

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN

Centraal Bureau
p/a Juliana Kinderziekenhuis
Postbus 60604
2506 LP 's-Gravenhage
telefoon: 070-3657930
b.g.g.: 070-3612361
telefax: 070-3617427

Protocol SNWLK-ALL-Recidief-90

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN KINDEREN MET 1e RECIDIEF
ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL),
gebaseerd op protocol ALL-REZ BFM 90

's-Gravenhage, november 1991

STICHTING NEDERLANDSE WERKGROEP LEUKEMIE BIJ KINDEREN (SNWLK)

Protocol SNWLK-ALL-Recidief-90

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN KINDEREN MET 1e RECIDIEF ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL), gebaseerd op protocol ALL-REZ BFM 90

BESTUUR

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

CENTRAAL BUREAU

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

LABORATORIUM

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

SECRETARIAAT

J.M.F. Bouwman
N. Weijn-Blangé
W.S. Brusse

REGISTRATIE

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

AUTOMATISERING

Drs. J.F. van Weerden

Vorbereidingscommissie Protocol SNWLK-ALL-Recidief-90

Dr. E.F. van Leeuwen, voorzitter
Dr. J.P.M. Bökkerink
Dr. A. van der Does-van den Berg
Dr. K. Hählen
Drs. A. Postma
Drs. E.Th. van 't Veer-Korthof

Adviseurs: Prof. Dr. J.M. Vossen, Leiden
Prof. Dr. E.M. Noordijk, Leiden

INHOUD

Lijst van gebruikte afkortingen

I.	Inleiding	7
	A. Resultaten van behandeling van kinderen met recidief ALL	7
	B. Overwegingen bij het protocol SNWLK ALL-Recidief-90	14
II.	Doel- en vraagstellingen	16
III.	Criteria en definities	18
	A. Patiëntencriteria	18
	B. Definities recidief	18
IV.	Behandeling	22
	A. Behandelingsgroepen	22
	B. Behandelingswijze	22
	- Patiënten met geïsoleerd of gecombineerd BM-recidief	22
	- Patiënten met extramedullair recidief	
	C. Therapie-elementen	24
	- Prednison vóórfase	24
	- Blok R1	25
	- Blok R2	27
	- Blok R3	29
	- CZS-behandeling	30
	- Testisrecidiefbehandeling	31
	- Beenmergtransplantatie	31
	- Onderhoudsbehandeling	32
V.	Ondersteunende behandeling	33
	A. Algemene maatregelen	33
	B. Preventie en behandeling van infecties	34
	C. Transfusiebeleid	35
	D. Preventie van orgaanbeschadiging	35
	E. Overige maatregelen	36
VI.	Bijwerkingen van cytostatica	37
VII.	Diagnostiek	39
	A. Bij recidief	39
	B. Tijdens behandeling	40
	C. Na beëindiging van de behandeling	41
VIII.	Laboratoriumonderzoek	42
	A. Cytologische diagnostiek	42
	B. Immunologisch onderzoek	42
	C. Cytogenetisch onderzoek	43
	D. Liquoronderzoek	44
	E. Checklist	45

IX.	Evaluatiecriteria en statistiek	46
	A. Definities	46
	B. Evaluatiecriteria voor de behandelingsresultaten	46
	C. Statistische methoden	47
	D. Aantal patiënten	47
	E. Stopregels	47
X.	Registratie	49
XI.	Patiënteninformatie	50

Bijlagen

BIJLAGEN

1.	Richtlijnen voor toediening van HD-MTX (5 g/m ²) en Cytovorum Factor Rescue	52
2.	Richtlijnen voor bestraling:	54
	A. Totale lichaamsbestraling	54
	B. Craniospinale bestraling	56
	C. Testisbestraling	57
3.	Richtlijnen voor beenmergtransplantatie	58
4.	Criteria voor het schatten van het prestatievermogen	62
5.	Berekening lichaamsoppervlak	63
6.	Differentiatiestadia en immunologische markers van lymfatische en myeloïde cellen	64

Literatuur

Lijst van gebruikte afkortingen

ADR	adriamycine
ALL	acute lymfatische leukemie
ARA-C	cytosine arabinoside
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BFM	Berlijn-Frankfurt-Münster (Co-operative Group)
BM	beenmerg
BMP	beenmergpunctie
BMT	beenmergtransplantatie
CCR	continue complete remissie
CF	citrovorum factor
CMV	cytomegalievirus
Cyclo	cyclofosfamide
CR	complete remissie
CZS	centraal zenuwstelsel
DEXA	dexamethason
DNR	daunorubicine
EFS	event free survival
FAB	French-American-British (classification)
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leukemia
HD-ARA-C	hoge dosis cytosine arabinoside
HD-MTX	hoge dosis methotrexaat
HLA	human leucocyte antigen
IFO	ifosfamide
i.m.	intramusculair
i.th.	intrathecaal
i.v.	intraveneus
inf./p.i.	per infuus
L-Asp	L-asparaginase
LP	lumbaalpunctie
MDR	multidrug resistance
6-MP	6-mercaptopurine
MTX	methotrexaat
p.o.	per os
Pred	predniso(lo)n
RFI	relapse free interval
SDD	selectieve darmdecontaminatie
TcR	T cel receptor
TDD	totale darmdecontaminatie
TLB	totale lichaamsbestraling
TdT	terminal deoxy-nucleotidyl-transferase
6-TG	6-thioguanine
VCR	vincristine
VDS	vindesine
VM-26	teniposide
VP-16	etoposide

I.

INLEIDING

I.A. RESULTATEN VAN BEHANDELING VAN KINDEREN MET RECIDIEF ALL

Hoewel de behandelingsresultaten van acute lymfatische leukemie (ALL) bij kinderen de afgelopen 20 jaar aanzienlijk zijn verbeterd, treedt nog bij $\pm 30\%$ van de kinderen een recidief op. Hierbij dient men te beseffen, dat de recidieven, die nu worden vastgesteld, optreden ondanks intensieve primaire behandeling, terwijl het bij studies in het verleden veelal kinderen betrof, die een recidief ontwikkelden na een minder intensieve behandeling.

Resultaten van behandeling bij kinderen met een recidief ALL in Nederland.*Chemotherapie*

Tot nu toe worden in Nederland de kinderen bij wie een recidief van de ALL is opgetreden niet volgens een SNWLK protocol behandeld. In de verschillende behandelingscentra werden verschillende behandelingsprotocollen gehanteerd, die bovendien ook per centrum in de loop van de tijd veranderd zijn. Hoewel dit een belemmering heeft gevormd bij de analyse van de resultaten, komen uit retrospectief onderzoek van kinderen met een recidief ALL, geregistreerd door de SNWLK van 1973 tot 1988, de volgende gegevens naar voren.

1. **Beenmergrecidief (1).** 78% van de patiënten (n=164) bereikte een tweede complete remissie (CR). Van significante prognostische betekenis voor het bereiken van een tweede CR bleken te zijn:

- * duur eerste complete remissie (ongunstig indien korter dan 24 maanden, dus bij optreden van recidief tijdens therapie),
- * reïnductietherapie (toevoeging van L-asparaginase aan vincristine en prednison verbeterde de resultaten),
- * leeftijd bij diagnose (ongunstig indien jonger dan 2 jaar of ouder dan 10 jaar).

De mediane duur van de tweede remissie bedroeg 9 maanden. De duur van de eerste remissie was hierbij de belangrijkste prognostische factor, gevolgd door het leukocytenaantal bij initiële diagnose, en de samenstelling van de reïnductietherapie. Hoewel bij een follow-up van 24 maanden de resultaten bij patiënten met een laat recidief (duur 1e remissie >24 maanden) gunstig waren (bij 50-70% van de kinderen duurde de 2e remissie onafgebroken voort) bleek bij langere follow-up deze 2e remissie slechts bij $\pm 30\%$ van de patiënten voort te duren en werden na 40 maanden nog 2e recidieven vastgesteld (fig. 1).

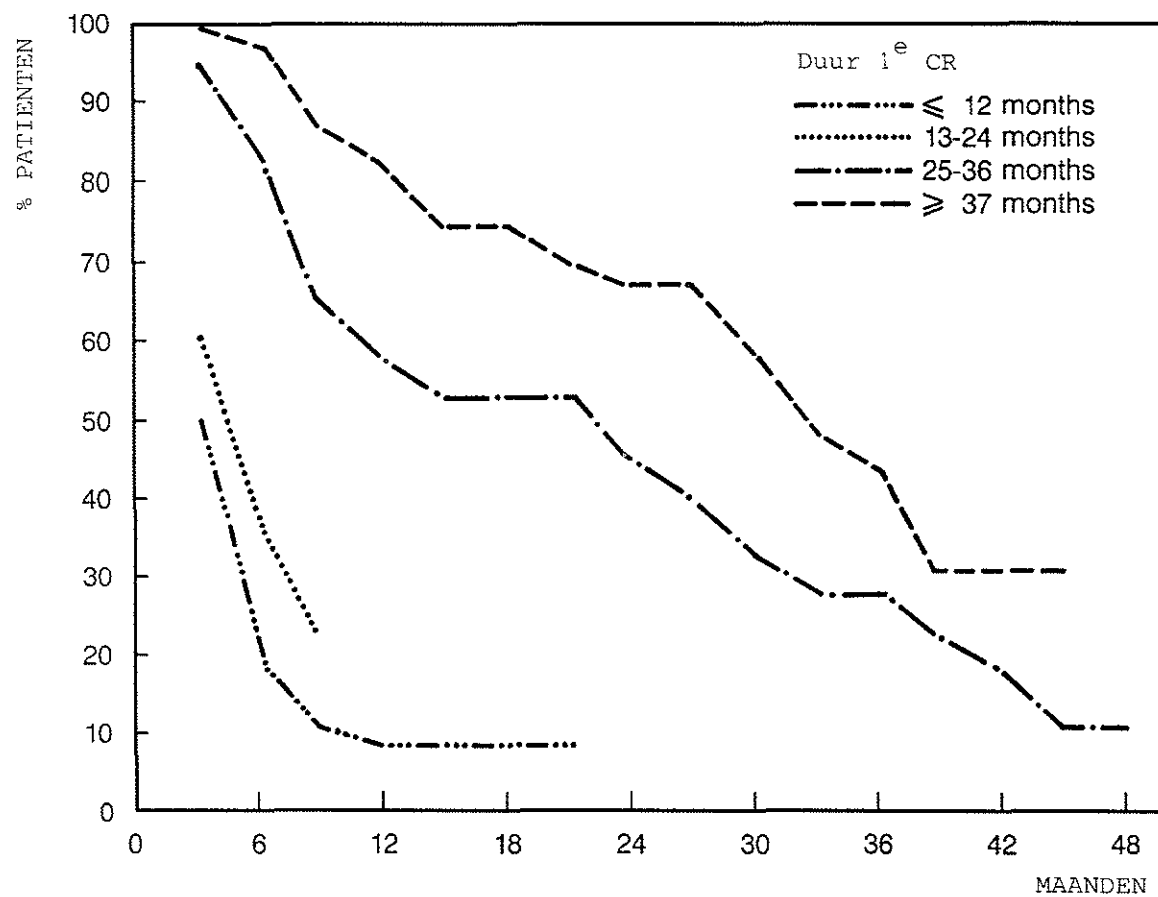
De mediane overlevingsduur na het optreden van een initieel BM-recidief was 13,3 maanden. Het overlevingspercentage na 4 jaar was 20%.

2. **Geïsoleerd CZS-recidief (2).** 90% van de evalueerbare patiënten (n=126) bereikte een tweede CR. Ook bij deze patiënten bleek de duur van de eerste remissie de belangrijkste prognostische factor. De mediane duur van de tweede remissie was 14 maanden. Hierbij was, naast de duur van de eerste remissie, ook van prognostische betekenis het aantal cellen in de liquor bij het vaststellen van het recidief en de vorm van de reïnductiebehandeling, met name van het CZS.

Toevoeging van schedelbestraling aan de intrathecale toediening van cytostatica gaf significant betere resultaten. De mediane overlevingsduur van de aldus behandelde kinderen was 25 maanden.

Van de patiënten met een tweede of daaropvolgend recidief ontwikkelde 75% een beenmergrecidief. Dit geeft aan, dat een CZS-recidief beschouwd moet worden als een uiting van therapieresistentie van de leukemie in het algemeen en dat naast de

Figuur 1. DUUR TWEEDE REMISSIE TEN OPZICHTE VAN DUUR EERSTE REMISSIE



behandeling van het CZS ook intensieve systemische behandeling gegeven moet worden.

3. **Geïsoleerd testisrecidief.** Het aantal patiënten (n=18) was te klein en de behandelingsvormen te verschillend om tot belangrijke conclusies te leiden.

Allogene beenmergtransplantatie (BMT)

De resultaten van allogene beenmergtransplantatie bij kinderen met ALL in tweede remissie in de Leidse Kinderkliniek zijn in een retrospectieve "case-controlled" studie vergeleken met de resultaten van chemotherapie in verschillende klinieken in Nederland (3). Bij de kinderen met een beenmergrecidief werd geen verschil gezien in "event-free survival" (EFS) tussen de patiënten behandeld met chemotherapie en de getransplanteerde groep (n=13) (5 jaars-overleving: circa 35%). Er traden minder recidieven op in de getransplanteerde groep, maar er werden meer complicaties gezien. Zes kinderen met een geïsoleerd CZS-recidief werden getransplanteerd; van hen overleed één aan complicaties, de anderen hadden een EFS van 49*-74* maanden.

Resultaten ALL recidief studies van BFM.

Sinds 1983 worden door de Duitse BFM-groep "multicentre" onderzoeken (studies) voor de behandeling van kinderen met een recidief van ALL uitgevoerd (ALL-REZ BFM 83, ALL-REZ BFM 85, ALL-REZ BFM 87). Sinds augustus 1990 is bij deze groep een vierde protocol actueel (ALL-REZ BFM 90). In deze studies worden de patiënten met een BM-recidief onderscheiden in 2 groepen.

- vroeg recidief, optredend binnen 6 maanden na het stoppen van de chemotherapie,
- laat recidief, vastgesteld meer dan 6 maanden na het stoppen van de chemotherapie.

In tabel 1 en figuur 2-4 zijn enkele behandelingsresultaten van deze verschillende studies weergegeven, waarbij opgemerkt dient te worden, dat de mediane vervolgperiode voor de ALL-REZ BFM 87 studie korter is dan 1 jaar.

In de ALL-REZ BFM 83 studie bereikten de patiënten met een vroeg BM-recidief een laag remissie-inductie-percentages, de patiënten met een laat recidief of extramedullair recidief ontwikkelden vaak (wederom) een BM-recidief. In de ALL-REZ BFM 87 studie werd daarom de methotrexaat (MTX) dosis bij alle patiënten verhoogd, werd hoog gedoseerd cytosine arabinoside (HD-ARA-C) toegevoegd aan de behandeling van patiënten met een vroeg BM-recidief, en werd een langere intensieve systemische behandeling aan patiënten met een extramedullair recidief gegeven.

Dit resulteerde in een verbetering van het remissie-inductie-percentages bij patiënten met een vroeg BM-recidief. Ook werd de EFS bij patiënten met een extramedullair recidief aanzienlijk beter. Echter tezamen met het bereiken van een langere hematologische remissieduur bij de patiënten met een BM-recidief werd een toename gezien van het optreden van een CZS-uitbreiding als tweede recidief na circa 2 jaar. Dit deed de aanvankelijke verbetering weer te niet. In de ALL-REZ BFM 87 studie werd daarom de profylactische CZS-behandeling bij kinderen met een BM-recidief geïntensiveerd in de vorm van schedelbestraling. Hierop is het optreden van een CZS-recidief als tweede recidief bij patiënten met een BM-recidief significant afgenomen. De follow-up is nog te kort om te zien in hoeverre dit het genezingspercentage uiteindelijk gunstig beïnvloedt.

