapie en centraal zenuwstelsel profylaxe met het doel genezing te bereiken;
- c. een intensieve onderhoudsbehandeling gedurende een nader te bepalen aantal jaren;
- d. het hiermede uitvoeren van een pilot study door invoering van een nader vast te stellen aantal patiënten.

Het ALL-Protocol IV berust in belangrijke mate op de voorlopige resultaten van het vergelijkend onderzoek ALL II.

In overeenstemming met ervaringen in buitenlandse centra blijkt uit het onderzoek ALL II, dat kinderen met bepaalde initiële ziektekenmerken een grotere kans op recidief hebben dan kinderen zonder deze kenmerken.

Het ALL-Protocol IV is ontworpen voor de behandeling van kinderen met initiële kenmerken van verhoogd risico en omvat naast voorschriften voor de diagnostiek een ten opzichte van ALL-Protocol II en III verzwaarde inductiebehandeling, een onderhoudsbehandeling met 3 middelen en een centraal zenuwstelsel profylaxe, bestaande uit schedelbestraling en in totaal 11 intrathecale injecties met cytostatica.

Gezien de risico's van de verzwaarde initiële behandeling, het karakter van de studie en de noodzaak van het verkrijgen van additionele gegevens bij diagnose, dient de behandeling van deze kinderen bij voorkeur in een daartoe geoutilleerd centrum plaats te vinden.

1. Doelstellingen

Bij kinderen met ALL verhoogd risico onderzoek verrichten naar:

- het remissiepercentage van de inductiebehandeling met Prednison, Vincristine en Stikstofmosterd.
- de frekwentie van cerebro-meningeale leukemie na centraal zenuwstelsel profylaxe met voortgezette intrathecale toediening van Methotrexaat.
- het 5 jaars-overlevingspercentage.
- de correlatie van de duur van de eerste remissie en de overlevingsduur.

2. Criteria

2.1. Criteria voor selectie van patiënten

Patiënten jonger dan 15 jaar, zonder voorafgaande cytostatische behandeling anders dan prednison gedurende maximaal 10 dagen, waarbij de diagnose ALL of ABL volgens de criteria van de S.N.W.L.K. is gesteld, kunnen in dit onderzoek worden opgenomen indien bij diagnose één of meer van de volgende z.g. factoren van verhoogd risico worden vastgesteld:

- a. leukocytenaantal $\geq 50.000/\text{mm}^3$ in het perifere bloed.
- b. röntgenologisch aantoonbare lokalisatie van leukemie in het mediastinum.
- c. lokalisatie van leukemie in het centrale zenuwstelsel.

N.B. 1. Voor het geval dat reeds bij de diagnose een cerebro-meningeale lokalisatie wordt vastgesteld zijn onder 7 afzonderlijke richtlijnen opgenomen.

2. Kinderen met leukocytenaantal $< 50.000/\text{mm}^3$ en leukemische infiltraten anders dan in CZS en mediastinum worden niet volgens dit protocol behandeld.

2.2. Criteria voor haematologische remissie

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

2.3. Criteria voor complete remissie

Onder complete remissie wordt verstaan: haematologische remissie en afwezigheid van leukemische infiltraten elders.

3. Onderzoek en registratie voor behandeling

- Anamnese en onderzoek: A formulier
Gegevens van amannese en eerste onderzoek volgens opgave op het A(aanmeldings) formulier worden verzameld en zo spoedig mogelijk naar het Centraal Bureau gezonden.
- Beenmerg en bloedonderzoek, zie laboratoriumbijlage.
6 ongekleurde beenmerguitstrijken en 4 ongekleurde perifeer bloed-
uitstrijken worden ten spoedigste gezonden naar het Centraal Bureau voor
classificatie en registratie.
- Aanvullend onderzoek wordt aanbevolen, met name:
onderzoek membraankenmerken leukemische cellen,
botboring voor o.a. elektronenmicroscopisch onderzoek,
chromosomenonderzoek beenmergcellen,
aanleggen van blastenkweken,
HLA-typing,
cryopreservatie van serum en beenmerg,
celkinetisch onderzoek.
- Röntgenonderzoek
Röntgenfoto's van thorax, bij mediastinale verbreding planigrafie van
mediastinum, röntgenfoto's van schedel, knieën, linkerhand en pols, staand
buikoverzicht, IVP.
Alle röntgenfoto's ter inzage te zenden naar het Centraal Bureau.

