

Richtlijn acute lymfatische leukemie

Diagnostiek en behandeling

Datum 16-06-2020

Initiatief HOVON leukemie werkgroep in samenwerking met Nederlandse vereniging voor Hematologie, en Hematon

Samenstelling werkgroep

Organisatie HOVON leukemie werkgroep

Namen werkgroep leden richtlijn

A.W. Rijneveld, M. Bellido, J. Cornelissen, Y. Jauw, E. Petersen, M. van Gelder, M. van Marwijk, B. Biemond, E. Meijer, A. van de Loosdrecht, O. de Weerd, S.K. Klein, E. Kneppers, M. Legdeur, H. Sinnige, C. Halkes, L. van der Wagen, G. van Sluis, M. Corsten

Belangenconflict

A.W. Rijneveld:	Amgen - Ontvangen researchgelden
M. Bellido	Amgen- Vergoeding voor bijwonen symposium
J. Cornelissen	geen
D. van Lammeren	geen
Y. Jauw	geen
E. Petersen	geen
M. van Gelder	geen
B. Biemond	geen
E. Meijer	geen
A. van de Loosdrecht	Novartis, Celgene, Pfizer, Helsinn, Takeda- Adviesraden
O. de Weerd	geen
S.K. Klein	geen
C. Halkes	geen
L. van der Wagen	geen
G. van Sluis	geen
M. Corsten	geen

Inhoud

1. Wat is het diagnostisch traject voor een patiënt met verdenking ALL?
2. Hoe wordt de diagnose ALL gesteld?
3. Welke risicogroepen worden onderscheiden?
4. Wat is de optimale behandeling voor patiënten van 18 tot en met 40 jaar, geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?
5. Wat is de optimale behandeling voor patiënten vanaf 41 jaar, geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?
6. Wat is de optimale behandeling voor patiënten niet geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?
7. Behandeling MPAL
8. Centraal zenuwstelsel profylaxe in eerste lijn
9. Wat is de behandeling van centraal zenuwstelsel lokalisatie?
10. Hoe te handelen bij hyperleucocytose en leucostase?
11. Hoe te handelen bij asparaginase toxiciteit?
12. Hoe wordt de response na behandeling bepaald?
13. Hoe wordt MRD bepaald en op welke tijdstippen?
14. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met precursor B-ALL tijdens, refractair na, of een recidief binnen 12 mnd na eerste lijnsbehandeling?
15. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met recidief precursor B-ALL meer dan 12 maanden na het einde van de eerste lijns behandeling?
16. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met precursor T-ALL tijdens, refractair na, of een recidief binnen 12 mnd na eerste lijnsbehandeling?
17. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met recidief precursor T-ALL
18. Hoe te handelen bij blinatumomab toxiciteit?
19. Wat is het beleid bij refractaire of recidief precursor B of T-ALL na chemotherapie en geen kandidaat voor consolidatie met allogene stamceltransplantatie?
20. Welke conditionering wordt geadviseerd voorafgaande aan een allogene stamceltransplantatie?
21. Wat is de optimale behandeling van patiënten met een Philadelphia positieve ALL, geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?
22. Wat is de optimale behandeling van patiënten met een Philadelphia positieve ALL niet geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?
23. Wat zijn de indicaties voor CD19-CART cel therapie bij patiënten met precursor B-cel ALL tot 25 jaar oud?

Inleiding

Acute lymfatische leukemie (ALL) is een zeer heterogene ziekte die wordt gekenmerkt door klonale maligne hematopoëse met een differentiatieblok en daardoor toename van blastaire cellen in het beenmerg. De ziekte komt frequent voor bij kinderen, maar 20% van alle ALL patiënten zijn volwassenen. Ongeveer 150 volwassen patiënten presenteren zich met een ALL in Nederland per jaar. Het is belangrijk dat diagnostiek en behandeling van ALL patiënten in de dagelijkse praktijk zorgvuldig en gestructureerd wordt uitgevoerd. Hieronder bespreken we de richtlijnen voor diagnostiek en behandeling zoals de HOVON leukemie ALL werkgroep denkt dat die zou moeten plaatsvinden.

1. Wat is het diagnostisch traject voor een patiënt met verdenking ALL?

Anamnese

Speciale aandacht voor:

- intoxicaties (blootstelling aan toxische of radioactieve stoffen)
- familieanamnese met aandacht voor kankerpre-dispositiesyndromen
- medicatiegebruik en eerdere behandeling met chemotherapie

Lichamelijk onderzoek

Speciale aandacht voor:

- WHO- performance status
- Huidafwijkingen (bloedingen, petechiën, leukemia cutis, Sweet syndroom), lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, vergrote testis.
- Beperking van de visus of neurologische uitval
 - uitval van hersenzenuwen en of motoriek

Laboratorium onderzoek

- Hb, Ht, , celindices, leukocyten (inclusief differentiatie), trombocyten, reticulocyten
- chemie (ureum, kreatinine, urinezuur, Na, K, Ca, P, totaal eiwit, albumine, bilirubine, AF, γ GT, ALAT, ASAT, LDH, ferritine, transferrinesaturatie, haptoglobine, vitamine B12, foliumzuur, glucose)
- bloedgroep, rhesus, directe Coombs
- diffuse intravasale stolling pakket: PT, APTT, fibrinogen, D-dimer
- allo-antistoffen tegen trombocyten (op indicatie)
- HLA-typering patiënt klasse I
- HLA-typering klasse II op indicatie
- HLA-typering familie als intermediair of hoog risico (zie verder)

Urineonderzoek

- urine algemeen onderzoek
- zwangerschapstest op indicatie

Virologie

- Standaard: HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV, IgG VZV, IgG CMV, IgG EBV VCA, IgG HSV-1/2
- Op indicatie: HAV IgG, anti-HTLV-1/2

Microbiologie

- toxoplasmose- en luesserologie
- Mantoux-test of Quantiferon

Liquorpunctie

- cytologisch onderzoek als blasten uit perifere bloed

Beenmergonderzoek

- morfologie
- flowcytometrie (volgens richtlijnen Nederlandse Vereniging voor Cytometrie, NVC)
- moleculaire diagnostiek (BCR-ABL, MLL)
- cytogenetica en FISH voor BCR-ABL en MLL (11q23).
- botbiopt op indicatie
- biobank (sterk aanbevolen)

Overig

- Longfunctie op indicatie en standaard >65 jaar
- Linker ventrikel ejectiefractie op indicatie en standaard >65 jaar
- Geriatrische assessment op indicatie
- Comorbidity age index sorrow
- ECG
- CT hals/thorax/abdomen
- Consult mondheekunde op indicatie
- Consult KNO op indicatie
- Semen of ovariële cryopreservatie en/of counseling op indicatie bij gynaecoloog. Zie ook https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectNTG_150=151&fSelectedSub=150

Welk onderzoek wordt geadviseerd bij follow-up?

- Beenmerg onderzoek (morfologie en immunologie) na iedere chemokuur (met uitzondering van pre-fase, in onderhoudsfase op indicatie en na afronding behandeling)
- CT hals/thorax/abdomen na iedere kuur als bij diagnose aanwijzingen voor extramedullaire lokalisatie zijn
- Minimale restziekte/ Minimal residual disease (MRD) na consolidatie (1B)
 - MRD mbv immunofenotypering volgens de EuroFlow SOPs of een gevalideerde equivalente methode n in een laboratorium deelnemend aan EuroFlow QA programma.
 - Evt. MRD obv RQ-PCR analyse van patiënt specifieke unieke Ig /TCR generschikkingen. In ieder geval bij blinatumomab behandeling. Het verdient aanbeveling deze analyse uitsluitend uit te voeren in EuroMRD laboratoria.

Voor bovenstaande MRD advies zijn met uitzondering van de noodzakelijke beenmergonderzoeken geen evidence-based richtlijnen voorhanden. Voor alle genoemde vragen en of onderzoeken zijn goede argumenten waarom de informatie voor het vervolg-/ behandeltraject van belang zijn. De ALL-werkgroep is daarom van mening, dat bovenstaande tot de in Nederland geldende standaard behoort (SORT C).

2. Hoe wordt de diagnose ALL gesteld?

Diagnose wordt gesteld op basis van beenmerg cytologie in combinatie met perifere bloeduitstrijk, immunofenotypering en genetisch onderzoek.

Voor subtypering van ALL wordt de WHO 2016 classificatie gebruikt, zie tabel 1. Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) is een aparte entiteit en de WHO classificatie staat in tabel 2. De immunologische classificatie is getoond in tabel 3.

Tabel 1 WHO classification (revised 4th edition) 2016 precursor B-ALL

B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma NOS	
B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met recurrent genetic abnormalities	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met t(9;22)/(q34.1/q11.2);BCR-ABL1
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met t(v;11q23.3);KMT2A-rearranged
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met hyperdiploidie
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met hypodiploidie
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met t(5;14)(q31.1;q32.1);IGH/IL3
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma, BCR-ABL1-like
	B-lymfoblastaire leukemie/lymphoma met iAMP21
T-lymfoblastaire leukemie/lymphoma NOS	Early T-cell precursor lymphoblastic leukemie
NK-lymfoblastaire leukemia/lymphoma	

Tabel 2 WHO classification (revised 4th edition) 2016 MPAL

Acute leukemia of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL
MPAL, with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS

Tabel 3 Immunologische classificering

Markers	pro-B-ALL (EGIL B-I)	common ALL (EGIL B-II)	pre-B-ALL (EGIL B-III)	transitional pre-B-ALL* (geen EGIL-code)
TdT	++**	++	++	++
CD10	–	++	++	++
CD19	++	++	++	++
CD20	–	+	+	+
CD22	++	++	++	++
CyCD79	++	++	++	++
CyI μ	–	–	++***	++***
SmVpre-B/ λ 5	–	–	–	++
Smlg-CD79	–	–	–	++
CD34	+	+	+	+
HLA-DR	++	++	++	++