Resultaten van andere studies bij kinderen met ALL-recidief

Chemotherapie

- Beenmergrecidief

Ook door andere groepen wordt met chemotherapie, bestaande uit een combinatie van

prednison (Pred), vincristine (VCR), daunorubicine (DNR) en L-asparaginase (L-Asp)(PVDA), bij 80-100% van de kinderen met een BM-recidief een tweede CR bereikt (5). Bij kinderen met een laat recidief werd een 5-jaars-overleving van $\pm 30\%$ waargenomen. Kinderen met een BM-recidief binnen 18 maanden na diagnose ontwikkelden allen een tweede recidief (6). Echter, de groep kinderen met een laat recidief bleek ook na 5 jaar nog "at risk" voor een tweede recidief (7).

- Geïsoleerd CZS-recidief

In een vergelijkende studie (8) werd aangetoond, dat kinderen met een geïsoleerd CZS-recidief, die na het bereiken van een tweede CR craniospinale bestraling ontvingen, een significant betere kans op langdurige ziektevrije overleving hadden (70%) dan kinderen, die schedelbestraling en intrathecale cytostatica ontvingen (15%). Dit uitte zich niet zozeer in het aantal 2e recidieven in het CZS, maar vooral in de kans op een 2e recidief elders. Door de bestraling te beschouwen als consolidatiebehandeling van het CZS en pas uit te voeren na beëindiging van de intensieve chemotherapie bleek de kans op een vroeg 2e CZS-recidief niet groter te worden (9).

- Geïsoleerd testisrecidief

Met de huidige primaire behandeling van ALL met o.a. hoge doses MTX is het optreden van een geïsoleerd testisrecidief uitzonderlijk. Daarom zijn weinig studies bij deze groep patiënten verricht. Veelal treedt een testisrecidief laat op en is er een goede kans op genezing. In alle studies wordt lokale bestraling toegepast in combinatie met systemische reïnductie (10).

Beenmergtransplantatie

- Allogene beenmergtransplantatie

Transplantatie van beenmerg van een HLA identieke verwante donor bij een patiënt in tweede remissie in aansluiting op een zeer intensieve celreducerende behandeling, is de afgelopen 10 jaar in vele centra uitgevoerd. Met de standaard voorbehandeling, bestaande uit cyclofosfamide en totale lichaamsbestraling (TLB) wordt bij $\pm 40\%$ van de kinderen een langdurige ziektevrije overleving bereikt (11). Toepassing van andere vormen van voorbehandeling (conditionering) -wijziging van de chemotherapie of het geven van hypergefractioneerde TLB- kan mogelijk de kans op een 2e recidief reduceren, waarbij een ziektevrije overleving van 60% na 5 jaar wordt beschreven (12). Opmerkelijk is dat hierbij het verschil wegvalt tussen zgn. vroege en late recidieven zoals waargenomen bij recidiefbehandeling met chemotherapie. Bovendien is de kans op late 2e recidieven na BMT zeer klein en wordt reeds een plateau in de ziektevrije overlevingscurve bereikt na 2-3 jaar (7,11,12).

Bij syngene BMT (tussen leden van een identieke tweeling) en bij BMT met T-cel gedepleteerd allogene beenmerg treedt geen Graft versus Host Disease (GvHD) op, maar worden vaker recidieven vastgesteld dan bij andere vormen van allogene BMT. Dit komt door de afwezigheid van het zgn. Graft versus Leukemia (GvL)-effect.

- Autologe beenmergtransplantatie (reïfusie)

Het ontbreken van een HLA identieke verwante donor bij het merendeel van de patiënten, de hoge morbiditeit door infecties en GVHD bij allogene beenmergtransplantatie, hebben ertoe geleid, dat de laatste jaren autologe beenmergtransplantaties worden toegepast na de antileukemische conditioneringsbehandeling. De potentiële nadelen hierbij zijn het ontbreken van het GvL-effect en de kans dat het beenmerg bij reïfusie nog residuale leukemiecellen bevat, ondanks een vastgestelde complete remissie (13).

Verskillende technieken zijn ontwikkeld om deze residuale cellen te verwijderen zoals behandeling in vitro met monoclonale antistoffen en complement of monoclonale antistoffen gekoppeld aan ricine (14), of d.m.v. immunorosetting (15). Tot op heden zijn geen vergelijkende studies uitgevoerd om de werkelijke bijdrage van deze in vitro behandeling aan de ziektevrije overleving van kinderen met ALL vast te stellen.

Kersey et al. (16) vonden in een vergelijkend onderzoek van autologe en allogene BMT met dezelfde conditioneringsbehandeling bij patiënten met ALL een vergelijkbare ziektevrije overleving tussen beide groepen van resp. 20 en 27%. Deze studie betrof ook patiënten in 3e of latere remissie. De risicofactoren tussen beide groepen waren niet significant verschillend.

Sallan et al. (13) bereikten bij kinderen met ALL in tweede of latere remissie met autologe BMT een ziektevrije 5-jaars-overleving van 30%. Bij patiënten met een initiële remissieduur van meer dan 2 jaar bedroeg deze 50%.

In beide studies was een aanzienlijk deel van de patiënten in de autologe BMT-groep in derde of latere remissie (24/45 resp. 17/44).

Evenals bij allogene BMT blijkt na autologe BMT de kans op een laat volgend recidief klein en wordt reeds na 2-3 jaar een plateau in de ziektevrije overlevingscurve bereikt.

Tabel 1 Behandelingsresultaten ALL recidief behandelingstudies van BFM

Vorm recidief	studie	aantal patiënten	tweede CR bereikt (%)	2 jaar EFS (%)	P
Vroeg beenmerg	83	28	64	10	NS
	85	59	88	20	
Laat beenmerg	83	30	93	54	NS
	85	53	92	58	
Extramedullair	83	33	94	52	<0.10
	85	18	100	77	
Allen	83	91	85	38	<0.05
	85	130	92	43	
	87	148	87	54	

Fig. 2

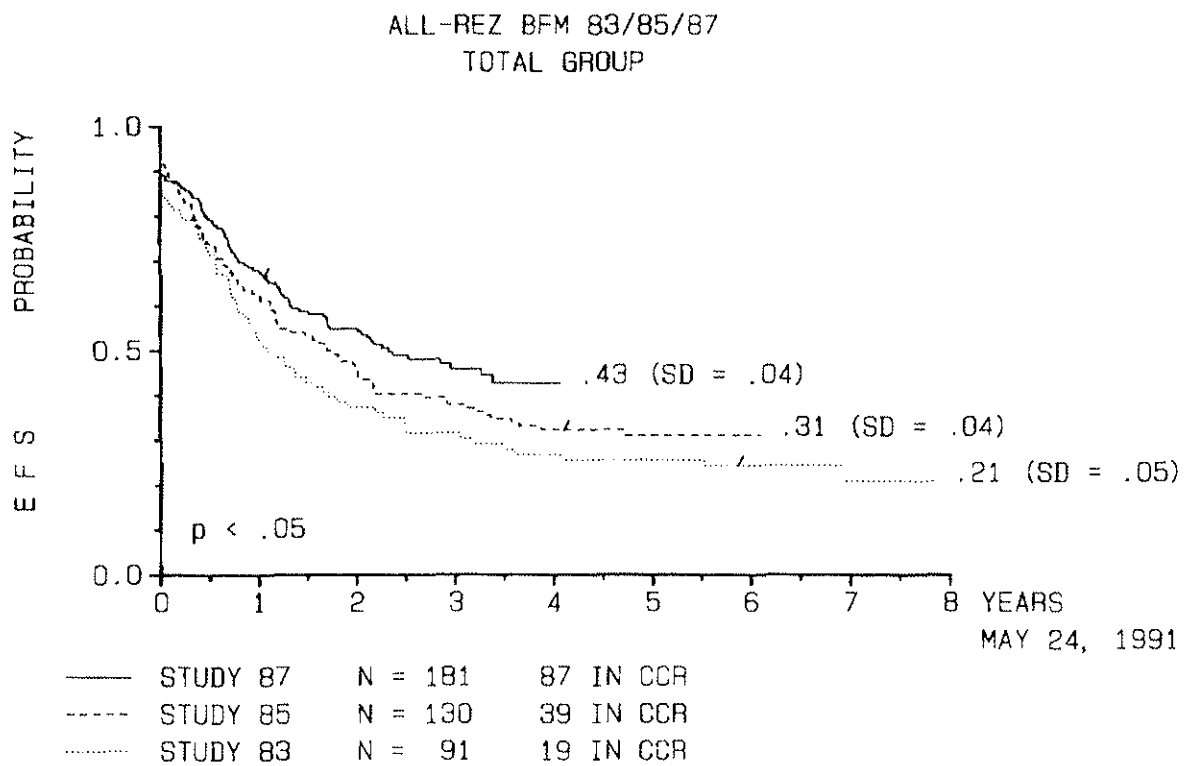


Fig. 3

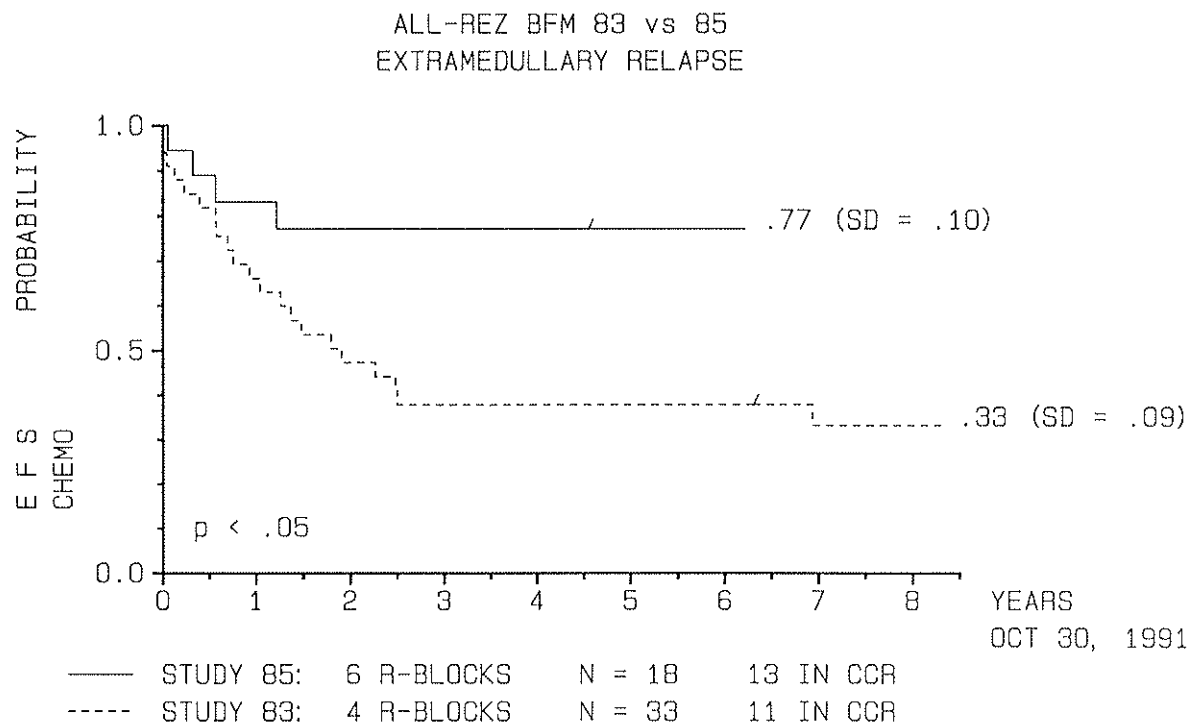
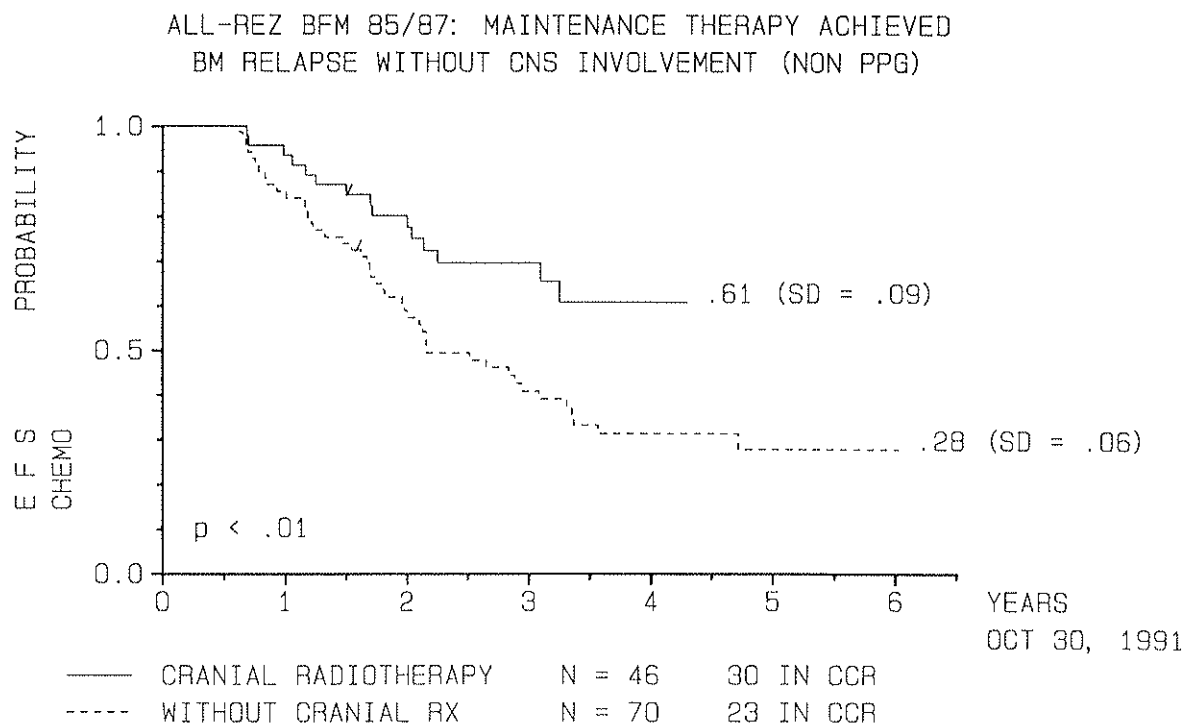


Fig. 4



I.B. OVERWEGINGEN BIJ HET PROTOCOL SNWLK-ALL-RECIDIEF-90.

Gezien de reeds bestaande samenwerking met de BFM-groep, en de relatief gunstige resultaten van de BFM ALL-recidief protocollen, mede in aanmerking genomen de intensiteit van de primaire behandeling, is door het Bestuur van de SNWLK besloten het protocol SNWLK-ALL-Recidief-90 voor kinderen met ALL-recidief te baseren op het huidige BFM-protocol: ALL-REZ BFM 90. Uitgangspunt bij dit protocol is dat met een kortdurende, maar zeer intensieve chemotherapie de resistentie van de leukemische cellen moet worden overwonnen.

Gezien de eerder vermelde gunstige resultaten van BMT bij kinderen in 2e CR is besloten deze behandeling in het protocol op te nemen.

In het Duitse protocol ALL-REZ BFM 90 ontvangen alle kinderen met BM-recidief profylactisch schedelbestraling (12 Gy) en intrathecale chemotherapie. Kinderen met een vroeg BM-recidief ontvangen -indien een HLA-identieke donor beschikbaar is- zo vroeg mogelijk BMT; alle andere kinderen ontvangen onderhoudsbehandeling met MTX en 6-thioguanine (6-TG) gedurende twee jaar na de intensieve reïnductiebehandeling.

Het Duitse protocol is bestemd voor onderzoek en behandeling van kinderen met een laat (>18 maanden na diagnose) non-B non-T-ALL-recidief. Kinderen met (pre)T-ALL kunnen volgens dit protocol worden behandeld, maar vallen buiten de studie.