- 2 ml serum wordt gezonden aan Dr. J. Huisman, afd. Infectieziekten GGD, Baan 170, kamer 416 Rotterdam, tel. 010 - 13 50 00, onder vermelding van naam, geslacht, geboortedatum van patiënt, afnamedatum en herkomst (S.N.W.L.K.).
- 2 ml serum wordt gezonden aan Dr. J.H.E.Th. Meuwissen, afd. Parasitologie, St. Radboud Ziekenhuis, Nijmegen.

4. Behandeling

4.1. Inductiebehandeling

N.B. Vergelijk 6.1. over voorbehandeling met allopurinol.

- Vincristine 2 mg/m^2 lich. oppervlak/lx per week gedurende 6 weken (= 6 doses), intraveneus, als injectie.
- Prednison 40 mg/m^2 lich. oppervlak/dag gedurende 4 weken (= 28 dagen) oraal, waarna dosisvermindering tot 0 in 10 dagen.
- Stikstofmosterd 6 mg/m^2 /lx per week gedurende 3 weken (= 3 doses) in een snel lopend i.v. infuus in 5 minuten, samenvallend met de doses 1, 2 en 3 van het vincristine.

4.2. Mediastinumbestraling

Bij mediastinale lokalisatie wordt in de vierde week van de inductiebehandeling begonnen met een bestraling van het mediastinum. Dosis 2000 Rad, duur 2 weken. Bestraling wordt uitgevoerd volgens 6.2.

4.3. Centraal Zenuwstelsel profylaxe

- Schedelbestraling met 2500 Rad. Duur $2\frac{1}{2}$ - 3 weken.
Kinderen van 1 tot 2 jaar: 2000 Rad.
Kinderen onder 1 jaar : 1500 Rad.
Bestraling dient te worden uitgevoerd volgens 6.3.
- Intrathecale toediening in periode van schedelbestraling volgens 6.3.
 - Methotrexaat (Ledertrexate S.P.^R, 5 mg/2ml) intrathecally $12,5 \text{ mg/m}^2$ lich. oppervlak/per gift met een maximum van 15 mg per gift.
in combinatie met:
 - Prednisolon (= Diadreson F) intrathecally $12,5 \text{ mg/m}^2$ lich. oppervlak/per gift met een maximum van 15 mg per gift.

4.4. Onderhoudsbehandeling

Alle patiënten ontvangen de volgende onderhoudsbehandeling:

- 6-Mercaptopurine 50 mg/m² lich. oppervlak/dag, oraal.
- Methotrexaat 30 mg/m² lich. oppervlak/1x per week, oraal.
- Cyclofosfamide 200 mg/m² lich. oppervlak/1x per 2 weken, oraal, 's 's morgens met extra vochttoediening.

4.5. Consolidatiebehandeling

Alle patiënten ontvangen na elke 5 weken onderhoudsbehandeling (4.4.):

- Vincristine 2 mg/m² lich. oppervlak/1 x per week gedurende 2 weken (= 2 doses) intraveneus.
- Prednison 40 mg/m² lich. oppervlak/dag, gedurende 2 weken (= 14 dagen) oraal.
- Methotrexaat (Ledertrexat S.P.^R, 5 mg/2 ml), intrathecaal 12,5 mg/m² lich. oppervlak per gift met een maximum van 15 mg op het tijdstip van de tweede i.v. Vincristine-injectie van elke consolidatiekuur, bij de eerste 6 consolidatiekuren.

4.6. Ondersteunende behandeling. Zie 8.

5. Onderzoek en registratie tijdens behandeling

5.1. Tijdens inductiebehandeling

- Intensieve contrôle van patiënt en minstens 3 x per week bloedonderzoek.
- B-formulier, wekelijks gedurende 8 weken na het begin van de inductiebehandeling; in te sturen naar het Centraal Bureau.
- Beenmergonderzoek: aan het begin van de 3e week van de inductiebehandeling te herhalen aan het begin van de 6e week.
6 ongekleurde beenmerguitstrijken en 4 perifeer bloeditstrijken met spoed in te zenden naar het Centraal Bureau.
- Diagnostisch liquoronderzoek
Dit wordt verricht aan het eind van de 3e week van de inductiebehandeling, voorafgaande aan de medistinale bestraling.
Als redenen tot uitstel gelden:

- circulerende blasten in het perifere bloed.
- evidente hemorrhagische diathese; als richtlijn wordt aanbevolen: normale bloedingstijd en een thrombocytenaantal van 30.000/mm³ of hoger. Men dient met een daling van het aantal thrombocyten tijdens de mediastinale bestraling rekening te houden.