* ~5% van de pre-B-ALL patiënten hebben een transitional pre-B-ALL, gedefinieerd door zowel CyI μ als membraanexpressie van het pre-B-celcomplex (Smlg μ -CD79) zonder expressie van κ of λ -lg lichte ketens.
** – = < 10% van de maligniteiten is positief; \pm = 10-25% van de maligniteiten is positief; + = 25-75% van de maligniteiten is positief; ++ = > 75% van de maligniteiten is positief.
*** Tenminste 15% van de leukemiecellen moet positief zijn. ¹

Markers	onrijpe T-ALL		common thymocyttaire T-ALL corticale T-ALL, EGIL T-III		rijpe T-ALL (EGIL T-IV)
	prothymocyttaire (pro-T-ALL, EGIL T-I)	immature thymocyttaire (EGIL T-II)	SmCD3 ⁻	SmCD3 ⁺	
TdT	++	++	++	++	++
HLA-DR	+	-	-	-	-
CD34	+	-	-	-	-
CD1	-	-	++	++	-
CD2	+	++	++	++	++
CyCD3	++	++	++	++	++
CD5	-	++	++	++	++
CD7	++	++	++	++	++
CD4 ⁻ /CD8 ⁻	++	+	-	-	-
CD4 ⁺ /CD8 ⁻	-	±	±	±	+
CD4 ⁻ /CD8 ⁺	-	±	±	±	±
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-	-	+	+	±
SmCD3	-	-	-	++	++
TCRαβ	-	-	-	+ ^a	+ ^a
TCRγδ	-	-	-	+ ^a	+ ^a

- = < 10% van de maligniteiten is positief; ± = 10-25% van de maligniteiten is positief; + = 25-75% van de maligniteiten is positief; ++ = > 75% van de maligniteiten is positief

^a = binnen CD3 + T-ALL is 60-70% positief voor TCRαβ en 30-40% positief voor TCRγδ. ¹

Bovenstaande onderbouwing komt voort uit diverse bronnen en mogen derhalve geclassificeerd worden als SORT A. ¹⁻⁴

3. Welke risicogroepen worden onderscheiden?

Voor patiënten die in klinische studies worden behandeld wordt de risico classificatie van de betreffende studie aangehouden. Voor patiënten die buiten studie worden behandeld, geldt de volgende risicogroep indeling, zie tabel 4.

Tabel 4 Risicogroepen in precursor B- en T-ALL

	Hoog risico <i>Tenminste 1 parameter aanwezig</i>	Intermediair risico	Laag risico
Leucocytenaantal bij diagnose B-ALL: > 30x10 ⁹ /L T-ALL: > 100x10 ⁹ /L	+	-	-
Cytogenetische afwijkingen	a. Philadelphia chromosoom t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1 b. MLL of 11q23 afwijkingen c. lage hypodiploidie/near-triploidie d. complexe structurele en numerieke chromosoom afwijkingen (≥ 5), geen hyperdiploidie	-	-
Moleculaire afwijkingen	BCR-ABL/MLL fusie	-	-
CR na remissie inductie kuur 1	Geen CR na 1ste RI	CR na 1ste RI	CR na 1ste RI
Flowcytometrische MRD na 1ste consolidatie 1b of remissie inductie kuur 2 ^a	≥ 10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴
<i>Leeftijd (geen parameter)</i>	<i>18-70 jaar</i>	<i>40-70 jaar</i>	<i>≤40 jaar</i>

^a Volgens EuroFlow SOPs of een gevalideerde equivalente methode

Bovenstaande onderbouwing komt voort uit diverse bronnen en is geclassificeerd als SORT C^{5,6}.

4. Wat is de optimale behandeling voor patiënten ≤40 jaar geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?

Het advies is behandeling volgens inductieschema met reguliere, intensieve combinatie-chemotherapie, zoals bijvoorbeeld het HOVON 100 schema voor patiënten ≤40 jaar, gevolgd door, indien minimaal partiele response (PR), consolidatie-, intensificatie- en interfase-chemokuren. Bij iedere precursor B-ALL waar bij diagnose CD20 tot expressie wordt gebracht op de BCP-ALL cellen (zoals vastgesteld met lokale flowcytometrische analyse) wordt rituximab toegevoegd aan de behandeling⁷. Dit is onafhankelijk van de mate van expressie van CD20.

Aangezien de resultaten van behandeling van adolescenten met pediatrische protocollen een significant betere uitkomst geven dan behandeling op basis van protocollen ontwikkeld voor volwassenen, heeft een meer intensieve behandeling gestoeld op pediatrische protocollen voor volwassen ALL patiënten vanaf 2005 zijn intrede gedaan in Nederland. De HOVON-studiegroep heeft 2 fase II-studies uitgevoerd om de haalbaarheid van intensivering van de behandeling (HOVON 70 en 71) bij volwassenen te evalueren^{8,9}. Dit heeft geleid tot een betere uitkomst in de loop van het laatste decennium, zoals blijkt uit de publicatie van populatiegegevens uit Nederland¹⁰⁻¹². Tot welke leeftijd intensieve behandeling aangeboden kan worden is niet geheel duidelijk uit de internationale literatuur. Aanvankelijk werd gedacht dat intensificatie van de behandeling alleen haalbaar was bij adolescenten. Verschillende studies hebben inmiddels aangetoond dat dit ook haalbaar lijkt voor patiënten tot en met 40 jaar, daarboven is er teveel toxiciteit van deze intensieve aanpak^{9,13,14}. Zie tabel 5 voor een volledig overzicht en tevens de timing van de rituximab giften.

Tabel 5 Eerste lijnsbehandeling precursor B-/T-ALL 18-40 jaar

Chemotherapie	Doses	Dagen
Prefase		
Prednison (PO)	60 mg/m ² in 2 doses	1-7
Methotrexaat (IT) + steroïd (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1
Inductie		
Prednison (PO)	40 mg/m ² in 2 doses	8-28
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ² max. 2 mg	8, 15, 22, 29
Daunorubicine (IV)	40 mg/m ²	15, 22
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	13, 27
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	8, 21
Methotrexaat (IT) + steroïd (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	8, 15
Consolidatie A		
6-Thioguanine (PO)	60 mg/m ²	1-21

Etoposide	150 mg/m ²	1, 8, 15
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	1, 15
Cytarabine (SC)	60 mg/m ²	1, 2, 8, 9, 15, 16
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1, 15
Consolidatie B		
Prednison (PO)	40 mg/m ²	29-35
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ²	29, 43
6-mercaptopurine (PO)	50 mg/m ²	29-49
Methotrexaat (IV)	5000 mg/m ²	29, 43
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	29, 43
Na consolidatie 1b MRD bepalen voor risicogroep indeling		
Intensificatie IA		
Dexamethason (PO)	10 mg/m ²	1-14, taper in 1 week
Vindesine (IV)	3 mg/m ² max. 4 mg	1, 8, 15
Adriamycine (IV)	25 mg/m ²	1, 8, 15
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	4, 18
Methotrexate (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1
Intensificatie IB		
6-Thioguanine (PO)	60 mg/m ²	29-49
Etoposide (IV)	150 mg/m ²	29, 36, 43
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	29, 36
Cytarabine (SC)	60 mg/m ² in 2 doses	29, 30, 36, 37, 43, 44
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	29
Interfase A		
Prednison (PO)	40 mg/m ²	1-7
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ² max. 2 mg	1, 15

6-mercaptopurine (PO)	50 mg/m ²	1-22
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	4, 18
Methotrexaat (IV)	5000 mg/m ²	1, 15
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1, 15
Schedelbestraling (als CZS betrokkenheid)	24 Gy	Tussen dag 29 en 43
Intensificatie IIA		
Prednison (PO)	40 mg/m ²	1-14 taper in 1 week
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ² max. 2 mg	1, 8, 15
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	1, 8
Daunorubicine (IV)	30 mg/m ²	1, 8, 15
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	4, 18
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1
Onderhoud		
6-mercaptopurine (PO)	75 mg/m ²	1-28
Methotrexaat (PO)	15 mg/m ²	8, 15, 22
Reïnductie kuren (x12)		
Prednison (PO)	1 mg/kg	1-7
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ² max. 2 mg	1
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1 1 (tot max 15 LP's)
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	1: 1x/2mnd, 6x in totaal tijdens 1 st jaar

Indien patiënt na behandeling met 3 kuren chemotherapie (i.e na consolidatie 1b) nog MRD positief is ($> 10^{-3}$, dit is anders dan de risicogroepindeling zie tabel 4 door registratie van blinatumomab), is blinatumomab behandeling geïndiceerd. Er worden 1 of 2 kuren gedurende elk 4 weken gegeven, alvorens te consolideren met allogene stamceltransplantatie als er een geschikte donor is en het allogene stamceltransplantatie traject haalbaar is¹⁵⁻¹⁷. Indien er geen allogene stamceltransplantatie kan volgen, worden maximaal 4 cycli blinatumomab geadviseerd zonder aansluitend onderhoudsbehandeling zoals ook in de BLAST studie werd gedaan.

Blinatumomab kuur: 15 ug/m² gedurende 4 weken middels continue infusie waarna 2 weken rust.

5. Wat is de optimale behandeling voor patiënten vanaf 41 jaar, geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?

Behandeling volgens inductieschema met reguliere, intensieve combinatie-chemotherapie, zoals bv het huidige HOVON 100 schema voor patiënten >40 jaar, gevolgd door, indien minimaal PR, consolidatie, en re-inductie chemokuren. Bij iedere precursor B-ALL waar bij diagnose CD20 tot expressie wordt gebracht op de blasten, wordt rituximab toegevoegd aan de behandeling. Zie tabel 6 voor een volledig overzicht en timing van de rituximab giften. Dit leidde in 2 fase 2 studies en een fase 3 studie tot een significante verbetering in overleving^{8,11,12}.