Het protocol SNWLK-ALL-Recidief-90 is een variant op het bovengenoemde ALL-REZ BFM 90 protocol. De verschillen betreffen de volgende punten.

- Alle kinderen met een BM-recidief ontvangen -ongeacht tijdstip van het recidief en het immunofenotype van de leukemie- allen dezelfde intensieve reïnductiebehandeling (3x3 R-blokken). Aansluitend ondergaan kinderen met een HLA-identieke donor allogene BMT, de overige kinderen ontvangen een autologe BMT met gepurgeerd beenmerg. De ablatieve voorbereiding is voor alle patiënten dezelfde en omvat o.a. totale lichaamsbestraling. Er is nog onvoldoende aangetoond, dat conditioneringsbehandeling met uitsluitend chemotherapie resulteert in geringere toxiciteit en/of grotere effectiviteit. Na BMT wordt geen onderhoudsbehandeling gegeven. Door deze intensivering van de behandeling wordt mogelijk bij een groter deel van de patiënten de residuale resistente leukemie alsnog uitgeroeid. Patiënten met een beenmergdonor krijgen nu een langere inductie- en consolidatiebehandeling dan voorheen gebruikelijk was.
- Door intensivering van de behandeling en verlenging van de intensieve behandelingsduur t.o.v. vroegere behandelingswijzen wordt ernaar gestreefd het aantal residuale leukemiecellen in het lichaam van de patiënt zo laag mogelijk te krijgen. Echter, de kans is zeer reëel, dat hierna nog steeds leukemiecellen (ook) in het beenmerg van de patiënt aanwezig zijn. Dit vormt de indicatie voor de zeer intensieve chemoradiotherapie gevolgd door beenmergtransplantatie. Hiermee kan een log 3-4 blasten reductie in de patiënt worden bereikt.

Wanneer geen HLA identiek familielid als beenmergdonor beschikbaar is zal het beenmerg van de patiënt zelf als "transplantaat" gebruikt worden (reïfusie).

Men kan het risico, dat, na uitroeiing van de leukemiecellen in het lichaam van de patiënt, alsnog leukemie kan terugkomen vanuit het gereïnfundeerde beenmerg, mogelijk verkleinen door het "beenmergtransplantaat" in vitro te behandelen ("purgieren"). Hiervoor bestaan verschillende technieken. Een log 3-5 blastenreductie in het "transplantaat" kan worden bereikt.

Tot op heden is niet aangetoond dat deze in vitro behandeling bijdraagt aan de verbetering van de behandeling van patiënten met ALL. Dit kan verklaard worden door de slechte behandelingsresultaten van de residuale ziekte in het lichaam van de patiënt in voorafgaande studies: ook na infusie van gezond (allo-/syngene) beenmerg treden vaak

evenveel recidieven op.

Bij acute myeloïde leukemie, bij welke ziekte de kans op recidief na beenmergtransplantatie kleiner is, zijn wel aanwijzingen dat in vitro behandeling van het beenmerg bij ABMT zinvol is (22). In het huidige protocol wordt door verhoging van de intensiviteit van de voorafgaande behandeling en verlenging van de duur van deze behandeling ernaar gestreefd het risico van een te groot aantal in het lichaam nog aanwezige leukemiecellen bij de patiënt te reduceren. Verwacht wordt dat de radiochemotherapie de ziekte in het lichaam bij een groter deel van de patiënten dan voorheen definitief uitroeit.

Het is op theoretische gronden dan ook aangewezen het risico van reïfusie van leukemiecellen zo gering mogelijk te laten zijn en het autologe beenmerg "transplantaat", ondanks de extra te maken handelingen en kosten, in vitro te behandelen.

- Aangezien bij de conditioneringsbehandeling totale lichaamsbestraling (TLB) wordt gegeven, zal geen aparte craniële/craniospinale bestraling worden gegeven.
- De behandeling van kinderen met een geïsoleerd extramedullair recidief is ongewijzigd overgenomen uit het ALL-REZ BFM 90 protocol.

II. DOEL- EN VRAAGSTELLINGEN

1. Verbetering van de prognose voor kinderen met een recidief ALL door middel van een nieuwe, op de resultaten van BFM-recidief protocollen gebaseerde chemotherapie en aanpassing van de behandeling aan de lokalisatie van het recidief. Bij patiënten met een beenmergrecidief wordt de intensiteit van de behandeling verhoogd door bij alle patiënten een allogene of autologe BMT te verrichten.
2. Toepassing van een in hoge mate uniforme behandeling bij kinderen met een recidief ALL met uiteenlopende lokalisatie en tijdstip van het recidief, als basis voor het opstellen van toekomstige behandelingswijzen.
3. Onderzoek naar andere, tot nu toe onbekende, risicofactoren voor het optreden van recidieven, waarmee, zowel bij de primaire behandeling als bij de recidiefbehandeling in de toekomst rekening zou moeten worden gehouden.
4. In samenwerking met de BFM-groep onderzoek naar de vraag of bij kinderen in 2e complete remissie na een laat BM-recidief bij non-B-, non-T-ALL autologe BMT effectiever is dan chemotherapeutische onderhoudsbehandeling gedurende 2 jaar.
5. Verbetering van de prognose van kinderen met een geïsoleerd extramedullair recidief door intensieve chemotherapie (zonder BMT) en radiotherapie.
6. Overige vraagstellingen
 - a. Onderzoek naar oligoclonaliteit en clonale evolutie
Dit onderzoek wordt verricht in samenwerking met de afdeling Immunologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam in het kader van een door de Nederlandse Kankerbestrijding gesubsidieerd onderzoek: "Characterization of acute childhood leukemia at relapse; determination of clonal progression and development of drug-resistance" (KWF-IKR- 89-09). In dit onderzoek, gestart in 1989 en eindigend in 1993, wordt bij recidief en retrospectief bij diagnose DNA onderzoek gedaan van de Ig (IgH en IgL)- en de TcR- β , TcR- γ en TcR- δ genen. Ook wordt gekeken naar expressie van het p170 eiwit ter bepaling van multidrug resistentie en wordt de proliferatieve activiteit van de leukemiecellen bestudeerd. In combinatie met morfologisch en immunofenotyperingsonderzoek uitgevoerd op het SNWLK-laboratorium en prospectief opgezet onderzoek door de subafdeling Haematologie/Oncologie van het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam hoopt dit onderzoek een antwoord te geven op de vraag of fenotypische veranderingen en/of oligoclonaliteit en clonale evolutie een rol spelen bij het optreden van een recidief.
 - b. Onderzoek naar cytostatica resistentie
Dit onderzoek wordt verricht in samenwerking met de afdeling Kindergeneeskunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam in het kader van een door de Nederlandse Kankerbestrijding gesubsidieerd onderzoek: "Drug resistance in relapsed leukemia and lymphoma" (KWF-IKA 90-05). Gestart in 1990 en eindigend in 1994 worden bij recidief en retrospectief bij diagnose leukemie-cellen getest op hun gevoeligheid voor cytostatica, die gebruikt zijn en/of zullen worden bij de behandeling. Dit onderzoek hoopt antwoord te geven op de vraag of er sprake is van aanwezige en/of verkregen resistentie tegen gebruikte of nog te gebruiken cytostatica. Tevens wordt een aantal

- middelen onderzocht, die mogelijk deze resistentie kunnen tegengaan.
- c. Onderzoek naar minimal residual disease
Dit onderzoek wordt verricht in samenwerking met de afdeling Immuno-haematologie van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst en het Emma Kinderziekenhuis/het kinder-AMC in Amsterdam in het kader van een door de Stichting Kindergeneeskundig Kankeronderzoek gesubsidieerd onderzoek: "Therapeutic application of monoclonal antibodies in the treatment of children with B-cell malignancies (SKK9003).
Dit project, dat loopt van 1991-1995, beoogt de depletie van residuale leukemische cellen uit autologe beenmergtransplantaties door toepassing van combinaties van monoclonale antistoffen (MoAbs) in diverse immunologische technieken. Bovendien beoogt het de waarde van de immunofluorescentie met toepassing van combinaties van monoclonale antistoffen en van polymerase chain reaction (PCR) technieken te bepalen voor het vaststellen van de effectiviteit van in vivo en in vitro behandeling bij patiënten met ALL-recidief.

III. CRITERIA EN DEFINITIES

Alle kinderen tot en met de leeftijd van 18 jaar kunnen in deze studie worden betrokken. 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 opname van patiënten in deze studie; de betekenis ervan zal evenwel als mogelijke risicofactor worden nagegaan.

A. PATIENTENCRIPTERIA

- **Protocolpatiënten** zijn patiënten, die voldoen aan de onderstaande criteria.
- **Studiepatiënten** zijn patiënten, die geen protocolpatiënten zijn, d.w.z. die niet voldoen aan één of meer van de onderstaande criteria, maar die wel volgens dit protocol worden behandeld. Zij worden afzonderlijk geëvalueerd.

In het onderzoek 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:**

Vroege recidieven zijn recidieven, die optreden binnen 6 maanden na beëindiging van de therapie. Een recidief binnen 18 maanden na diagnose wordt als een zeer vroeg recidief beschouwd.

Late recidieven zijn recidieven, die optreden vanaf 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

- **Criteria voor recidief:**

Beenmergreidief:

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

CZS-leukemie:

Er is sprake van een geïsoleerd CZS-recidief bij aanwezigheid van $>15/3$ (of $>5/\text{mm}^3$) 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 bloedbijmenging ($> 50/3$ erythrocyten) is geen oordeel mogelijk. Van een CZS-recidief is ook sprake bij het optreden van neurologische verschijnselen, die met zekerheid veroorzaakt zijn door leukemische infiltraten. In het beenmerg dient het percentage blasten $< 5\%$ te zijn. Indien het percentage blasten $\geq 5\%$ 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 biopsie 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.

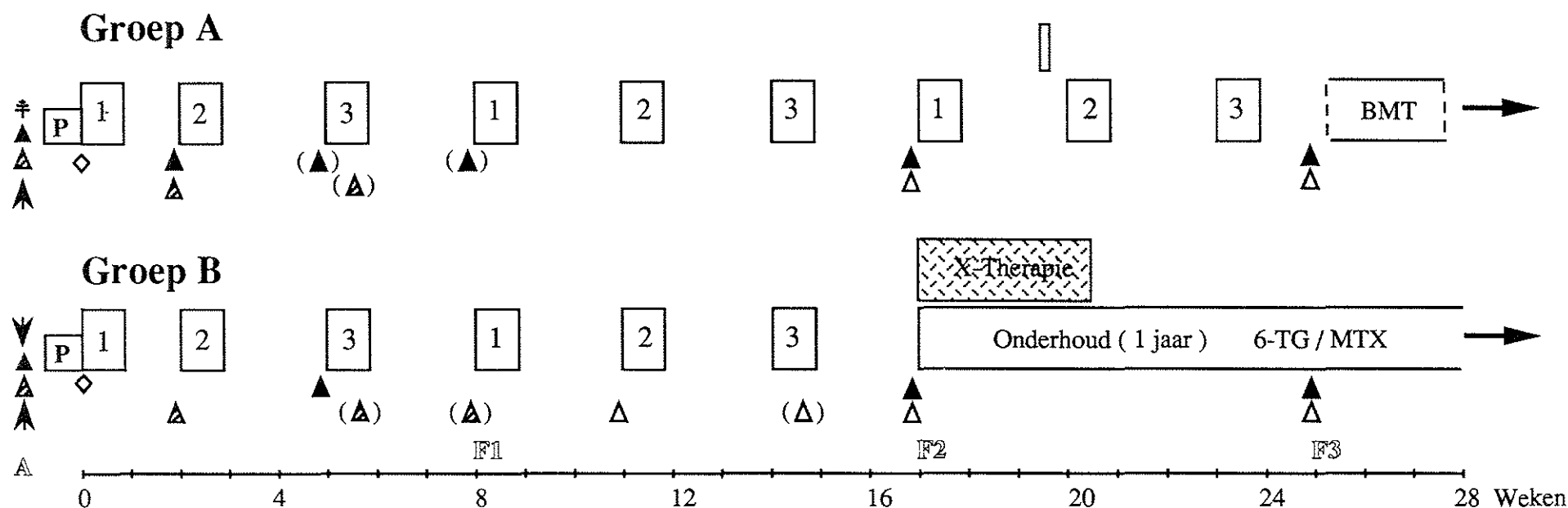
Figuur 5.

SNWLK ALL - Recidief 90 BEHANDELINGSSCHEMA

Fig. 5

Eerste recidief ALL

- Groep A : Geïsoleerd of gecombineerd BM-recidief
Groep B : Extramedullair recidief zonder BM-uitbreiding



20

- | | | | | | | |
|---|--------------------|---|------------------------------|---|--|------------------------|
| P | Pred-voorfase | ▲ | MTX / ARA-C / PRED i.th. | ◇ | Bloeduitstrijkjes (3) | →
Vervolg
schema |
| 1 | Blok R1 | ▲ | BM-punctie | ‡ | HLA typing | |
| 2 | Blok R2 | ▲ | Liquoronderzoek SNWLK | ▮ | Afname BM voor ABMT
(mits 2e CR is bereikt) | |
| 3 | Blok R3 | ▲ | Liquoronderzoek behand. arts | F | Registratie-formulier | |
| A | Anamnese-formulier | ▼ | Biopsie | | | |

Figuur 5 (vervolg)

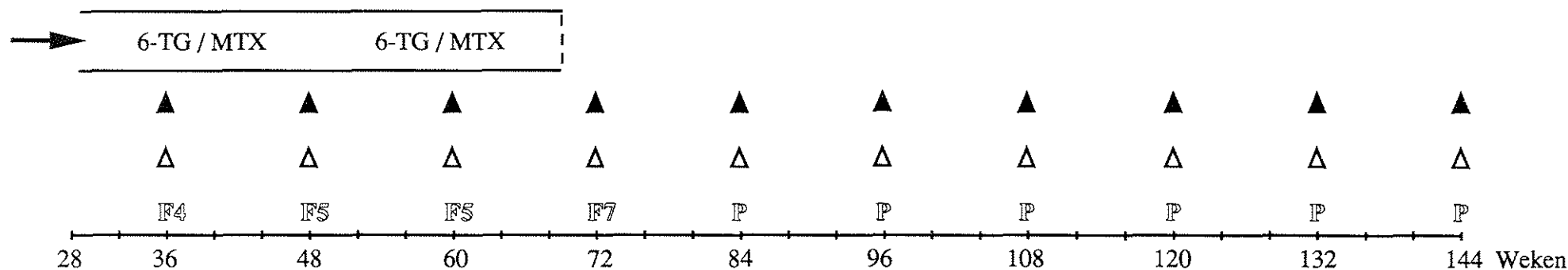
SNWLK ALL - Recidief 90 VERVOLG BEHANDELINGSSCHEMA

Fig. 5 (vervolg)

Groep A



Groep B



- ▲ BM-punctie
- △ Lumbaal punctie behandelend arts
- F Registratie-formulier
- P Progress report

IV. BEHANDELING

IV A. BEHANDELINGSGROEPEN

Bij de behandeling worden de patiënten op basis van lokalisatie van het recidief, ingedeeld in de volgende groepen: patiënten met een geïsoleerd of gecombineerd beenmergreциief (groep A) en patiënten met een geïsoleerd extramedullair recidief (groep B).

Patiënten met een vroeg of laat BM-recidief (groep A) ontvangen uniform 9 blokken intensieve therapie, gevolgd door allogene of autologe BMT.

Patiënten met een vroeg of laat extramedullair recidief (groep B) ontvangen in totaal 6 blokken intensieve chemotherapie met intrathecale toediening van cytostatica, gevolgd door craniospinale bestraling (patiënten met een geïsoleerd CZS-recidief), dan wel testisbestraling (patiënten met een geïsoleerd testisrecidief). Patiënten in groep B ontvangen vervolgens gedurende één jaar onderhoudsbehandeling.