Resultaat van het liquoronderzoek (cytologie) wordt vermeld op het aansluitende B-formulier.

Voor handelwijze bij initiële CZS-leukemie zie 7.

5.2. Röntgenonderzoek

Thoraxfoto aan het eind van de 3e week van de inductiebehandeling.

5.3. Tijdens CZS-profylaxe

- Regulaire contrôle van patiënt en minstens 3 x per week bloedonderzoek.
- B-formulieren dienen nog wekelijks te worden toegestuurd.
- Liquoronderzoek de 5 puncties voor intrathecale Methotrexaat-Prednisolon-profylaxe worden tevens benut voor diagnostisch liquoronderzoek.

5.4. Tijdens onderhouds- en consolidatiebehandeling

- Wekelijks: contrôle van patiënt en bloedonderzoek.
- Elke 4 weken: worden gegevens van tussentijdse anamnese en van onderzoek en behandeling op een B-formulier genoteerd en gezonden naar het Centraal Bureau.
- Elke 3 maanden: beenmerg en liquoronderzoek.
Na het bereiken van haematologische remissie wordt regelmatig elke 3 maanden beenmerg- en liquoronderzoek verricht ter vroege opsporing van recidief.
Telkens worden 6 ongekleurde beenmerguitstrijken en 4 ongekleurde bloeditstrijken naar het Centraal Bureau ter beoordeling gezonden
Het resultaat van liquoronderzoek wordt vermeld op het aansluitende B-formulier.
Verder beenmergonderzoek moet plaatsvinden indien tussentijds verdenking

op haematologisch recidief bestaat of indien cerebro-meningeale leukemie is vastgesteld.

Verder liquoronderzoek bij verdenking van cerebro-meningeale complicaties al of niet leukemisch.

6. Beleid

6.1. Beleid tijdens inductie

De inductiebehandeling wordt in principe uitgevoerd volgens het protocol als beschreven onder 4.1.

Alleen op grond van een controle beenmergpunctie mag wijziging van de dosering der cytostatica worden overwogen.

Bij aanvang van de inductietherapie moet rekening worden gehouden met de volgende extra risico's:

- de nierfunctie kan tijdelijk gestoord zijn;
- het te gronde gaan van zeer veel leukemische cellen kan leiden tot een hyperuricemie (tubuli-verstopping, uremie en erythrocyturie) en en hyperkaliemie;
- bij mediastinale-pericardiale infiltratie is acute hartdood mogelijk. Kindercardiologische begeleiding, controle veneuze druk, E.C.G. en thoraxdoorlichting zijn gewenst.

Anti-leukemische therapie wordt pas gestart nadat de patiënt gedurende minstens 24 uur allopurinol 200 mg/m² lich. oppervlak in 2 doses oraal is toegediend.

Een ruime diurese is van belang. Aanvankelijk dagelijks controle van ureum, kreatinine en elektrolyten in het bloed. De allopurinolmedicatie wordt 7 tot 10 dagen voortgezet.

6.2. Beleid tijdens mediastinale bestraling

- de mediastinale bestraling dient te worden uitgevoerd volgens bijgevoegd schema (zie bijlage 3).
- begin van de mediastinale bestraling in de 4e week van de inductiebehandeling.
- mediastinale bestraling wordt uitgevoerd indien bij diagnose een röntgenologisch aantoonbare mediastinale lokalisatie van de leukemie bestaat, ook indien een controle thoraxfoto aan het eind van de 3e inductie week geen afwijkingen meer toont.

6.3. Beleid tijdens CZS profylaxe

De CZS profylaxe wordt uitgevoerd overeenkomstig de instructie onder 4.3. en 4.5. en de bijlagen.

Het begin van de CZS profylaxe valt onmiddellijk na de 6e Vincristine injectie en de (eventuele) mediastinale bestraling.

Haematologische criteria:

beenmerg minder dan 5% blasten, perifeer aantal leukocyten meer dan $2000/\text{mm}^3$ en thrombocyten meer dan $40.000/\text{mm}^3$.

