

# HEMATOLOGISCHE ONCOLOGIE

## HOOFDSTUK 1: MYELOPROLIFERATIEVE AANDOENINGEN

### CLASSIFICATIE

<b>Voornaamste verantwoordelijke cellijn</b>	<b>Ziekte</b>
Granulocytair	CML, chronische neutrofiele leukemie, chronische eosinofiele leukemie, HES Polycytemia rubra vera
Erythroid	Primaire thrombocytose
Megakaryocytair	Idiopathische myelofibrose
Steunweefsel	

### CHRONISCHE MYELOIDE LEUKEMIE (CML)

#### **1. AB-classificatie voor CML en varianten:**

	<b>CML</b>	<b>a CML</b>	<b>CMML</b>
Baso's	>2%	<2%	<2%
Immature granulo's	>10%	>10%	<10%
Dysplastische granulo's	<3%	++	+
Mono's	<10%	3 - 10%	>10%
Erythropoiese in BM		<10%	>10%

Voorstel WHO-classificatie myeloproliferatieve aandoening:

Chronische myeloïde leukemie, Philadelphia chromosoom (Ph) t(9;22)(q34;q11), of BCR/ABL positief.

- chronische neutrofiele leukemie
- chronische eosinofiele leukemie/hypereosinofiel syndroom
- chronische idiopathische myelofibrositis
- polycytemia vera
- essentiële thrombocytemie

#### **2. Acceleratie van CML (Blood, Baccarani et al, 2006):**

Indien:

- <sup>3</sup> 15-29% blasten in bloed of beenmerg
- blasten en promyelocten in bloed of beenmerg >30%, maar blasten <30%

- $\approx$  20% basofielen in bloed
- trombopenie ( $<100 \times 10^9/L$ ) niet geïnduceerd door therapie

N.B. definitie chronische fase: géén van bovenvermelde criteria zijn aanwezig.

### 3. Blastentransformatie van CML:

- $\approx$  30% blasten in bloed of beenmerg
- extramedullaire blastenproliferatie

### 4. Onderzoeken:

Beenmerg met chromosomen (en perifeer bloed indien perifere blasten) + analyse BCR/ABL (southern blotting en PCR).

Oogfundus voor hyperviscositeit indien leuko  $>100 \times 10^9/L$ .

Vitamine B12, foliumzuur.

Opsporen van infectiehaarden: stomato - urinair - pulmonair, etc.

HLA-typing + familieleden + cross-match (afpraak nemen op dagzaal, enkel indien patiënt  $<50 - 55$  jaar).

Urinezuur + nierfunctie.

Botbiopsie.

Coombs - haptoglobine.

Virusserologie (HIV, CMV, hepatitis A/B/C, toxoplasmose, herpes, EBV).

Berekenen van Sokal score ([www.pharmacoepi.de/cgi-bin/pharmacoepi/cmlscore.cgi](http://www.pharmacoepi.de/cgi-bin/pharmacoepi/cmlscore.cgi)) en Euro score ([www.nrhg.ncl.ac.uk/cgi-bin/cml/sokal.pl](http://www.nrhg.ncl.ac.uk/cgi-bin/cml/sokal.pl)).

### 5. Therapie:

Algemeen:

- uraat profylaxe: Allopurinol (Zyloric) 1x 300 mg/dag of fasturtec (0,2 mg/kg/dag IV)
- TBC profylaxe zo nodig
- Leukoforese zo hyperviscositeitssyndroom
- start Hydrea inductie: 30-40 mg/kg/dag p.o. tot resultaten van Ph-chromosoom (of BCR-ABL) bekend is; dan al dan niet veranderen naar imatinib of inclusie studie Hovon 78
- overweeg cryopreservatie chronische fase perifeer bloed
- overweeg (afhankelijk van leeftijd en wens patient) fertiliteitsadvies

Specifiek I: medicamenteus, indien niet onmiddellijk transplantatie wordt overwogen

- indien  $<50-55$  jaar: altijd familiale donorsearch, indien niet gevonden, dan non-related donor-search. Start behandeling.
- indien nieuw gediagnosticeerde CML ( $<6$  maanden) in chronische fase, leeftijd 16-70 jaar, inclusie Belgian/HOVON 78 CML studie (imatinib mesylaate met/zonder cytarabine).
- indien niet geïncubeerd in HOVON 51: start Glivec. Volg specifieke richtlijnen/opvolginstijdstippen. Indien onvoldoende respons: studies met dasatinib of nilotinib of stamceltransplantatie.
- andere mogelijkheden van behandeling:
  - > Interferon 5 MIU/m<sup>2</sup>/dag subcutaan + subcutaan ARA-C
  - > Hydrea inductie: 30-40 mg/kg/dag p.o.

- Hydrea onderhoud: 10-30 mg/kg/dag p.o. Leukocytose tussen 5-10 x 10<sup>9</sup>/L houden.
- Lanvis 2 mg/kg/dag p.o. of purinethol 2,5 mg/kg/dag p.o. (cave Zyloric indien Purinethol).
- Busulfan (Myleran) 0,06 - 0,1 mg/kg/dag p.o. of 50-100 mg éénmalig. Aanpassen van dosis opdat leukocytose <20 x 10<sup>9</sup>/L blijft)

Specifiek II: transplantatie (patiënt komt hiervoor in aanmerking en heeft donor en wordt behandeld met imatinib) (volg richtlijnen Baccarani et al., Blood, 2006)

- indien geen hematologische remissie na 3 maanden behandeling met imatinib
- indien verlies van hematologische remissie
- indien na 6 resp. 12 maanden geen minor, resp. majeure cytogenetische remissie
- indien verlies van majeure of complete cytogenetische remissie
- indien toename van ABL-BCR transcripten (kwantitatieve PCR)
- indien patiënt hier specifiek om vraagt en arts is akkoord

N.B. bij onvoldoende respons altijd nieuw cytogenetisch onderzoek en mutatie-analyse.

## 6. Behandeling acceleratie- of blastentransformatie CML:

- individueel te bespreken
- indien lymfoblastentransformatie en patiënt <60 jaar: cfr. ALL-protocol; eventueel VAD-CVAD, vindesine...
- indien myeloïde transformatie:
  - indien patient <60 jaar: 6 dagen hoge dosis ARA-C; indien mogelijk gevolgd door stamceltransplantatie
  - indien patient >60 jaar: Cytosar 2 mg/kg/IV dag 1-5 en Lanvis 2 mg/kg/p.o. dag 1-5
- Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup>/week (naargelang de WBC)
- Vepesid 100 mg/dag p.o. (gedurende 5 dagen, dan aanpassen)
- bestraling van pijnlijke haarden
- Imatinib 600-800 mg p.o.
- Dasatinib
- Nilotinib

## POLYCYTEMIE

### 1. Polycytemia rubra vera of ziekte van Vaquez:

Hct ? 50, ? zonder bloeding of ijzertekort.

Red cell volume >36 ml/kg ?, red cell volume >32 ml/kg ?.

Bij obese patiënten dienen deze waarden vergeleken te worden met de te verwachte berekende waarden:

- Mannen:
  - > red cell volume (ml) = 1486 x S) - 825 (pp:S = opp (m<sup>2</sup>))
  - > plasmavolume (ml) = 1578 x S
- Vrouwen:
  - > RCM (ml) = 1.06 x leeftijd) + (822 x S)
  - > PV (ml) = 1395 x S

Major criterium indien de gemeten RCM ≥ 125% van de verwachte berekende waarden.

Onderzoekingen:

- RBC massa en plasmavolumebepaling
- biochemie, sedimentatie, CRP
- vitamine B12, foliumzuur, Fe, FeBC
- echo abdomen (miltvolume), RX thorax
- op indicatie funduscopie (hyperviscositeit)
- beenmergaspiraats + botbiopsie + chromosomen
- bloedgassen
- PRV-1 expressie (speciale aanvraagbonnen, nog in onderzoeksfase)
- mutatie analyse van JAK2
- EPO dosage
- carboxyhemoglobine bij rokers
- longfunctie met diffusiecapaciteit, eventueel slaapstudie
- op indicatie: CAT schedel, abdomen, gynaecologisch onderzoek, schildklierfunctie, bijnierfunctie, Hb-electroforese, 2,3-DPG, O2 dissociatiecurve
- bij twijfel: CFU-E in culturen van beenmerg of perifeer bloed in afwezigheid van EPO, clonaliteitsonderzoek

Diagnose (WHO 2001):

Criteria A	Criteria B
1. raised red cell mass (>25% boven gemiddelde normaal voorspelde waarde - zie formule) of Hb >18.5 g/dl (man), >16.5 g/dl (vrouw)	1. trombocytose (>400 x 10 <sup>9</sup> /l)
2. afwezigheid van secundaire polycytemie	2. WBC >12 x 10 <sup>9</sup> /l (zonder koorts, nicotine abus, infectie)
3. palpabele splenomegalie	3. botbiopt: celrijk met opvallende proliferatie van erythroïde en megakaryocytair reeks
4. clonality markers bv. abnormaal karyotype	4. gedaalde serum epo spiegel
5. groei van endogene erythroïde kolonies uit bloed of beenmerg	

Diagnose wordt gesteld als voldaan wordt aan volgende criteria:

A1 + A2 + (A3, A4, A5)

A1 + A2 + twee B criteria

N.B. mogelijk wordt binnenkort de aanwezigheid van JAK2 V617F mutatie opgenomen als A4 criterium.

## 2. Secundaire polycytemie:

"Appropriate" erythropoietine-secretie

- hoogte
- CARA, gestoorde ventilatie-perfusie verhouding
- gestoorde pulmonaire diffusie
- posturale hypoxie
- Pickwick-syndroom
- AV-shunten en congenitale hartgebreken
- Hb met verhoogde O<sub>2</sub>-affiniteit (congenitaal)
- verlaagde 2,3-DPG
- carboxyhemoglobine bij zware rokers
- EPO-toediening (sporters)

"Inappropriate" erythropoïetine-secretie

- tumoren: niercarcinoom, cerebellair hemangioblastoma, hepatoma, bijniercortex adenoma, ovariumcarcinoom, baarmoederfibroom, longcarcinoom, thymus, lymfeklier, atriale tumoren
- renaal (cyste, hydronefrose, Bartter, transplant)
- cobalt intoxicatie

Familiale polycytemie (autosomaal recessief en dominant)

- gewijzigde Hb-karakteristieken
- gestegen erythropoïetine-secretie
- idiopathisch

### 3. Relatieve polycytemie:

Voorkomend bij nerveuze, licht hypertensie mannen (Gaisbock).

Red cell mass normaal, laag plasmavolume. Om vooralsnog ongekende redenen.

Hemoconcentratie: in bredere vorm bestaat een relatieve polycytemie bij elke vorm van deshydratie.

### 4. Differentieel diagnose:

	<b>P.V.</b>	<b>Secundair</b>	<b>Relatief</b>
centrale cyanose	-	frequent	zz
splenohepatomegalie	++	-	-
red cell mass			nl
WBC	of nl	nl	nl
trombocyten	of nl	nl	nl
botbiopt	hyperplastisch (rode, witte en megakaryocyttaire reeks) Fe deficiëntie >92%	hyperplastisch (rode reeks) <90%	nl

PO2	of nl	- of nl	nl
urinezuur		nl	nl
LAF-score	-	nl	nl
serum Fe	-	nl	nl
basofilie	hoog	laag	nl
BFU-E/CFU-E groei	+ zonder epo	+ met epo	geen

## 5. Behandeling:

Aanvalstherapie:

- flebotomie tot Hct <45% (man), <42% (vrouw), daarna onderhoudsflebotomieën
- Zyloric bij hyperuricemie en/of jicht
- start lage dosis aspirine tenzij contra-indicatie
- behandel reversibele risicofactoren op trombose (roken, hypertensie, hypercholesterolemie, obesitas)
- overweeg cytoreductie indien:
  - patiënt intolerant voor venasectie
  - ontwikkelen van trombose
  - symptomatische of progressieve splenomegalie

Keuze van cytoreductie:

- <40 jaar interferon, indien toestemming hiervoor
- >40 jaar en in andere gevallen: hydroxyurea
- overweeg <sup>32</sup>P (1 mCi/kg lichaamsgewicht, max. 6 mCi tussen 70-80, max. 4 mCi >80 jaar) of intermitterend busulfan indien patiënt >70 jaar, therapie-ontrouw of regelmatige controle erg moeilijk

Steeds dient rekening gehouden met het hoge leukemogene risico van <sup>32</sup>P, wat dient afgewogen tegen therapietrouw en andere risico's.

## 6. Bij refractaire ziekte:

Eventueel Myleran 4-6 mg/dag tot normalisatie van red cell volume en hypoplasie van beenmerg of 50-100 mg ineens: niet geven wanneer er reeds duidelijk toegenomen fibrose is op botbiopsie.

Gezien late ernstige pancytopenieën bij Myleran: frequente controle vereist.

Myleran is niet de voorkeursbehandeling bij hoge trombocytose >750 x 10<sup>9</sup>/L (nochtans rekening houden met therapietrouw en leeftijd).

## ESSENTIELE TROMBOCYTOSE

### 1. Onderzoeken:

Als bij PV:

- bloedingstijd, bloedplaatjesfunctie bij bloedingsneiging
- mutatie JAK2
- zo klinische indicatie: opzoeken onderliggend infectieus, inflammatoir of neoplastisch lijden. Reactieve of secundaire trombocytose is meestal  $<1.000 \times 10^9/L$

## 2. Diagnose (WHO 2001):

Positieve criteria:

- blijvende trombocytose =  $600 \times 10^9/L$
- botbiopt: sterke proliferatie van megakaryocyten, vaak grote vormen

Exclusie criteria:

- geen aanwijzingen voor PV
- normale rode bloedmassa of Hb  $<18.5 \text{ g/dl}$  (man),  $<16.5 \text{ g/dl}$  (vrouw)
- ijzer aantoonbaar in beenmerg, normale waarde voor Fe, ferritine, MCV (bij twijfel behandeling met ijzer om PV uit te sluiten)
- geen aanwijzingen voor CML
- geen Ph chromosoom of BCR/ABL fusie-eiwit
- geen aanwijzingen voor chronische idiopathische myelofibrose
- collageen fibrose aanwezig (botbiopt)
- reticuline fibrose minimaal of afwezig
- geen aanwijzingen voor MDS
- geen del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26)
- geen aanwijzingen voor "reactieve" trombocytose
- onderliggende infectie of inflammatie
- onderliggende maligniteit
- recente splenectomie

N.B. mogelijk wordt binnenkort de aanwezigheid van JAK2 V617F mutatie opgenomen als A2 criterium.

## 3. Behandeling afhankelijk van risicogroep:

Bij alle patiënten: behandel reversibele cardiovasculaire risicofactoren (roken, hypertensie, hypercholesterolemie, obesitas).