De behandeling is in fig. 5 schematisch weergegeven.

De conditioneringsbehandeling voor BMT, allogene of autoloog, is uniform en volgens het thans door het kindergeneeskundige BMT-team te Leiden geïntroduceerde protocol met totale lichaamsbestraling (zie bijlage 3).

IV B. BEHANDELINGSWIJZE

Patiënten met geïsoleerd of gecombineerd BM-recidief (Groep A).

Alle patiënten ontvangen op de eerste dag intrathecaal tripletherapie en gedurende 7 dagen een voorbehandeling met Prednison, gevolgd door in totaal 9 blokken intensieve therapie: 3x Blok R1, R2 en R3. Alle patiënten ontvangen in elk R-Blok 1x intrathecaal tripletherapie. Bij patiënten met een CZS-uitbreiding wordt reeds tijdens de Prednison-voorfase extra intrathecale triple therapie toegediend op de derde dag; deze patiënten ontvangen bovendien een extra intrathecale injectie met "tripletherapie" op dag 5 van ieder Blok R2 (zie Hfst. IV C).

N.B. Op dag 15 na de start van het eerste Blok R1 dient, vóór de toediening van het eerste Blok R2 een beenmergpunctie te worden verricht. Indien op dat moment geen complete remissie kan worden vastgesteld, dient vóór toediening van het eerste Blok R3 evt. 2e Blok R1 een tweede en eventueel een derde beenmergpunctie te worden verricht.

Kinderen, voor wie een BM-donor beschikbaar is, ontvangen allogene BMT; de overige kinderen ontvangen autologe BMT (zie hoofdstuk IV C).

Patiënten met geïsoleerd extramedullair recidief (Groep B)

Bij deze patiënten staat de lokalisatie van het recidief op de voorgrond. Bij een bewezen testisrecidief dient bestraling van beide testikels te worden gegeven in aansluiting aan de intensieve chemotherapie. (zie hoofdstuk IV C).

Bij kinderen met een CZS-recidief dient vóór het begin van Blok R1, op de derde dag van de Prednison-vóórfase, reeds begonnen te worden met intrathecale behandeling met een intrathecale injectie tripletherapie: MTX, ARA-C, PRED. Deze patiënten ontvangen, naast een intrathecale triple-injectie tijdens Blok R1, bovendien een extra intrathecale triple-injectie tijdens Blok R2.

In aansluiting aan de intensieve chemotherapie (6 R-blokken) ontvangen kinderen met een CZS-recidief craniospinale bestraling, waarbij de dosis afhankelijk is van de leeftijd en de eventueel tevoren toegediende radiotherapie. Craniospinale bestraling verdient de voorkeur boven schedelbestraling, aangezien eerstgenoemde behandeling tot betere resultaten leidt (zie

hoofdstuk IV C).

In aansluiting aan de 6 intensieve R-blokken ontvangen alle kinderen met een geïsoleerd extramedullair recidief gedurende 12 maanden onderhoudsbehandeling met 6-thioguanine (6-TG) en methotrexaat (MTX).

IV C. THERAPIE-ELEMENTEN

De behandeling bestaat uit een aantal blokken intensieve chemotherapie, waarbij het aantal blokken bepaald wordt door de kans op een volgend recidief. Hieronder worden de verschillende therapie-elementen afzonderlijk beschreven.

- Prednison-vóórfase

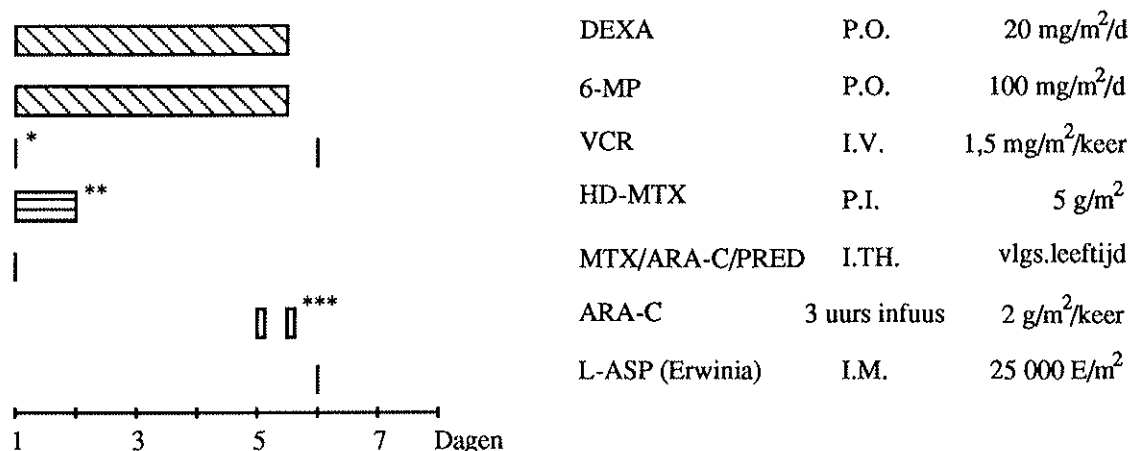
Deze voorfase heeft ten doel om patiënten in een zo gunstig mogelijke klinische toestand te brengen en ter bepaling van de steroïdresponse. Bij kinderen met een bewezen infectie of bij het vermoeden hierop kan met antibiotische therapie worden gestart. Ook kan deze fase benut worden voor het aanbrengen van intraveneuze catheters.

Alle patiënten ontvangen uniform gedurende 7 dagen een cytoreductieve behandeling met prednison: streefdosis $100 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Bij kinderen met een zeer grote tumormassa op het tijdstip van het recidief kan met een geringere dosis worden gestart (bv. $30 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

Alle patiënten ontvangen op de eerste dag van de Prednison-vóórfase de eerste intrathecale injectie met tripletherapie (MTX, ARA-C en Pred). Kinderen met een CZS-uitbreiding ontvangen tijdens de prednison-vóórfase bovendien een tweede intrathecale injectie. Bij een hoog celaantal in de liquor

(> $1000/\text{mm}^3$) dient de tweede intrathecale injectie 5 dagen later toegediend te worden en de voorfase tot 10 dagen te worden verlengd. Daarna dient, ook indien de liquor nog niet geheel blastenvrij is, met behandeling volgens het eerste R1-blok te worden begonnen. Alle R-blokken bevatten componenten, die ook effectief zijn in het CZS.

Figuur 6. SNWLK ALL - Recidief 90 / BLOK R1



* VCR 1 uur vóór MTX	I.T.H. doses	MTX	ARA-C	PRED
** 1/10 van de dosis als 1/2 uurs infuus	< 1 jaar	6	15	6 mg
9/10 van de dosis als 23 1/2 uurs infuus	1 jaar	8	20	8 mg
CF-rescue: zie bijlage 1.	2 jaar	10	25	10 mg
*** ARA-C als 3 uurs infuus 2 x / 24 uur	>= 3 jaar	12	30	12 mg

Blok R1 (fig 6)

Voorwaarden voor de start van Blok R-1, wanneer deze voor de 2e of 3e keer wordt gegeven: goede nierfunctie en de volgende perifere bloedwaarden:

Leukocyten $\geq 2 \times 10^9/L$
 Granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
 Trombocyten $\geq 80 \times 10^9/L$

Het blok bestaat uit:

Dexamethason (DEXA) 20 mg/m² p.o., dagelijks op dag 1-5, in 3 giften

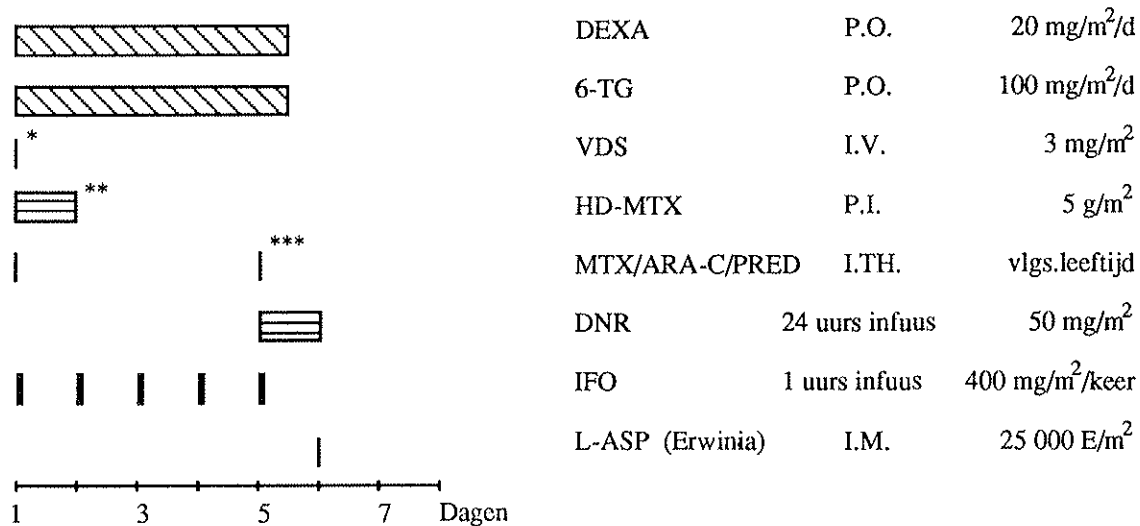
6-Mercaptopurine (6-MP) 100 mg/m² p.o., dagelijks op dag 1-5, in 1 gift

Vincristine (VCR) 1,5 mg/m² i.v. op dag 1 en 6 (maximaal 2 mg) (1 uur vóór MTX)

HD-Methotrexaat (HD-MTX) 5 gr/m² op dag 1; 1/10 van de dosis als 1/2 uurs infuus, vervolgens 9/10 per infuus gedurende 23 1/2 uur en aansluitend CF-rescue i.v., 42, 48 en 54 uur na het begin van het infuus, zo nodig langer.
 Richtlijnen voor toediening: zie bijlage 1.
 Na beëindiging MTX-infuus: nier- en leverfunctieonderzoek.

MTX/ARA-C/PRED	i.th. op dag 1, 1 uur na het begin van het MTX-infuus. Dosering volgens leeftijd
HD-ARA-C	2 gr/m ² als 3 uurs infuus, 2x met een interval van 12 uur op dag 5 Ter preventie van conjunctivitis: Dexamethason- of indifferente oogdruppels: 1 druppel per oog, iedere 8 uur, bv. Dexamethason 0,1% oogdruppels (FNA).
L-Asparaginase (L-Asp)	25.000 E/m ² i.m. op dag 6. In verband met de kans op overgevoeligheid dient uitsluitend L-Asp. bereid uit Erwinia Coratovora te worden toegediend.

Figuur 7. SNWLK ALL - Recidief 90 / BLOK R2



- * VDS 1 uur vóór MTX
- ** 1/10 van de dosis als 1/2 uurs infuus
9/10 van de dosis als 23 1/2 uurs infuus
CF-rescue: zie bijlage 1.
- *** op dag 5 bij CZS-leukemie

I.T.H. doses	MTX	ARA-C	PRED
< 1 jaar	6	15	6 mg
1 jaar	8	20	8 mg
2 jaar	10	25	10 mg
>= 3 jaar	12	30	12 mg

- Blok R2 (fig. 7)

Voorwaarde voor toediening Blok R2: goede nierfunctie.

Indien na toediening van het eerste Blok R1 op dag 15 het beenmerg meer dan 5% blasten bevat zonder tekenen van herstel van de haematopoëse, dient uitstel van de toediening van het eerste Blok R2 zo mogelijk te worden vermeden. Indien het Blok R2 voor de tweede of derde maal wordt gegeven, luidt de voorwaarde ten aanzien van de perifere bloedwaarden:

Leukocyten $\geq 2 \times 10^9/L$
Granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
Trombocyten $\geq 80 \times 10^9/L$

Dit blok bestaat uit:

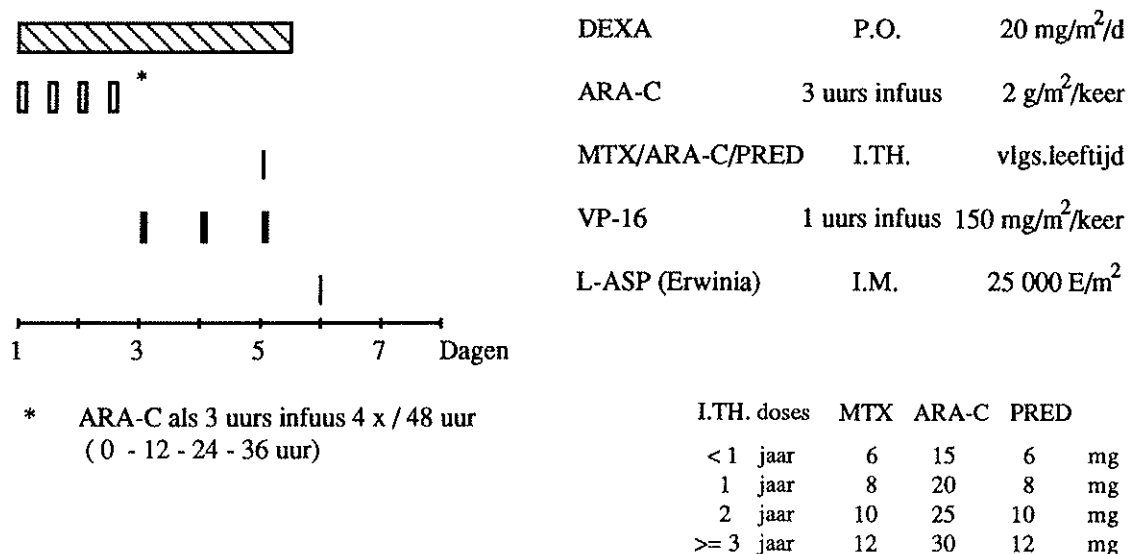
Dexamethason (DEXA) 20 mg/m² p.o., dagelijks op dag 1-5, in 3 giften

6-Thioguanine (6-TG) 100 mg/m² p.o., dagelijks op dag 1-5, in 1 gift

Vindesine (VDS) 3 mg/m² i.v. op dag 1 (1 uur vóór HD-MTX-infus)

HD-Methotrexaat (HD-MTX)	5 gr/m ² op dag 1, 1/10 van de dosis als 1/2 uurs infuus; vervolgens 9/10 per infuus gedurende 23 1/2 uur en aansluitend CF-rescue i.v., 42, 48 en 54 uur na het begin van het infuus Richtlijnen voor toediening: zie bijlage 1. Na beëindiging MTX-infuus: nier- en leverfunctieonderzoek.
MTX/ARA-C/Pred	i.th. op dag 1, 1 uur na het begin van het MTX-infuus. Dosering volgens leeftijd. Bij kinderen met CZS-uitbreiding tevens op dag 5.
Daunorubicine (DNR)	50 mg/m ² als 24-uurs infuus op dag 5
Ifosfamide (IFO)	400 mg/m ² als 1-uurs infuus, dagelijks op dag 1-5, steeds in combinatie met Mesna in dezelfde dosering, verdeeld over 3 giften (15 min. vóór, 4 en 8 uur na het IFO-infuus, i.v., steeds 1/3 van de IFO-dosis)
L-Asparaginase (L-Asp)	25.000 E/m ² i.m. op dag 6. In verband met de kans op overgevoeligheid dient uitsluitend L-Asp. bereid uit Erwinia Coratovora te worden toegediend.