- Schedelbestraling met Cobalt⁶⁰ of met lineaire versneller, 14 tot 15 fracties in 17 tot 21 dagen op de gehele schedel, het retro-orbitale gebied en de mastoïden alsmede de eerste twee cervicale wervels meegerekend.
Het gelaat en de hals worden afgeschermd. Bestraling wordt gegeven via de 2 planparallele velden, waarbij de dosis wordt berekend in de mediaanlijn (zie schema).
Kinderen onder 2 jaar zullen gedurende de bestraling veelal gese-deerd moeten worden.
- Intrathecale Methotrexaat-Prednisolonbehandeling:
in de periode van schedelbestraling: 2 x in eerste week, 2 x in tweede week, en 1 x in laatste week (laatste dag van bestraling).
Toediening van Methotrexaat en Prednisolon via lumbaalpunctie.
Toediening van Methotrexaat als Ledertrexaat S.P.^R, 5 mg/2 ml.
Methotrexaat en Prednisolon worden na elkaar toegediend gedurende circa 20 seconden zonder tussentijdse aspiratie.
Bij mislukken van de lumbaalpunctie of niet ideale naaldpositie wordt geen intrathecale profylaxe gegeven, doch wordt de lumbaal-punctie na 2 dagen herhaald.
Gedurende intrathecale Methotrexaat toediening wordt dit middel niet op andere wijze gegeven.
- bij de gedurende de eerste 6 consolidatiekuren voort te zetten intrathecale behandeling (op het tijdstip van de 2e Vincristine injectie) wordt alleen Methotrexaat in de gestelde dosering gegeven en geen Prednisolon.

6.4. Beleid tijdens onderhouds- en consolidatiebehandeling

Intensieve onderhoudsbehandeling houdt in het consequent doorvoeren van onderhoudsmiddelen in doseringen als gesteld. Rekening houdend met individuele gevoeligheid voor middelen dient als grens voor doseringverlaging een leukocytenaantal van $2000/\text{mm}^3$ te worden aangehouden.

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

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

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

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

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

7. Beleid bij initiële CZS-leukemie

7.1. Indien bij diagnose of bij de diagnostische liquorpunctie in de derde week van de inductiebehandeling een cerebro-meningeale lokalisatie van de leukemie wordt vastgesteld, gelden de volgende overwegingen:

- effectieve therapie van de CZS-leukemie is pas mogelijk bij haematologische remissie.
- tussen therapeutische en profylactische anti-leukemische behandeling van het CZS bestaat bij de huidige stand van zaken alleen een kwantitatief verschil.

7.2. Als criterium voor cerebro-meningeale leukemie geldt hier:

- het aantonen van leukemische cellen bij cytologisch onderzoek van de liquor, onafhankelijk van het aantal cellen per mm^3 liquor, met of zonder neurologische verschijnselen.

7.3. Beleid

Wordt de diagnose CZS-leukemie bij eerste onderzoek of in de derde week van de inductiebehandeling gesteld, dan wordt inductiebehandeling inclusief CZS-behandeling uitgevoerd, zoals in dit protocol beschreven (4.1. t/m 4.3.). Is hiermee een complete remissie bereikt, dan worden onderhoudsbehandeling en consolidatiebehandeling uitgevoerd volgens 4.4. en 4.5. met dien verstande, dat de intrathecale therapie niet na 6 consolidatiekuren wordt gestaakt, maar wordt gecontinueerd voor de duur van de cytostatische therapie.

N.B. Bij elke liquorpunctie dient cytologisch onderzoek te worden verricht.

8. Ondersteunende behandeling

8.1. Antibiotica

Het profylactisch gebruik van antibiotica wordt niet aanbevolen. Bij verschijnselen van infecties dient de oorzaak opgespoord te worden en het oorzakelijk organisme geïdentificeerd.

Voor gerichte anti-bacteriële behandeling zijn naast kweken gevoeligheidsbepalingen van groot belang.

Kinderen onder intensieve chemotherapie blijken gevoelig voor virus-infecties. Viruskweken en bepaling van antilichamen worden dan ook aanbevolen.

8.2. Infecties

- Waterpokken en herpes-infecties

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

Men neme contact op met Dr. J. Huisman, afd. Infectieziekten GGD, Baan 170, kamer 416 te Rotterdam. Tel.: 010 - 13 50 00.

Afhankelijk van de plaats waar het contact heeft plaatsgevonden

kan het wenselijk zijn de profylactische Z.I.G. toediening te herhalen.

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

lich. gewicht ≥ 20 kg: 2 ampullen per keer.

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

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

- Mazelen

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

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

8.3. Immunisaties

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

8.4. Transfusies

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

9. Einde van de complete remissie

9.1. Einde van de haematologische remissie

Over de te kiezen re-inductiebehandeling vindt overleg plaats met het Centraal Bureau.