Laag risico: asymptomatisch, leeftijd  $<40$  jaar zonder voorgeschiedenis van trombose en trombocyten  $<1000 \times 10^9/l$  zonder cardiovasculaire risicofactoren (roken, obesitas)

- observeren zonder cytoreductieve behandeling maar met lage dosis aspirine

Hoog risico: leeftijd  $\geq 60$  jaar of voorgeschiedenis van trombose of trombocyten  $>1500 \times 10^9/l$

- Hydrea versus anagrelide studie

- cytoreductieve behandeling: hydroxyurea met lage dosis aspirine (indien geen contra-indicatie). Indien onvoldoende respons: Anagrelide.
- streefdoel: trombocyten  $<400 \times 10^9/l$

Intermediair risico: leeftijd 40-60 jaar, geen hoog risico profiel

- verandering van levensstijl (pp: roken, eetgewoonten (obesitas)), overweeg lage dosis aspirine of cytoreductie bij andere risicofactoren

N.B. bij vrouwelijke patiënten  $<40$  jaar: nooit Hydrea of Anagrelide geven zonder strikte indicatie en zonder waterdichte contraceptie. Instructies geven over teratogene risico's van zwangerschap onder deze medicatie.

## IDIOPATHISCHE MYELOFIBROSE

### **1. Onderzoekingen:**

Zie PV.

### **2. Diagnose:**

Bevindingen prefibrotisch stadium (WHO 2001):

- geen of geringe vergroting van lever en/of milt
- geringe anemie, geringe leucocytose en/of trombocytose
- geen of geringe leuko-erythroblastaire formule, geen of geringe afwijkingen aan rode bloedcellen (poikilocytose, traancellen), hypercellulair beenmerg, proliferatie van myelopoïese en megakaryopoïese met clustering en abnormale lobulatie, naakte kernen, minimale reticuline fibrose

Bevindingen fibrotische fase (WHO 2001):

- opvallende hepatosplenomegalie
- matige tot ernstige anemie
- variabel aantal WBC en trombocyten
- opvallende leuko-erythroblastaire formule met poikilocytose en traancellen
- biopt: verhoogde reticuline fibrose en/of collageen fibrose, verminderde cellulariteit, gedilateerde sinussen met daarin hemopoïese, sterke en afwijkende megakaryopoïese, osteosclerose

Prognose:

Prognostische factoren Hb  $<10$  g/dl, WBC  $<4 \times 10^9/l$  of  $>30 \times 10^9/l$ .

Laag risico (0 risicofactoren): mediane overleving 93 maanden.

Intermediair risico (1 risicofactor): mediane overleving 26 maanden.

Hoog risico (2 risicofactoren): mediane overleving 13 maanden.

### **3. Behandeling:**



Voor idiopathische myelofibrose is het, in tegenstelling tot de andere vormen van myeloproliferatieve aandoeningen, niet mogelijk duidelijke behandelingsrichtlijnen op te geven. Dit zal individueel bekeken moeten worden.

Supportieve zorgen (o.a. leukocytenarme PC, ijzerchelatie etc.) blijft voorlopig nog de gouden standaard:

- jonge patiënten met hoog risico: onderzoek de mogelijkheid van HLA-identieke familiedonor
- anemie (vaak meerdere oorzaken zoals ijzertekort, auto-immuun, verdunning, etc.), indien uitgesloten: androgenen (oxymetholon 50 mg 1-3x daags) gedurende 3-6 maanden alvorens te veranderen (cave nevenwerkingen: vochtretentie, hirsutisme, leverfunctiestoornissen), danazol (400-600 mg/dag). Soms combinatie corticosteroid.
- ernstige hepatosplenomegalie met abdominale bezwaren en pooling:
  - hydroxyurea (startdosis 500 mg/dag)
  - splenectomie (bij massieve splenomegalie, frequente miltinfarcten, ernstig hypersplenisme, ruptuur en portale hypertensie. Cave hoge mortaliteit van de ingreep (tot 15%), ernstige morbiditeit (tot 45%) en meestal kortdurend antwoord.
  - miltbestraling kan in individuele gevallen overwogen worden indien patiënt niet in aanmerking komt voor operatie, maar met bovenvermelde miltbezwaren. Echter ook hier tijdelijk antwoord en soms levensbedreigende pancytopenieën. Bij extramedullaire hemopoïese (bv. pleurale effusie) vaak goed antwoord op bestraling.
- experimentele behandelingen: interferon-alfa, autologe stamceltransplantatie, 2-CDA, erythropoïetine, cyclosporine, thalidomide (± dexamethazone), Pirfenidone
- Zometa studie bij myelofibrose (zie inclusie/exclusie)

## HOOFDSTUK 2: MYELOUDYSPASIE

### CLASSIFICATIE

#### 1. AB-classificatie (1982):

MDS subtype	Perifere blastose	Centrale blastose
RA (refractaire anemie)	<1%	<5%
RARS (RA met ringsideroblasten)	<1%	<5% en >15% ringsideroblasten
RAEB (RA met excess aan blasten)	<5%	5-19%
RAEB-t (RAEB in transformatie)	>5%	20-29% of Auerstaven
CMML (chronische myelomonocyttaire leukemie)	<5% en >10 <sup>9</sup> monocyten/l	<20%

#### 2. WHO-classificatie (1999):

- refractaire anemie zonder ringsideroblasten (RA)
- refractaire anemie met ringsideroblasten (RARS)
- refractaire cytopenie met multi-lineage dysplasie (RCMD)
- refractaire anemie met excess aan blasten (RAEB)
- RAEB I: 5-10% blasten
- RAEB II: 11-20% blasten
- 5q min syndroom

#### 3. International Prognostic Scoring System (IPSS) for MDS (1997):

	Score				
Variabele	0	0.5	1.0	1.5	2.0
BM blastose (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotype*	goed	intermediair	slecht		
Cytopenies	0/1	2/3			

\* goed = normaal, -Y, del(5q), del(20q)

slecht = complex (? 3 afwijkingen) of chromosoom 7 afwijkingen

intermediair = andere afwijkingen

Risicogroep	Score	Mediane overleving <60 jaar	Mediane overleving >60 jaar
Laag	0	11.8 jaar	4.8 jaar
Laag-intermediair	0.5 - 1.0	5.2 jaar	2.7 jaar
Hoog-intermediair	1.5 - 2.0	1.8 jaar	1.1 jaar
Hoog	2.5	0.3 jaar	0.5 jaar

## ONDERZOEKINGEN

- anamnese
- klinisch onderzoek
- complet formule - reticulocyten
- routine biochemie (stolling, ionogram, nier- en leverfunctie)
- Fe, TIBC, ferritine, vitamine B12, foliumzuur serum en RBC
- EPO dosage op indicatie (wordt doorgestuurd naar Luik)
- opsporen PNH clonus
- kwantificeren van CD4, CD8 cellen
- dosage immuunglobulines
- beenmergonderzoek
  - morfologie
  - immunofenotypering
  - karyotypering
  - op indicatie:
    - FISH
    - X-chromosoom inactivatie (labo, exp. hemato.)
    - moleculair onderzoek
- botbiopsie
- RX thorax face/profiel
- echo abdomen
- donorsearch op indicatie

## THERAPIE

### **1. Supportief (alle categorieën):**

Transfusie van packed cells:

- steeds gedeleucocyteerd
- streefwaarde Hb: 8 g/dl doch in functie van cardiopulmonaire status
- 3-maandelijks controle van ijzerstatus (Fe, transferr. sat., ferritine)
- ijzerchelatie op indicatie (Desferal<sup>®</sup>/Exjade<sup>®</sup> voorlopig enkel in studieverband)

Transfusie van bloedplaatjes:

- profylactische plaatjestransfusie zo BP <10 - 15 x 10<sup>9</sup>/l

Preventie en behandeling van infecties:

- selectieve darmdecontaminatie zo ANC chronisch <0.5 x 10<sup>9</sup>/l
- bij voorkeur Tavanic 250 mg/dag en Diflucan 2x 200 mg/dag
- vaccinaties tegen pneumokokken, hemophilus
- bij neutropene koorts: direct breed spectrum antibiotica starten

Vitamine supplementen:

- Folavit 4 mg/dag

## SPECIFIEKE THERAPIE

### **1. Laag en laag-intermediair risico MDS:**

Klinische studies:

- Remicade studie (EORTC 06023): voorlopig on hold
- Lenalidomide voor del 5q31 (CC-5013-MDS-004)

Buiten studieverband:

- groeifactoren: EPO + G-CSF
  - > indien endogene EPO spiegel <500 U/l en ? 2 transfusies
  - > via compassionate use programma Amgen (Aranesp + Neupogen)
  - > immunosuppressieve therapie: cyclosporine A 5 mg/kg/dag p.o. in 2 giften
  - > ATG + cyclosporine A: zie hoofdstuk aplastische anemie
    - thalidomide
    - op indicatie: laaggedoseerde chemotherapie (zie infra)

### **2. Hoog-intermediair en hoog-risico MDS:**

Klinische studies:

- Decitabine versus supportive care (EORTC 06011)
  - > inclusie:
    - ouder of gelijk aan 60 jaar met de novo of secundaire MDS
    - BM blastose 11-30% of ? 10% en ongunstig karyotype
- Hovon 42 protocol (18-60), Hovon 43 protocol (? 61)
- CHR-2797-002 (aminopeptidase inhibitor)
  - > inclusie:
    - MDS RAEB I of RAEB II
    - recidief of refractaire ziekte of ? 60 jaar en geen kandidaat voor chemo

Buiten studieverband:

- <65 jaar  
AML type chemotherapie (cfr. Hovon 43)  
allogene transplantatie overwegen  
indien geen allogene donor: poging tot autologe stamcelcollectie en  
transplantatie bij bereiken van complete remissie
- 65 jaar of slechte performantie  
Tipifarnib (Zarnestra in compassionate use)  
Mylotarg (anti-CD33 MoAb in compassionate use)  
Purinethol: co van 50 mg  
Vepesid: co van 100 mg  
Hydrea: co van 500 mg  
Lanvis: co van 40 mg  
Zavedos: co van 5 en 25 mg (attest apotheek)  
Alkeran: co van 2 mg

## HOOFDSTUK 3: MONOCLONALE GAMMOPATHIEËN

### DIFFERENTIËLE DIAGNOSE VAN MONOCLONALE GAMMOPATHIEËN

- MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
- asymptomatisch myeloom ("smouldering myeloma")
- niet-secreterend myeloom
- solitair plasmocytoom (zz multipele solitaire plasmocytomen)
- extramedullair plasmocytoom
- multipel myeloom
- plasmacelleukemie
- primaire amyloïdose
- heavy-chain disease

### DIAGNOSTISCHE ONDERZOEKEN

- grondige anamnese en klinisch onderzoek
- complet met formule
- volledige biochemie inclusief nierfunctie en calcium, CRP, LDH
- ?2-microglobuline
- eiwitlectroforese en dosage IgG, IgA, IgM, (IgD enkel op indicatie)
- "opsporen paraproteïne"
- beenmergaspiraats: voor cytologie en karyotype
- botboorbiopsie
- RX Kahler skelet
- NMR/CT (op indicatie)
- bij vermoeden hyperviscositeit: oogfundus
- bij vermoeden amyloïdose: zie hoofdstuk amyloïdose
- bij vermoeden van solitair plasmocytoom: biopsie

### ZIEKTE VAN KAHLER/MULTIPEL MYELOOM

#### **1. Diagnose en staging:**

1.1. Diagnose volgens de SWOG-criteria voor multipel myeloom:

Major criteria	Minor criteria
I. biptisch bewezen plasmocytoma	a. beenmergplasmocytose 10-30%
II. beenmergplasmocytose >30%	b. monoclonale piek minder dan vermeld onder III
III. monoclonale piek: - serum: IgG >35 g/l - IgA >20 g/l - urine: k/l >1 g/24 uur	c. lytische bothaarden

in afwezigheid van andere urinaire eiwitten	
	d. onderdrukking immuunglobulines: - IgM <0,05 g/l - IgG <0,6 g/l - IgA <0,1 g/l

Diagnose wordt gesteld bij symptomatische patiënt in volgende combinaties:

1 major + 1 (niet-overlappend) minor criteria:

- (I of II) + (b of c of d)

- III + (a of c of d)

3 minor criteria:

- 0 + b + (c of d)

1.2. Diagnose volgens de International Myeloma Working Group Criteria (2003):

	<b>MGUS</b>	<b>smouldering myeloom</b>	<b>multipel myeloom</b>
<b>M-proteïne (g/l)</b>	<30	? 30	M-proteïne in serum en/of urine
<b>BM plasmocytose</b>	<10	? 10%	klonale plasmacellen
<b>orgaanaantasting*</b>	neen	neen	ja

\* orgaanaantasting: CRAB: calcium, renal insufficiency, anemie, bone lesions.

Calcium >11 mg/dl en/of serumkreatinine > 2 mg/dl en/of Hb <10 g/dl, en/of osteolysen en/of osteoporose met compressiefracturen;

ofwel: symptomatische hyperviscositeit, amyloidose, >2 bacteriële infecties per jaar

1.3. Stadiëring volgens Salmon & Durie

	<b>Stadium I</b>	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b>
<b>Hb (g/dl)</b>	>10	casus niet in I of II	<8,5
<b>calcium (mg/dl)</b>	<10		>12
<b>paraproteïne</b>	IgG <50 g/l IgA <30 g/l lichte ketens <4 g/24 uur		IgG >70 g/l IgA >50 g/l lichte ketens >12 g/24 uur
<b>osteolysen</b>	maximaal 1 letsel		multiple

**A:** kreatinine <2 mg/dl

**B:** kreatinine ? 2 mg/dl

**Prognostische parameters:** stadium \*,\* ?2-microglobuline, albumine, karyotype (vooral deleties van 13 of 13q), CRP.

## BEHANDELINGSOPTIES

De behandeling moet worden geïndividualiseerd in functie van leeftijd, performantiestatus, ziekte-uitbreidheid, orgaanaantasting.

### **1. Anti-myeloomtherapie:**

Eerste lijnsbehandeling

- tot 65 jaar:
  - inclusie in Hovon 65 studie nagaan:
    - inductie: 3x VAD vs. 3x PAD
    - PBPC collectie na CAD
    - autologe PBPC TX na MEL 200 (2de autologe TX is optioneel)
    - onderhoudstherapie met Velcade versus lage dosis thalidomide
  - indien geen inclusie in Hovon 50 mogelijk:
    - inductie: 3 tot 4x VAD (alternatief: thalidomide en dexamethasone + LMW heparine)
    - PBPC collectie na CAD of hoge dosis Endoxan
    - autologe PBPC na MEL 200 (2de auto TX enkel indien geen CR of VGPR na 1ste autologe TX)
    - onderhoudstherapie lage dosis thalidomide (of eventueel alfa-interferon)
  - wanneer allogene transplantatie:
    - overwogen bij alle patiënten tot 55 jaar met HLA compatibele sibling
    - bij patiënten tot 65 jaar HLA compatibele sibling: op indicatie
- 65-70 jaar en goede performantie score:
  - cfr. behandeling tot 65 jaar (eventueel autologe TX na 2x MEL 100 in plaats van 1 MEL 200)
- 65 jaar en geen kandidaat voor autologe transplantatie:
  - inclusie in VISTA studie overwogen: Melfalan-Prednisone (-/+ Velcade)
- indien geen kandidaat voor klinische studie:
  - Melfalan-Prednisone (-/+ Thalidomide)
  - Melfalan 9 mg/m<sup>2</sup>/dag of 0,25 mg/kg/dag p.o. gedurende 4 dagen, te herhalen om de 4-8 weken (dosisaanpassing in functie van nadir WBC na 3 weken en in functie van nierfunctie)
  - Prednisone 100 mg/dag gedurende 4 dagen
  - Thalidomide 100 mg/dag tot intolerantie of relaps (LMW heparine associëren)

## RECIDIEF – PROGRESSIEVE ZIEKTE

Overweeg altijd eerst inclusie in beschikbare klinische studie.