Tabel 6 Eerste lijns behandeling precursor B- en T-ALL >40 jaar

Chemotherapie	Dosis	Dagen
Prefase		
Prednison (PO)	60 mg/m ² in 2 doses	1-7
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1 (afh. blasten in PB)
Remissie Inductie		
Prednison (PO)	40 mg/ m ² in 2 doses	8-28 taper in 1 week
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	8, 15
Vincristine (IV)	1 mg	8, 15, 22
Doxorubicine	40 mg/m ²	15, 22
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	8, 15, 22
Consolidatie 1		
Cytarabine (IV)	200 mg/m ²	1 en 8
Etoposide (IV)	120 mg/m ²	1 en 8
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	1, 8
Methotrexaat (IV)	500 mg/m ²	4 en 11
Remissie Inductie 2		
Prednison (PO)	40 mg/ m ²	1-21

Vincristine (IV)	1 mg	1, 8, 15
Doxorubicine	40 mg/ m ²	1,8, 15 (1 extra toc RI 1)
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	1, 8
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	15
Na Remissie Inductie 2 MRD bepalen voor risicogroep indeling		
Consolidatie 2		
Cytarabine (IV)	1000 mg/m ² 2dd	1, 2
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	1, 8
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	3, 18
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	15
Schedelbestraling (als CZS betrokkenheid)	24 Gy	
Onderhoud (iedere maand gedurende 2^{de} jaar)		
6-mercaptopurine (PO)	75 mg/m ²	1-28
Methotrexate (PO)	15 mg/m ²	8, 15, 22
Re-induction kuur 1x/maand (x12, gedurende het 1^{ste} jaar)		
Prednison (PO)	1 mg/kg	1-7
Vincristine	1,4 mg/m ²	1
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	15 mg	1 (tot max 10 LP's)
Rituximab (CD20 positief)	375 mg/m ²	1: 1x/2mnd, 6x in totaal tijdens 1 st jaar

Indien patiënt na behandeling met 3 kuren chemotherapie (dus na remissie inductie kuur 2) nog MRD positief is ($> 10^{-3}$, dit is anders dan de risicogroepindeling zie tabel 4 door registratie van blinatumomab), is blinatumomab behandeling geïndiceerd. Er worden 1 of 2 kuren gedurende elk 4 weken gegeven, alvorens te consolideren met allogene stamceltransplantatie als er een geschikte donor is en het allogene stamceltransplantatie traject haalbaar is¹⁵⁻¹⁷. Indien er geen allogene stamceltransplantatie kan volgen, worden maximaal 4 cycli blinatumomab geadviseerd zonder aansluitend onderhoudsbehandeling zoals ook in de BLAST studie werd gedaan. Intrathecale profylaxe wordt geadviseerd voor cyclus 1, 2 en 4.

Blinatumomab kuur: 15 ug/m² gedurende 4 weken middels continue infusie waarna 2 weken rust.

6. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met een precursor B-/T-ALL niet geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?

Patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie worden met een milder regime behandeld. Er bestaan geen vergelijkende studies van een haalbaar behandelprotocol in niet-fitte of oudere patiënten.

De prospectieve data die er zijn, zijn vooral subklasse analyses van grotere studies, waarbij het aantal patiënten van ouder dan 65 klein is. De grootste studie is van Gokbuget et al. met totaal 268 patiënten waarvan 136 in de leeftijdscategorie van 66-75 jaar en 27 in de leeftijdscategorie van boven de 75 jaar. In deze studie worden complete remissie percentages bereikt van 74% (66-75 jaar) en 52% (> 75 jaar). De 5-jaars overall survival voor het hele cohort inclusief de patiënten tussen 55-65 jaar bedroeg 23%. De data hiervan zijn echter alleen in abstract vorm gepubliceerd waarbij expliciet wordt gemeld dat het schema eigenlijk niet haalbaar is voor patiënten > 75 jaar.

Het schema waarvoor in Nederland gekozen is, is de arm voor 'non-fit patients' van de HOVON 117 studie (zie tabel 7).

De remissie inductie kuur wordt 2x herhaald (totaal 3 kuren) alvorens de onderhoud gedurende twee jaar te starten. Bij iedere precursor B-ALL waar bij diagnose CD20 tot expressie wordt gebracht op de blasten, wordt rituximab toegevoegd aan de behandeling. Zie tabel 7 voor een volledig overzicht en timing van de rituximab giften ¹⁵⁻¹⁷.

Tabel 7 Eerste lijns behandeling van niet fitte patiënt met Ph negatieve precursor B- of T-ALL

Remissie Inductie 1 (RI1)		
Dexamethason (po)	3 mg/m ²	1-3
Rituximab (iv) (CD20 positief)	375 mg/m ²	8, 15
Vincristine (iv)	1 mg/m ²	1
Idarubicine (iv)	10 mg/m ²	1
Methotrexaat (IT) + steroïd (bijv. dexamethason 4mg)	12,5 mg	Eenmalig in RI1
Methotrexaat (po)	5 mg/m ²	1, 8, 15, 22
6-mercaptopurine (po)	25 mg/m ²	1-28
Herhaal 2 keer deze kuur als perifere bloed hersteld is met neutrofielen > 0,75 x10 ⁹ /L en trombocyten > 75 x 10 ⁹ /L		
Na de 3 ^e kuur en bij herstel perifere bloed wordt gestart met de onderhoudsbehandeling		

Onderhoud (24 maanden)		
6-mercaptopurine (po)	25 – 75 mg/m ² afhankelijk labwaarden	1-28
	(streef naar neutrofielen 0,75-1,5 en trombocyten 75-150) *	
Methotrexaat (po)	5 mg/m ²	1x /week
Rituximab (iv) (CD20 positief)	375 mg/m ²	1x/ 3 maanden
Vincristine (iv)	1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	1x / 3 maanden
Prednison	60 mg/m ²	5 dagen/ 3 maanden
Methotrexaat (IT) + steroid (bijv. dexamethason 4mg)	12,5 mg	1x /3 maanden
* 6-MP starten met 25 mg/m ² en dan ophogen op geleide tolerantie iedere 4 weken tot maximaal 75 mg/m ²		

7 Behandeling MPAL

Ongeveer 0,5 tot 2,5% van de leukemieën vertonen zowel myeloïde als lymfatische kenmerken en kunnen niet als AML of ALL beschouwd worden. Deze leukemieën worden mixed phenotype acute leukemie genoemd (MPAL). Over het algemeen wordt gestart met een ALL behandeling (maar onderbouwing hiervoor is gering) tenzij er evidente MPO positiviteit wordt aangetoond (cytochemisch of flowcytometrisch) of AML gerelateerde moleculaire afwijkingen worden gevonden. Dan kan beter gekozen worden voor een AML gerichte behandeling. Consolidatie met allogene stamceltransplantatie verdient de voorkeur gezien de prognose met een gemiddelde overall survival van 30-40%. Het toevoegen van imatinib als BCR-ABL1 aanwezig is, wordt daarnaast ook geadviseerd. Bij onvoldoende response dient te worden overwogen over te schakelen naar een AML behandeling¹⁸⁻²⁰.

8. Centraal zenuwstelsel profylaxe in eerste lijn

Profylaxe van het centraal zenuwstelsel is aangewezen bij alle ALL patiënten zonder liquorlokalisatie met intrathecaal (i.t.) methotrexaat 15 mg (> 60 jaar 12,5 mg) in combinatie met i.t. corticosteroiden (dexamethason 4 mg). Schema: de eerste viermaal wekelijks, daarna viermaal iedere 2 weken (<40jr) en nadien maandelijks tot in totaal 15 LP's zijn toegediend voor patiënten ≤ 40 jaar en 10 LP's > 40 jaar. Na allogene stamceltransplantatie met TBI-conditionering wordt CZS profylaxe niet meer gegeven. Via een Ommaya reservoir wordt 12,5 mg MTX intrathecaal geadviseerd. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinions en kunnen geclassificeerd worden als SORT C.

CZS betrokkenheid wordt bij diagnose bij 5-10% van volwassenen gezien, vooral bij hyperleukocytose en T-cel fenotype. Bij recidieven ligt dit getal hoger, mogelijk verklaard door de beperkte CZS distributie van verschillende chemotherapeutica²¹. Waar historische behandelingschema's CZS

recidiefpercentages van >30% kenden, wordt dit percentage bijna gehalveerd door het gebruik van hoge doses chemotherapie met CZS penetratie (MTX, cytarabine) en verder verlaagd tot <5% bij gebruik van i.t. profylaxe²². De meest gebruikte middelen voor i.t. profylaxe zijn MTX (15 mg) of cytarabine (70mg) doorgaans in combinatie met corticosteroiden als adjuvans en ter preventie van arachnoïditis²³. De dosis bij ouderen wordt gereduceerd in verband met het verminderd 40 jaar en 10 LP's > 40 jaarliqorvolume en grotere kwetsbaarheid voor neurotoxiciteit. Schedelbestraling biedt ook effectieve profylaxe maar heeft nog slechts een beperkte plaats wegens de neurocognitieve en endocriene lange termijn gevolgen en het intrathecale alternatief²⁴.

Er zijn geen vergelijkende prospectieve studies om de precieze timing en het aantal IT giften op te baseren. De meeste studiegroepen, waaronder HOVON, plannen meerdere i.t. giften gedurende de eerste 1-2 jaar van behandeling met de grootste dichtheid tijdens inductie en consolidatiekuren^{25 21}. De meerwaarde van profylaxe na allogene SCT met totale lichaamsbestraling (TBI) kon door meerdere groepen niet worden aangetoond^{25 26}; een Japanse studie rapporteerde zelfs een hogere kans op CNS recidief na posttransplantatie i.t. giften²⁷. Dit wordt daarom niet standaard aanbevolen²⁸.