9.2. Cerebro-meningeale leukemie

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

10. Criteria voor het schatten van het prestatievermogen

Klasse I

In staat tot normale activiteit;	99% - Normaal; geen klachten, geen
geen speciale zorg nodig. In staat	tekenen van ziekte.
de school geregeld te bezoeken; in	80% - Vrijwel normale activiteit doch
staat normaal aan spel deel te nemen.	met enige tekenen van ziekte.

Klasse II

Beperkte activiteit;	60% - Zorgt voor zichzelf; niet in
niet in staat tot volledig school-	staat tot volledig normale
bezoek; in staat thuis te leven;	activiteit, maar kan de school
een zekere mate van extra zorg is	gedeeltelijk bezoeken.
nodig.	40% - Heeft vrijveel hulp nodig en
	regelmatig extra zorg.
	Heeft weinig zin in spelen.

Klasse III

Sterk verminderde activiteit;	20% - bedlegerig door ziektever-
heeft verpleging nodig; de ziekte	schijnselen.
kan snel voortschrijden.	10% - Ernstig ziek;
	maximale zorg nodig.
	0% - Stervende; snel progressief
	en fataal verloop.

11. Middelen en bijwerkingen

11.1. Vincristine (= oncovin^R)

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

Bijwerkingen

Obstipatie, buikkrampen.

Paraesthesieën, neuritische pijnen.

Areflexie, perifere verlammingen, hersenzenuw-verlammingen.

Mondulcera.

Encephalopathie, convulsies.

Haaruitval.

11.2. Prednison

Bijwerkingen

Cushing syndroom.

Pseudotumor cerebri.

Hypertensie.

Osteoporose, maag- en darmulcera.

Gedragsstoornissen.

11.3. Stikstofmosterd (= mustine-HCL^R).

Stikstofmosterd behoort tot de groep van de alkylerende agentia, remt en verstoort zowel de DNA als de RNA stofwisseling en beïnvloedt bovendien de structuur van vele intracellulaire eiwitten.

Bijwerkingen

Uitgesproken misselijkheid en braken; bij extravasatie ernstige ulcera en thrombophlebitis.

Verder beenmergdepressie, haaruitval.

11.4. Amethopterine (= Ledertrexate^R = Methothexaat^R).

Methothexaat behoort tot de groep der anti-metaboliëten. Het neemt de plaats in van foliumzuur, maar werkt niet als zodanig. De biologisch actieve vormen van foliumzuur katalyseren enkele intermediaire processen, die uiteindelijk leiden tot de vorming van purine en pyrimidine, welke heterocyclische basen onmisbaar

voor het organisme zijn. Methotrexaat verschilt van foliumzuur slechts door een aminogroep en een methylgroep.

Voor intrathecale toediening dient gebruikt te worden:

Ledertrexate S.P.^R, 5 mg/2 ml.

Bijwerkingen

Mondulcera, diarree, melaena.

Verlies van eetlust, misselijkheid, braken (+ 24 uur na toediening).

Leukopenie, trombocytopenie, (megaoblastaire) anaemie. Haaruitval, leverbeschadiging, longafwijkingen.

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

11.5. 6-Mercaptopurine (= purinethol^R).

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

Bijwerkingen

Leukopenie, trombopenie.

Misselijkheid, braken.

Leverbeschadiging.

11.6. Cyclofosfamide (= endoxan^R).

Deze verbinding bestaat uit stikstofmosterd, gebonden aan fosfaat. Waarschijnlijk berust de werking ervan op activering door fosfaten in de lever. Het bindt zich o.a. met de vrije aminogroep van de purine- en de thymidine-basen (alkylering), waardoor de stevige helix-structuur van het DNA molecuul verloren gaat. De kerndeling wordt hierdoor geremd in de profase of de metafase.

Bijwerkingen

Leukopenie, trombocytopenie.

Hemorragische cytitis (ruim drinken!).

Haaruitval.

Gastro-intestinale stoornissen, exantheem, eosinofilie.

Bij zeer hoge doseringen kan acute hartdood optreden.

BEHANDELINGSSCHEMA ALL IV

BEHANDELING DOSIS PER KEER		INDUCTIE												ONDERHOUD											
Schedelbestraling		2500 R																							
MTX - prednīs. 12,5 mg/m ² i. thecaal																									
Mediastinale bestraling		2000 R																							
VCR 2 mg/m ² /week i.v.																									
HN ₂ 6 mg/m ² /week i.v.																									
Prednīs 40 mg/m ² /dag oraal		▱												▱											
6 MP 50 mg/m ² /dag oraal		▱												▱											
MTX 30 mg/m ² /week oraal																									
Cyclo 200 mg/m ² /2 weken oraal																									
B.P. ▲		▲												▲											
L.P. ▽		▽												▽											
Formulier		A B ₁ B ₂ B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₈												B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃ B ₁₄ B ₁₅ B ₁₆											
Weken		0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40																							

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

Bestralingsprofylaxe voor kinderen met acute lymfatische leukemie

Profylactische behandeling van het Centraal Zenuwstelsel vormt een onderdeel van de algemene behandeling, zoals beschreven in het ALL Protocol II.