Indien geen inclusie in klinische studie mogelijk:

- Velcade
  - > monotherapie
  - > in combinatie met Dexamethasone
  - > in VEOBS (Velcade observationele studie)
- Thalidomide
  - > monotherapie
  - > in combinatie met Dexamethasone (cave: DVT profylaxe)
  - > steeds inclusie in Pharmion Risk Management Program (PRMP)
- chemotherapie (zie ook hoofdstuk cytostatische schema's)
  - > VED (VM-26, Endoxan, Dexamethasone)



- > DCEP-T (Dexamethasone, Cyclofosfamide, Etoposide, (Cis)platinum + Thal (cave: DVT profylaxe)
- > Cyclofosfamide 500 mg IV per 1-2 weken
- > eventueel 2de autologe stamceltransplantatie
- andere opties
  - > CHR 2797 studie (aminopeptidase inhibitor)
  - > combinatietherapie, bv. PAD (Velcade, Adriamycine, Dexamethasone + LMW heparine), VTD (Velcade, Thalidomide, Dexamethasone)
  - > Dexamethasone in pulse (20-40 mg/dag op dag 1-4, 9-12, 17-20, vanaf cyclus V, enkel dag 1-4)
  - > Lenalidomide (voorlopig nog enkel mits betaling door patiënt)

Supportieve zorgen:

- bifosfonaten: bij elke patiënt die behandeld wordt (cave: osteonecrose van de kaak)  
eerst tandsanering laten uitvoeren  
Zometa? 4 mg IV/maand of Aredia? 60 mg indien creatinine clearance <30 ml/min. + calciumsupplementen, vitamine D supplementen  
inclusie in LOTUZ trial indien mogelijk (long-term follow-up)
- radiotherapie bij myelumcompressie of pathologische fracturen
- IV gammaglobulines bij ernstige hypogammaglobulinemie + infecties
- hypercalcemie (cfr. hoofdstuk supportieve zorgen)
- hyperviscositeit: plasmaferese
- nierinsufficiëntie: vochttoevoer, hydratatie, zo nodig hemodialyse
- cave: toediening van IV contrastmiddelen, nefrotoxische medicatie (NSAID, ...)
- analgetica (paracetamol, tramadol, fentanyl pleisters, morfinesulfaat). NSAID zoveel mogelijk mijden (nierfunctie).
- kyfoplastie of vertebroplastie (in overleg met traumatologie)

RESPONSCRITERIA (BLADE, 1998)

	<b>Complete respons</b>	<b>Partiële respons</b>	<b>Minimale respons</b>	<b>Progressieve ziekte</b>
Paraproteïne	afwezig <sup>1</sup>	groter of gelijk aan 50% reductie <sup>2</sup>	25-49% reductie <sup>3</sup>	>25% toename <sup>4</sup>
BM plasmocytose	<5%	niet van toepassing	niet van toepassing	>25% toename
Botletsels	stabiel	stabiel	stabiel	toename
Weke delen plasmocytoom	afwezig	groter of gelijk aan 50% afname in afmeting	25-49% afname	toename

(1) immunofixatie en confirmatie na 6 weken, bij lichte ketenziekte

(2) ? 90% reductie of <200 mg/24 uur

(3) 50-89% reductie en >200 mg/24 uur

(4) minimale stijging is 5 g/l in serum en 200 mg/l in urine (+ confirmatie na 4 weken)

Respons beoordelen door "opvolgen paraproteïne"

## MGUS

### **1. Criteria:**

Zie hoger.

### **2. Behandeling:**

Geen.

Bij neuropathie, anti-MAG, POEMS en amyloïdose uitsluiten.

### **3. Opvolging:**

Laag-risico MGUS (M-piek <15 g/l, gunstige FLC ratio):

- jaarlijkse opvolging paraproteïne in serum
- eventueel via huisarts

Hoog-risico MGUS (M-piek >15 g/l, IgA, ongunstige FLC raio):

- om de 6-12 maanden (opvolgen van paraproteïne in serum en urine, eventueel RX Kahler skelet, beenmergpunctie, FLC)
- steeds via raadpleging hematologie

## ZIEKTE VAN WALDENSTROM

Gebaseerd op consensus panel "2de international workshop on Waldenström's Macroglobulinemia".

### **1. Diagnose:**

IgM monoklonale gammopathie.

Beenmerg: infiltratie door kleine lymfocyten met plasmacel of plasmocytoïde differentiatie.

Intertrabeculaire infiltratie op botbiopt.

Fenotype: IgM+, CD5, CD10, CD19+, CD20+, CD22+, CD 23+.

### **2. Behandeling:**

Wanneer therapie instellen:

- niet uitsluitend op basis van IgM waarde
- wel bij:
  - > B-symptomen of hyperviscositeit
  - > progressieve adenopathieën of splenomegalie
  - > Hb <10 g/dl of plaatjes <100.000 µl (en symptomatisch)

### 3. Therapeutische opties:

Aanvalsbehandeling:

- Leukeran 2-5 mg/dag of 20 mg/dag gedurende 5 dagen/4 weken
- eventueel geassocieerd met Medrol 64 mg/dag gedurende 5 dagen/4 weken
- bij ziekteprogressie of herval:
  - combinatiechemotherapie: CVP of CHOP
  - nucleoside analogen: fludarabine (compassionate use), (eventueel in combinatie)
  - Mabthera? (compassionate use)
  - autologe of allogene transplantatie in zeldzame gevallen

## PRIMAIRE (AL) AMYLOIDOSE

### 1. Specifieke symptomen:

Nefrotisch syndroom/proteinurie.  
Restrictieve cardiomyopathie.  
Hepatomegalie.  
Polyneuropathie.  
Macroglossie, malabsorptie, huidpurpura, ...

### 2. Diagnostische onderzoeken:

Immuno-electroforese serum en urine.  
Dosage van FLC in serum.  
NT-proBNP en troponines bij cardiale aantasting.  
Biopsie voor congorood en kappa/lambda kleuring.  
Nagaan van orgaanaantasting:

- echocardiografie: dikte IVS, diast. relaxatie
- 24-uurs proteinurie
- echo lever
- EMG 4 ledematen
- SAP-scan (Londen, prof. Hawkins) enkel op indicatie

### 3. Behandeling (naar analogie met multipel myeloom):

- indien <65 jaar: cfr. myeloom, doch geen inductie met VAD
- in alle andere gevallen:
  - Melfalan-Prednisone of Melfalan-Dexamethasone
  - VAD
  - pulse dosis Dexamethasone
  - Thalidomide
- steeds ondersteunende maatregelen (bv. mineralocorticoiden, gastroprokinetica, ...)
- opletten met diuretica en met arythmogene medicatie



## HOOFDSTUK 4: LYMFOMEN

### WHO classificatie van lymfoide neoplasmata

B-cell neoplasms:

- precursor B-cell neoplasm
  - > precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)
- mature (peripheral) B-cell neoplasms\*
  - > B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
  - > B-cell prolymphocytic leukemia
  - > lymphoplasmacytic lymphoma
  - > splenic marginal zone B-cell lymphoma (+/- villous lymphocytes)
  - > hairy cell leukemia
  - > plasma cell myeloma/plasmacytoma
  - > extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
  - > nodal marginal zone B-cell lymphoma (+/- monocytoid B cells)
  - > follicular lymphoma
  - > Mantle-cell lymphoma
  - > diffuse large B-cell lymphoma
  - > mediastinal large B-cell lymphoma
  - > primary effusion lymphoma
  - > Burkitt's lymphoma/Burkitt cell leukemia

T-cell and NK-cell neoplasms:

- precursor T-cell neoplasm
  - > precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia (precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia)
- mature (peripheral) T-cell neoplasms\*
  - > T-cell prolymphocytic leukemia
  - > T-cell granular lymphocytic leukemia
  - > aggressive NK-cell leukemia
  - > adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1+)
  - > extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
  - > enteropathy-type T-cell lymphoma
  - > hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma
  - > subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
  - > mycosis fungoides/Sezary syndrome
  - > anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type
  - > peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized
  - > angio-immunoblastic T-cell lymphoma
  - > anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type

Hodgkin's lymphoma (Hodgkin's disease):

- nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma
- classical Hodgkin's lymphoma
- nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma (grades 1 and 2)
  - lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma
  - mixed cellularity Hodgkin's lymphoma
  - lymphocyte depletion Hodgkin's lymphoma

Abbreviations:

HTLV1+: human T-cell leukemia virus

MALT: mucosa associated lymphoid tissue

NK: natural killer

\*B- and T-/NK-cell neoplasms are grouped according to major clinical presentations (predominantly disseminated/leukemic, primary extranodal, predominantly nodal).

## ZIEKTE VAN HODGKIN

### **1. WHO classificatie:**

Nodulaire, lymfocyten dominante Hodgkin.

Klassieke Hodgkin:

- nodulaire sclerose
- gemengdcellig
- lymfocyten rijk
- lymfocyten arm

### **2. Staging (Ann Arbor met Cotswold modificatie):**

Stadium I	aantasting 1 kliergroep en/of 1 aangrenzende extranodale haer IE
Stadium II	aantasting van 2 of meer kliergroepen aan dezelfde zijde van het diafragma met eventueel een aangrenzende extranodale haard IIE (mediastinum en longhili zijn verschillende klierstations)
Stadium III	aantasting kliergroepen aan beide zijden van het diafragma (+ eventueel milt IIIS)
Stadium III1	LN milthilus, porta, coeliacus, milt
Stadium III2	LN para-aortisch, mesenteriaal, iliacaal
Stadium IV	aantasting van meerdere extranodale haarden, lever- of beenmerginvasie met al dan niet klieraantasting
Stadium IV A	afwezigheid van B-symptomen
Stadium IV B	aanwezigheid van B-symptomen: gewichtsdeling >10% op 6 maanden tijd, koorts >38°C, nachtzweeten

Stadium I: 21%

Stadium II: 42,5%

Stadium III: 23,5%

Stadium IV: 13%

### 3. Onderzoeken:

Anamnese en klinisch onderzoek.

Labo met sedimentatie.

Biopsie noodzakelijk (cytologie onvoldoende bij diagnose).

ORL-nazicht bij aantasting van de hoogcervicale lymfenodi.

PET/CT of CT thorax/CT abdomen.

Botbiopt: bij advanced disease (=stadium IIB); bij limited disease met ongunstige prognostische factoren.

Cardiale evaluatie: LVEF of echo cardio (bij geplande antracycline behandeling).

Longfunctie + DLCO (bij geplande bleomycine behandeling).

Fertiliteitsadvies bij bestaan van kinderwens.

Stomatologisch nazicht zonodig.

Plaatsen poortkatheter zonodig.

### 4. Prognostische factoren:

EORTC-GELA: favourable-unfavourable:

- <50 jaar
- aangetaste klier groepen = 4
- sedimentatie <50/h1 of <30/h1 en B-symptomen
- bulky mass

GHSG: early-intermediate:

- bulky mediastinale massa
- extranodale haard
- sedimentatie >30 en B-symptomen of sedimentatie >50
- aangetaste klier groepen >3
- B-symptomen

Prognostische factoren advanced disease:

- albumine <4 g/dl
- hemoglobine <10.5 g/dl
- man
- stadium IV
- leeftijd >45 jaar
- WBC >15.000/ $\mu$ l
- lymfopenie <600/ $\mu$ l

### 5. Behandeling eerste ziektefase:

Stadium I-II zonder risicofactoren:

- combinatietherapie: ABVD 4x + IF radiotherapie 36-40 Gy

Stadium I-II (IIIA) met minstens één risicofactor:

- combinatietherapie aangeraden: ABVD 4 à 6x + IF 36-40 Gy

Stadium IIIB-IV: advanced disease:

- ABVD 6 à 8x (als PET "--" na 4 kuren, nog 2 extra kuren)
- systemisch aanvullende radiotherapie niet aangeraden, enkel op initiële bulky massa's als CR of uCR na chemo: wait and see
- PBSCT vroegtijdig bij slechte prognostische score niet aangeraden
- bij >65 jaar: overweeg EBVP in plaats van ABVD

## 6. Behandeling recidief en niet responsieve ziekte:

Als transplantatiekandidaat:

- reïnductie met DHAP, stamcelmobilisatie en autoBMT

Als geen transplantatiekandidaat of bij verdere recidieven:

- ABVD (als recidief >1 jaar na therapie)
- BEACOPP
- ChIOPP
- lymfoomschema
- Gemcitabine (compassionate use) monotherapie, + Oxaliplatin, + Navelbine
- radiotherapie bij beperkte ziekte
- Rituximab bij nodulaire, lymfocyten dominante Hodgkin (compassionate use), allogene BMT

## 7. Lopende studies:

EORTC 20012: stadium III versus IV.

BEACOPP 4 esc + 4base versus ABVD 8x.

## DIFFUUS GROOTCELLIG B-CEL LYMFROOM

± 1/3 van alle nodale lymfomen.

Diffuus grootcellig B-lymfoom (centroblastair, immunoblastair, T-cel rijk/histiocyten rijk, anaplastisch).

Mediastinaal grootcellig B-lymfoom.

Intravasculair grootcellig B-lymfoom (slechte prognose).

Primair effusielymfoom (slechte prognose).



### 1. Ann Arbor staging:

Stadium I	invasie van 1 lymfenodusgroep
Stadium IE	1 extranodale haard
Stadium II	aantasting van 2 lymfekliergroepen aan dezelfde kant van het diafragma
Stadium IIE	1 extranodale haard samen met de regionale klieren met of zonder aantasting van andere klieren aan dezelfde zijde van het diafragma
Stadium III	aantasting van klieren aan de beide zijden van het diafragma
Stadium IIIE	stadium III met 1 extranodale haard
Stadium IIIS	stadium III met aantasting van de milt
Stadium IV	multifocale extranodale localisatie of meerdere extranodale haarden met al dan niet klierinvasie of 1 extranodale haard met klieren op afstand

### 2. WHO performance status:

PS 0: uitvoeren dagelijkse bezigheden zonder problemen.

PS 1: ambulante, in staat tot licht werk.

PS 2: ambulante, niet in staat tot enige activiteit behalve eigen verzorging.

PS 3: bed- of zetelgebonden meer dan 50% van de dag, beperkt in zelfverzorging.

PS 4: volledig bed- en/of zetelgebonden.

### 3. Internationale prognostische index voor agressieve lymfomen (IPI):

(NEJM, 1993, 329; 987-994).