Conclusie	SORT grade
I.t. profylaxe met methotrexaat of cytarabine (70 mg) in combinatie met corticosteroiden tijdens ALL behandeling is een effectieve manier om CZS recidieven te verminderen.	B
Intrathecale profylaxe na allogene stamceltransplantatie met totale lichaamsbestraling vermindert niet de kans op CNS recidief	B

9. Wat is de behandeling van centraal zenuwstelsel lokalisatie?

Als er sprake is van CNS betrokkenheid, wordt 2x per week i.t. behandeling gegeven met MTX 15 mg (> 60 jaar of via omaya reservoir 12,5 mg) of afwisselend MTX/cytarabine IT tot de liquor tweemaal schoon is, waarna 1x per week een LP gedurende 2 weken wordt gegeven en dan 2 LP's om de 2 weken en dan 1x per maand tot een maximum aantal injecties van 15 LP's na blastenklaring voor patiënten jonger dan 40 jaar en maximaal 10 LPs voor > 40 jaar oud. Dit wordt zo mogelijk gevolgd door radiotherapie, bij voorkeur als onderdeel van conditionering van allogene SCT. Indien geen respons optreedt op MTX/dexamethason, dan is het advies te switchen naar cytarabine 70 mg met dexamethason 4 mg i.t. volgens hetzelfde schema en is schedelbestraling 18-24Gy een optie.

CZS betrokkenheid wordt behandeld met standaard chemotherapie in combinatie met geïntensiverde intrathecale therapie middels MTX tweemaal per week tot de liquor 2x negatief is. Sommige behandelaren wisselen in deze fase MTX i.t. en cytarabine i.t. af bij 2 giften per week om MTX stapeling te voorkomen. Schedelbestraling (in geval van geen allogene SCT) wordt wisselend toegepast bij responsieve ziekte; spinale bestraling wordt weinig toegepast wegens de geassocieerde myelosuppressie²¹. Schema's zijn veelal gebaseerd op ervaringen uit studieprotocollen, prospectieve vergelijkende studies zijn niet beschikbaar. De overleving blijft desondanks slechter dan zonder CNS betrokkenheid, variërend van 29% 5-jaars overleving in oude cohorten²⁹ tot >30% in recentere studies^{21,30}. De liquor wordt in de meerderheid van gevallen negatief met deze benadering. Als lumbaal punctie moeizaam verloopt, is het mogelijk om een Omayo reservoir te plaatsen voor toedieningen intraventriculair. Een aandachtspunt hierbij is dat voor diagnostiek niet gevaren kan worden op liquor verkregen uit de omaya omdat blasten zelden voorkomen in ventriculaire liquor²¹. In geval van een Ph positieve ALL met CZS betrokkenheid gaat de voorkeur uit naar TKI behandeling met dasatinib in plaats van imatinib wegens de goede CZS penetratie in vergelijking met imatinib³¹.

Conclusie	SORT grade
Behandeling van patiënten met CZS lokalisatie middels geïntensiveerde intrathecale giften van MTX of cytarabine leidt tot klaring van de liquor; overleving en recidiefkans blijven echter inferieur aan patiënten zonder CZS lokalisatie.	B
Bij Ph+ ALL met CZS betrokkenheid is toevoeging van een dasatinib aangewezen in verband met optimale CZS penetratie	C

10. Hoe te handelen bij hyperleucocytose en leukostase?

Hyperleucocytose, gedefinieerd als een totaal leucocyten aantal $> 100 \times 10^9/L$ wordt gezien bij 10-30% van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde ALL. De incidentie is het hoogst bij jonge patiënten, tussen 10 en 20 jaar, bij mannelijk geslacht, aanwezigheid van t(4;11) of t(9;22) en bij een T cel phenotype. Leukostase is een klinische diagnose bij patiënten met hyperleucocytose en pulmonale of neurologische symptomen. Leukostase komt weinig voor bij ALL, en het vroege overlijdensrisico is $< 5\%$ bij kinderen met ALL. Om andere oorzaken van pulmonale of neurologische symptomen uit te sluiten wordt beeldvorming geadviseerd.

80% van de patiënten met leukostase heeft koorts, ten gevolge van inflammatie of bijkomende infectie. Empirische behandeling met antibiotica is geïndiceerd. De behandeling van hyperleucocytose is snelle cytoreductie, bij voorkeur met prednison 1 mg/kg of een equivalent hiervan, gevolgd door inductie chemotherapie. Indien een erythrocyten transfusie noodzakelijk is, probeer dit uit te stellen ivm hyperviscositeit en anders met langere inlooptijd toedienen.

Er lijkt geen rol te zijn voor leukaferese, hoewel er geen prospectieve trials of grote observationele studies zijn gedaan die inductie chemotherapie en leukaferese bij hyperleucocytose vergelijken, en alle data die er zijn AML patiënten betreffen³². Patiënten met hyperleucocytose bij ALL hebben een hoger risico op het ontwikkelen van tumorlysis bij inductie behandeling, ter preventie zijn hyperhydratie en rasburicase geïndiceerd. Het risico op relapse is hoger bij ALL met hyperleucocytose³³⁻³⁶.

Conclusie	SORT grade
Omdat leukostase met pulmonale of neurologische symptomen een klinische diagnose per exclusionem is, wordt geadviseerd andere oorzaken uit te sluiten middels beeldvorming.	C
Indien sprake is van leukostase met koorts, dient empirische behandeling met antibiotica gestart te worden	C
Indien sprake is van hyperleucocytose wordt geadviseerd direct te starten met prednison 1 mg/kg of een equivalent hiervan, gevolgd door inductie chemotherapie.	B
Er lijkt geen plaats te zijn voor leukaferese	C

11. Hoe te handelen bij asparaginase toxiciteit?

PEG-L-asparaginase is gepegyleerd L-asparaginase. Erwinase is Erwinia asparaginase. Voor PEG-asparaginase is geen testdosis geïndiceerd. Dosisaanpassingen met betrekking tot asparaginase staan vermeld in tabel 8³⁷.

Tabel 8 dosisaanpassingen asparaginase

Pancreatitis	Stop PEG-asparaginase tot herstel bij een mild beloop. Als sprake is van een ernstige pancreatitis, definitief staken.
Hyperglycemie	Geen dosisaanpassing, behandel hyperglycemie
Amylase +/- lipase > 2x ULN	Alleen asparaginase stoppen als sprake is van een pancreatitis. Verder zie boven bij pancreatitis
Lever toxiciteit (bilirubine +/- ASAT en ALAT \geq 5 x ULN)	Stop tot herstel, geen dosisaanpassingen
Hypertriglyceridemie	Dieet en evt statines. Geen reden voor dosisreductie
Klinische allergie, anaphylaxie of anaphylactic like reactie	Switch naar Erwinia asparaginase. 1 gift PEG-asparaginase -> 6 giften Erwinia asparaginase 15.000 IU/m ² in 1 uur, 3x per week gedurende 2 weken.
Trombose	In principe geen reden tot het staken van de asparaginase. Advies ttv eerste remissie-inductie kuur hoog risico tromboseprofylaxe te geven tot 2 weken na de laatste gift peg-asparaginase
Afwijkend stollings lab (i.e fibrinogeen, AT3)	Geen bloedingsneiging, dan geen suppletie

12. Hoe wordt de response na behandeling bepaald?

Complete hematologische remissie (CR)

- Morfologisch < 5% blasten in beenmerguitstrijk of botbiopt
- Geen blasten in perifeer bloed (evt bij twijfel met immunofenotypering)
- Geen extramedullaire leukemie

OF

- Morfologisch 5-10% blasten in beenmerguitstrijk of botbiopt EN < 1% blasten bij immunofenotypering
- Geen blasten in perifeer bloed (evt bij twijfel met immunofenotypering)
- Geen extramedullaire leukemie

Partiële response (PR)

- Morfologisch 5-10% blasten in beenmerguitstrijk of botbiopt
- \geq 1% blasten bij immunofenotypering
- Geen extramedullaire leukemie

OF

- Morfologisch 10-25% blasten in beenmerguitstrijk of botbiopt
- 10-25% blasten bij immunofenotypering
- Geen extramedullaire leukemie

Falen van behandeling

Patiënten die geen CR of PR bereiken na inductie worden geclassificeerd aan de hand van onderstaande criteria:

Refractaire ziekte

Niet voldaan aan criteria voor CR, PR of recidief

Recidief

Recidief na complete remissie is gedefinieerd als:

- Terugkeer van leukemische blasten in het bloed
- Terugkeer van leukemische blasten gedetecteerd mbv immunofenotypering in het bloed
- Terugkeer van blasten in beenmerg $\geq 10\%$ (uitgezonderd toename blasten bij regenererend beenmerg)
- Terugkeer van blasten in beenmerg 5-10% EN $> 1\%$ bij immunofenotypering
- Terugkeer van leukemie in een extramedullaire lokalisatie (biopsie/cytologie bewezen)

Opmerking:

Na recente chemotherapie en geen blasten in het perifere bloed EN wanneer het beenmerg 5-15% blasten bevat, moet beenmergonderzoek herhaald worden na een interval van tenminste 1 week om de mogelijkheid van een toename van blasten door vroege myeloïde regeneratie uit te sluiten. De herhaling van het onderzoek moet informatie opleveren om onderscheid te maken tussen persisterende leukemie of regeneratie.

Bovenstaande is van toepassing op evaluatie van de remissie-inductie behandeling, en eventueel de consolidatie behandeling wanneer er voorheen nog geen CR is vastgesteld

Conclusie	SORT grade
CR wordt gedefinieerd als $< 5\%$ blasten in beenmerguitstrijk of botbiopt, geen blasten in perifeer bloed zichtbaar (of $< 1\%$ indien morfologisch 5-10% blasten worden gezien), geen extramedullaire leukemie	C

13. Hoe wordt de MRD bepaald en op welke tijdstippen?

In het algemeen is het bepalen van MRD met behulp van flowcytometrie (volgens de EuroFlow SOPs of een andere gevalideerde equivalente test) het eenvoudigst en meest voor de hand liggend. Indien $< 10^{-4}$ blasten worden gevonden in het beenmerg noemen we patiënt MRD negatief. Minimale restziekte kan ook bepaald worden door moleculaire analyse van immuunglobuline of T-cel receptor genherschikkingen. Deze methode dient toegepast te worden bij gebruik van blinatumomab in verband met therapie gericht tegen CD19 en mogelijk minder betrouwbare flowcytometrische

analyse. Moleculaire MRD analyse dient uitsluitend plaats te vinden in EuroMRD laboratoria (afdeling Immunologie, Erasmus MC; Sanquin, Amsterdam). Let wel: voor een moleculaire MRD analyse is de beschikbaarheid van diagnose (of eventueel recidief) materiaal (cellen of DNA) een vereiste.