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

- Schedelbestraling met 2500 Rad. Duur $2\frac{1}{2}$ - 3 weken.
Kinderen van 1 tot 2 jaar: 2000 Rad.
Kinderen onder 1 jaar: 1500 Rad.
Bestraling met Cobalt⁶⁰ of met lineaire versneller, 14 tot 15 fracties in 17 tot 21 dagen, op de gehele schedel, het retro-orbitale gebied ende mastoiden alsmede de eerste twee cervicale wervels meegerekend (zie schema).
Bestraling wordt gegeven via 2 plan-parallelle velden, waarbij de dosis wordt berekend in de mediaanlijn.
Kinderen onder 2 jaar zullen veelal gedurende de bestraling gese-deerd moeten worden.
- Intrathecale Methotrexaat-Prednisolonbehandeling.

TABLE 2.—Surface area (m²) as a function of height (cm) and weight (kg)

Height (cm)	Weight (kg)																											
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	56	60	
50	0.25	0.31	0.36	0.40	0.44	0.48	0.51	0.54	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.73	0.75	0.78	0.80	0.82	0.85	0.90	0.94	0.98	1.01	1.05	1.09	1.13	
55	0.26	0.32	0.37	0.42	0.46	0.50	0.53	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.74	0.76	0.78	0.81	0.83	0.85	0.90	0.94	0.98	1.01	1.05	1.09	1.13	1.18	
60	0.27	0.33	0.39	0.43	0.48	0.52	0.55	0.59	0.62	0.65	0.68	0.71	0.74	0.76	0.79	0.81	0.84	0.86	0.88	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.18	1.23	
65	0.28	0.34	0.40	0.45	0.49	0.53	0.57	0.61	0.64	0.67	0.70	0.73	0.76	0.79	0.82	0.84	0.87	0.89	0.91	0.96	1.00	1.05	1.09	1.13	1.18	1.23	1.28	
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	0.95	0.97	1.02	1.07	1.11	1.16	1.20	1.25	1.30	
75	0.30	0.37	0.42	0.48	0.52	0.57	0.61	0.64	0.68	0.71	0.75	0.78	0.81	0.84	0.87	0.89	0.92	0.95	0.97	1.00	1.05	1.10	1.14	1.19	1.23	1.28	1.33	
80	0.31	0.38	0.44	0.49	0.54	0.58	0.62	0.66	0.70	0.73	0.77	0.80	0.83	0.86	0.89	0.92	0.95	0.97	1.00	1.05	1.10	1.14	1.19	1.23	1.28	1.33	1.38	
85	0.31	0.39	0.45	0.50	0.55	0.60	0.64	0.68	0.72	0.75	0.79	0.82	0.85	0.88	0.91	0.94	0.97	0.99	1.02	1.07	1.12	1.16	1.21	1.25	1.29	1.34	1.39	
90	0.32	0.40	0.46	0.51	0.56	0.61	0.65	0.70	0.73	0.77	0.81	0.84	0.87	0.91	0.94	0.97	0.99	1.02	1.05	1.10	1.15	1.20	1.25	1.29	1.34	1.39	1.44	
95	0.33	0.40	0.47	0.53	0.58	0.63	0.67	0.71	0.75	0.79	0.83	0.86	0.89	0.93	0.96	0.99	1.02	1.05	1.07	1.13	1.18	1.23	1.28	1.32	1.37	1.42	1.47	
100	0.34	0.41	0.48	0.54	0.60	0.65	0.69	0.73	0.77	0.81	0.84	0.88	0.91	0.94	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09	1.12	1.15	1.18	1.21	1.26	1.30	1.35	1.40	
105	0.35	0.42	0.49	0.55	0.61	0.66	0.70	0.74	0.78	0.82	0.86	0.90	0.93	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09	1.12	1.15	1.18	1.23	1.28	1.33	1.38	1.43	1.48	
110	0.36	0.43	0.50	0.56	0.62	0.67	0.71	0.75	0.80	0.84	0.88	0.92	0.95	0.99	1.02	1.05	1.08	1.11	1.14	1.17	1.20	1.25	1.31	1.36	1.41	1.46	1.51	
115	0.37	0.44	0.51	0.57	0.63	0.68	0.72	0.76	0.81	0.86	0.90	0.93	0.96	1.00	1.04	1.07	1.10	1.13	1.16	1.19	1.22	1.28	1.33	1.38	1.43	1.48	1.53	
120	0.38	0.45	0.52	0.58	0.64	0.69	0.73	0.77	0.83	0.87	0.91	0.94	0.97	1.00	1.04	1.07	1.10	1.13	1.16	1.19	1.24	1.30	1.35	1.40	1.45	1.50	1.55	
125	0.39	0.46	0.53	0.59	0.65	0.70	0.74	0.78	0.84	0.88	0.92	0.95	0.98	1.01	1.04	1.07	1.11	1.14	1.17	1.21	1.24	1.27	1.32	1.38	1.43	1.49	1.54	
130	0.40	0.47	0.54	0.60	0.66	0.71	0.75	0.79	0.85	0.89	0.93	0.96	0.99	1.02	1.05	1.09	1.13	1.16	1.19	1.23	1.26	1.29	1.34	1.40	1.46	1.51	1.56	
135	0.41	0.48	0.55	0.61	0.67	0.72	0.76	0.80	0.86	0.90	0.94	0.98	1.01	1.04	1.07	1.11	1.15	1.18	1.21	1.25	1.28	1.31	1.37	1.43	1.48	1.53	1.59	