Leeftijd: > of >60 jaar.

Stadium: I, II versus III, IV.

LDH: normaal versus verhoogd.

PS: 0, 1 versus 2 of meer.

Aantal extranodale haarden: 0,1 versus >1.

Age adjusted IPI (aaIPI): PS, LDH, stadium.

IPI index genereert vier prognostische groepen:

Risicogroep	Risicofactoren	% van patiënten	CR			Overlevingskans (%)	
			Kans	RFS (%)			

				op 2 jaar	op 5 jaar	op 2 jaar	op 5 jaar
<b>IPI</b>							
low	0-1	35	87	79	70	84	73
low intermediate	2	27	67	66	50	66	51
high intermediate	3	22	55	59	49	54	43
high	4-5	16	44	58	40	34	26
<b>Age-adjusted index (≤60 jaar)</b>							
low	0	22	92	88	86	90	83
low intermediate	1	32	78	74	66	79	69
high intermediate	2	32	57	62	53	59	46
high	3	14	46	61	58	37	32
<b>Age-adjusted index (&gt;60 jaar)</b>							
low	0	18	91	75	46	80	56
low intermediate	1	31	71	64	45	68	44
high intermediate	2	35	56	60	41	48	37
high	3	16	36	47	37	31	21

#### 4. Diagnostische investigaties:

Anamnese en klinisch onderzoek.

Volledig labo met LDH, ?2 microglobuline, HIV, hepatitis C serologie.

Biopsie noodzakelijk voor histologische diagnostiek, cytologie van biopsiepreparaten, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek.

PET/CT of CT thorax, abdomen, klein bekken.

Gastro-intestinaal nazicht, CT hersenen, NMR enkel gericht volgens klachtenpatroon.

Botbiopsie met beenmergaspiraats voor histologie, cytologie, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek.

Lumbaalpunctie diagnostisch.

LVEF of echo cardio (bij geplande antracycline behandeling).

Longfunctie (bij geplande bleomycine behandeling).

Fertiliteitsadvies bij bestaan kinderwens.

Stomatologisch nazicht zonodig.

Plaatsen poortkatheter zonodig.

## 5. Behandeling:

Uitgebreidheid van behandeling wordt bepaald door leeftijd en IPI score bij diagnose.

Liefst inclusie in studie.

Leeftijd <60 jaar:

- R-CHOP<sub>14</sub> of<sub>21</sub>, 6 à 8x
- R-iCHOP<sub>14</sub>of<sub>21</sub>, 6x (cave: maximale antracyclinedosis)
- intrathecale profylaxie volgens risicoprofiel

Leeftijd >60 jaar:

- R-CHOP<sub>14</sub>of<sub>21</sub> volgens PS, 6 à 8x
- (R) CVP, (R)-CNOP, (R)-miniCHOP, Leukeran (Vepesid)-Medrol, Eldesine Medrol...
- intrathecale profylaxie: methotrexaat<sub>sp</sub> 15 mg/4x
- te voorzien op d1 van eerste 4 cycli bij high risk IPI en/of hoog LDH en/of >1 extranodale haard

## 6. Lopende studies:

<65 jaar:

- low risk IPI 0-1  
Hovon 62A: R-iCHOP 6x  
Hovon 62B: als CR(u) na 62A: onderhoud Rituximab/2m/24m versus geen onderhoud
- high intermediate - high risk IPI 3  
Hovon 63: R-iCHOP 6x versus R-iCHOP 3x + R-HD 2x + BEAM-autoBMT  
fase 1/2 bij recidief of refractair FL:  
CMC-544 + Rituximab

=65 jaar:

- Hovon protocol voor eerste behandeling bij ouderen in progress
- Zevalin 307940: Z versus geen nabehandeling als consolidatie als CR(u) na R-CHOP voor stadium II, III en IV en =60 jaar
- fase 1/2 bij recidief of refractair FL:
- CMC-544 + Rituximab

## 7. Therapie bij recidief:

Individueel te bespreken.

(R) DHAP stamcelcollectie, BEAM en autoBMT (als geen autoBMT in eerstelijns en respons op reïnductie), VIM, ICE, dexamethason/mini-BEAM, IEV, Gemcitabine protocol (compassionate use), ...

Locale radiotherapie.

Allogene BMT.

## LYMFOOM IN TRANSPLANT OF IMMUUNGECompromiteerde patiënten

PTLD zijn lymfoomproliferaties bij orgaan- of beenmergtransplanten tengevolge van de immuunsuppressie (hart-long, lever-darm > lever, hart > nier, beenmerg zonder risicofactor) (hoge frequentie bij BMT als mismatch, T-celdepletie, immuunsuppressie voor gvhd).

De meest vroege proliferaties zijn EBV gerelateerd terwijl PTLT na 5 jaar zelden EBV+ is.

Azathioprine geeft vaak extranodale PTLT (centraal zenuwstelsel, transplantorgaan).

Cyclosporine en tacrolimus geven meestal PTLT in klieren en GI-tractus.

Bij BMT meestal veralgemeende PTLT.

Lymfoproliferatie bij methotrexaat vaak ook EBV gerelateerd en eventueel regressie door MTX-stop.

Vroege letsels: plasmacelhyperplasie en mononucleosis-like PTLT

- spontane regressie na vermindering immuunsuppressie
- therapie: Acyclovir?

Polymorfe PTLT

- normale architectuur klier gewist doch lymfoïde cellen polymorf
- therapie: vermindering immuunsuppressie, bij progressie lymfoomtherapie nodig

Monomorfe PTLT

- monomorfe B-PTLT  
normale architectuur gewist met een duidelijke abnormale lymfoïde populatie zonder uitrijping doch wel met pleiomorfisme  
vormen: DLBCL, Burkitt, MM, plasmocytom-like PTLT (extramedullair plasmocytom)
- monomorfe T-PTLT  
alle T-lymfomen worden gezien, vaak later optredend dan de B-lymfomen en weinig responsief op vermindering van de immuunsuppressie
- Hodgkin en Hodgkin-like PTLT (EBV+)

### **1. Therapie:**

Acyclovir?

Vermindering immunosuppressiva.

Bij B-PTLT:

- Rituximab 4 opeenvolgende weken met herevaluatie
- R-CHOP 3 à 4x + intrathecale profylaxie volgens risicoprofiel
- (Rituximab alleen bij zwaar zieke patiënten kan de algemene toestand verbeteren en een belangrijke tumorreductie induceren)

Bij T-PTLT: CHOP.

Hodgkin: ABVD.

Follow-up: PCR EBV op bloed als voor therapiestart positief.

## LYMFOMEN BIJ AIDS

Lymfomen die ook voorkomen bij immunocompetente personen:

- DLBCL
- Burkitt lymfoma, Burkitt met plasmacytoïd differentiatie, Burkitt-like
- MALT-lymfoom
- perifere T-lymfoom
- Hodgkin

Lymfomen die vooral voorkomen bij HIV+:

- primair effusielymfoom
- plasmablastisch lymfoom van de orale regio

Lymfomen die vooral voorkomen bij immuundeficiëntie:

- PTLD-like (polymorf)

Therapie: cfr. histologisch subtype.

Cavé: intrathecale profylaxie volgens risicoprofiel.

## CENTRAAL ZENUWSTELSEL LYMFOMEN

Hier toe behoren lymfomen met localisatie intracerebraal, intra-oculair, intraspinaal of leptomeningeaal. Meestal DLBCL (60%), T-lymfomen (2%).

### **1. Staging:**

Anamnese en klinisch onderzoek.

Oftalmologisch onderzoek.

CT-scan hersenen zonder en met contrast.

NMR hersenen met en zonder gadolinium.

LP cytologie en biochemie.

PET/CT of CT-scan thorax en abdomen.

Echo testes.

Botbiopt.

Neurochirurgische biopsie.

### **2. IELSG scoring system:**

Leeftijd.

Performance status.

LDH.  
CSF proteïne concentratie.  
Invasie van diepe hersenstructuren.

### 3. Behandeling primair CNS lymfoom:

Inductiechemotherapie die door de bloedsheerbarrière gaat (hoge dosissen corticoiden, methotrexaat, ARA-C) BVAM.  
Intrathecale chemotherapie bij leptomenigeale aantasting.

Radiotherapie:

- totale hersenbestraling 45 Gy
- ooglymfoom: 30 à 40 Gy
- geen bestraling na 60 jaar als CR op inductietherapie

## CHRONISCHE LYMFOIDE LEUKEMIE

### 1. Indeling:

B-cel leukemie:

- B-chronische lymfocyttaire leukemie: B-CLL - 75%
- B-prolymfoyttaire leukemie: B-PLL
- hairy cell leukemie en HCL-variant: HCL - 3%
- splenisch marginal zone lymfoom: MZL
- folliculair lymfoom: FL - 2%
- mantel cel lymfoom: MCL - 6%
- lymfoplasmocytair lymfoom: LPL

T-cel leukemie:

- large granular lymfocyttaire leukemie: LGL - 9%
- T-PLL - 2%
- Sezary syndroom: SS - 1%
- adult T-cel leukemie/lymfoom: ATLL
- leukemische fase van T-lymfoom: T-NHL

### 2. Celmerkeronderzoek:

Celmerkeronderzoek ter differentiatie chronische B-lymfoïde leukemieën (allen vertonen CD19, CD20 en HLA-DR expressie):

	CLL	PLL	HCL	FL	MCL	MZL
slg	zwak	sterk	sterk	+	+	+
CD5	+	-/+	-	-	+	-/+

CD23	+	-/+	-	-	-	+/-
CD10	-	-	-	+/-	-/+	-/+
CD11c	-/+	+/-	+	-	-	+/-
CD103	-	-	+	-	-	-
FMC7	-	+	+	+	+/-	+
CD25	-	-	++	-	-	-/+
CD79b	zwak	+	+	+	+	+

Celmerkeronderzoek ter differentiatie chronische T-lymfoïde leukemieën:

	T-LGL	T-PLL	ATLL	SS	T-NHL
MCD3	+	+	+	+	+
CD4	wiss	+	+	+	+
CD5	+	+	+	+	+
CD7	+	+	-/+	+	+
CD8	+	-/+	-	-	+
CD25	-	-/+	+	-/+	+
CD56	+	-	-	-	-

## B-CLL

CLL is de meest frequente vorm van leukemie in het Westen, doch dient onderscheiden te worden van andere lymfoïde leukemieën zoals chronische prolymfocytenleukemie, mantelcellymfoom, splenisch lymfoom met vilieuze lymfocyten, lymfoplasmocytair lymfoom, hairy cell leukemia en folliculair lymfoom.

De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 65 jaar en de frequentie is hoger bij mannen.

### **1. Diagnostische onderzoeken bij B-CLL:**

Anamnese en klinisch onderzoek.

Bloedonderzoek:

- PBO met microscopisch te tellen formule
- biochemie - ?2-microglobuline - Coombs - haptoglobine - reticulocyten - TE - electroforese - immuunglobulines
- celmerkeronderzoek op perifeer bloed (CLL score + CD38, ZAP-70)
- mutatiestatus IgV<sub>H</sub>
- cytogenetisch onderzoek: karyotype en FISH (11q-, 17p-, t12, 13q-)

RX thorax.

Echo abdomen.

CT thorax - CT abdomen (te bespreken).

Beenmergonderzoek niet noodzakelijk voor diagnostiek; wel zinvol bij cytopenie (DD beenmerginfiltratie versus auto-immuun proces) of evaluatie respons na chemotherapie.

## 2. Stagering volgens Rai en Binet:

Rai staging:

low risk	31%	stage 0	lymfocytose
intermediate risk	61%	stage 1	lymfadenopathieën hals, oksels, inguïnaal
		stage 2	splenomegalie
high risk	8%	stage 3	Hb <11 g/dl
		stage 4	plaatjes <100.000/ $\mu$ l

Binet staging:

Binet A	63%	lymfocytose en minder dan 3 kliergroepen aangetast
Binet B	30%	meer dan 3 kliergroepen aangetast
Binet C	7%	Hb <11 g/dl (man), <10 g/dl (vrouw) en/of plaatjes <100.000/ $\mu$ l

Overleving:

Overleving	Rai 1987	Rozman 95	UZ 2005
Rai low risk	12,5 jaar	16 jaar	22 jaar
Rai intermediate risk	11 jaar	8 jaar	9 jaar
Rai high risk	1,5 jaar	3 jaar	6 jaar
	Binet 81	Rozman 95	UZ 2005
Binet A	nl	15 jaar	17 jaar
Binet B	7 jaar	5 jaar	8,5 jaar
Binet C	2 jaar	3 jaar	5,5 jaar

## 3. Indicaties om therapie te starten:

Hoge tumorload wat zich uit in Rai 3-4 of Binet B-C.

Auto-immune hemolyse en/of trombopenie.

Cytopenie ten gevolge van dalende beenmergfunctie.

Snel toenemende klieren en/of milt.

Symptomen:

- lymfocytenverdubbelingstijd van <12 maanden



- recurrenthe infecties

#### **4. Therapie:**

Chlorambucil monotherapie.

Corticosteroiden:

- bij auto-immuunfenomenen
- bij bulky disease
- waar snelle respons gewenst is en
- bij ziekte gerelateerde symptomen

Fludarabine (terugbetaald als tweedelijns therapie).

Flu-combinaties: FC, FCR, FCM, R-FCM.

MabCampath (anti-CD52 of alemtuzumab) (terugbetaald als derdelijns therapie).

MabCampath-combinaties: F Cam, FC Cam, Cam Dexa, Cam Predni, CFAR, FAND.

Lymfoomschema: CVP, ChOP, CHOP.

Bestraling: miltbestraling, gelocaliseerde klierpakketten.

Rituximab (AITP, AIHA, niet terugbetaald).

Allogene stamceltransplantatie.

#### **5. Lopende studies:**

BO177072: FCR versus FC na één voorafgaande behandeling met alkylantia of fludarabine.

18-75 jaar en onbehandeld: Hovon 68: FC versus FC alemtuzumab.

#### **6. Supportieve zorgen:**

G-CSF-erythropoëetine volgens terugbetalingscriteria.

Immunoglobulines IV bij hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties.

Vaccinatie: jaarlijks griepvaccin, pneumococcon driejaarlijks.

#### **B-PLL**

Opvallend is de uitgesproken splenomegalie en een snel toenemende lymfocytose. >55% van de lymfocyten worden als prolymfocyten geteld.

17p deletie wordt in >50% van de patiënten teruggevonden.

#### **1. Therapie:**

Leukeran/Medrol.

Lymfoomschema: CVP, CHOP.

Splenic irradiation 100 rad/w x10.

Splenectomie.

Leukaferese.

Fludarabine.

MabCampath.

## 2. Folliculair lymfoom:

20 à 30% van alle nodale lymfomen, M/V: 1.17, gemiddelde leeftijd ± 60 jaar.

Aantasting van lymfeklieren, milt, beenmerg en perifeer bloed alsook ring van Waldeyer.

Extranodaal is er vaak aantasting van de gastro-intestinale tractus en de huid (cutaan folliculair lymfoom).

30% stadium I à II, 70% stadium III à IV waarvan 40% beenmerginvasie.