Figuur 8. SNWLK ALL - Recidief 90 / BLOK R3



- Blok R3 (fig. 8)

Bij patiënten bij wie de toediening van Blok R1 en R2 heeft geleid tot een partiële remissie, dient het eerste Blok R3, zo mogelijk zonder uitstel te worden toegediend. Bij patiënten, bij wie een complete remissie werd bereikt, dient aan de volgende voorwaarden ten aanzien van de perifere bloedwaarden te zijn voldaan:

Leukocyten $\geq 2 \times 10^9/L$
 Granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
 Trombocyten $\geq 80 \times 10^9/L$

Dit blok bestaat uit:

Dexamethason (DEXA) 20 mg/m² p.o., op dag 1-5, in 3 giften

HD-ARA-C 2gr/m² als 3-uurs infuus, 4x met een interval van 12 uur op dag 1 en 2

Etoposide (VP-16) 150 mg/m² als 1-uurs infuus, dagelijks op dag 3-5 (opl: 0,4 mg/ml).

MTX/ARA-C/Pred i.th.; dosering volgens leeftijd op dag 5

L-Asparaginase (L-Asp) 25000 E/m² i.m. op dag 6

- CZS-behandeling

Intrathecale behandeling:

Alle patiënten ontvangen tijdens de intensieve cytostatische behandeling intrathecale tripletherapie met MTX/ARA-C/Pred. In ieder R-blok wordt 1x i.th. tripletherapie toegediend. Patiënten met CZS-leukemie ontvangen bovendien in blok R2 een tweede intrathecale gift tripletherapie.

Dosering van de intrathecale chemotherapie

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

Radiotherapie:

Kinderen met geïsoleerde CZS-leukemie ontvangen craniospinale bestraling in een dosis die afhankelijk is van de leeftijd van de patiënt en van de hoeveelheid voorafgaande toegediende bestraling. Kinderen jonger dan 1 jaar worden nooit bestraald.

Bestralingsdosis bij CZS-recidief bij kinderen in de leeftijd van

	<u>1 jaar</u>		<u>2 jaar of ouder</u>	
Schedelbestraling vooraf	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. Ter vermindering van het risico op leuco-encefalopathie wordt craniospinale bestraling pas toegediend aan het eind van de intensieve chemotherapie, d.w.z. ten minste 2 weken na het laatste Blok R3.

Richtlijnen voor craniospinale bestraling: zie bijlage 2.

- Testisrecidiefbehandeling

Bij patiënten met een geïsoleerd testisrecidief dienen de beide testikels bestraald te worden met een dosis van 24 Gy (zie bijlage 2).

- Beenmergtransplantatie

Voorwaarden voor BMT zijn een optimale conditie van de patiënt en een complete remissie. Wanneer een HLA-identieke sibling beschikbaar is, wordt een allogene BMT uitgevoerd. Bij patiënten voor wie deze donor niet beschikbaar is, wordt een autologe beenmergtransplantatie met gepurgeerd beenmerg uitgevoerd. Bij dit laatste geldt tevens als voorwaarde, dat het geoogste en in vitro behandelde beenmergtransplantaat voldoende celrijk (1.10^7 kernhoudende cellen/kg lichaamsgewicht) en vitaal (2×10^4 CFU-GM/kg lichaamsgewicht) is.

Beenmergafname en -bereiding t.b.v. autologe BMT vindt plaats voorafgaande aan het derde Blok R2 of R3 (zie fig 5).

Indicaties voor beenmergtransplantatie

Voor beenmergtransplantatie, allogene dan wel autoloog, komen in aanmerking alle patiënten met een geïsoleerd of een gecombineerd beenmergrecidief, bij wie een 2e CR is bereikt.

De conditioneringsbehandeling van de beenmergtransplantatie, c.q. -reïfusie wordt gestart uiterlijk 4 weken na het derde Blok R3. De conditioneringsbehandeling is identiek voor allogene en autologe beenmergtransplantatie. Richtlijnen voor toediening van de conditioneringsbehandeling zijn vermeld in bijlage 3. Richtlijnen voor de totale lichaamsbestraling zijn vermeld in bijlage 2.

Bij patiënten met een geïsoleerd extramedullair recidief is BMT niet geïndiceerd: deze patiënten ontvangen in aansluiting aan de intensieve reïnductiebehandeling gedurende één jaar onderhoudsbehandeling.

- Onderhoudsbehandeling

Voor kinderen met een geïsoleerd extramedullair recidief wordt met onderhoudsbehandeling gestart $\pm$ 2 weken na beëindiging van het laatste R3-blok, indien aan de volgende voorwaarden is voldaan:

Leukocyten $> 2 \times 10^9/L$
 Granulocyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
 Trombocyten $\geq 80 \times 10^9/L$

De onderhoudsbehandeling bestaat uit

6-Thioguanine 50 mg/m² dagelijks p.o.

Methotrexaat 50 mg/m² 1 x per 2 weken p.o.

De duur van de onderhoudsbehandeling bedraagt 1 jaar.

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

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

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

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

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

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

V. 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 (17-19). Adequate zorg kan slechts door een multidisciplinair behandelings team 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, 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). Ter preventie van spitsvoeten of verbetering van het looppatroon kunnen zonodig spalken worden aangemeten.
- 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.

B. PREVENTIE EN BEHANDELING VAN INFECTIES

Inventarisatie van infecties

Vóór start van de inductiebehandeling:

- Bacteriële en schimmelkweken bij opname en vóór de toediening van ieder Blok R, zonodig inclusief bloedkweken.

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: antibiotische profylaxe, bv. penicilline (30 mg/kg/dag/p.o.), gedurende 1 jaar na BMT. Vaccinatie tegen D.pneumoniae en H.influenzae valt te overwegen.

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 $\pm 30\%$ 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 geen immuniteit tegen waterpokken kon worden aangetoond wordt bij contact met waterpokken geadviseerd: passieve immunisatie met Zoster Immunoglobuline (ZIG), binnen 48 uur na het contact toe te dienen. Hiertoe neme men contact op met de Afdeling Infectieziekten, GG en GD, Molenlaan 131, 3055 EK Rotterdam

(telefoon: 010-433.99.33) of GG en GD, Nieuwe Achtergracht 100, Amsterdam (telefoon: 020-5555911).

Bij een 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.

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
- adolescenten

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

Leukocytenarme rode bloedcelconcentraten (zgn. gefiltreerde erythrocyten) van anti-CMV-negatieve donoren bij CMV-negatieve kinderen. Indien geen bloed van anti-CMV-negatieve donoren beschikbaar is: tenminste 3 dagen oude erythrocytenconcentraten toedienen. Bij een absoluut aantal lymfocyten in het perifere bloed $< 0,5 \times 10^9/L$ en na BMT moeten de erythrocyten worden bestraald (20 Gy) in verband met gevaar voor GvH-reacties (21) (tot tenminste 6 maanden na allogene en 3 maanden na autologe 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

Door celscheiding gewonnen trombocyten zo mogelijk van anti-CMV-negatieve donoren bij CMV negatieve kinderen. Ook trombocyten transfusies dienen bij een absoluut aantal lymfocyten in het perifere bloed $< 0,5 \times 10^9/L$ en gedurende de eerste maanden na BMT bestraald te worden (20 Gy) (tot 6 maanden na allogene en 3 maanden na autologe 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 bloedingsverschijnselen. 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 $\geq 7,0$ -8,0) aanbevolen.

Methotrexaat-nefropathie

Hoge doses MTX (5000 mg/m^2) zijn potentieel nefrotoxisch. Ter profylaxe van MTX-nefropathie, en eveneens ter bevordering van een optimale MTX-uitscheiding, moet tijdens, en tenminste tot 48 uur na de MTX-toediening, voldoende vocht gegeven worden ($3000 \text{ ml/m}^2/\text{dag}$), 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 $40 \text{ mmol Na-bicarbonaat/1000 ml}$ infuus vloeistof.

Dagelijks elektrolyten 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 en Ifosfamide kunnen 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 resp. Ifosfamide toediening), en door toediening van Mesna, tegelijkertijd met, en 4 en 8 uur na de Cyclofosfamide resp. Ifosfamide-toediening, waarbij de dosis Mesna per gift steeds $1/3$ deel van de toegediende hoeveelheid Cyclofosfamide resp. Ifosfamide 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 plantaardige laxantia. Wanneer resultaat uitblijft, moeten microclysma's 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/m^2 , 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/m^2).

VI. BIJWERKINGEN VAN DE CYTOSTATICA

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.

I.v.m. overgevoeligheidsreacties op het E.coli-preparaat, waarmee patiënten met recidief reeds behandeld kunnen zijn, wordt bij de behandeling van kinderen met ALL-recidief de voorkeur gegeven aan Erwinia Asparaginase. Toedieningswijze: i.m..

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.

Daunorubicine (DNR) behoort als anthracycline derivaat tot de groep van de antibiotica. DNR dient nauwkeurig i.v. of als infuus te worden toegediend.

Bijwerkingen: beenmergdepressie, cardiotoxiciteit, stomatitis, haaruitval, gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree), koorts, weefselnecrose bij extravasatie, flebitis.

Interactie met azathioprine, 6-mercaptopurine, barbituraten.

Voorafgaande aan DNR-toediening dient een echocardiogram gemaakt te worden.

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, botpijnen, 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).

Ifosfamide (IFO) behoort tot de alkylerende middelen en wordt langzaam i.v. toegediend.

Bijwerkingen: beenmergdepressie (lymfocytopenie, en granulocytopenie), gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken), haaruitval, nierbeschadiging (tubulusnecrose), cystitis, CZS-beschadigingen en afwijkingen in de spermatogenese.

6-Mercaptopurine (6-MP) is een purineantagonist. Het wordt p.o. toegediend.

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) is een glucocorticoïd. Het 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).

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 nauwkeurig i.v. te worden toegediend. De maximale dosis bedraagt 2 mg.

Bijwerkingen: perifere neuropathie, gastro-intestinale bijwerkingen, obstipatie, buikpijn, paralytische ileus, spierpijn, inappropriëte 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.

Vindesine (VDS) is een vinblastine-derivaat en behoort tot de groep van de vinca-alkaloïden. Toediening dient nauwkeurig i.v. te geschieden. Bijwerkingen: beenmergdepressie (leucopenie), kaalheid, neurotoxiciteit (paresthesiën, dermatonie).

VII. 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 VIIIA).
 - 3.2. immunologisch onderzoek (zie hoofdstuk VIIIB).
 - 3.3. celkinetisch onderzoek (zie hoofdstuk VIIIC).
 - 3.4. cytogenetisch onderzoek (zie hoofdstuk VIIID).
4. Neurologisch onderzoek, fundoscopie (specialistisch onderzoek: op indicatie).
5. Liquoronderzoek: celaantal, cytologie (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. Bacteriologische inventarisatie: neus, keel, faeces (o.a. clostridium), bloed, urine.
13. Urine algemeen onderzoek.
14. HLA-typing van patiënt, ouders, broertjes en zusjes.
15. Bij verdenking op een testisrecidief dient PA-onderzoek, inclusief immunologisch onderzoek, van een testisbipt te geschieden.
16. Bij verdenking op een recidief elders dient PA-onderzoek, inclusief immunologisch onderzoek, van een bipt te worden verricht.
17. Focusonderzoek: sinussen, oren; consult tandarts.
18. Inventarisatie van antistoffen tegen Hepatitis A, B en C, Varicella-Zoster, mazelen, CMV, candida en aspergillus.
19. Neuropsychologisch onderzoek; CT-scan, EEG.
20. Longfunctie-onderzoek.

B. ONDERZOEK TIJDENS INTENSIEVE BEHANDELING

1. BEENMERG-, BLOED- EN LIQUORONDERZOEK (zie ook fig. 5)

Opm: beenmerg- en bloedpreparaten altijd ter beoordeling naar SNWLK-laboratorium; liquormonsters uitsluitend indien vermeld (Te verzenden in SNLWK-buis met conserveringsmedium).

Patiëntengroep A

- Vóór start 1e Blok R1, d.w.z. na 7 dagen prednison-voorfase: 3 ongekleurde uitstrijkjes van perifeer bloed met vermelding van het leukocytenaantal van de dag van afname, ter beoordeling van de steroid response.
- Dag 15 na start 1e Blok R1, d.w.z. vóór start 1e Blok R2: beenmerg en bloed.
- Bij gecombineerd BM/CZS-recidief: dag 1 van 1^e Blok R2: liquor naar SNWLK-laboratorium.
- Vóór start 1e Blok R3: beenmerg en bloed, indien op dag 15 nog geen CR werd vastgesteld.
- Bij gecombineerd BM/CZS-recidief: op dag 5 van 1e Blok R3: liquor, ter bepaling van 2e CR; tevens naar SNWLK-laboratorium, indien nog geen remissie werd vastgesteld.
- Vóór start 2e Blok R1: beenmerg en bloed; alleen bij kinderen bij wie nog geen 2e CR werd bereikt.
- Vóór start 3e Blok R1: beenmerg, bloed en liquor.
- Vóór BMT: beenmerg, bloed en liquor.

Patiëntengroep B

- Dag 1 van 1e Blok R2: liquor (tevens naar SNWLK-laboratorium).
- Dag 1 van 1e Blok R3: beenmerg en bloed ter beoordeling of CR is bereikt.
- Dag 5 van 1e Blok R3: liquor (alleen van patiënten bij wie nog geen CZS-remissie werd bereikt) (tevens naar SNWLK-laboratorium).
- Dag 1 van 2e blok R1: liquor (alleen van patiënten bij wie nog geen CZS-remissie werd bereikt) (tevens naar SNWLK-laboratorium).
- Dag 5 van 2e Blok R3: liquor.
- Vóór start onderhoudsbehandeling: bloed, beenmerg en liquor.

2. OVERIG ONDERZOEK

Voor de start van ieder Blok

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Hb, Ht, leukocytenaantal, -differentiatie en trombocytenaantal.
- Liquoronderzoek: celaantal, morfologie, eiwit, glucose (voorafgaande aan intrathecale toediening van cytostatica).
- Stollingsonderzoek: fibrinogeen .
- Bloedchemie, Na, K, calcium, fosfaat, ureum, kreatinine, SGOT, SGPT, LDH, alkalische fosfatase.
- Urine algemeen onderzoek: eiwit, glucose, sediment.

Voor de start van elk Blok R2:

- Echocardiogram.

Aan het einde van ieder Blok

- Hb, leukocytenaantal, -differentiatie en trombocytenaantal; BSE.
- Bloedchemie: kreatinine, ureum, SGOT, SGPT.

Algemene opmerkingen tijdens behandeling en nacontrole:

Bij patiënten met een geïsoleerd of een gecombineerd beenmergreëcidief wordt op dag 15, vóór de start van het eerste Blok R2 door middel van een beenmergonderzoek het resultaat van de therapie geëvalueerd. Op dit tijdstip zal veelal een aplasie respectievelijk een belangrijke blastenreductie bestaan. Indien op dit tijdstip geen remissie wordt vastgesteld, dient de punctie te worden herhaald voorafgaande aan de toediening van het eerste Blok R3 dan wel voorafgaande aan de toediening van het tweede Blok R1. Wordt bij deze laatste punctie nog steeds geen complete remissie vastgesteld, dan dient over de verdere behandeling te worden overlegd met het Centraal Bureau.

3. Onderzoek tijdens onderhoudsbehandeling (Groep B)

- Anamnese en lichamelijk onderzoek: 1 x per 2 weken
- Hb, leukocytenaantal en -differentiatie, trombocytenaantal: 1 x per 2 weken
- Beenmergonderzoek en liquoronderzoek: in principe 1 x per 12 weken
- Röntgenonderzoek thorax: alleen op indicatie
- Lever- en nierfunctie: 1 x per 6 weken

4. Onderzoek bij beëindiging van de therapie:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Beenmergonderzoek
- Hb, leukocytenaantal en -differentiatie, trombocytenaantal
- Liquoronderzoek: celaantal, eiwit, glucose
- Thoraxfoto
- Leverfunctieonderzoek: SGOT, SGPT, LDH, alkalische fosfatase
- Nierfunctieonderzoek: kreatinine, ureum

C. 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
 - in het eerste en tweede jaar : 1 x per 3 maanden
 - in het derde jaar en later : alleen bij verdenking op recidief
- Bij patiënten met BMT, bovendien hormonale status:
- | | |
|---|---------------------|
| T4, T3 hars, TSH | : 1 x per 6 maanden |
| FSH, LH, oestron, oestradiol, | } 1 x per jaar |
| progesteron (♀), testosteron (♂) | |
| skeletleeftijd, groeihormonen (na inspanning) | |
- Neuropsychologisch onderzoek (bv. 1 jaar na BMT); CTscan, EEG.
 - Longfunctie-onderzoek: 1 jaar na BMT.
- Ten aanzien van de overige aspecten van de nacontrole wordt verwezen naar het desbetreffende SNWLK protocol.