Conclusie	SORT grade
Bepalen van MRD wordt geadviseerd te doen met behulp van flowcytometrie (volgens EuroFlow SOPs of andere gevalideerde equivalente test). Indien $< 10^{-4}$ blasten worden gevonden wordt patiënt MRD negatief beschouwd	A
MRD bij Ph positieve ALL kan worden bepaald middels flowcytometrie en middels BCR-ABL PCR. Als een van beide positief is, i.e. voor flowcytometrie $>10^{-4}$ en voor BCR ABL PCR $> 10^{-3}$, word patiënt als positief beschouwd.	B

Indien sprake is van Ph positieve ALL wordt zowel MRD bepaald met flowcytometrie als met moleculaire analyse met behulp van rqPCR BCR-ABL. Twee studies hebben laten zien dat beide bepalingen complementair zijn en een slechte uitkomst voorspellen indien een van beide positief is. Voor flowcytometrische MRD wordt een grens van 10^{-4} aangehouden en voor moleculaire MRD 10^{-3} ^{3,38-42}.

14. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met precursor B-ALL tijdens, refractair na, of een recidief binnen 12 mnd na eerste lijnsbehandeling?

Refractair, gedefinieerd als geen CR op standaard remissie-inductie/consolidatiebehandeling.

Advies: blinatumomab of inotuzumab ozogamicine (IO) kunnen beide gegeven worden voor CD19 en/of CD22 positieve precursor B-ALL^{43,44}. Er zijn enkele situaties te definiëren waarbij er een voorkeur voor het ene boven het andere middel is. Zie hieronder in de tabel, deze is deels gebaseerd op factoren die de kans op VOD verhogen bij het gebruik van IO^{45,46}:

	Voorkeur blinatumomab	Voorkeur IO
CD19 of CD22 +	CD19+/CD22-	CD19-/CD22+
Hoog leucocytenaantal bij diagnose en/of bulky disease	Voorzichtigheid met blinatumomab. overweeg debulking milde chemotherapie vooraf	Ja
Symptomatische CZS +	Nee (blinatumomab <u>niet</u> uitgesloten na MTX i.t. en schone liquor)	Ja
VG CVA/epilepsie	Nee	Ja
Kandidaat 2 ^{de} alloSCT	Ja	Nee
Ouder dan 55 jaar	Ja	Nee
Niet-verwante donor	Ja	Nee
Pre-existente leverziekte (hyperbilirubinemie,	Ja	Nee

ASAT/ALAT 3xULN, actieve hepatitis)		
Kandidaat CART-cellen	Nee	Ja

Bij > 50% blasten in het beenmerg voorafgaand aan de eerste blinatumomab infusie, is het advies corticosteroiden met of zonder lage dosis cylofosfamide te geven (maximaal gedurende een week); dit geldt voor blinatumomab gezien de verhoogde kans op cytokine release syndroom.

Blinatumomab kuur: 9 ug/dag de eerste week gevolgd door 28 ug/dag daarna middels continue infusie gedurende 4 weken in totaal waarna 2 weken rust. Tweede kuur 29 ug/dag continu gedurende 4 weken.

IO: op dag 1 wordt 0,8 mg IO gegeven totdat CR is bereikt vanaf dan wordt op dag 1 van de cyclus 0,5 mg gegeven. Op dag 8 en 15 van iedere cyclus geeft men 0,5 mg onafhankelijk van de remissiestatus. De eerste cyclus duurt 3 weken en de daarop volgende 4 weken. Er worden maximaal 6 cycli gegeven. Indien een patiënt wordt doorgeleid naar allogene stamceltransplantatie, worden maximaal 2 cycli inotuzumab ozogamicine geadviseerd ivm het toegenomen risico op VOD bij meer cycli.

Een alternatief is re-inductie met chemotherapie (gebaseerd op 1. Hoge dosis ARA-C; 2. Hoge dosis MTX), indien recent geen expositie aan deze middelen, gevolgd, na herstel van slijmvliezen en gastro-intestinale toxiciteit (herstel perifere bloedwaarden is niet vereist) door 1 of 2 kuren blinatumomab, ook als brug naar alloSCT.

Hoge dosis ARA-C kuur: 1500 (of 3000 mg/m²) mg/m² a 12 uur op dag 1, 3, 5, 7 en indien cumulatieve dosis anthracyclines nog niet bereikt is, in combinatie met daunorubicine 90 mg/m² op dag 1 t/m 3

Hoge dosis MTX kuur: ≤ 40 jaar 5000 mg/m² dag 1 en 15, > 40 jaar 3000 mg/m² dag 1 en 15

Een ander alternatief is off-label gebruik van clofarabine in combinatie met cyclofosfamide. Bijvoorbeeld het schema zoals beschreven in Zeidan et.al⁴⁷ gevolgd, na herstel van slijmvliezen en gastro-intestinale toxiciteit (herstel perifere bloedwaarden is niet vereist) door 1 of 2 kuren blinatumomab, ook als brug naar alloSCT.

Cyclofosfamide dag 0-1 300 mg/m², clofarabine dag 1 -4 10 mg/m² en cyclofosfamide 600 mg/m² op dag 2 - 4.

Voor behandeling met CART cellen zie paragraaf 23.

Na het bereiken van CR (op beenmergniveau), consolideren met alloSCT met sib/MUD (9/10 of 10/10)/cord of haplo-donor. Indien geen donor beschikbaar is, dan starten met reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

15. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met recidief precursor B-ALL meer dan 12 maanden na het einde van de eerste lijns behandeling?

Re-inductie met reguliere, intensieve combinatie-chemotherapie zie tabel 1 of 3, gevolgd, indien minimaal partiele response is bereikt na concolidatie kuur1, en na herstel van slijmvliezen en gastro-intestinale toxiciteit (herstel perifere bloedwaarden is niet vereist), door met 1 of 2 kuren blinatumomab.

Indien refractair op re-inductie kan blinatumomab of inotuzumab ozogamicine (IO) gegeven worden. Zie ook paragraaf 14.

16. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met precursor T-ALL tijdens, refractair na, of een recidief binnen 12 mnd na eerste lijnsbehandeling?

Er is geen onderzoek bekend naar de beste behandeling van patiënten met T-ALL die refractair zijn op eerste lijn intensieve chemotherapie. De werkgroep adviseert daarom bij deze patiënten groep dezelfde behandel strategie te hanteren als bij de patiënten met een recidief na intensieve chemotherapie, met uitzondering van het advies om intensieve chemotherapie te herhalen.

Re-inductie met Nelarabine (1.5 g/m² in 2 uur op dag 1, 3 en 5, iedere 21 dagen). Als na 2 kuren geen response, dan als refractair op nelarabine beschouwen.

Een alternatief voor Nelarabine is hoge dosis methotrexaat indien dit nog niet is gegeven.

Indien refractair op re-inductie chemotherapie, overweeg hoge dosis methotrexaat indien nog niet gegeven.

Na bereiken CR doorgaan met allogene SCT met sib/MUD/cord/of haplo-donor. Indien er geen donor beschikbaar is, dan starten reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

17. Wat is de optimale behandeling voor patiënten met recidief precursor T-ALL?

17.1 Indien < 12 maanden na behandeling

Indien de eerste remissie duur korter is dan 12 maanden wordt geadviseerd om Nelarabine te geven (1.5 g/m² in 2 uur op dag 1, 3 en 5, iedere 21 dagen). Als er na 2 kuren geen response is, dan als refractair op Nelarabine beschouwen. Overweeg dan hoge dosis methotrexaat indien dit in de eerste lijn nog niet is gegeven.

Na bereiken CR door met allogene SCT met sib/MUD/cord/of haplo-donor. Indien er geen donor beschikbaar is, dan starten met reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-MP).

Hoewel meer dan 90% van patiënten met een precursor T-ALL met intensieve chemotherapie een complete remissie bereikt, is de 5 jaars overleving <50%. De belangrijkste oorzaak voor de slechte uitkomst is een recidief percentage van meer dan 40% en een slechte overleving na een recidief⁴⁸.

De GRAALL analyseerde de uitkomsten van de behandeling van 229 patiënten met recidief ALL zonder translocatie (9;22) na eerdere intensieve chemotherapie (waarvan 78 met T-ALL). Van de patiënten die met intensieve chemotherapie werden behandeld, behaalde 53% een CR2. Patiënten bij wie de eerste CR 18 maanden of meer had geduurd hadden een grotere kans op het bereiken van CR2. Het ondergaan van een allogene SCT na het bereiken van CR2 was geassocieerd met een betere ziekte vrije en overall overleving⁴⁹.

Nelarabine is geregistreerd voor de behandeling van recidief T-ALL zonder CNS lokalisatie.

Behandeling met 1 of 2 kuren (1,5 gram/m²/dag op dag 1,3 en 5) bij recidief T-ALL leverde bij 39 volwassen patiënten (16-66 jaar) een CR en PR percentage op van 31% en 10%. Na 1 jaar was de OS 28%⁵⁰. Een eenarmige studie in Duitsland naar Nelarabine bij recidief T-ALL toonde bij 126 volwassen patiënten (18-81 jaar) bij 36% van de patiënten een CR en 12 % een PR. Indien na het

bereiken van een CR consolidatie met een allogene SCT werd uitgevoerd, was de OS in deze studie na 3 jaar 36%. Indien na bereiken van CR geen allogene SCT werd uitgevoerd, was de OS na 3 jaar 0%⁵¹.

Op basis van deze literatuur lijkt het behalen van een tweede CR gevolgd door een allogene SCT de beste kans te geven op langdurige overleving bij patiënten met een recidief T-ALL. Aangezien in de GRAALL analyse het herhalen van intensieve chemotherapie bij 50% van de patiënten met recidief ALL tot een CR2 leidt, is het advies om, zeker wanneer CR1 18 maanden of langer duurde, opnieuw intensieve chemotherapie te geven. In andere gevallen of indien er sprake is van chemo therapie refractaire ziekte kan overwogen worden om Nelarabine te geven. Indien patiënt niet eerder hoge dosis Methotrexaat kreeg, kan dat ook gebruikt worden om een CR2 te bereiken. Indien er na bereiken van een CR2 geen mogelijkheid is voor een allogene SCT, kan overwogen worden om onderhoud behandeling te geven.