## 3. Internationale prognostische index voor folliculaire lymfomen: FLIPI-index

Leeftijd >60 jaar.

Stadium >II.

LDH gestegen.

Hb <12 g/dl.

>5 aangetaste klierregio's.

Generatie van 3 risicogroepen met verschillende OS:

FLIPI	Pat %	5 jaar OS	10 jaar OS %
Low risk 0-1	36%	91%	71%
Intermediate risk 2-3	37%	78%	51%
High risk 4-5	27%	53%	36%

## 4. Diagnostische investigaties:

Anamnese en klinisch onderzoek.

Volledig labo met LDH, ??2-microglobuline, TE, elektroforese en immunoglobulines.

Klierbiopt voor histologische diagnostiek, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek (t(14;18)).

PET/CT of CT thorax, abdomen, klein bekken.

Botbiopt met beenmergaspiraats voor histologie, cytologie, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek (t(14;18)).

LVEF bij geplande antracyclintherapie.

## 5. Therapie bij diagnose:

Stadium I en II (<3 nodi): involved field bestraling (relapsen mogelijk zelfs na 30 jaar).

Stadium III en IV: >60 jaar: watch and wait als asymptomatisch (50% nood aan behandeling binnen de 24 maanden, 80 à 90% behandeld de eerste 5 jaar).

Stadium III en IV: <60 jaar en >60 jaar met symptomen: R-CVP, R-CHOP (voor high risk FLIPI), Chlorambucil-methylprednisolone.

## 6. Therapie bij recidief:

R-CVP, R-CHOP, Chlorambucil-methylprednisolone (afhankelijk van duur respons en keuze eerstelijns behandeling).  
 Fludarabine en combinaties zoals R-FCM (niet terugbetaald).  
 Rituximab monotherapie vanaf 2de recidief en behandeld met minstens 3 verschillende chemotherapeutica.  
 Zevalin consolidatie (nog niet terugbetaald).  
 DHAP, ...  
 Autologe transplantatie als consolidatie.  
 Allogene transplantatiediagnose.

## 7. Lopende studies:

Fase 1/2 bij recidief of refractair FL: CMC-544 + Rituximab.

## MANTELCELLYMFROOM

8% van alle lymfomen, frequenter op oudere leeftijd en bij mannen.  
 Vaak stadium III of IV bij diagnose.  
 CD5, CD20, lichte keten ?, CD10, CD23 -.  
 Bcl 1 of cycline D1 ? ten gevolge van t(11;14) (11q23; 14q32).  
 Invasie van lymfeklieren, milt, beenmerg en perifeer bloed, extranodaal worden ring van Waldeyer en de gastro-intestinale tractus het frequentst aangetast (multipole lymphomatous polyposis).  
 Meestal hoge respons op inductietherapie doch met een korte responsduur en een OS van  $\pm 3$  à 4 jaar.

### 1. Histologische subtypes:

- classical type: kleine tot intermediaire lymfocyten, vaak gedeukt, weinig cytoplasma (87%)
- small cell type: kleine, gedeukte lymfocyten met dense chromatine DD CLL (3,5%)
- pleiomorphic type: cellen van verschillende grootte DD grootcellig lymfoom (6%)
- blastic type: kleine tot intermediaire blasten met apoptosefiguren DD ALL (2,5%)

Groeipatroon: mantelzone, nodulair, diffuus (prognose nodulair type beter).  
 Proliferatie index: Ki67 >40% mOS 15 maanden versus 42 maanden.

### 2. Prognostische index:

IPI score: prognostische waarde beperkt.  
 FLIPI index: superieur voor DFS en OS.

FLIPI	Pat %	5 jaar OS
Low risk 0-1	23%	65%
Intermediate risk 2-3	25%	42%
High risk 4-5	53%	8%

### 3. Diagnostische investigaties:

Anamnese en klinisch onderzoek.

Volledig labo met LDH, ??2-microglobuline.

Klierbiopsie noodzakelijk voor histologische diagnostiek, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek (t(11;14)).

PET/CT of CT thorax, abdomen, klein bekken.

Gastro-intestinaal nazicht volgens klachtenpatroon (abdominale pijn, gastro-intestinaal bloedverlies).

Botbiopsie met beenmergaspiraats voor histologie, cytologie, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek (t(11;14)).

LVEF bij geplande antracyclintherapie.

### 4. Therapie bij diagnose:

Rituximab verhoogd respons-rate, doch niet terugbetaald.

R-CHOP gevolgd door PBSCT.

R-DHAP gevolgd door PBSCT.

R-FCM: OR 80 à 95% met een maximale CR van 35%.

Hyper CVAD met Rituximab:

- CR 87% met hoge PFS vooral als <65 jaar

- cave toxiciteit en sec MDS-AML

Splenectomie bij pijn in grote milt of hypersplenisme.

Bij ouderen: chlorambucil, miltbestraling, ...

Allogene BMT.

### 5. Therapie bij recidief:

R-CHOP, R-DHAP, R-FCM afhankelijk van eerstelijns behandeling en duur respons.

Velcade (geen terugbetaling).

Thalidomide + Rituximab (geen geregistreerde indicatie).

Zevalin (geen terugbetaling).

### 6. Lopende studies:

18-65 jaar: Hovon 75

- R-CHOP 3x + HD ARA-C 2x + BEAM

- auto-BMT met randomisatie tussen Velcade/2 weken versus geen onderhoud

>65 jaar of >60 jaar en geen auto-BMT mogelijk: Hovon 55/European MCL network

- R-CHOP versus R-FC met onderhoudsbehandeling versus PegIntron

- bij recidief of refractair MCL: Temsirolimus

## MARGINALE ZONE LYMFOOM

Splenisch marginaal zone lymfoom.  
Extranodaal marginaal zone lymfoom (MALT).  
Nodaal marginaal zone lymfoom meet of zonder monocytoïde cellen.

### **1. SPLENISCH MARGINAAL ZONE LYMFOOM:**

Meestal aantasting van milt, milthilusklieren, beenmerg en perifere bloed.  
Lever kan ook aangetast worden. Perifere klieren slechts zelden aangetast.

#### **1.1. Diagnostische investigaties:**

Anamnese en klinisch onderzoek.  
Volledig labo met microscopisch te tellen formule (villeuze lymfocyten? paraproteïne?).  
Virusserologie: hepatitis C.  
Botbiopt met beenmergaspiraats voor histologie, cytologie, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek.  
RX thorax.  
Echo abdomen (milt diameter).  
CT thorax, abdomen, klein bekken (bij vermoeden van lymfadenopathieën).

#### **1.2. Therapie:**

Wait and see bij afwezigheid van symptomen, cytopenie, asymptomatische splenomegalie.  
Splenectomie bij symptomatische splenomegalie, cytopenie, ziekte gerelateerde symptomen.  
Miltbestraling bij contra-indicatie voor splenectomie.  
Chlorambucil, CVP, CHOP.  
Fludarabine (niet terugbetaald en respons niet schitterend).  
Rituximab (niet terugbetaald).  
Interferon-? al dan niet in combinatie met ribavirine bij HVC + SMZL.

### **2. EXTRANODAAL MARGINAAL ZONE LYMFOOM (MALT):**

50% van alle MALT-lymfomen bevinden zich primair in het gastro-intestinaal kanaal waarvan 85% gelocaliseerd in de maag.  
Chronische inflammatie (H. Pylori, chronische intestinale infecties) of auto-immuunziekten (Sjögren, Hashimoto) kunnen verantwoordelijk zijn voor de accumulatie van extranodaal lymfoïd weefsel.

#### **2.1. Echo-endoscopische staging van gastrische MALT-lymfomen:**

T1a: oppervlakkige mucosa (eerste hyperechogene laag).  
T1b: diepe mucosa tot muscularis mucosa (tot hypo-echogene laag).  
T2: tot submucosa (tot 2de hyperechogene laag).  
T3: onder de submucosa: tot muscularis propria of tot de serosa.

## 2.2. Ann Arbor classificatie voor extranodale lymfomen (met Musshoff modificatie):

EI	GI-lymfoom aan één zijde van het diafragma
EI1	infiltratie mucosa en submucosa
EI2	infiltratie verder dan submucosa
EII	GI-lymfoom met invasie klieren aan dezelfde zijde van het diafragma
EII1	invasie regionale klieren
EII2	invasie klieren op afstand
EIII	GI-lymfoom en/of klieren aan beide zijden van het diafragma
EIV	GI-lymfoom met klieren en diffuse aantasting van extra GI-organen

## 2.3. Diagnostische investigaties:

Anamnese en klinisch onderzoek.

Volledig labo.

Multipole biopsies voor histologie, immunohistochemie, cytogenetisch en moleculair onderzoek, H. Pylori-kleuring op maagbiopsen.

H. Pylori antilichamen als H. Pylori kleuring negatief.

Echo-endoscopie ter bepaling van grootte en diepte infiltraat in de maag en evaluatie van de perigastrische klieren.

CT thorax - CT abdomen.

Botbiopsie met aspiraat voor histologie, cytologie, immunohistochemie, celmerkers, cytogenetisch en moleculair onderzoek (beenmerginvasie bij diagnose minder bij MALT-lymfomen in de maag dan bij andere MALT-localisaties).

## 2.4. Therapie gastrische MALT:

Eerstelijns therapie: H. Pylori eradicatortherapie.

Controle echoscopie na 1 à 2 maanden om efficaciteit eradicator na te gaan. Als geen volledige eradicator, alternatief eradicatorschema met opnieuw controle na 1 à 2 maanden. Als H. Pylori negatief, verdere echo-endoscopische controles om de 6 maanden de eerste 2 jaar om regressie lymfoom te evalueren. Vanaf het 3de jaar, jaarlijkse controle (beste resultaten wanneer enkel mucosa of submucosa geïnfiltrateerd zijn).

Waardeloos bij t(11;18)(q21;q21).

Verdere beleidsopties:

Bij EI1 niet responsief op H. Pylori eradicator of negatief op H. Pylori, zeer uitgebreide letsels, tumoren met bulky karakter, diepe infiltratie van de maagwand, regionale klieren:

- radicale gastrectomie en/of radiotherapie (30 Gy) en/of Chlorambucil (radicale gastrectomie is een ingrijpende ingreep)

Bij EIII-IV: eradicatortherapie

+ CHOP

+ rituximab (niet terugbetaald)

+ Chlorambucil + rituximab

## 2.5 Follow-up:

Echo-endoscopie met multipole biopsies.

Gouden standaard is histologische regressie.

Niet duidelijk of blijvende "?" PCR getuigt van persisterende ziekte.

## **2.6 Therapie niet-gastrische MALT:**

Gelocaliseerd: heelkunde en/of Chlorambucil en/of radiotherapie.

Gedissemineerd: Chlorambucil, CVP, Fludarabine, CHOP (zeker als belangrijke component grote cellen).

## HAIRY CELL LEUKEMIE

### **1. Asymptomatische HCL:**

Wait and see.

### **2. Symptomatische HCL:**

Neutropenie, anemie, trombopenie.

Leukocytose door hairy cellen.

Symptomatische splenomegalie.

Systeemklachten.

Recidiverende ernstige infecties.

Grote adenopathieën.

Vasculitis.

Botpijnen.

### **3. Diagnostische investigaties:**

Anamnese en klinisch onderzoek.

Volledig labo met microscopisch te tellen formule (hairy cellen, monocytten sterk verlaagd).

Botbiopt met beenmergaspiraats (vaak dry tap) voor histologie, cytologie, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek.

RX thorax.

Echo abdomen (milt diameter).

CT thorax, abdomen, klein bekken (bij vermoeden van lymfadenopathieën).

### **4. Therapie:**

Inductietherapie: 2CDA (éénmalig).

Relaps: 2CDA (éénmalig).

Salvage therapie: rituximab (niet terugbetaald), interferon-a, splenectomie.

### **5. Hairy cell variant:**

Geen of slechts transiënte respons op 2CDA.

Splenectomie is een goede palliatieve therapie.  
Chlorambucil, CVP, CHOP, ...

## PERIFERE T-LYMFOMEN

Extranodaal NK/T-cellymfoom.  
Enteropathie type T-cellymfoom.  
Hepatosplenisch T-cellymfoom.  
Angio-immunoblasten T-cellymfoom.  
Perifere T-lymfomen, niet gespecificeerd.  
Anaplastisch grootcellig lymfoom (Alk+: gelocaliseerde hebben een goede prognose als agressief behandeld).

### **1. Behandeling bij diagnose:**

CHOP, iCHOP 6 à 8x.  
Intrathecale profylaxie volgens IPI, LDH en extranodale haarden.  
Nabestraling volgens histologisch subtype.  
AutoBMT.  
AlloBMT.

### **2. Behandeling bij recidief:**

Individueel te bespreken.  
Zie rescue-protocols DLBCL.

### **3. Lopende studies:**

CHOP<sub>14</sub> + Mabcampath 8x (conform Hovon 69).

## CHRONISCHE T-LYMFOIDE LEUKEMIEËN

± 10% van alle chronische lymfoïde leukemieën zijn van het T-cel type large granular lymfocyttaire leukemie (T-LGL).

### **1. Indicaties voor therapie:**

Ernstige neutropenie <500/µl of recidiverende infecties ten gevolge van minder ernstige neutropenie, symptomatische en/of transfusiedependente anemie.

### **2. Behandeling:**



Immuunsuppressie (methotrexaat, ciclosporine, cyclofosfamide met al dan niet corticoïden, eventueel purine-analogen bij falen voorafgaande behandelingen).

Splenectomie bij AITP en/of AIHA, hinderlijke splenomegalie.

### T-PLL

Zeldzaam, doch vrij agressief verloop.

#### **1. Behandeling:**

Zie B-PLL.

### SEZARY SYNDROOM (SS)

Klinisch beeld van jeuk, erythrodermie, hyperkeratose handpalmen en voetzolen, onychodystrofie, alopecia en veralgemeende adenopathieën, atypische CD4 cellen worden in bloed, beenmerg en klieren teruggevonden.

#### **1. Behandeling:**

Chlorambucil/methylprednisolone, lymfoomschema, gemcitabine (compassionate use), Mab-campath (compassionate use).

### ADULT T-CEL LEUKEMIE/LYMFOOM

HTLV-1 gerelateerd lymfoom, zeldzaam in het Westen.

### LEUKEMISCHE FASE VAN T-LYMFOOM

## **HOOFDSTUK 5: ACUTE LEUKEMIE**

### **ALGEMENE MAATREGELEN**

#### **1. Onderzoeken:**

Beenmergaspiraats voor cytologie (min. 24 uitstrijkjes), cytochemische kleuringen, immunofenotypering.

Botbiopsie (enige contra-indicatie: DIC): optioneel.

Cytogenetisch en moleculair onderzoek op beenmerg (én perifeer bloed zo blasten perifeer).

DNA-onderzoek (Ras-oncogen, Ig- en TCR-genschikking), PCR voor specifieke translocaties, FISH op beenmerg én perifeer bloed (zo blasten perifeer).

Bloedgroep, irreguliere antistoffen.