140	0.42	0.49	0.56	0.62	0.68	0.73	0.77	0.81	0.87	0.92	0.96	1.00	1.04	1.07	1.11	1.15	1.18	1.21	1.25	1.28	1.31	1.35	1.41	1.47	1.53	1.59	1.64	
145	0.43	0.50	0.57	0.63	0.69	0.74	0.78	0.83	0.88	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.51	1.56	1.61	1.67	
150	0.44	0.51	0.58	0.64	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.94	0.99	1.03	1.07	1.11	1.14	1.18	1.22	1.25	1.28	1.32	1.35	1.41	1.47	1.53	1.58	1.64	1.70	
155	0.45	0.52	0.59	0.65	0.71	0.76	0.81	0.86	0.91	0.95	1.00	1.04	1.08	1.12	1.15	1.19	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.51	1.56	1.61	1.67	1.73	
160	0.46	0.53	0.60	0.66	0.72	0.77	0.82	0.87	0.92	0.96	1.00	1.04	1.08	1.12	1.15	1.19	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.51	1.56	1.61	1.67	1.74	
165	0.47	0.54	0.61	0.67	0.73	0.78	0.83	0.88	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.51	1.56	1.61	1.67	1.75	
170	0.48	0.55	0.62	0.68	0.74	0.79	0.84	0.89	0.94	0.98	1.02	1.06	1.10	1.14	1.17	1.21	1.24	1.27	1.31	1.34	1.40	1.46	1.52	1.57	1.62	1.68	1.76	
175	0.49	0.56	0.63	0.69	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	0.99	1.03	1.07	1.11	1.15	1.18	1.22	1.25	1.28	1.32	1.35	1.41	1.47	1.53	1.58	1.63	1.69	1.78	
180	0.50	0.57	0.64	0.70	0.76	0.81	0.86	0.91	0.96	1.00	1.04	1.08	1.12	1.16	1.19	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.51	1.57	1.62	1.67	1.73	1.80	
185	0.51	0.58	0.65	0.71	0.77	0.82	0.87	0.92	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.17	1.20	1.24	1.27	1.31	1.34	1.40	1.46	1.52	1.58	1.63	1.68	1.74	1.82	
190	0.52	0.59	0.66	0.72	0.78	0.83	0.88	0.93	0.98	1.02	1.06	1.10	1.14	1.18	1.21	1.25	1.28	1.32	1.35	1.41	1.47	1.53	1.59	1.64	1.69	1.75	1.84	
195	0.53	0.60	0.67	0.73	0.79	0.84	0.89	0.94	0.99	1.03	1.07	1.11	1.15	1.19	1.22	1.26	1.29	1.33	1.36	1.42	1.48	1.54	1.60	1.65	1.70	1.76	1.86	
200	0.54	0.61	0.68	0.74	0.80	0.85	0.90	0.95	1.00	1.04	1.08	1.12	1.16	1.20	1.23	1.27	1.30	1.34	1.37	1.43	1.49	1.55	1.61	1.66	1.71	1.77	1.88	
205	0.55	0.62	0.69	0.75	0.81	0.86	0.91	0.96	1.01	1.05	1.09	1.13	1.17	1.21	1.24	1.28	1.31	1.35	1.38	1.44	1.50	1.56	1.62	1.67	1.72	1.78	1.90	
210	0.56	0.63	0.70	0.76	0.82	0.87	0.92	0.97	1.02	1.06	1.10	1.14	1.18	1.22	1.25	1.29	1.32	1.36	1.39	1.45	1.51	1.57	1.63	1.68	1.73	1.79	1.92	
215	0.57	0.64	0.71	0.77	0.83	0.88	0.93	0.98	1.03	1.07	1.11	1.15	1.19	1.23	1.26	1.30	1.33	1.37	1.40	1.46	1.52	1.58	1.64	1.69	1.74	1.80	1.94	
220	0.58	0.65	0.72	0.78	0.84	0.89	0.94	0.99	1.04	1.08	1.12	1.16	1.20	1.24	1.27	1.31	1.34	1.38	1.41	1.47	1.53	1.59	1.65	1.70	1.75	1.81	1.96	
225	0.59	0.66	0.73	0.79	0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.09	1.13	1.17	1.21	1.25	1.28	1.32	1.35	1.39	1.42	1.48	1.54	1.60	1.66	1.71	1.76	1.82	2.00	
230	0.60	0.67	0.74	0.80	0.86	0.91	0.96	1.01	1.06	1.10	1.14	1.18	1.22	1.26	1.29	1.33	1.36	1.40	1.43	1.49	1.55	1.61	1.67	1.72	1.77	1.83	2.02	
235	0.61	0.68	0.75	0.81	0.87	0.92	0.97	1.02	1.07	1.11	1.15	1.19	1.23	1.27	1.30	1.34	1.37	1.41	1.44	1.50	1.56	1.62	1.68	1.73	1.78	1.84	2.04	
240	0.62	0.69	0.76	0.82	0.88	0.93	0.98	1.03	1.08	1.12	1.16	1.20	1.24	1.28	1.31	1.35	1.38	1.42	1.45	1.51	1.57	1.63	1.69	1.74	1.79	1.85	2.06	
245	0.63	0.70	0.77	0.83	0.89	0.94	0.99	1.04	1.09	1.13	1.17	1.21	1.25	1.29	1.32	1.36	1.39	1.43	1.46	1.52	1.58	1.64	1.70	1.75	1.80	1.86	2.08	
250	0.64	0.71	0.78	0.84	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.14	1.18	1.22	1.26	1.30	1.33	1.37	1.40	1.44	1.47	1.53	1.59	1.65	1.71	1.76	1.81	1.87	2.10	
255	0.65	0.72	0.79																									