VIII. LABORATORIUM ONDERZOEK

Patiënten met (verdenking op) ALL-recidief gelieve men voordat met de behandeling begonnen wordt telefonisch bij de SNWLK aan te melden (tel. 070-3657930). 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 $\geq 20\%$ 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 **post-express**, via het dichtstbijzijnde expresse postkantoor.
- voor een goede gang van zaken is het belangrijk dat de verzending vooraf telefonisch wordt aangemeld bij de SNWLK.

Op **werkdagen van 9.00 - 17.00 uur, telefoon: 070-3657930** (buiten deze uren kan een boodschap worden ingesproken op het antwoordapparaat). Op **vrijdagavond en zaterdag via telefoon 070-3612361**, waarbij aan de portier van het Juliana Kinderziekenhuis moet worden verzocht de dienstdoende SNWLK-analiste te waarschuwen.

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 gebruik gemaakt van de volgende markers:

Niet specifieke markers	: HLA-DR, CD34, TdT
B-cel markers	: CD9, CD10, CD19, CD20, CD22, Cµ, SmIg
T-cel markers	: CD1, CyCD3, CD3, CD5, CD7
Myelo-Monocyttaire markers	: CD13, CD14, CD15, CD33
MDR-markers	: JSB1, C219, MRK16

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.

2. Onderzoek naar oligoclonaliteit en clonale evolutie (zie Hdst II, 6a)

3. Onderzoek naar cytostatica resistentie (zie Hdst II, 6b)

4. Onderzoek naar minimal residual disease (zie Hdst II, 6c)

5. Celbank

Het resterende celmateriaal wordt opgeslagen in de celbank van de SNWLK ten behoeve van 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:

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

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

Dr. B. de Jong
Bureau voor Erfelijkheidsvoorlichting
Afd. Cytogenetica
Ant. Deusinglaan 4
9713 AW Groningen
050 - 63 29 29

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

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

Drs. H. de France
Klinisch Genetisch Centrum
ABCstraat 18c
3512 PX Utrecht
030 - 32 02 10

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

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 **post-express** verzonden naar het laboratorium van de SNWLK. Voor verzending van het liquorblok gelden dezelfde instructies als zijn vermeld bij het haemoblok.

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 (070-3657930).
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.
3. U verzendt per post-express naar het laboratorium van de SNWLK:
 - a. HAEMOBLOK t.b.v. immunologisch onderzoek en de celbank.
Beenmerg 2-3 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 VII B.

IX. 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 na twee therapieblokken een CR wordt vastgesteld.

Late responders:

Patiënten, bij wie pas na drie therapieblokken, uiterlijk vóór de start van het vierde blok, een CR wordt bereikt.

Nonresponders:

Patiënten, die bij het begin van het vierde blok (=2^e Blok R1) chemotherapie nog geen CR hebben bereikt.

Progressive disease:

Toename van percentage blasten tijdens intensieve reïnductietherapie.

Recidief:

Het opnieuw met zekerheid aantonen van leukemische cellen ergens in het lichaam (zie hoofdstuk IIIB).

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 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.

Ook de evaluatie van de behandeling ten aanzien van het voorkomen van verdere recidieven geschiedt met behulp van life-table analyses. Hierin worden echter slechts die studiepatiënten betrokken bij wie een CR bereikt is. Voor de vraagstelling niet relevante gegevens worden op het tijdstip van hun optreden gecensureerd. Op deze wijze wordt de remissieduur berekend (relapse free interval, RFI).

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 statistische analyse toegepast:

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

D. AANTAL PATIËNTEN

De duur van de studie bedraagt vijf jaar. Deze bestaat uit een 3-jarige recruiteringsfase met aansluitend een observatie en nacontroleperiode van ten minste 2 jaar. Hierbij wordt er vanuit gegaan, dat in deze 2 jaars-periode de belangrijkste gebeurtenissen hebben plaatsgevonden. Er vanuitgaande dat jaarlijks bij ± 20 patiënten een recidief optreedt, zal het totaal aantal patiënten in de studie ± 100 bedragen.

E. STOPREGELS

Tijdens de recruiteringsfase zijn 5 interval analyses gepland, waarvan de resultaten tot het staken van de studie kunnen leiden. Deze interimanalyses worden steeds na 30 nieuw ingevoerde patiënten uitgevoerd. Echter ten minste 1 x per half jaar. De studie wordt gestaakt wanneer:

1. de afzonderlijke therapieblokken bij meer dan 30% van de patiënten wegens ernstige bijwerkingen niet volgens protocol kunnen worden toegediend. Het therapieblok geldt als volgens protocol toegediend, indien van ieder middel ten minste 80% van de dosis is gegeven en het interval tussen de start van 2 opeenvolgende R-blokken niet langer

dan 5 weken is uitgelopen.

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 deze studie significant lager ligt ($p < 0.01$) dan die van de ALL Recidief BFM 85 en 87 studie. 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 aanvang van de studie verricht.
4. indien tijdens de studie een behandelingswijze bekend wordt waarvan de resultaten die van dit behandelingsprotocol in belangrijke mate overtreffen.
5. de EFS van kinderen met een laat non B, non T-ALL recidief in het beenmerg en behandeld met autologe BMT significant slechter is dan die van een vergelijkbare groep patiënten behandeld volgens het protocol ALL-REZ-BFM-90 in Duitsland.

X. REGISTRATIE

De essentiële patiëntengegevens, 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.

Belangrijke punten bij de registratie van dit protocol zijn:

1. De registratieformulieren hebben tijdens intensieve reïnductiebehandeling steeds betrekking op een serie van R1/R2/R3 blokken, daarna op een periode van 14 weken. Het is van belang dat het anamnese-formulier zo spoedig mogelijk naar het Centraal Bureau wordt opgestuurd.
2. De uitslag van beenmerg- en liquoronderzoek, verricht vóór de start van een bepaalde behandelingsfase dient steeds vermeld te worden op het formulier van de daaraan voorafgaande fase.
B.v. BMP/LP vóór start 3^e serie R1/R2/R3: vermelden op registratieformulier van 2^e serie R1/R2/R3 (F2).
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

XI. INFORMATIE BETREFFENDE BEHANDELING VAN KINDEREN MET EEN EERSTE RECIDIEF VAN ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL) VOLGENS HET PROTOCOL ALL-REZ-BFM-90/SNWLK-ALL-RECIDIEF-90

Hieronder staat beschreven hetgeen met jou/u besproken is over jouw/de ziekte van uw kind/pupil en de behandeling die mogelijk is. Bij jou/uw kind/pupil 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, intensieve behandeling noodzakelijk.

Je/uw kind/pupil zult/zal behandeld worden volgens het protocol SNWLK-ALL-Recidief-90 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-90 is opgesteld naar analogie van het Duits-Oostenrijkse protocol ALL-REZ-BFM-90, dat het resultaat is 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 overgevoelighedsreacties, 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 of in de zaadballen worden aangetoond, wordt naast de medicamenteuze behandeling bestraling van de hersenen en het ruggemerg of de zaadballen toegediend ter vernietiging van deze cellen.

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

Indien onder de broertjes of zusjes van jou/uw kind/pupil een passende beenmergdonor wordt gevonden, wordt zgn. allogene transplantatie verricht. Dit blijkt slechts mogelijk bij ± 1 op de 4 patiënten.

Indien geen donor beschikbaar is, wordt vóór de intensieve medicamenteuze behandeling, beenmerg van de patiënt zelf afgenomen, waaruit vervolgens in het laboratorium de evt. nog resterende leukemiecellen worden verwijderd. Dit beenmerg wordt direct na de intensieve behandeling aan de patiënt teruggegeven. (autologe beenmergtransplantatie).

Tijdens de behandeling en gedurende een aantal jaren na de beëindiging ervan wordt regelmatig beenmerg en hersenvocht voor onderzoek afgenomen. Dit onderzoek is noodzakelijk om te beoordelen of de behandeling nog het gewenste resultaat heeft.

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 behandelingschema. Deze wijzigingen zullen met jou/u worden besproken, alvorens zij worden uitgevoerd. Jouw/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 jou/uw kind/pupil de juiste medische zorg te verlenen; anderzijds kan de nu door jou/u gegeven toestemming voor onderzoek en behandeling volgens dit protocol te allen tijde door jou/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, complicatie, 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 tevens anoniem in groter verband met die van de Duits-Oostenrijkse BFM-Groep 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.

Jij/uw kind/pupil bent/is opgenomen in de landelijke registratie van de SNWLK, waarvoor op basis van de Wet Persoonsregistratie een Privacyreglement van kracht is.

BIJLAGE 1 RICHTLIJNEN VOOR TOEDIENING VAN HD-MTX (5 GRAM/M²) EN CITROVORUM FACTOR RESCUE (CFR)

1. De citrovorum factor rescue na MTX-infusen is afhankelijk van de dosering van het MTX-infuus.

Bij MTX-dosering van 5 gr/m² is onderzoek gedaan naar een zo minimaal mogelijke rescue om een zo optimaal mogelijk cytotoxisch effect van MTX te hebben. Een uitvoerige studie in Duitsland heeft geleerd dat de rescue hiertoe op T42 kan starten en dat bij vrijwel alle patiënten voldoende rescue voor de normale weefsels verkregen kan worden met drie doses leucovorine: de eerste met 30 mg/m² op T42 en de volgende op 15 mg/m² op T48 en T54. Voorwaarde voor deze minimale rescue is echter een zeer nauwkeurige en frequente monitoring van de MTX-spiegels op T24, 36, 42 en 48, zoals hieronder weergegeven.

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

A. Voorwaarden en bijzondere maatregelen HD-MTX-toediening Vóór de start van het HD-MTX-infuus

- normale nierfunctie (kreatinine klaring >70ml/min/1,73m²), elektrolyten- en leverfuncties (waarden ≥5 x normaal: relatieve contra-indicatie)
- hyperhydratie 3000 ml/m²/24 uur en alkalinisatie van de urine, te beginnen op de dag voorafgaande aan HD-MTX toediening (pH≥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.
- toediening van Cotrimoxazol onderbreken.

Op de dag van de MTX-toediening

- infuus + voortzetting van de alkalinisatie van de urine: glucose 3,75 NaCl 0,225% + 40 mmol Na-bicarbonaat/1000 ml + 30 mmol KCL/1000 ml, 3000 ml/m²/24 uur.
- bij iedere mictie: controle pH urine. Indien pH <7,0 bedraagt: 40 mmol Na-bicarbonaat in 40 ml glucose 5% in 1 uur per infuus.
- zonodig diurese bevorderen, Iedere 6 uur: vochtbalans bepalen.

Op de dag na de HD-MTX-toediening

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

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

- Bepaling MTX-spiegel in serum: 24, 36, 42 en 48 uur na start HD-MTX-infuus (T24, 36, 42 en 48).

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

T24:	<150	µmol/L
T36:	3,0	µmol/L
T42:	1,0	µmol/L
T48:	0,4	µmol/L

De MTX-spiegels van T24, 42 en 48 dienen direct na afname bepaald te worden; de spiegel op T36 kan bepaald worden tegelijkertijd met die van T42, tenzij er verdenking bestaat op een gestoorde MTX-uitscheiding (bijv. $T24 > 150 \mu\text{mol/L}$); dan dient T36 ook direct te worden bepaald.

- Citrovorum Factor Rescue

42 uur na start HD-MTX-infuus: leucovorine 30 mg/m^2 i.v.

48 uur na start HD-MTX-infuus: leucovorine 15 mg/m^2 i.v. of oraal

54 uur na start HD-MTX-infuus: leucovorine 15 mg/m^2 i.v. of oraal

Bij nog verhoogde MTX-spiegel op T54 ($>0,4 - 0,5 \mu\text{mol/L}$) dient de rescue iedere 6 uur te worden voortgezet tot de MTX-spiegel $<0,25 \mu\text{mol/L}$ bedraagt.

Opmerking:

Bij ernstige slijmvlieslesies kan na de volgende HD-MTX-kuur de CFR verhoogd worden. Tevens wordt locale applicatie van leucovorine geadviseerd. (leucovorine 3 mg in 30 ml NaCl 0,9%)

Opmerking:

$1 \mu\text{mol}$ ($1 \times 10^{-6} \text{ mol}$) MTX = 454 nanogram MTX.

BIJLAGE 2 RICHTLIJNEN VOOR BESTRALING

Achtereenvolgens zullen worden besproken: totale lichaamsbestraling, craniospinale bestraling en testisbestraling.

Voor elk van deze bestralingen geldt een andere leeftijdsgrens, zoals onderstaand schema aangeeft. Bij de craniospinale bestraling wordt wat de dosis betreft bovendien nog rekening gehouden met een eventueel vroeger gegeven schedelbestraling (zie bladzijde 23).

leeftijd	totale lichaams- bestraling	cranio- spinale bestraling	testis bestraling
< 1 jaar	–	–	24 Gy
1 jaar	–	18 / 12 Gy	24 Gy
2–3 jaar	1 x 7 Gy	18 / 15 Gy	24 Gy
4–9 jaar	1 x 7.5 Gy	18 / 15 Gy	24 Gy
≥ 10 jaar	2 x 6 Gy	18 / 15 Gy	24 Gy

A. TOTALE LICHAAMSBESTRALING

Apparatuur

Er wordt gebruik gemaakt van een lineaire versneller met een energie tussen 4 en 25 MV. Boven 6 MV dient het opbouweffect te worden onderdrukt, bijv. met 1cm dik plexiglas.

Positionering

Bij kinderen vanaf 4 jaar wordt zodanig bestraald, dat reductie van de dosis in de longen en de ooglenzen mogelijk is. De meest gebruikte techniek is:

- op 4 m afstand, in alternerende zijligging, met gebogen benen, één arm langs het hoofd en de kin op de borst. Dosisreductie geschiedt voor de longen van beide kanten, voor de ogen van ventraal en eventueel voor de nieren van dorsaal (Leiden).
- een alternatief is de half-zittende positie (Nijmegen).

Bij kinderen onder 4 jaar wordt meestal op 2 m afstand bestraald, in buik- en rugligging. Vaak geschiedt de bestraling in narcose; long-, oog- en nierafscherming is meestal mogelijk.

Dosisreductietechnieken

De dosis in de longen wordt gereduceerd tot de voorgeschreven waarde door de continue aanwezigheid van loodplaatjes in de bundel tijdens de bestraling. Beide hili dienen

volledig te worden afgeschermd, de rest van de longen voor tenminste 80%. Voor aanvang van de bestraling wordt de juiste positie van de plaatjes gecheckt met megavoltfilms en zo nodig aangepast. Bij kinderen onder 10 jaar wordt alleen voorachterwaarts afgeschermd (compensatie overdosering in de long; 1 checkfilm), bij kinderen vanaf 10 jaar van beide kanten en op beide dagen (reductie tot lager dan de lichaamsdosis; 4 checkfilms).

De dosis in de ogen wordt zoveel mogelijk gereduceerd door bij de voorachterwaartse bestraling 2 loden cylinders met dikte 3 cm en lengte 3 cm in de bundel te plaatsen. Achtervoorwaarts is dit niet mogelijk. Bij bestraling in zittende positie is volledige lensafscherming beiderzijds van lateraal mogelijk.