Volledige screening stollingsonderzoek (+ D-dimeren).

HLA-antistoffen, immuuncomplexen, trombocytantistoffen, granulocytantistoffen.

Urinezuur, nierfunctie, leverenzymen, urine microscopie.

Immuno-electroforese, immunodosage.

Virusserologie: HIV, CMV, hepatitis A/B/C, toxoplasmose, Herpes, Varicella zoster, EBV.

Oogfundus, RX thorax, RX sinussen, echo abdomen, eventueel CT, EKG, echocardio, longfunctie.

Opsporen infectiehaarden: urinair, pulmonair, andere.

Consult tandheelkunde.

Culturen (steeds neus, keel, urine, faeces, ook bloed zo temperatuur).

Noteren Karnofsky score of Performance status.

HLA-typering + familieleden (broers, zussen, ouders) (zo patiënt jonger dan 55 jaar).

#### **2. Supportieve behandeling (zie ook hoofdstuk Supportieve Zorgen):**

Algemeen:

- inbrengen van 3-lumen Hickmankatheter eventueel na transfusie van bloedplaatjes en/of FFP, Konakion (zo PTT laag)
- Allopurinol (Zyloric) 300-600 mg/dag, NaHCO<sub>3</sub> bij acidose, CaCO<sub>3</sub> of Aluminium hydroxide p.o. bij hyperfosfatemie. Fasturtec zo tumorlyse.
- Foliumpuur 5 mg/dag, OE 5 cc 1x/dag, Cernevit IV of Olamine dagelijks, MgSO<sub>4</sub> 2x/week, IV voeding zo nodig
- Orgametril 5 mg/dag (ter voorkoming of stoppen van menstruatie, niet bij postmenopauzale vrouwen); zo nodig associatie Premarin 0.625 mg à 1.25 mg/dag, Estraderm 50 TTS of Estracombi transdermaal

Infectiepreventie:

- isolatie en laagmicrobiële voeding
- Soframycine neusspray, Perio-Aid mondspoeling, tanden poetsen
- Tavanic 250 mg/dag; indien resistente gramnegatieve kiemen: Bactrim forte 2x 1 co/dag ± Colimycine 4x 1.5 ME/dag
- Itraconazole (Sporanox) siroop 2x 200 mg/dag (cave neurotoxiciteit bij associatie met Vincristine) (niet samen met hoge dosis cyclofosfamide)
- TBC profylaxis zo nodig (Nicotibine 300 mg/dag met Pyridoxine 250 mg/week)
- wekelijkse surveillantie culturen (keel, urine, faeces, zo nodig neus)
- steeds culturen mogelijke infectiehaarden
- RX thorax 1x/week of frequenter op indicatie

#### Anti-emetica:

- remissie-inductie en consolidatie: Zofran 3x 4-8 mg/dag of Kytril 1 à 2x 3 mg/dag of Novaban 1 à 2x 5 mg/dag, bij onvoldoende respons, associatie Largactil IV 1/2 - 2 amp./24 uur, Litican 1 of 2 amp. in 100 cc fysiол over 30' om de 4 à 6 uur IV, Nozinan 12.5 mg p.o. om de 6 à 12 uur, dehydrobenzperidol (0.5 à 1 cc om de 4-6 uur). Steeds starten voor aanvang chemotherapie. Continu doorgeven tijdens chemotherapie.

#### Tumorlysis preventie:

- bij leukocytose  $>100 \times 10^9/L$ : leucaferese
- Zyloric 2x 300 mg/dag, vochttoevoer: minimum 3 l/m<sup>2</sup>/dag met systematisch gebruik diuretica, zo nodig: bicarbonaat 3x 1 g/dag, CaCO<sub>3</sub>, aluminium hydroxide, Fasturtec 0.2 mg/kg IV
- frequente controle K, urinezuur, fosfaat, HCO<sub>3</sub>, nierfunctie, glycemie
- voor goede controle van vochtbalans, is insertie van een blaaskatheter meestal noodzakelijk
- dialyse (vroegtijdig)

#### Transfusiebeleid:

- Hb steeds  $>8$  g/dl houden, steeds leucocytenarme packed cells
- plaatjes  $>15 \times 10^9/L$  houden. Single donor plaatjes-transfusie bij voorkeur
- transfusies steeds bestralen indien PBPC collectie of BM-prelevatie gepland

#### Hoge dosissen Cytosar:

- bij hoge dosissen Cytosar ( $>0.5$  g/m<sup>2</sup>): dagelijks Maxitrol oogdruppels iedere 4 uur en Maxitrolzalf 's avonds (preventie chemische conjunctivitis), ook Pyridoxine 250 mg/dag per os (preventie cerebellaire toxiciteit).

#### Donorsearch:

- bij jonge patiënten ( $<55$  jaar) steeds screenen voor HLA-identieke familiale donor; indien slechte prognostische factoren en geen familiale donor beschikbaar, vroegtijdig starten search niet gereleerde donor.

### ACUTE MYELOIDE LEUKEMIE (AML)

#### 1. FAB classificatie van acute myeloïde leukemie:

Type	Blasten	M.P.O.	Granulocyttaire component	Monocyttaire component	Andere
M0	$>90\%$ BM ANC	$<3\%$ blasten	-	-	myeloïde merkers + merkers -
M1	$>90\%$ BM NENC	$>3\%$ blasten	$<10\%$ NENC	$<10\%$ NENC	

M2	30-89% BM NENC	+	>10% NENC	<20%	
M3	meerderheid van cellen zijn promyelocyten	++	aberrante promyelocyten	-	
M4	>30% BM NENC	+	>20%	>20%	
M4eo	>30% MB NENC	+	>20%	>20%	aberrante eosinofie
M5	>30% BM NENC	-	<10%	M5a: monoblasten >80%	
M5				M5b: monoblasten <80%	
M6	>30% ANC	-	>10%		
M7					erythroblasten >50% megakaryoblasten >50% immunologisch

ANC: All Nucleated Cells

MPO: myeloperoxydase

NENC: Non Erytroïd Nucleated Cells

## 2. Immunologische classificatie:

Merkers	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Tdt	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-
CD34	+	+	+/-	-	-	-	-	+
HLA-DR	+	+	+	-	+	+	+/-	+/-
CD117	+	+	+/-	-	+/-	-	-	-
MPO	+	+	+	+	+	+	-	-
CD13	+/-	+	+	+	+	+	-	-
CD33	+/-	+	+	+	+	+	-	+
CD11b	-	+/-	+/-	-	+	+	-	-
CD14	-	-	-	-	+	+	-	-
CD15	+/-	+	+	+/-	+	+	-	-
BMA210	-	+/-	+	-	+	+	-	-
CD36	-	-	-	-	+	+	+/-	+/-
CD41	-	-	-	-	-	-	-	+
CD61	-	-	-	-	-	-	-	+
CD4	-	-	-	-	+	+	-	-
CD7	+/-	-	-	-	-	-	-	-

CD9	-	-	-	-	-	-	-	+
CD19	-	-	+/-	-	-	-	-	-

### 3. Cytogenetica in AML:

M0, M1	variabele numerische en/of structurele afwijkingen t(6;9) (p23; q34) trisomie 13 del (12p)
M2	t(8;21) (q22; q22)
M3	t(15;17) (q22; q11)
M4	afwijkingen van 11q
M4eo	Inv (16) (p13; q22) t(16;16) (p13; q22) del (16) (q22)
M5	t(9;11) (p22; q23) t(8;16)
M7	abnormale 3q t(1;22) (p13; q13)
secundaire AML	-5 of del (5q) -7 of del (7q) der (1), t(1;7) (p11; q11)
bifenotypisch	t(4;11) (q21; q23)

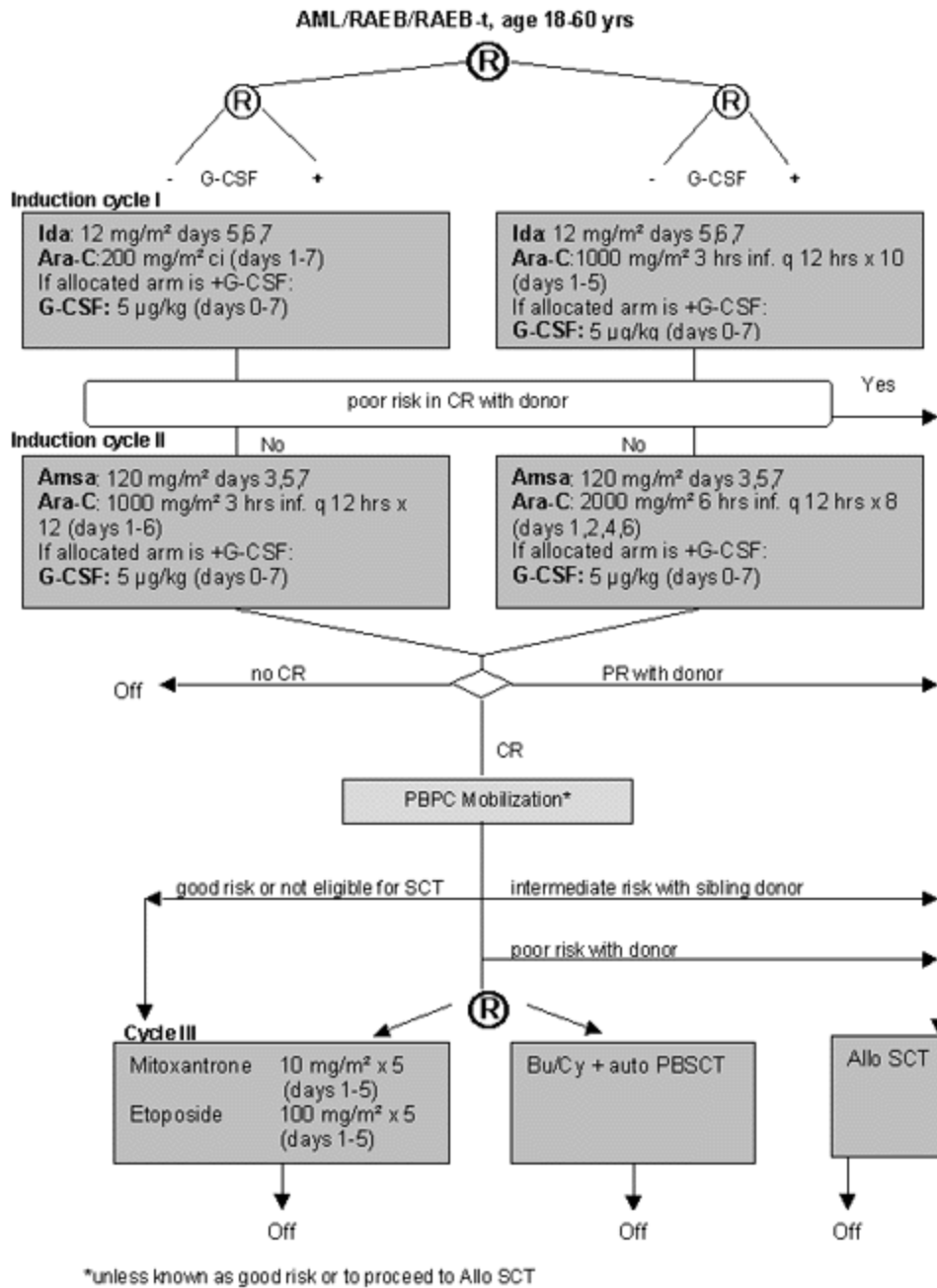
### 4. Behandeling:

#### 4.1. AML - Hovon 42

Op basis van combinatie Ara-C en Idarubicine (remissie-inductie), Ara-C en m-Amsa (consolidatie), randomisatie volgens dosis-intensificatie en gebruik van groeifactoren (voor details zie protocolmap).

Allogene of autologe stamceltransplantatie volgens beschikbaarheid donor, enkel voor hoge risico-categorie (niet voor low risk: t 15:17; t 8:21; inv 16).

Hovon/SAKK AML - 42:



Komen in aanmerking: alle voordien onbehandelde patiënten met AML (FAB M0-M7) (leeftijd 15 - 60 jaar) uitgezonderd:

- AML met een gedocumenteerde voorafgaande geschiedenis van MDS van méér dan 6 maanden of vanuit een myeloproliferatieve aandoening
- patiënten recent behandeld met chemotherapie
- andere actieve kwaadaardige aandoeningen
- HIV positieve serologie
- ernstige cardiale, pulmonaire of neurologische stoornissen
- ernstige nier- en leverfunctiestoornissen (kreatinine en bilirubine >3x normaal)

N.B. 1: bij insluiten van patiënt in trial, steeds trialmonitoren (o.l.v. N. Mestdagh) verwittigen voor registratie en randomisatie voor start van therapie. Steeds volledig protocol raadplegen.

N.B. 2: bij alle patiënten wordt een BM- en/of PBPC-collectie gepland (ook indien allogene donor beschikbaar) indien mogelijk na cyclus 2.

#### 4.2. Rescue schema's AML in relapse/refractaire AML

Novantrone/hoge dosissen Cytosar

- Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> in 250 ml Glu 5% over 2 uur om de 12 uur gedurende 6 dagen
- Novantrone 10 mg/m<sup>2</sup> d1-6 over 1 uur, te geven 12 uur na de ochtenddosering Ara-C
- Maxitrol oogdruppels en zalf, pyridoxine 250 mg/dag, Zofran, Kytril of Novaban, Zyloric
- consolidatie met 4 dagen hoge dosis Ara-C

Monoclonale antistoffen (bv. Mylotarg, Anti-CD33-calicheamycine) (9 mg/m<sup>2</sup>/14d, 2 à 3 dosissen).

Voor patiënten <55 jaar wordt actief naar een niet-verwante HLA-identieke, MLC-negatieve donor gezocht indien géén familiale donor beschikbaar is (donorbestanden tel.nr. 46882). Minitransplant mogelijk tot 65 jaar.

ICE (zie MDS protocol)

- m-AMSA: 120 mg/m<sup>2</sup> in 500 ml gluc. 5%, over 1,5 uur, d1-d5
- VP-16: 100 mg/m<sup>2</sup> in 500 ml 0.9% NaCl over 1 uur, d1, d3 en d5

Cyclosporine: 7,5 mg/kg/d continu IV infuus over 24 uur dag 1 tot en met 5, te starten voor chemotherapie

- spiegel volgen, doch niet aanpassen zo nierfunctie dit toestaat. Zo oplopen kreatinine, bilirubine: dosisreductie
- Idarubicine: 12 mg/m<sup>2</sup>/d op dag 1, 3, 5; in 250 ml NaCl 0,9% over 15', te starten 3 uur na starten cyclosporine
- Carboplatin: 100 mg/m<sup>2</sup>/d gedurende d1-5; in 500 ml NaCl 0,9% via continu IV infuus, te starten na cyclosporine
- Etoposide: 250 mg/m<sup>2</sup>/d op dagen 2, 3, 4; in 500 ml NaCl 0,9% over 1 uur, te geven na Idarubicine; bij starten Etoposide 1/2 ampul Akineton IV zo nodig
- anti-emetica: Novaban; bij onvoldoende respons: Largactil, Litican associëren
- Zyloric 2x 300 mg/dag
- vochttoevoer: 2 l/m<sup>2</sup>/d, afhankelijk van blastose
- electrolytensupplementen: 3 g MgSO<sub>4</sub> dagelijks
- cave:
  - > hypertensie. R/ Ca-antagonist: Plendil, Adalat
  - > vochtretentie: diuretica
  - > dosisreductie Idarubicine: 50% bij bilirubine >2.5 mg/dl. Niet toedienen bij bilirubine >5 mg/dl

FLAG Ida schema.