17.2 Indien > 12 maanden na behandeling

Indien eerste complete remissie langer duurde dan 12 maanden kan de oorspronkelijke remissie inductie behandeling herhaald worden. Indien refractair op re-inductie chemotherapie, Nelarabine.

Na bereiken CR door met allogene SCT met sib/MUD/cord/of haplo-donor. Indien er geen donor beschikbaar is, dan starten reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

Conclusie	SORT grade
Bij recidief ALL leidt herhalen van intensieve chemotherapie tot een tweede CR bij meer dan 50% van de patiënten. Indien de eerste CR langer dan 18 maanden duurde is de kans op het bereiken van een tweede CR met herhalen van intensieve chemotherapie groter dan wanneer de eerste CR korter duurde dan 18 maanden.	B
Het ondergaan van een allogene SCT na het bereiken van een tweede CR geeft de grootste kans op langdurige kans op overleving na recidief T-ALL.	B
Bij recidief T-ALL leidt behandeling met Nelarabine tot een CR bij 31-36% van de patiënten. Indien volwassen patiënten met een relaps T-ALL met een CR na Nelarabine een allogene SCT ondergaan, is de 3 jaar OS 36% vanaf het bereiken van een CR	B

18. Hoe te handelen bij blinatumomab toxiciteit?

Blinatumomab kan gegeven worden aan patiënten die refractair zijn na chemotherapie en tevens aan patiënten die in de eerste lijn in CR zijn, maar MRD positief na consolidatie kuur 1. Belangrijke unieke toxiciteit wordt beschreven bij het gebruik van blinatumomab. Waaronder cytokine release syndroom (CRS) en cytokine release encephalopathie syndroom (CRES)

Het beleid ten aanzien van CRS is afhankelijk van de ernst van het CRS. Tabel 9 beschrijft de gradering die wordt toegepast voor het CRS. Indien zich neurologische toxiciteit of andere toxiciteit (inclusief CRS) voordoet ten tijde van het gebruik van blinatumomab, zie tabel 10 voor behandeling en tabel 12 voor dosisaanpassingen van blinatumomab. Ten aanzien van de behandeling van het cytokine release encephalopathie syndroom (CRES), zie tabel 11⁵².

19. Wat is het beleid bij refractaire of recidief precursor B of T-ALL na chemotherapie en geen kandidaat voor consolidatie met allogene stamceltransplantatie?

Voor deze patiënten wordt een niet-curatief beleid geadviseerd met steroïden gecombineerd met chemotherapie: vincristine, 6-mercaptopurine, methotrexaat oraal (maintenance-like schema). Zowel de dosis als de frequentie van deze chemokuren, zijn een afweging die door de behandelend arts, op geleide van de conditie en de wens van de patiënt wordt gemaakt.

In principe komen deze patiënten ook in aanmerking voor CNS profylaxe/behandeling maar het is aan de behandelaar te overwegen het starten of niet met de intrathecale therapie.

Patiënten met een B-ALL Philadelphia chromosoom positief, komen ook in aanmerking voor een niet-curatief beleid gericht op palliatie met steroïden gecombineerd met een TKI-remmer. Indien er sprake is van CNS betrokkenheid is er een lichte voorkeur voor dasatinib. Bij resistentie of contra-indicatie voor alle TKI-remmers (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib en ponatinib), kan een ABL1 remmer (asciminib) worden overwogen, dit is echter nog niet geregistreerd voor deze indicatie.

Tabel 9 Gradering cytokine release syndroom (CRS)

Tabel 9 Gradering van CRS				
	graad 1	graad 2 [#]	graad 3 [#]	graad 4 [#]
Vitale kenmerken				
Temperatuur >38°C	Ja	Elke temp.	Elke temp.	Elke temp.
Constitutionele symptomen (rillingen, hoofdpijn, malaise, moe, gewrichtsklachten)	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypotensie	Nee	20% daling RR Response op 1L in 1 uur	Hoge dosis of meerdere vasopressoren ^{&}	Levensbedreigend
Zuurstofbehoefte	Nee	Hypoxie response op O2 via neusbril	FiO2 >40%	Beademing
Orgaantoxiciteit (CTCAE v 4.03)				
<ul style="list-style-type: none"> • Cardiaal: tachycardie, aritmie, hartblok, verminderde EF • Respiratoir: tachypneu, pleuravocht, longoedeem • Gastro-intestinaal: misselijk, braken, diarree • Lever: leverenzymstoornis, hyperbilirubinemie • Renaal: nierinsufficiëntie, afname urineproductie • Huid: rash • Coagulopathie: DIS 	Mild; infusie niet onderbroken en geen interventie Kreat: ↑ 1,5-2x ASAT/ALAT: tot ↑ 3x	Infusie onderbroken, met snel herstel ≤24 uur Kreat: ↑ 2-3x ASAT/ALAT: tot ↑ 3-5x	≥ 24 uur of opnieuw klachten na verbetering. Opname noodzakelijk Kreat: ↑ >3x of > 353 umol/L ASAT/ALAT: tot ↑ 5-20x	Levensbedreigend vasopressie support en/of beademing Dialyse ASAT/ALAT: >20x
CTCAE v 4.03: Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.03 https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf				
[#] Voor graad 2, 3 en 4 CRS is elk criterium anders dan koorts voldoende Gradering gebaseerd op ⁵³				

Tabel 10 Behandeling CRS				
	Sup care	Tocilizumab	Steroiden	Vervolg
Graad 1 Sup care koorts, misselijkheid, hoofdpijn, moeheid, myalgie, malaise	Sup care volgens lokaal beleid. Vochtbalans CRS-score bepalen	-	-	Geen verbetering na 3 dgn: Tocilizumab 8mg/kg IV in 1 uur, max 800 mg
Graad 2 Symptomen responsief op interventie: O2 toediening via neusbriil, vocht of of grd 2 orgaantoxiciteit (zie tabel 3)	Frequente FU van vitale parameters, en IV bolus bij hypotensie met 2x 1 liter en continue infusie met 2- 3L/24 uur Evt O2	Bij co-morbiditeit: overweeg tocilizumab (Anti-IL6R) 8 mg/kg in 1 uur, max 800 mg Herhaal iedere 4-6 uur zn. Max 3x in 24 uur.	Geen verbetering < 24 uur na start tocilizumab, volg beleid grd 3 of 4	Verbetering Stop tocilizumab Taper corticosteroiden Geen verbetering Manage zoals Grd 3 Stop blinatumomab
Graad 3 Symptomen vereisen agressieve interventie. Hypoxie en noodzaak >40% O2 of Hypotensie niet responsief op vullen En wv vasopressie nodig of grd 3 orgaantoxiciteit of grd 4 leverenzymstoornis	IC indicatie Vasopressie nodig, als niet reagerend op 2 liter IV vocht. Stop blinatumomab	Zoals grd 2	Dexamethason 10 mg IV à 6 uur	Verbetering Stop tocilizumab Taper corticosteroiden Geen verbetering Manage zoals Grd 4

<p>Graad 4 Levensbedreigend Beademing nodig of dialyse of grd 4 orgaantoxiciteit, excl. leverenzymstoornissen</p>	<p>Als grd 3 IC indicatie en/of dialyse Stop blinatumomab</p>	<p>Als grd 3</p>	<p>Methylprednisolon (MPS): 1000mg/day IV x 3 d</p>	<p>Verbetering Stop tocilizumab Taper steroiden: 250 mg x 2d, 125 mg x 2d en 60 mg x2d Geen verbetering Continueer tocilizumab en MPS</p> <p>Bij hoge uitzondering overweeg: siltuximab 11 mg/kg anti-TNFα: infliximab sol TNFα R: etanercept anti IL-1R: anakinra</p>
--	---	------------------	---	--

Tabel 5 Behandeling CRES				
Neurologic event	Supportive care	Tocilizumab	Steroids	Follow-up
Grade 1 milde somnolentie, milde verwardheid milde desorientatie, matige ADL onafhankelijk Dysfasie: matige communicatie	Supportive care volgens vigerende richtlijnen Goede monitoring neurologische status	N/A	N/A	Geen verbetering Supportive care continueren
Grade 2 matige somnolentie minder ADL onafh Verwardheid, desorientatie, encefalopathie-minder ADL onafhankelijk Dysfasie: verminderde communicatie Spontane insulten	Frequente controle vitale parameters, incl. saturatie Monitoren neurologische status met fundoscopie en Glasgow Coma Score. Overweeg consult neuroloog Evt MRI, EEG of LP met openingsdruk	Geen bijkomend CRS Geen indicatie tocilizumab Bijkomend CRS Tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur, max 800 mg. Herhaal tocilizumab à 4 - 6 uur als nodig, als geen response op vocht of toename zuurstofbehoefte max 3 doses in 24 uur	Geen bijkomend CRS Dexamethason 10 mg IV à 6 uur Bijkomend CRS geen verbetering < 24 uur na start tocilizumab, start dexamethason 10 mg IV à 6 uur	Verbetering Stop tocilizumab en taper corticosteroiden Geen verbetering Als Grade 3
Grade 3 Somnolence-stupor, coma Verwardheid-ernstige desorientatie Encefalopathie-minimale zelfzorg Dysfasie-ernstige receptieve of expressieve karakteristieken, minder goed lezen, schrijven, communicatie	Behandeling in medium of intensive care	Als graad 2	Dexamethason 10 mg IV à 6 uur	Verbetering Stop tocilizumab en taper corticosteroiden Geen verbetering Als Grade 4
Grade 4 Levensbedreigend Spoed interventie Beademing nodig Cerebraal oedeem	Als grd 3 Beademing zo nodig	Als graad 2	Hoge dosis corticosteroiden, methylprednisolon 1000 mg/dag IV x 3 dg	Verbetering Stop tocilizumab en taper corticosteroiden Geen verbetering Immunosuppressieve behandeling Bij geen verbetering overweeg: anti IL-1R: anakinra siltuximab 11 mg/kg anti-TNFα: infliximab sol TNFα R: etanercept