De dosis in de nieren wordt niet standaard gereduceerd. Desgewenst kan de nierdosis worden teruggebracht tot bijv. 2 x 4,5 Gy, na voorafgaande localisatie m.b.v. echografie.

Dosis en fractionering

	lichaam	longen	ogen
	*)		
≥ 10 jaar	2 x 6 Gy	reductie tot 2 x 4,25 Gy	2 x ± 3,5 Gy
4 t/m 9 jr	7,5 Gy	compensatie tot 7,5 Gy	± 4 Gy
< 4 jaar	≤ 7 Gy	(compensatie tot ≤ 7 Gy)	(± 4 Gy)

*) interval tussen 2 fracties liefst 24 uur

Dosistempo en over-all tijd per zitting

Het maximale (=instantane) dosistempo dient tenminste 0.15 Gy/min te bedragen, het gemiddelde (=over-all) dosistempo > 0.10 Gy/min.

Bij bestraling op 2 m afstand wordt i.v.m. het veel hogere dosistempo (in Leiden bijv. 1 Gy/min) een interval van ± 30 minuten tussen voorachterwaartse en achtervoorwaartse bestraling geadviseerd.

De over-all tijd bedraagt derhalve minimaal 30 minuten, inclusief keren dient de bestraling in maximaal 75 minuten te kunnen worden voltooid.

Vorbereiding

Op ± dag -8 start de voorbereiding van de totale lichaamsbestraling.

Er worden localisatiefoto's van de longen en eventueel de nieren gemaakt. Standaard-doorsneden van de patient worden vastgelegd. Tijdens deze procedure kan de noodzaak tot narcose worden ingeschat.

De positie van de loodplaatjes wordt op de foto aangetekend.

De dikte van de loodplaatjes wordt berekend. De plaatjes worden vervaardigd. Het aantal moniteereenheden voor de TLB wordt bepaald.

B.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 blz.23) 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 (zie blz.23) 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 ± 6% hoger zijn. De fractiedosis is 1.5 Gy.

C.TESTISBESTRALING

Apparatuur

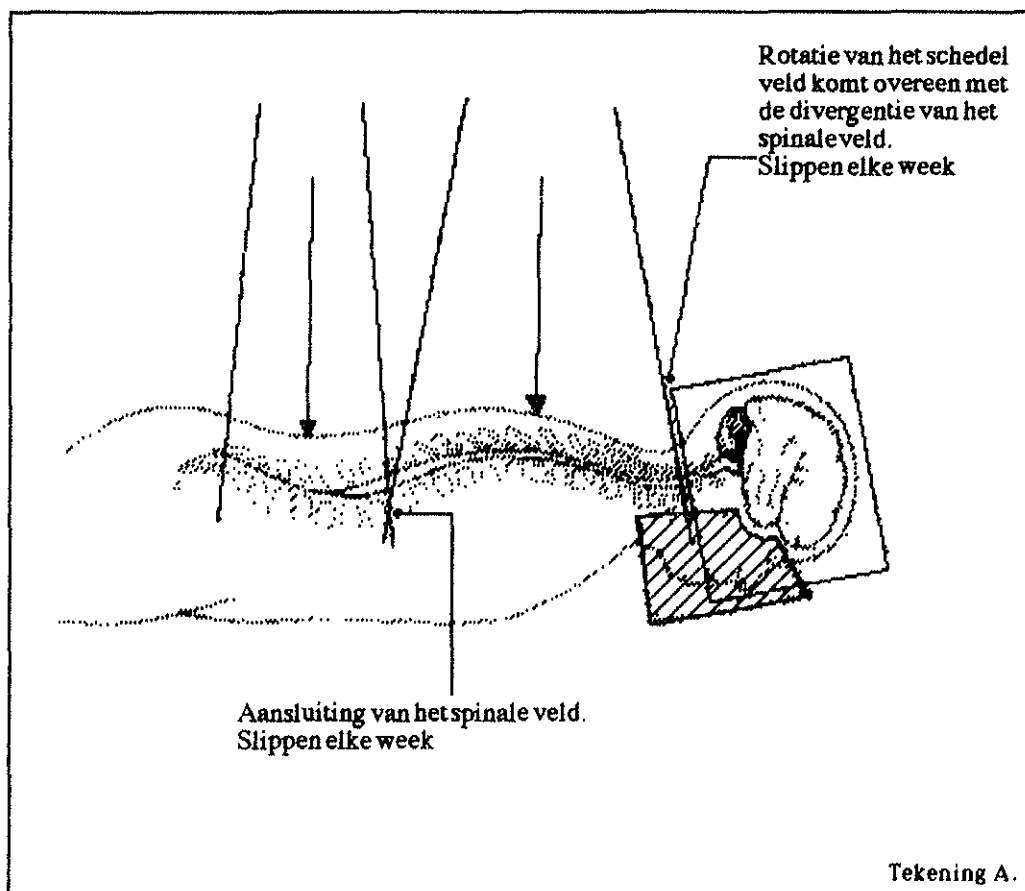
Zowel gebruik van electronenstraling (bijv.12 MeV) als van orthovoltstraling (bijv.250 kV) is mogelijk.

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 RICHTLIJNEN VOOR BEENMERGTRANSPLANTATIE, CQ-RE-INFUSIE

A. Allogene BMT

Allogene BMT wordt uitsluitend verricht in overleg met en door het BMT-team van de Kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, binnen 4 weken na toediening van het laatste Blok R3. Het is van belang, dat de behandelend kinderarts een kandidaat voor BMT tijdig aanmeldt bij het transplantatieteam. Dit houdt in, dat zo spoedig mogelijk na vaststelling van het recidief HLA typering moet worden verricht en een compatibele donor moet worden gezocht.

B. Autologe BMT

Autologe BMT kan worden verricht in ieder pediatrisch centrum voor leukemiebehandeling en dient te worden verricht binnen 4 weken na toediening van het laatste Blok R3.

Beenmergafname en bereiding

Voorafgaande aan het derde Blok R1 wordt het beenmerg gecontroleerd. Wanneer op morfologische gronden hierbij een CR wordt vastgesteld, wordt voorafgaande aan het derde Blok R2 beenmerg afgenomen voor transplantatie.

Onder algehele anesthesie wordt bilateraal uit de crista iliaca d.m.v. multiple aspiraten 2-4 ml beenmerg per aspiraatsysteem verkregen. Dit wordt onder strikt steriele omstandigheden opgeslagen in flessen, daartoe opgestuurd door het CLB resp. de afd. Hematologie van het Radboud Ziekenhuis Nijmegen.

Gestreefd moet worden om 2×10^8 kernhoudende cellen per kg lichaamsgewicht af te nemen. Direct na afname worden de flessen per bode verzonden naar het betreffende laboratorium waar het beenmerg wordt gepurgeerd. Het beenmerg dient vóór 14.00 uur op het desbetreffende laboratorium aanwezig te zijn.

Voor purgeren precursor B leukemie (pro-B, c-ALL, pre-B):

Beenmerglaboratorium van het Centraal Laboratorium Bloedtransfusiedienst
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam

Minimaal 2 weken tevoren afspraak maken met Mw. R. Wijngaarden-du Bois of
Mw. A. de Vries-van Rossen, telefoon: 020-5123445 of 5123326

Toegepaste technieken: immuunrosetdepletie met CD19 en CD22;
complement gemedieerde lysis met CD9 en CD10.

NB. Ten behoeve van de immuunrosetting dient op de dag vóór beenmergafname
10-20 ml heparine bloed van de patiënt naar bovengenoemd adres te worden gezonden.

Voor purgeren T-cel leukemie:

Minimaal 2 weken tevoren afspraak maken met Dr. F.W.M.B. Preijers
Afdeling Hematologie Radboud Ziekenhuis
G. Grooteplein 8
6525 GA Nijmegen

Tel: 080-616534 of 080-614762

Toegepaste techniek: CD7 immunotoxines

NB: Gelijktijdig met BM dient 5 ml EDTA-bloed te worden opgezonden.

De gezuiverde en gepurgeerde beenmergtransplantaten worden in het laboratorium waar deze bewerking is uitgevoerd gecryopreserveerd in dimethylsulfoxide (DMSO) en bewaard in vloeibare stikstof tot reïnfusie.

Een referentiemonster wordt na enkele dagen ontdooid om de kwaliteit van het transplantaat te controleren. Wanneer er te weinig cellen zijn of de vitaliteit onvoldoende is, wordt de behandelende kinderarts geadviseerd opnieuw te oogsten.

Onderzoek voor toediening van autologe BMT:

vóór conditioneringsbehandeling

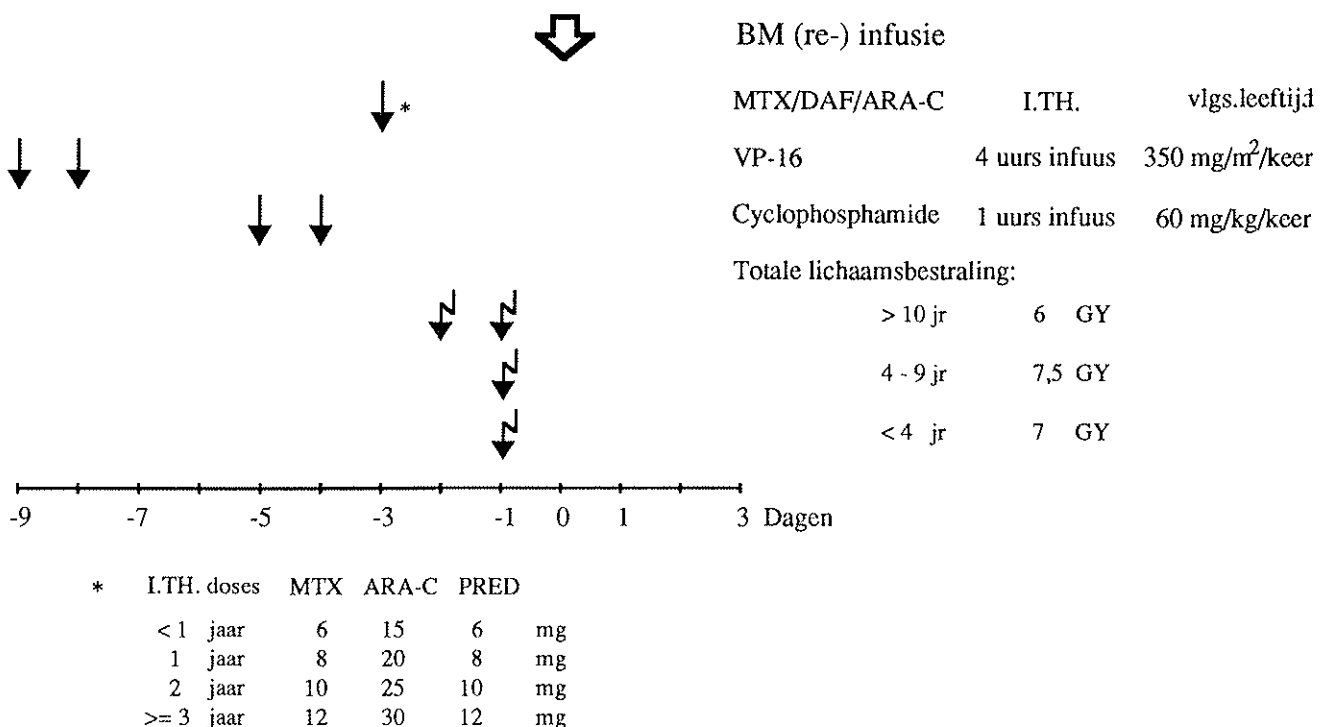
- anamnese en lichamelijk onderzoek o.a. lengte, gewicht, performance status
- BSE, Hb, Ht, reticulocyten, leucocytenaantal en -differentiatie, thrombocyten
- irregulaire antistoffen tegen erythrocyten, allo-antistoffen tegen thrombocyten
- APTT, PTT
- ureum, kreatinine, Na, K, fosfaat, calcium, alkalische fosfatase, bilirubine, SGOT, SGPT, LDH, γ GT, totaal eiwit, immuunglobulines
- serologie CMV, aspergillus, candida, hepatitis B en C
- urine: eiwit, reductie, sediment, CMV
- Echocardiogram
- X-thorax achtervoorwaarts en dwars, X-sinussen
- consult tandarts (optimale sanering), eventueel OPT (orthopantotomogram)
- hormonale status: schildklier (TSH, T4 T3 hars), gonaden (LH, FSH), oestron, oestradiol, progesteron (meisjes), testosteron (jongens), skeletleeftijd, groeihormonen (na inspanning)

Conditionering:

NB VOORAFGAANDE AAN DE ABLATIEVE THERAPIE DIENST ABSOLUTE ZEKERHEID TE BESTAAN OVER VOLDOENDE CELRIJKDOM (1.10^7 kernhoudende cellen/kg lichaamsgewicht) EN DE VITALITEIT (2×10^4 CFU-GM/kg lichaamsgewicht) VAN HET TRANSPLANTAAT.

De conditionering voor een kind met ALL in 2e remissie is als volgt (dag 0 = dag van beenmerginfusie) (zie fig. 9).

Figuur 9. SNWLK ALL - Recidief 90 / BM (re-) infusie



* Voor een kind van 10 jaar of ouder:

dag -9	VP16 350 mg/m ² , opgelost in NaCl 0.9% (max. 0.4 of 0.7 mg/ml) in 1 uurs infuus (of tot max. 2 uur)
dag -8	VP16 idem.
dag -7	rust
dag -6	rust
dag -5	Cyclo 60 mg/kg lichaamsgewicht i.v., verdund in NaCl 0.9% of glucose 5% tot de gewenste totale hoeveelheid, en inlopen in 4 uur tijd
dag -4	Cyclo idem
dag -3	MTX i.th. 12 mg
dag -2	totale lichaamsbestraling (TLB): 6 Gy
dag -1	TLB idem
dag 0	beenmerg(re)infusie

Opmerking

- Toediening van MTX i.th. mag ook op andere dagen, bv. i.v.m. weekenddagen, maar niet op dag -2 en -1.
- TLB mag ook op dag -1 en 0
- Voor de totale lichaamsbestraling kan desgewenst overleg gepleegd worden met Prof. Dr. E. Noordijk, afd. Radiotherapie van het Academisch Ziekenhuis Leiden (tel.: 071-263057).

Voor kinderen jonger dan 10 jaar:

Het conditioneringsschema voor kinderen beneden de 10 jaar is identiek aan het hierboven beschreven schema, behalve voor wat betreft de dosis MTX die i.th. wordt gegeven en de TLB-dosering. De dosis i.th. MTX moet worden aangepast aan de leeftijd. Bij kinderen van 2 tot 4 jaar wordt op dag -1 (of dag 0) ongefractioneerd 7 Gy TLB gegeven, en bij kinderen van 4 tot 10 jaar wordt ongefractioneerd 7.5 Gy gegeven op dag -1 (of dag 0). Zie bijlage 2.

Ondersteunende maatregelen tijdens autologe BMT

Adviezen:

A. Algemene maatregelen

- inbrengen centraal veneuze lijn
 - start darmdecontaminatie op dag -16
NB. Denk aan Pneumocystis Carinii-profylaxe indien de darmdecontaminatie geen Cotrimoxazol bevat (voortzetten tot dag + 140).
 - kiemarme voeding tijdens periode van darmdecontaminatie
 - strikte beschermende isolatie en aseptische verpleegtechnieken
 - intraveneus γ globuline dag -3 en +14 (0,4 g/kg/keer)
 - acyclovir 5 dd 200 mg p.o. of 15 mg/kg/dag i.v. in 3 doses van dag -9 tot +2 maanden
 - penicilline i.v. op dag +1 tot +15: 60.000 E/kg in 4 doses per dag; daarna penicilline profylaxe tot dag + 365.
 - menstruerende meisjes: microgynon 50 1 dd p.o.
 - Alle bloedproducten dienen bestraald te worden; bij autologe BMT met 20Gy tot +3 maanden, bij allogene BMT tot +6 maanden na BMT.
- Indicaties voor toediening van erythrocyten concentraat (CLB gefilterd):
Hb <6mmol/L; voor trombocytentransfusie (leukocytenarm): trombocyten <20 x 10⁹/L.
- CMV-negatieve bloedproducten bij CMV-seronegatieve kinderen.