Purinethol 1 à 2 co/dag. Stop Zyloric. Herstarten eventueel bij onvoldoende antwoord.

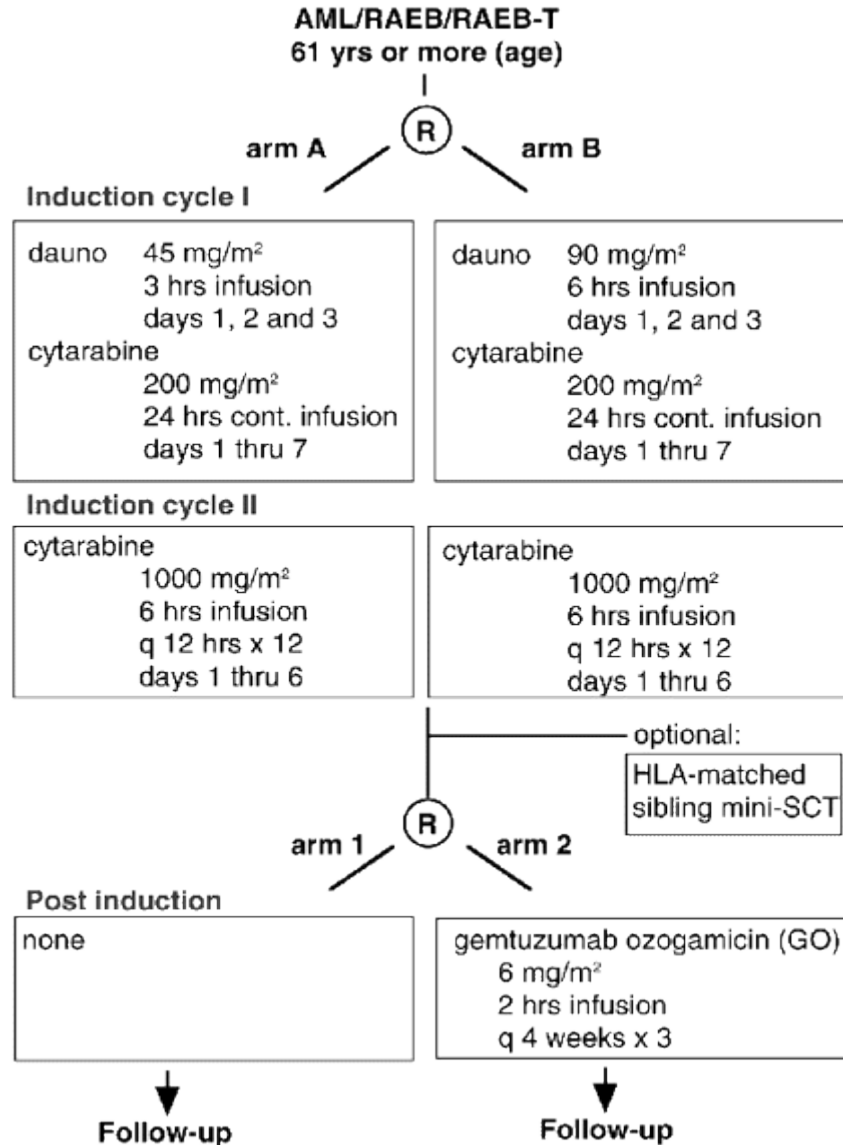
Vepesid 100 mg p.o. 1 tot 2 co/week of 100 mg/dag gedurende 5 dagen.

Zarmestra (FTI).

### 4.3. AML bij oudere personen (= 60 jaar)

Volgens Hovon 43 protocol (zie schema).

Volgens intensificatie met Dauna en/of Mylotarg onderhoudstherapie.



Oud schema: klassieke behandeling.

Remissie-inductie:

- Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup>/d IV, d1-3
- Ara-C: 200 mg/m<sup>2</sup>/d IV, d1-7 continu IV over 24 uur

Reinductie indien PR, cfr. remissie-inductie.



Consolidatiecyclus:

- indicatie: CR1 (na 1 of 2 inductie cycli)
- chemotherapie:
  - > Daunorubicine: 30 mg/m<sup>2</sup>/d, d1
  - > Ara-C: 200 mg/m<sup>2</sup>/d, d1-7 continu IV over 24 uur

FLAG of FLAG-IDA schema.

Monoclonale antilichamen (cfr. studieprotocollen).

Palliatieve behandeling:

- Lanvis/Cytosar, 100 mg/m<sup>2</sup> van elk per dag, 5 dagen
- Purinethol 1 à 2 co/d, zonodig + Zyloric
- Vepesid p.o. 1 co gedurende 5 dagen, nadien individueel aan te passen
- Alkeran 2x 2 mg/dag
- Idarubicine per os

## **5. Promyelocytenleukemie (AML M3) volgens Hovon 52 studie:**

Gevaar op massieve bloeding door DIC, dagelijkse controle stolling inclusief fibrinogeen, D-dimeren.

Supportieve therapie:

- plasma 1 l/24 uur (1 u/20' - 30'), 2x 6-8 U bloedplaatjes/d of 2x aferese
- eventueel Clexane 20 mg s.c./d (op indicatie)

Remissie-inductie: ATRA (All-transretinoic acid), eventueel gevolgd door inductiechemotherapie zoals beschreven in Hovon elderly schema.

## BIFENOTYPISCHE LEUKEMIE

### **1. Remissie-inductie:**

Volgens AML-protocollen (Hovon 42 of 43, conform).

Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> in 250 cc gluc 5% over 2 uur, 2x/dag om de 12 uur gedurende 6 dagen.

Maxitrol oogdruppels om de 4 uur, Maxitrol oogzalf 's avonds.

Pyridoxine 250 mg/dag, Zofran, Kytril of Novaban preventief, Zyloric tijdens chemotherapie.

### **2. Consolidatie:**

Na bereiken CR:

- Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> over 2 uur, 2x/d gedurende 4 dagen in 250 ml Glu 5%
- Maxitrol oogdruppels om de 4 uur, Maxitrol oogzalf 's avonds
- Pyridoxine 250 mg/dag, Zofran, Kytril, Novaban, Zyloric tijdens chemotherapie

Na bereiken PR (overleg supervisie):

- ICE (cfr. MDS protocol)
- Novantrone/Vepesid

Overweeg stamcelprelevatie na consolidatie, vroegtijdig allogene beenmergtransplantatie (verwant of niet gereleerd).

## ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (ALL)

### 1. FAB-classificatie van acute lymfatische leukemieën:

	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Celgrootte</b>	klein	groot, heterogeen	groot, homogeen
<b>Kernchromatine</b>	vrij homogeen	heterogeen	fijn gestippeld, homogeen
<b>Cytoplasma</b>	beperkt	wisselend, vaak overvloedig	middelmatig
<b>Kernvorm</b>	regelmatig, soms gekliefd	onregelmatig, vaak gekliefd	regelmatig, ovaal tot rond
<b>Nucleoli</b>	onopvallend, klein	een of meer, groot	een of meer, groot
<b>Peroxidase / Sudan Black</b>	-	-	-
<b>PAS korrels</b>	+	++	+
<b>Basofilie</b>	matig	wisselend, vrij sterk	intens
<b>Vakuolen cytoplasma</b>	-	-	sterk

### 2. Immunologische classificatie:

T-cel acute lymfatische leukemie

<b>Merker</b>	<b>Pre T ALL</b>	<b>Early T ALL</b>	<b>Common T</b>	<b>Mature T</b>
TdT	+	+	+	+/-
HLA-DR	+/-	-	-	-
CD34	+	+	-	-
CD1	-	-	+	+/-
CD2	-	+	+	+
cyCD3	+	+	+/-	-

sCD3	-	-	+/-	+
CD4	-	-	+	+/-
CD5	+/-	+	+	+
CD7	+	+	+	+
CD8	-	-	+	-/+
TcR herschikking	+	+	+	+

### B-cel acute lymfatische leukemie

<b>Merker</b>	<b>Null ALL / Pre B-ALL</b>	<b>common ALL</b>	<b>pre B-ALL</b>	<b>B-ALL</b>
TdT	+	+	+	-
HLA-DR	+	+	+	+
CD34	+	+	- (+/-)	-
CD117	-	-	-	-
CD10	-	+	+	-
CD19	+	+	+	+
CD20	-	+/-	+/-	+
CD21	-	-	-	+/-
cyCD22	+	+/-	+/-	-
CD22	-	-/+	-/+	+
CD24	+/-	+	+	+
CD38	-/+	-/+	-/+	-
cyCD79	+	+	+	-
CD79	-	-	-	+
clg	-	-	+	-
slg	-	-	-	+
zwarte keten herschikking	+	+	+	+
lichte keten herschikking	-	-	+	+
CD15	+/-	-	-	-

### 3. Cytogenetica in ALL:

Common ALL CD19+, CD 10+, Tdt+	hyperdiploïd hypodiploïd del (6q) t or del (9p) t or del (12p)
Pre B, bifenotisch	t(9;22) (q34;q11)
Pre B-ALL, C Ig+	t(1;19) (q23;p13)
B-cel ALL	t(8;14) (q24;q32)
T-cel ALL	t(8;14) (q24;q11) inv (14) (q11;q32) structurele afwijkingen 7, 14

#### 4. Behandeling:

Hovon-ALL protocol 37

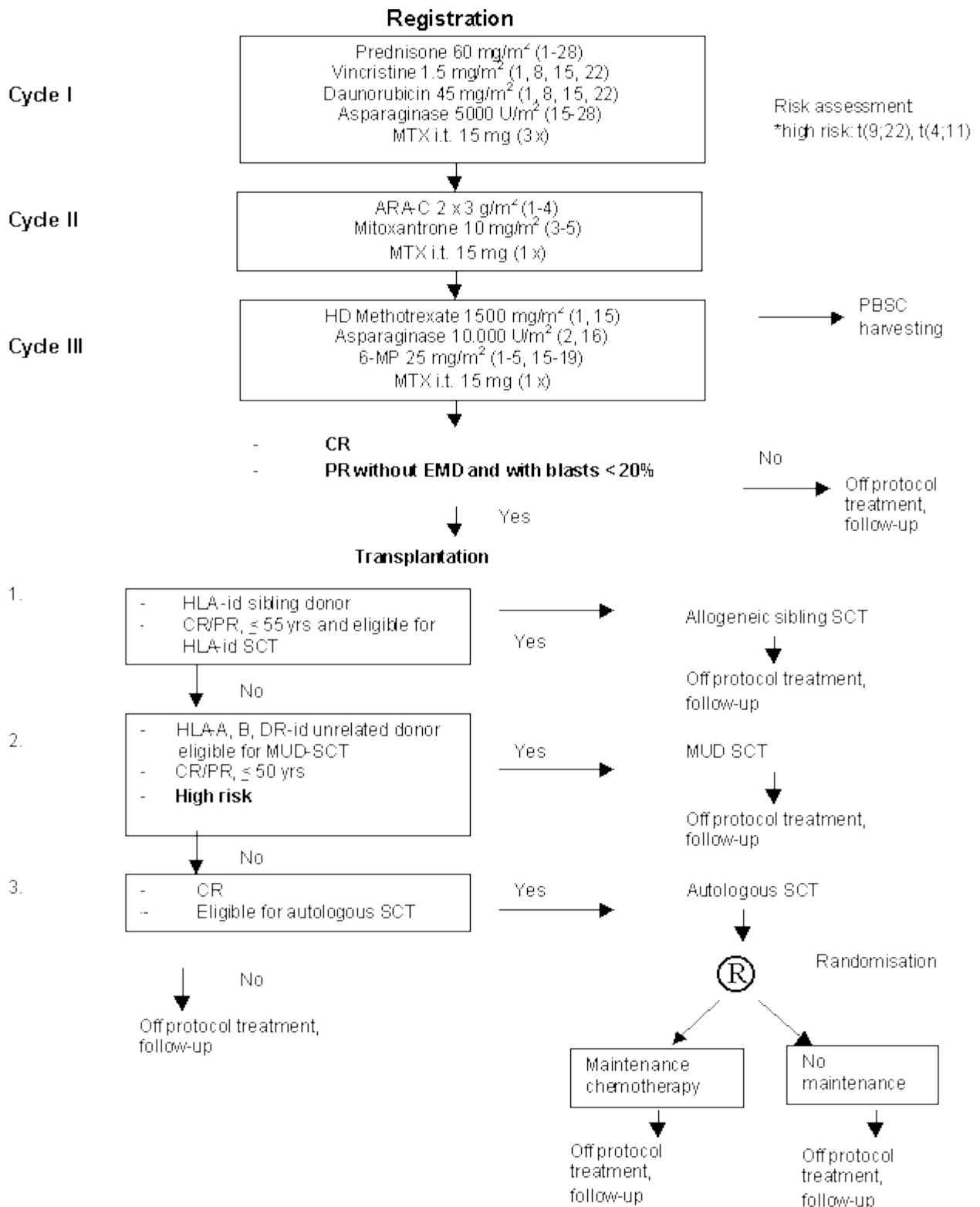
Alle voordien onbehandelde patiënten met ALL (leeftijd 15 - 60 jaar) komen in aanmerking met de volgende uitzonderingen:

- B-ALL of snel progressieve T-ALL met grote mediastinale massa
- patiënten kortgeleden behandeld met chemotherapie
- andere actieve kwaadaardige aandoeningen
- HIV positieve serologie
- ernstige cardiale, pulmonaire of neurologische stoornissen
- ernstige nier- en leverfunctiestoornissen (kreatinine en bilirubine >3x normaal)

N.B.

- bij insluiten van patiënt in trial, trialsecretariaat (o.l.v. N. Mestdagh) verwittigen (tel. 46890 of 18/46890) voor registratie
- bij alle patiënten wordt een BM-prelevatie gepland (ook zij die in aanmerking komen voor allogene BMT), indien mogelijk na cyclus 2
- bloednames voor start chemotherapie
  - > 40 ml bloed (50x 10<sup>6</sup> cellen) en 2 ml BM (Lithium-heparinetubes) voor labo cytogenetica voor opsporen minimal residual disease
  - > invriezen plasma (-20°C) (EDTA-tube, minimum 10 ml)
  - > serumstaal ter invriezing (droge tube, minimum 10 ml)
  - > invriezen viabel BM en PB cellen (minimum 5-10 ml BM, minimum 20 ml bloed) (steeds vooraf verwittigen op transplantlabo E 467, tel. 44675, speciale recipiënten (RPMI + calparine) voor opsporen MRD (minimal residual disease))
- inductie chemotherapie: zie protocolmap (cfr. schema)
- evaluatie: indien CR of PR zonder extramedullaire ziekte en <20% blasten: TX (allo gereleerd; allo niet gereleerd of indien CR auto SC in die volgorde); zo geen CR of PR off study en follow-up
- onderhoudstherapie post auto-PBPC-T: \_purinethol/methotrexaat

Study design: Hovon 37 ALL  
 ALL (B-precursor; T-ALL).