Tabel 12 dosis aanpassingen blinatumomab

Toxiciteit	Gradering	Advies
Cytokine release syndrome(CRS) (voor gradering zie tabel 9)	Grade 3	Stop blinatumomab tot herstel en hervat met 9 µg/dag. Na 7 dagen ophogen naar 28 µg/dag (bij hernieuwde toxiciteit, staken). Evt. tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur is een optie en kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect.
	Grade 4	Permanent staken van blinatumomab. Tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur geven en dit kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect.
Neurologische toxiciteit	Convulsies	Permanent staken van blinatumomab.
	Grade 3	Stop blinatumomab tot herstel en hervat met 9 µg/dag. Na 7 dagen ophogen naar 28 µg/dag (bij hernieuwde toxiciteit, staken). Herhaal altijd dexamethasone 20 mg voor herstart. Evt. tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur geven en dit kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect. Stop blinatumomab definitief als deze recidiveert onder 9 µg/dag of als toxiciteit langer dan 7 dgn duurt.
	Grade 4	Permanent staken van blinatumomab. Tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur geven en dit kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect.
Leverenzymstoornissen	Grade 3	Als klinisch relevant, dan evt. Staken tot graad 1 en hervat met 9 µg/dag. Na 7 dagen ophogen naar 28 µg/dag (bij hernieuwde toxiciteit, staken). Evt. tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur geven en dit kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect.
	Grade 4	Permanent staken van blinatumomab. Tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur geven en dit kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect.
Overige klinisch relevante bijwerkingen	Grade 3	Als klinisch relevant, dan evt. Staken tot graad 1 en hervat met 9 µg/dag. Na 7 dagen ophogen naar 28 µg/dag (bij hernieuwde toxiciteit, staken). Evt. tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur geven en dit kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect.

	Grade 4	Permanent staken van blinatumomab. Tocilizumab 8 mg/kg in 1 uur geven en dit kan elke 4 tot 6 uur herhaald worden bij effect.
--	---------	--

20. Welke conditionering wordt geadviseerd voorafgaande aan een allogene stamceltransplantatie?

Patiënten met een intermediair of hoog risico ALL komen in aanmerking voor een allogene stamceltransplantatie met stamcellen van een HLA-identieke broer of zus of van een onverwante donor met een 10/10 match of een 9/10 match in de Host versus Graft richting.

Hoog risico patiënten komen ook in aanmerking voor een allogene stamceltransplantatie met een alternatieve donor (niet gematchte onverwante donor, cord blood of haplo-identieke donor)

Bij patiënten onder de 40 jaar wordt een myelo-ablatieve conditionering geadviseerd. Het toevoegen van totale lichaamsbestraling leidt bij ALL tot een lagere recidief kans en wordt daarom geprefereerd boven alleen chemotherapie, mits de co-morbiditeit dit toelaat.

Bij patiënten boven de 55 tot 60 jaar wordt een niet-myelo ablatieve conditionering geadviseerd .

Voor patiënten tussen 40-55 jaar, wordt een beleid gevolgd op basis van de conditie van de patiënt, bewerken transplantaat en intensiteit conditionering.

De indicatie voor een allogene stamceltransplantatie is afhankelijk van 4 factoren, te weten, leeftijd, risicogroep (risicogroep indeling is weergegeven in tabel 1), de aanwezigheid van een HLA-identieke broer of zus of MUD/cordblood donor en uiteraard de haalbaarheid. De aanbevelingen met betrekking tot de indicatie voor het ondergaan van een allogene stam cel transplantatie zijn gebaseerd op internationale richtlijnen.

Een intensieve, myelo ablatieve conditionering voor een allogene stam cel transplantatie gaat gepaard met een lagere kans op een relaps maar leidt ook tot een hogere kans op non-relaps mortaliteit (NRM). De kans op NRM neemt toe met de leeftijd. Er kan bij patiënten met co-morbiditeit of bij oudere patiënten gekozen worden voor een niet-myelo ablatieve conditionering. Hierbij is er een grotere relaps kans maar de NRM ligt lager dan na een myelo ablatieve conditionering.

In een recente CIBMTR analyse naar de uitkomsten van 1118 volwassen patiënten (leeftijd 18 tot 60, gemiddeld 37 jaar) met ALL in eerste of tweede complete remissie die een allogene stam cel transplantatie ondergingen na myelo ablatieve conditionering, was na drie jaar het relaps percentage 28-37% en de overall survival 53-57%. In de subgroep van 209 patiënten met een leeftijd tussen 50 en 60 was op 3 jaar de NRM 29-34% en de overall survival 40-49%⁵⁴.

Een CIBMTR analyse naar de uitkomsten van allogene stam cel transplantatie na niet-myelo ablatieve conditionering bij 273 ALL patiënten van 55 jaar en ouder (gemiddeld 61, range 55-72 jaar) toonde op 3 jaar een NRM van 25% en een OS van 38%. In de subgroep van patiënten in eerste complete remissie was de OS op drie jaar 45%⁵⁵.

Bij patiënten met ALL leidt het niet-myeloablatieve schema zoals dat in Seattle ontwikkeld is tot een 3 jaar OS van 34% (NRM 28% en relapse percentage 40%) in een groep van 51 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 56 jaar (range 8-69) ⁵⁶.

In de CIBMTR studies is de 3 jaar OS na een non-myelo ablatieve conditionering bij ALL patiënten van 55 jaar en ouder vergelijkbaar met de 3 jaar OS na myelo ablatieve conditionering bij patiënten tussen 50 en 60 jaar. Boven de 60 jaar wordt een niet-myelo ablatieve conditionering geadviseerd. Bij patiënten jonger dan 40 jaar wordt zo mogelijk een myelo ablatieve conditionering geadviseerd. Bij patiënten tussen de 40 en 60 zal de keuze voor de conditionering mede afhangen van de conditie van de patiënt, eventuele bewerking van het transplantaat en de intensiteit van de conditionering.

Conclusie	SORT grade
Myelo ablatieve conditionering voor allogene SCT leidt bij patiënten met ALL in CR tot 60 jaar tot een 3 jaar OS tussen de 53 en 57%. Bij patiënten tussen de 50 en 60 jaar is de 3 jaar OS 40 tot 49%	B
Non-myelo ablatieve conditionering voor allogene SCT leidt bij patiënten met ALL ouder dan 55 jaar tot een 3 jaar OS van 34 tot 38%. Indien patiënten in CR1 zijn dan is de 3 jaar OS 45%	B

21. Wat is het optimale beleid voor patiënten met Philadelphia positieve ALL, geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?

Indien bij de patiënt een translokatie 9;22 dan wel BCR-ABL aantoonbaar is (Ph positief), dient direct imatinib 600 mg aan de behandeling te worden toegevoegd. Als patiënten 600 mg niet verdragen volstaat een verlaging van de dosering naar 400 mg. Ph+ ALL wordt geclassificeerd als hoog risico ziekte en dus komen deze patiënten in aanmerking voor een allogene stamceltransplantatie. Imatinib, of een andere tyrosine kinase remmer (TKI) wordt gecontinueerd tot er een recidief optreedt, tot het einde van de onderhoudsbehandeling of tot 12 maanden na allogene stamceltransplantatie afhankelijk van welke eerst komt. Als BCR-ABL positief blijft na de eerste consolidatie kuur 1B of weer positief wordt na eerder negatief te zijn geweest, wordt een 2^{de} generatie TKI geadviseerd na BCR-ABL mutatieanalyse. Er bestaat een voorkeur voor dasatinib in de tweede lijn gezien de ruime ervaring met dit middel in combinatie met chemotherapie. Indien er een T315I mutatie wordt aangetoond, wordt ponatinib geadviseerd. Indien CZS betrokkenheid wordt aangetoond bij een Philadelphia positieve ALL, is er een voorkeur voor dasatinib in plaats van imatinib in de eerste lijn. Dit is gebaseerd op dierexperimentele en enkel humane data³¹.

22. Wat is het optimale beleid voor patiënten met Philadelphia (Ph) positieve ALL, niet geschikt voor intensieve chemotherapie in de eerste lijn?

Voor de Ph + patiënten zijn er iets meer (9) prospectieve studies bij oudere patiënten. Enkele waarbij ook allogene stamceltransplantatie een onderdeel is van de behandeling. Zowel de combinatie van Imatinib met chemotherapie, als Nilotinib met chemotherapie als Dasatinib met chemotherapie is onderzocht. CR percentages bereikt met combinatie Dasatinib/chemotherapie en Nilotinib/chemotherapie zijn rond de 96 en 97% met een 5-jaars overleving van 36 en 22%. Voor de Imatinib/chemotherapie combinatie zijn de CR percentages 87-88% met een 5-jaars overleving van 22% (1 studie). Dit betreft overigens onderzoeken met weinig patiënten, waarbij niet beschreven is hoeveel patiënten 70 jaar of ouder zijn. Gezien het feit dat er geen verschillen zijn gemeten in overall survival ondanks betere CR percentages gaat de voorkeur uit naar het toevoegen van Imatinib 600 mg aan de chemotherapie. ^{57-59 60-65}