Bijlage 5

Bijlage laboratoriumonderzoek

1. Haematologisch onderzoek van perifeer bloed.
 - Haemoglobine, haematocriet, aantal erythrocyten, reticulocyten (%)
 - Leukocytenaantal en differentiatie.
 - Aantal thrombocyten.
2. Bezinkingssnelheid der erythrocyten.
3. Serum chemie.
 - Leverfunctie: SGOT, SGPT, LDH.
Totaal eiwitgehalte en -spectrum.
 - Nierfunctie: Kreatine, Ureum.
 - Electrolyten: Natrium, Kalium, Chloor.
 - Urinezuur.
 - Immunoglobulinen.
4. Onderzoek van liquor cerebrospinalis.
 - Drukmeting.
 - Aantal cellen.
 - Cytologische beoordeling.
 - Eiwit.
 - Glucose.
 - Bacteriologisch onderzoek, op indicatie.
 - Virologisch onderzoek, op indicatie.

Inhoudsopgave

Pagina

1.	Inleiding
2.	Doelstellingen
2.	Criteria
3.	Onderzoek en registratie voor behandeling
4.	Behandeling
5.	Onderzoek en registratie tijdens behandeling
7.	Beleid
9.	Beleid bij initiële CZS-leukemie
10.	Ondersteunende behandeling
12.	Einde van de complete remissie
12.	Criteria voor het schatten van het prestatievermogen
13.	Middelen en bijwerkingen

Bijlagen

1.	Behandelingsschema ALL IV
2.	Bestralingsveld van schedel
3.	Mediastinumbestraling
4.	Tabel voor berekening van lichaamsoppervlak
5.	Laboratoriumonderzoek