B. Bijzondere maatregelen

- VP-16
 - * vanaf de dag vóór de VP-16 t/m de dag van BM-re-infusie: allopurinol 200 mg/m²/dag p.o.
 - * ruime i.v. vochttoediening, (3000 ml/kg/24 uur), te starten 24 uur vóór VP-16-toediening
 - * Alkalinisatie van de urine (PH: 6.5-7.5) d.m.v. Na-bicarbonaat i.v. (40 mmol/1000 ml)
 - * anti-emetica op indicatie bv. Triflupromazine (Siquil ®) of Promazine (Prazine ®).
- Cyclofosfamide
 - * ruime vochttoediening, alkalinisatie van de urine en anti-emetica als bij VP-16; tevens:
 - * Mesna (Uromitexan ®): 120% van de Cyclo-dagdosering/24 uur, te beginnen 15 min. vóór de 1e Cyclo-gift (equivalent aan 20% van de totale Cyclo-dagdosering). De mesna-toediening wordt gecontinueerd in dezelfde hoeveelheden per 4 uur rond de klok gedurende de beide dagen van Cyclo-toediening en eindigt ± 20 uur na de laatste Cyclo-gift.
 - * Goede diurese, bv. Furosemide 1 mg/kg i.v., 6 en 12 uur na Cyclo-toediening
- Totale lichaamsbestraling (TLB)
 - * Parenterale voeding en vochttoediening, tot patiënt 1,5 liter/m² p.o. drinkt en voldoende calorieën tot zich neemt.
 - * Anti-emetica: Diazepam (Valium ®): 0.5 mg/kg p.o. 1½ uur vóór start TLB
Chlorpromazine: 10 mg/m² i.v. 15 min. vóór TLB (evt. herhalen op geleide van klachten), of Odansetron®.
 - * Parotitis: tegen de pijn evt. Morphine
 - * Lanette wascrème behandeling van de huid.

Bijwerkingen TLB

- Misselijkheid, braken, diarree
- Alopecia
- Parotitis; pancreatitis: herstellen meestal spontaan na enkele dagen
- Koorts en exantheem: binnen 24 uur na TLB: verdwijnt meestal spontaan
- Hyperpigmentatie van de huid
- Mucositis
- Late effecten: cataract; groeiremming, steriliteit, tumoren, hormonale deficiënties

Reinfusie autoloog beenmerg

Alle ingevroren cellen worden ontdooid en direct erna zo snel mogelijk geïnfundeerd (30-40 minuten) via een perifeer infuus. (NB door een zout infuussysteem zonder filters). Tengevolge van de beenmergopslag in DMSO verspreidt patiënt kortdurend een penetrante zwavelgeur.

Bijlage 4 - Criteria voor het schatten van het prestatievermogen

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

Height (cm)	Weight (kg)																											
	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	44	48	52	56	60				
50	0.25	0.31	0.36	0.40	0.44	0.48	0.51	0.54	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.73	0.75	0.78	0.80	0.82	0.86	0.90	0.94	0.97	1.01				
55	0.26	0.32	0.37	0.42	0.46	0.50	0.53	0.57	0.60	0.63	0.66	0.68	0.71	0.74	0.76	0.78	0.81	0.83	0.85	0.90	0.94	0.98	1.01	1.05				
60	0.27	0.33	0.39	0.43	0.48	0.52	0.55	0.59	0.62	0.65	0.68	0.71	0.74	0.76	0.79	0.81	0.84	0.86	0.88	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09				
65	0.28	0.34	0.40	0.45	0.49	0.53	0.57	0.61	0.64	0.67	0.70	0.73	0.76	0.79	0.82	0.84	0.87	0.89	0.91	0.96	1.00	1.05	1.09	1.13				
70	0.29	0.36	0.41	0.46	0.51	0.55	0.59	0.63	0.66	0.69	0.73	0.76	0.79	0.81	0.84	0.87	0.89	0.92	0.94	0.99	1.04	1.08	1.12	1.16				
75	0.30	0.37	0.42	0.48	0.52	0.57	0.61	0.64	0.68	0.71	0.75	0.78	0.81	0.84	0.87	0.89	0.92	0.95	0.97	1.02	1.07	1.11	1.16	1.20				
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				
85	0.31	0.39	0.45	0.50	0.55	0.60	0.64	0.68	0.72	0.75	0.79	0.82	0.85	0.88	0.91	0.94	0.97	1.00	1.02	1.08	1.13	1.17	1.22	1.26				
90	0.32	0.40	0.46	0.51	0.56	0.61	0.65	0.70	0.73	0.77	0.81	0.84	0.87	0.91	0.94	0.97	0.99	1.02	1.05	1.10	1.15	1.20	1.25	1.29				
95	0.33	0.40	0.47	0.53	0.58	0.63	0.67	0.71	0.75	0.79	0.83	0.86	0.89	0.93	0.96	0.99	1.02	1.05	1.07	1.13	1.18	1.23	1.28	1.32				
	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	48	52	56	60	64	68	72				
100	0.59	0.64	0.68	0.73	0.77	0.81	0.84	0.88	0.91	0.95	0.98	1.01	1.04	1.07	1.10	1.13	1.15	1.21	1.26	1.30	1.35	1.40	1.44	1.48				
105	0.60	0.65	0.70	0.74	0.78	0.82	0.86	0.90	0.93	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09	1.12	1.15	1.18	1.23	1.28	1.33	1.38	1.43	1.47	1.52				
110	0.61	0.67	0.71	0.76	0.80	0.84	0.88	0.92	0.95	0.99	1.02	1.05	1.08	1.11	1.14	1.17	1.20	1.25	1.31	1.36	1.41	1.45	1.50	1.55				
115	0.63	0.68	0.73	0.77	0.81	0.86	0.89	0.93	0.97	1.00	1.04	1.07	1.10	1.13	1.16	1.19	1.22	1.28	1.33	1.38	1.43	1.48	1.53	1.58				
120	0.64	0.69	0.74	0.79	0.83	0.87	0.91	0.95	0.99	1.02	1.06	1.09	1.12	1.15	1.19	1.22	1.24	1.30	1.36	1.41	1.46	1.51	1.56	1.60				
125	0.65	0.70	0.75	0.80	0.84	0.89	0.93	0.97	1.00	1.04	1.07	1.11	1.14	1.17	1.21	1.24	1.27	1.32	1.38	1.43	1.49	1.54	1.58	1.63				
130	0.66	0.71	0.77	0.81	0.86	0.90	0.94	0.98	1.02	1.06	1.09	1.13	1.16	1.19	1.23	1.26	1.29	1.35	1.40	1.46	1.51	1.56	1.61	1.66				
135	0.67	0.73	0.78	0.83	0.87	0.92	0.96	1.00	1.04	1.07	1.11	1.15	1.18	1.21	1.25	1.28	1.31	1.37	1.43	1.48	1.53	1.59	1.64	1.69				
140	0.68	0.74	0.79	0.84	0.89	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.16	1.20	1.23	1.26	1.30	1.33	1.39	1.45	1.50	1.56	1.61	1.66	1.71				
145	0.69	0.75	0.80	0.85	0.90	0.94	0.99	1.03	1.07	1.11	1.14	1.18	1.22	1.25	1.28	1.32	1.35	1.41	1.47	1.53	1.58	1.64	1.69	1.74				
	30	34	38	42	46	50	54	58	62	66	70	74	78	82	86	90	94	98	102	106	110	114	118	122				
150	1.12	1.20	1.27	1.34	1.40	1.46	1.52	1.58	1.63	1.69	1.74	1.79	1.84	1.88	1.93	1.98	2.02	2.07	2.11	2.15	2.19	2.23	2.27	2.31				
155	1.14	1.21	1.29	1.35	1.42	1.48	1.54	1.60	1.65	1.71	1.76	1.81	1.86	1.91	1.96	2.00	2.05	2.09	2.14	2.18	2.22	2.26	2.30	2.34				
160	1.15	1.23	1.30	1.37	1.44	1.50	1.56	1.62	1.68	1.73	1.78	1.84	1.89	1.94	1.98	2.03	2.08	2.12	2.17	2.21	2.25	2.29	2.34	2.38				
165	1.17	1.25	1.32	1.39	1.46	1.52	1.58	1.64	1.70	1.75	1.81	1.86	1.91	1.96	2.01	2.06	2.10	2.15	2.19	2.24	2.28	2.32	2.37	2.41				
170	1.18	1.26	1.34	1.41	1.48	1.54	1.60	1.66	1.72	1.78	1.83	1.88	1.94	1.99	2.04	2.08	2.13	2.18	2.22	2.27	2.31	2.35	2.40	2.44				
175	1.20	1.28	1.35	1.43	1.49	1.56	1.62	1.68	1.74	1.80	1.85	1.91	1.96	2.01	2.06	2.11	2.16	2.20	2.25	2.30	2.34	2.38	2.43	2.47				
180	1.21	1.29	1.37	1.44	1.51	1.58	1.64	1.70	1.76	1.82	1.88	1.93	1.98	2.04	2.09	2.13	2.18	2.23	2.28	2.32	2.37	2.41	2.45	2.50				
	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	124	128	132				
185	1.42	1.49	1.56	1.63	1.69	1.75	1.81	1.87	1.93	1.98	2.03	2.08	2.13	2.18	2.23	2.28	2.33	2.37	2.42	2.46	2.50	2.55	2.59	2.63				
190	1.44	1.51	1.58	1.65	1.71	1.77	1.83	1.89	1.95	2.00	2.06	2.11	2.16	2.21	2.26	2.31	2.35	2.40	2.44	2.49	2.53	2.58	2.62	2.66				
195	1.45	1.53	1.60	1.67	1.73	1.79	1.85	1.91	1.97	2.02	2.08	2.13	2.18	2.23	2.28	2.33	2.38	2.43	2.47	2.52	2.56	2.60	2.65	2.69				
200	1.47	1.54	1.62	1.68	1.75	1.81	1.87	1.93	1.99	2.05	2.10	2.15	2.21	2.26	2.31	2.36	2.40	2.45	2.50	2.54	2.59	2.63	2.68	2.72				
205	1.49	1.56	1.63	1.70	1.77	1.83	1.89	1.95	2.01	2.07	2.12	2.18	2.23	2.28	2.33	2.38	2.43	2.48	2.52	2.57	2.62	2.66	2.70	2.75				
210	1.50	1.58	1.65	1.72	1.79	1.85	1.91	1.97	2.03	2.09	2.14	2.20	2.25	2.30	2.36	2.41	2.45	2.50	2.55	2.60	2.64	2.69	2.73	2.77				
215	1.52	1.59	1.67	1.74	1.80	1.87	1.93	1.99	2.05	2.11	2.17	2.22	2.27	2.33	2.38	2.43	2.48	2.53	2.58	2.62	2.67	2.71	2.76	2.80				
220	1.53	1.61	1.68	1.75	1.82	1.89	1.95	2.01	2.07	2.13	2.19	2.24	2.30	2.35	2.40	2.45	2.50	2.55	2.60	2.65	2.69	2.74	2.79	2.83				

LITERATUUR

1. Behrendt H, Leeuwen EF van, Schuwirth C, Verkes RJ, Hermans J, Does-van den Berg, A van der, Wering ER van. Bone marrow relapse occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Ped Onc* 1990; 18: 190-196.
2. 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.
3. Hoogerbrugge PM, Gerritsen EJA, Berg H vd, Bel C de, Zwinderman AH, Does-van den Berg A van der, Vossen JM. BMT versus chemotherapy in children with ALL in second remission: a retrospective case-control study. *Exp Hematol* 1990; 18: 659 (abstract).
4. Buchanan GR, Rivera GK, Boyett JM, Chauvenet AR, Crist WM, Vietti TJ. Reinduction therapy in 297 children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1988; 72: 1286-1292.
5. Pui CH, Bowman WP, Ochs J, Dodge RK, Rivera GK. Cyclic combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia recurring after elective cessation of therapy. *Med Ped Onc* 1988; 16: 21-26.
6. Rivera GK, Buchanan G, Boyett JM, Camitta B, Ochs J, Kalwinsky D, Amylon M, Vietti TJ, Christ WM. Intensive retreatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *N Eng J Med* 1986; 315: 273-278.
7. Chessells JM. Allogeneic bone marrow transplantation in childhood leukemia: another form of intensive treatment. A reply to D. Pinkel. *Leukemia* 1989; 3: 543-544.
8. Land VJ, Thomas PRM, Boyett JM, Geicksman AS, Culbert S, Castleberry RP, Berry DH, Vats T, Bennett Hymphrey G. Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1985; 56: 81-87.
9. Mandell LR, Steinherz P, Fuks Z. Delayed central nervous system radiation in childhood CNS acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1990; 66: 447-450.
10. Uderzo C, Zurlo MG, Adanoli L, Zanesco L, Arico M, Calculli G, Comelli A, Cordero ML di, Tullio MT di, Guazzelli C, Donfrancesco A, Werner B. Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian multicenter study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 672-677.
11. Sanders JE, Thomas ED, Buckner CD, Doney K. Marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood* 1987; 70: 324-326.
12. Brochstein JA, Kernan NA, Groshen S, Cirrincione C, Strank B, Emanuel D, Laver J, O'Reilly RJ. Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Eng J Med* 1987; 317: 1618-1624.
13. Sallan SE, Niemeyer CM, Billett AL, Lipton JM, Tarbell NJ, Gelber RD, Murray C, Pittinger TP, Wolfe LC, Bast RC, Ritz J. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1594-1601.

14. Preijers FWMB, Witte T de, Wessels JMC, Gast GC de, Leeuwen EF van, Capel PJA, Haanen C. Autologous transplantation of bone marrow purged in vitro with anti CD7-Ricin A immunotoxin in T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Blood* 1989; 74: 1152-1158.
15. Slaper-Cortenbach CM, Wijngaarden-du Bois MGJ, Admiraal LG, Tetteroo PAT, Figdor CG, Leeuwen EF van. The use of immunorosettes for purging of bone marrow in childhood cancer. In: Bone marrow purging and processing. Ed S Gron, A.P. Gee, Alan R. Liss Inc, New York 1990; 337-344.
16. Kersey JH, Weisdorf D, Nesbit M, LeBien TW, Woods WG, Meglave PB, Kim T, Vallera DA, Goldman AI, Bostrom D, Hurd D, Ramsay NKC. Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high risk refractory acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1987; 317: 461-467.
17. Postma A, Tromp CG, 't Veer-Korthof ETh. Ondersteunende behandeling bij kinderen met acute lymfatische leukemie. *Tijdschr Kindergeneesk.* 1982; 6: 218-227.
18. Postma A, Leeuw JA. Nieuwe aspecten van preventie en behandeling van infecties tijdens behandeling met cytostatica. *Tijdschr Kindergeneesk* 1988; 56: 86-89.
19. Waal FC de, Huisman J, Veerman AJP. Sedatie en pijnbestrijding bij ingrepen. *Tijdschr Kindergeneesk* 1988; 56: 82-85.
20. Groot-Loonen JJ, Noordaa J van der, Kraker J de et al. Alpha-hemolytic streptococcal septicemia with severe complications during neutropenia in childhood cancer. *Ped Hematol Oncol* 1987; 4: 323-328.
21. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated Graft-versus-Host Disease. *N Eng J Med* 1990; 323: 315-321.
22. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood* 1990; 75: 1606-1614