## 5. T-lymfoblastisch lymfoom / ALL:

Remissie-inductie Medrol 42 mg/m<sup>2</sup>/dag p.o., daarna aftemperen over 1 week (maagprotectie).

Dag 1:

- Cyclofosfamide 1,2 g/m<sup>2</sup> IV in 250 ml Glu 5% over 1 uur, geforceerde diurese (3 l/24 uur of méér), te starten 6 uur voor start cytostatica, blaassonde
- Mesna 500 mg/m<sup>2</sup> IV over 5', 30' voor, 3 uur na en 6 uur na Cyclofosfamide
- blaassonde uit na 24 uur indien geen grote tumorload, zo niet wachten tot verdwijnen tumorlysis
- bij persisterende hematurie, continueren Mesna en sonde ter plaatse laten

Dag 3, 10, 17, 24, 31:

- Vincristine IV 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max. 2 mg) (in 100 ml NaCl 0.9% over 15') (obligate associatie met laxativa gezien neiging tot obstipatie), reductie tot 1 mg bij neurotoxiciteit, dosisreductie 50% bij direct bilirubine >3 mg/dl

Dag 3, 4:

- Daunorubicine 45 mg/m<sup>2</sup> IV (over 4 uur, in 250 ml NaCl 0.9%) Als direct bilirubine >3 mg/dl, dosis met 50% reduceren

Dag 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15:

- Asparaginase 10.000 u/m<sup>2</sup> IV in 150 ml NaCl 0.9% over 30'
- op dag 3 huidtest met 50 U Asparaginase intracutaan (indien positief: dan Erwinia Asparaginase)
- tijdens Asparaginase 3x/week controle fibrinogeen, PTT, aPTT, albumine, levertesten, amylase, glycemie
- indien fibrinogeen <1 g/l, start plasma 1 l/dag tot recuperatie
- indien tijdens Asparaginase bili >3 mg/dl: stop Asparaginase

Dag 3 tot en met 24:

- Medrol 42 mg/m<sup>2</sup>/dag p.o., daarna aftemperen over 1 week (maagprotectie)

Evaluatie:

- beenmergcontrole dag 7, dag 17 (of bij PMN >0.5 x 10<sup>9</sup>/L), dag 31 (of bij PMN >0.5 x 10<sup>9</sup>/L)
- CT thorax en/of abdomen dag 7, dag 31 (of bij PMN >0.5 x 10<sup>9</sup>/L)
- therapie-aanpassing: indien géén CR op dag 7: op dag 17 (indien hematologisch gerecupereerd, zoniet bij PMN >1 x 10<sup>9</sup>/L): Cyclofosfamide 1,2 g/m<sup>2</sup> IV (dag 17), gevolgd door Daunorubicine 45 mg/m<sup>2</sup> (dag 18)

Supportief:

- starten G-CSF (Neupogen, 5 µg/kg/dag sc) indien  $t^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$  met PMN  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  of indien 5 dagen PMN  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$

## 6. Meningeale profylaxis:

Indien BP  $> 50 \times 10^9/\text{L}$  (eventueel posttransfusie) en indien geen blasten perifeer.

Steeds oogfundus vooraf.

Altijd indien localisatietekens, dan om de 2 dagen tot 6x negatieve punctie.

Profylactisch: dag 2, dag 9, dag 16, dag 23, dag 30: Methotexaat SP 10 mg/m<sup>2</sup> (max. 15 mg); ARA-C (in fysiol) 30 mg/m<sup>2</sup> (max. 30 mg); Hydrocortisone 15 mg/m<sup>2</sup> (max. 25 mg).

Indien kreatinine  $> 1.5 \text{ mg/dl}$ , Elvorin-rescue na 24 uur (3 mg IV) en verder om de 6 uur p.o. (3 mg) voor 5 dosissen.

Consolidatie 1:

- startdatum:
  - > dag 40 of zo snel mogelijk na hematologische recuperatie (BP  $> 100 \times 10^9/\text{L}$ , PMN  $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ) en aanvaardbare klinische conditie
- chemotherapie:
  - > hoge dosis Methotexaat met Elvorin-rescue: 1 g/m<sup>2</sup> continu infuus over 6 uur in 500 ml NaCl 0.9%
    - dosage MTX na 24 uur
    - enkel indien normale nierfunctie en leverfunctie; enkel bij afwezigheid van aanzienlijke ascites of pleuritis
    - vochtsupplement (IV en p.o.) van de eerste 48 uur is 3 l/24 uur (start 2 uur voor MTX); NaHCO<sub>3</sub> 40 meq IV voor, 3 g p.o. om de 6 uur tot 48 uur nà infuus
    - tijdens de MTX-therapie: géén sulfamiden (o.a. Eusaprim), salicylaten
  - > meningeale profylaxis (cfr. supra)
- Elvorin-rescue:
  - > 25 mg/m<sup>2</sup> 24 uur na start MTX-infuus; nadien 12.5 mg/m<sup>2</sup> na 30, 36, 42 uur p.o.
  - > indien toxische MTX-spiegels ( $> 10\text{-}5 \text{ M}$ ) na 24 uur, Elvorin 50 mg/m<sup>2</sup> IV op 30 uur, 25 mg/m<sup>2</sup> na 36 uur, 12.5 mg/m<sup>2</sup> na 42, 48, 54 uur

Consolidatie 2:

- startdatum:
  - > dag 50 of zo snel mogelijk (10, max. 14 dagen) na consolidatie 1 indien hematologische recuperatie (BP  $> 100 \times 10^9/\text{L}$ , PMN  $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ) en aanvaardbare klinische conditie
  - > steeds BM controle bij start, zo nodig CT-evaluatie
- chemotherapie:
  - > ARA-C 1 g/m<sup>2</sup> IV (in 500 ml NaCl 0.9% over 2 uur), 2x/dag, met interval van 12 uur van dag 1 tot en met dag 6 (oogdruppels van dag 1 tot en met dag 7, pyridoxine)
  - > mAMSA 120 mg/m<sup>2</sup>/dag IV (glazen fles 250 ml Glucose 5%) over 1 uur dag 4, 5, 6
- groeifactoren:
  - > G-CSF (Neupogen) 5 µg/kg/dag indien  $t^{\circ} + \text{PMN} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$  of PMN  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  gedurende 5 dagen
- evaluatie:
  - > perifeer bloed: dagelijks compleet, differentiële formule en reticulocytose minimum 3x/week, dagelijks tijdens periode van recuperatie

- > BM cytologie: dag 28, telkens ook evaluatie immuunfenotypering en karyotype; CT-evaluatie op indicatie
- PBPC-collectie:
  - > bij alle patiënten, tenzij evidentie op BM of PB van persisterende leukemie
  - > aferese-eenheid steeds verwittigen bij starten van chemotherapie, te starten bij recuperatie WBC >3 à 4 x 10<sup>9</sup>/L, PMN >2 x 10<sup>9</sup>/L
  - > aantal: 3 à 4 leukafereses (streefcijfer: C34+ cellen/kg = 5 x 10<sup>6</sup>/kg)
- P.S.: alle transfusies bestralen

#### Consolidatie 3:

- startdatum:
  - > dag 78 of zo snel mogelijk na hematologische recuperatie (BP >100 x 10<sup>9</sup>/L, WBC >1 x 10<sup>9</sup>/L) en aanvaardbare klinische conditie, ten laatste 2 maanden na cyclus 2
  - > steeds recente BM-evaluatie en/of CT controle vereist
- chemotherapie:
  - > dag 78: meningeale profylaxis (cfr. supra)
  - > dag 79: Novantrone 10 mg/m<sup>2</sup>/dag IV in 500 ml NaCl 0.9% over 30', dag 1 tot en met dag 5
  - > Vepesid 100 mg/m<sup>2</sup>/dag IV in 500 ml NaCl 0.9% over 1 uur, dag 1 tot en met dag 5
  - > bij hoog-risico patiënten: zo nodig PBPC infusie na 2 rustdagen (vanaf dag 7)
- groeifactoren:
  - > G-CSF (Neupogen) 5 µg/kg/dag indien PMN <0.5 x 10<sup>9</sup>/L gedurende 5 dagen of t<sup>o</sup> + PMN <0.5 x 10<sup>9</sup>/L
- evaluatie:
  - > perifeer bloed: compleet, differentiële formule en reticulocytose minimum 3x/week
  - > BM: dag 28, indien niet evalueerbaar: wekelijks te controleren

#### Consoliderende radiotherapie:

- pancranieel tot C2, 18 Gy + thoracaal indien bulky mediastinum

#### Transplantatie:

- indicatie:
  - > alle patiënten in 1ste CR tenzij contra-indicaties (infecties, toxiciteit), 1ste PR + Type +
  - > zo geen beenmerginvasie: autologe PBPC transplantatie voorkeur op alloBMT
  - > zo beenmerginvasie bij diagnose, moeizame remissie: alloBMT (familiale donor) voorkeur op autologe PBPCT

### 7. B-ALL en Burkitt lymfoom (intensief Hoelzer protocol):

#### Prefase:

- dag 1-5: cyclofosfamide 200 mg/m<sup>2</sup>
- dag 1-5: methylprednisone 3 x 16 mg/m<sup>2</sup>/dag p.o.



Hierbij aansluitend:

Blok A:

- dag 1 + dag 5: IT injectie MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, Hydrocortisone 25 mg
- dag 1: Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max. 2 mg)
- dag 1: MTX 1,5 g/m<sup>2</sup> (1/10 over 30' en 9/10 over 23u30') continu IV
- dag 1 tot en met dag 5: Ifosfamide 800 mg/m<sup>2</sup> IV over 1 uur, Mesna 500 mg/m<sup>2</sup> over 5 minuten (30 minuten voor, 3 uur na en 6 uur na), nadien om de 4 uur tot en met dag 6
- dag 4 - 5: VM26 (Vumon) 100 mg/m<sup>2</sup> IV over 1 uur
- dag 4 - 5: Ara-C 2x 150 mg/m<sup>2</sup> IV over 1 uur om de 12 uur
- dag 1 tot en met dag 5: Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. 's morgens
- rescue met Elvorin: afhankelijk van MTX-dosages (op 42 uur, 68 uur, zonodig later) te starten vanaf 36 uur na start MTX
- vanaf dag 6: G-CSF 5 µg/kg/dag (indien voldaan aan RIZIV-criteria)

Blok B:

- dag 1 + dag 5: IT injectie MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, Hydrocortisone 25 mg
- dag 1: Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max. 2 mg)
- dag 1: MTX 1,5 g/m<sup>2</sup> (1/10 over 30' en 9/10 over 23u30') continu IV
- dag 1 tot en met dag 5: cyclofosfamide 200 mg/m<sup>2</sup> over 1 uur
- dag 4 - 5: adriamycine 25 mg/m<sup>2</sup> over 15 minuten
- dag 1 tot en met dag 5: Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup> p.o. 's morgens
- rescue met Elvorin: afhankelijk van MTX-dosages (op 42 uur, 68 uur, zonodig later), te starten vanaf 36 uur na start MTX
- vanaf dag 6: G-CSF 5 µg/kg/dag (indien voldaan aan RIZIV-criteria)

Streefdata chemotherapie: blok A en B alternerend om de 3 weken.

Consolidatie (te bespreken):

- week 20 bestraling bulky disease of persisterende kliermassa's indien noodzakelijk
- pancraniële RT tot C2 (te bespreken, zeker bij initiële invasie)
- transplantatie:
  - Burkitt-lymfoom: bij voorkeur autologe PBPCT tenzij bij duidelijke initiële beenmerginvasie, dan allo-BMT met familiale donor
  - B-ALL: bij voorkeur allogene transplantatie

## 8. Resistentie of recidief ALL:

Bij jonge patiënten, die niet over een HLA-identieke familiale donor beschikken, steeds donorsearch starten (tel. 46882).

- Novantrone/hoge dosissen Cytosar
  - Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> in 250 ml Glu 5% over 2 uur om de 12 uur gedurende 6 dagen
  - Novantrone 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1-6 over 1 uur, te geven 12 uur na de ochtenddosist Ara-C
  - Maxitrol oogdruppels en zalf, Pyridoxine 250 mg/dag, Zofran, Kytril of Novaban, Zyloric
- VIM chemotherapie
  - Vepesid 150 mg/m<sup>2</sup>/dag IV, dag 1-3 in 250 ml NaCl 0.9% over 3 uur
  - Ifosfamide 1,5 g/m<sup>2</sup>/dag IV, dag 1-3 in 1 l Glucose 5% over 1 uur
  - Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> IV dag 1 in 100 ml Glucose 5% over 30'
  - plaatsen blaassonde, hydrateren 3 l/m<sup>2</sup>/dag met intermitterende diuretica toediening

- > Mesna-profylaxis 500 mg/m<sup>2</sup> IV over 5', 30' voor, 3 uur na, 6 uur na Ifosfamide
  - > anti-emetica: Zofran, Kytril, Novaban, zo nodig Litican, Largactil
- IEV chemotherapie
  - > Ifosfamide 2,5 g/m<sup>2</sup>/dag IV, dag 1-3 in 1 l Glucose 5% over 1 uur
  - > Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> IV, dag 1 in 250 ml NaCl 0.9% over 4 uur
  - > Vepesid 150 mg/m<sup>2</sup>/dag IV, dag 1-3 in 250 ml NaCl 0.9% over 3 uur
  - > plaatsen blaassonde, hydrateren 3 l/m<sup>2</sup>/dag met intermittente diuretica toediening
  - > Mesna-profylaxis 500 mg/m<sup>2</sup> IV over 5', 30' voor, 3 uur na, 6 uur na Ifosfamide
  - > anti-emetica: Zofran, Kytril, Novaban, Lytican, Largactil
- hyper CVAD
- Vumon-Ara-C
  - > VM26 (Vumon) 200 mg/m<sup>2</sup> in 500 ml NaCl 0.9% over 2 uur, dag 1, dag 3, dag 5 (cave hypotensie)
  - > Ara-C 300 mg/m<sup>2</sup> in 250 ml NaCl 0.9% over 2 uur, dag 1, dag 3, dag 5
  - > Zofran 3x 8 mg/dag, Kytril of Novaban
- Eldesine/Medrol
  - > Eldesine 4 mg/m<sup>2</sup> 1x/week gedurende 4 weken, stop indien mucositis
  - > Medrol 2x 32 mg/dag onder maagprotectie gedurende 4 weken, waarna aftemperen
- Purinethol
  - > 1 à 2 co/dag. Stop Zyloric. Zyloric eventueel herstarten bij onvoldoende antwoord.

#### 9. ALL bij patiënten >65 jaar:

- VAD of C-VAD of hyper CVAD
- Vincristine + Medrol
- Purinethol, al dan niet met Methotrexaat (3 weken + 1 week)
- Eldesine - Medrol