Remissie Inductie 1 (RI1)		
Dexamethason (po)	3 mg/m ²	1-3
Rituximab (iv, CD20 positief)	375 mg/m ²	8, 15
Vincristine (iv)	1 mg/m ² (max. 2 mg)	1
Idarubicine (iv)	10 mg/m ²	1
Methotrexaat (it)	12,5 mg	1, 8, 15, 22 (kuur 3 alleen dag 2)
Dexamethason (it)	4 mg	1, 8, 15, 22 (kuur 3 alleen dag 2)
Imatinib (po)	400 mg/dag, ophogen tot 600 mg/dag na 2 weken	8-25
Herhaal 2 keer deze zelfde kuur als perifere bloed hersteld met neutrofielen > 0,75 x10 ⁹ /L en trombocyten > 75 x 10 ⁹ /L NB in de 3 ^e kuur, slechts 1 LP met MTX en dexamethason i.t. op dag 2 bij voorkeur Na de 3 ^e kuur en bij herstel perifere bloed wordt gestart met de onderhoudsbehandeling.		
Onderhoud (24 maanden)		
6-mercaptopurine * (po)	25 mg/m ² – 75 mg/m ² (streef neutrofielen 0,75 – 1,5 en trombocyten 75 – 150) *	1-3
Imatinib (po)	400 of 600 mg	1-28
Prednisolon (po)	60 mg/m ²	5 dagen/3 maanden

Methotrexaat (it)	12,5 mg	1x /3 maanden
Dexamethason (it)	4 mg	1x /3 maanden
Vincristine (iv)	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	1x /3 maanden
* 6-MP starten met 25 mg/m ² en dan ophogen op geleide tolerantie iedere 4 weken tot maximaal 75 mg/m ²		

23. Wat zijn de indicaties voor CD19-CART cel therapie bij patiënten met precursor B-cel ALL tot 25 jaar oud?

Sinds 1 januari 2019 is Tisagenlecleucel (merknaam Kymriah, het CAR-T cel product van Novartis) geregistreerd in Nederland voor de behandeling van kinderen en jong volwassen patiënten **tot** de leeftijd van 25 jaar met:

- refractaire CD19 positieve precursor B-ALL
- recidief CD19 positieve precursor B-ALL na allogene stamceltransplantatie
- een tweede of later recidief van precursor B-ALL

Deze registratie is gebaseerd op de klinische data van meerdere studies waarvan de grootste en meest recente staan weergegeven in Tabel 1.

Studie	Type CAR	Aantal ptn	Leeftijd	CR	Blasten %	Allo SCT	1 jrs OS
<i>Hay et al. 2019</i> ⁶⁶	Autoloog Activatie domein CD3zeta, costimulatory domain 4-1BBB	53 ptn geïnfundeerd (10,1% geëxcludeerd voor infusie)	20-76 jaar	85% (allen MRD-)	64% had >5% blasten in BM, 32% was MRD+, 2 ptn hadden enkel extramedullaire ziekte	43% voorafgaande allo SCT 18/45 ptn in MRD- CR hebben post CART alloSCT ondergaan (geassocieerd met betere DFS en OS)	Mediane OS 20 m in MRD- CR vs 5m in non responders
<i>Maude et al. 2018</i> ⁶⁷	Autoloog Activatie domein CD3zeta, costimulatory domain 4-1BBB	75 ptn geïnfundeerd (18,5% geëxcludeerd voor infusie)	3-23 jaar	81% (allen MRD-)	Mediaan 74% (range 5-99%)	61% post alloSCT 8 ptn hebben in CR post CART alloSCT ondergaan	76%
<i>Park et al. 2018</i> ⁶⁸	Autoloog Activatie domein CD3zeta, costimulatory domain CD28	53 ptn (36% geëxcludeerd voor infusie)	23-74 jaar	83%	Mediaan 63% (range 5-97%)	36% post alloSCT 17 ptn hebben post CART alloSCT ondergaan	Mediane OS was 12.9 m voor alle ptn, in MRD- ptn dit was 20.7 maanden

<i>Turtle et al. 2016</i> ⁶⁹		32 ptn (6% geëxcludeerd voor infusie)	20-73 jaar	93%	Mediaan 21% (range 0-97%)	11 ptn post alloSCT	Niet genoemd
<i>Lee et al. 2015</i> ⁷⁰	Autoloog, costimulatory domain CD28	20	1-30 jaar	70% (60% MRD-)	Mediaan 26%	8/20 ptn post alloSCT 10 ptn hebben post CART alloSCT ondergaan (allen MRD-)	OS na 10 maanden was 51,7%,

De plaatsbepaling van tisagenlecleucel ten opzichte van de nieuwe middelen blinatumomab en inotuzumab ozogamicine of een (tweede) allogene stamceltransplantatie is nog niet duidelijk. De beschikbare data hierover conflicteren van geen voordeel in de studie van Park et al.⁶⁸ tot wel voordeel in de studie van Hay et al.⁶⁶ Het standpunt van o.a. de EBMT en ASH werkgroepen is hierin dan ook nog onbeslist⁷¹. Allogene stamceltransplantatie moet in ieder geval overwogen worden bij patiënten die nog niet eerder een allogene SCT hebben ondergaan. Andere factoren die hierin kunnen worden betrokken is de comorbiditeit, beschikbare donor, MRD status, B-cel aplasie en persistentie van CAR-T cellen. Tisagenlecleucel dient te worden overwogen bij patiënten tot 25 jaar met een refractaire of recidief B-ALL. De rol van tisagenlecleucel ten opzichte van de timing van blinatumomab, inotuzumab ozogamicine en allogene stamceltransplantatie is nog onvoldoende duidelijk en derhalve zal dit per patiënt moeten worden bekeken waarbij het bereiken van MRD negativiteit een belangrijke overweging vormt.

Er is een expert panel samengesteld (bestaande uit hematologen en kinderartsen) die maandelijks patiënten bespreken die mogelijk voor tweede of derdelijns therapie met hoge dosis chemotherapie, blinatumomab, inotuzumab of CAR-T cel therapie in aanmerking komen. Op deze manier zullen we sneller meer kennis en ervaring opbouwen.

Referenties:

1. Van der Velden ea. Handboek Medische Laboratorium Diagnostiek 2009.
2. WHO classification (revised 4th edition). 2016.
3. D. Hoelzer RB, H. Dombret, A. Fielding, J. M. Ribera & C. Buske on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
4. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
5. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(6):798-809.
6. El Fakih R, Jabbour E, Ravandi F, et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Am J Hematol.* 2018;93(2):286-295.
7. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1044-1053.
8. Daenen S, van der Holt B, Dekker AW, et al. Intensive chemotherapy to improve outcome in patients with acute lymphoblastic leukemia over the age of 40: a phase II study for efficacy and feasibility by HOVON. *Leukemia.* 2012;26(7):1726-1729.
9. Rijneveld AW, van der Holt B, Daenen SM, et al. Intensified chemotherapy inspired by a pediatric regimen combined with allogeneic transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia up to the age of 40. *Leukemia.* 2011;25(11):1697-1703.
10. Dinmohamed AG, Szabo A, van der Mark M, et al. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia.* 2016;30(2):310-317.
11. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(24):3880-3889.
12. Hoelzer D HA, Kaul F. Immunochemotherapy with rituximab in adult CD20 B-precursor ALL improves molecular CR rate and outcome in standard risk (SR) as well as in high risk (HR) patients with SCT [abstract]. *Haematologica* 2009;94:481.
13. Haiat S, Marjanovic Z, Lapusan S, et al. Outcome of 40 adults aged from 18 to 55 years with acute lymphoblastic leukemia treated with double-delayed intensification pediatric protocol. *Leuk Res.* 2011;35(1):66-72.
14. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):911-918.
15. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematological relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood.* 2012.
16. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2493-2498.
17. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012;120(9):1868-1876.
18. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol.* 2010;149(1):84-92.

19. Matutes E. Mixed-phenotype acute leukemia: disease features and outcome. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9(7):549-550.
20. Shi R, Munker R. Survival of patients with mixed phenotype acute leukemias: A large population-based study. *Leuk Res*. 2015;39(6):606-616.
21. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):3-13.
22. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1995;86(6):2091-2097.
23. Jabbour E, Thomas D, Cortes J, Kantarjian HM, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer*. 2010;116(10):2290-2300.
24. Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):919-926.
25. Hamdi A, Mawad R, Bassett R, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1767-1771.
26. Aldoss I, Al Malki MM, Stiller T, et al. Implications and Management of Central Nervous System Involvement before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):575-578.
27. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, et al. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(10):1100-1107.
28. Sauter CS, DeFilipp Z, Inamoto Y, et al. ASBMT Statement on Routine Prophylaxis for Central Nervous System Recurrence of Acute Lymphoblastic Leukemia following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):e86-e88.
29. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2006;108(2):465-472.
30. Shigematsu A, Kako S, Mitsuhashi K, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia who had central nervous system involvement: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Hematol*. 2017;105(6):805-811.
31. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008;112(4):1005-1012.
32. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? *Transfus Apher Sci*. 2018;57(1):4-7.
33. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*. 2000;39(1-2):1-18.
34. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood*. 1992;79(4):871-875.
35. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion*. 2007;47(10):1843-1850.
36. Gilles FJ SY, Kantarjian HM et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma*. 2001; 42: 67.
37. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2237-2253.

38. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:7-12.
39. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116-1123.
40. van der Velden VH, Panzer-Grumayer ER, Cazzaniga G, et al. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia*. 2007;21(4):706-713.
41. Zhao X, Zhao X, Chen H, et al. Comparative Analysis of Flow Cytometry and RQ-PCR for the Detection of Minimal Residual Disease in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1936-1943.
42. Hrabovsky S, Folber F, Horacek JM, et al. Comparison of Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction and Eight-color Flow Cytometry in Assessment of Minimal Residual Disease in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(11):743-748.
43. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
44. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-753.
45. Marks DI, Kebriaei P, Stelljes M, et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019.
46. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, et al. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):449-456.
47. Zeidan AM, Ricklis RM, Carraway HE, et al. Phase 1 dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating dose of fractionated cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory acute leukaemias. *Br J Haematol*. 2012;158(2):198-207.
48. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009;114(25):5136-5145.
49. Desjonqueres A, Chevallier P, Thomas X, et al. Acute lymphoblastic leukemia relapsing after first-line pediatric-inspired therapy: a retrospective GRAALL study. *Blood Cancer J*. 2016;6(12):e504.
50. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007;109(12):5136-5142.
51. Gokbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118(13):3504-3511.
52. Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *Blood Adv*. 2018;2(22):3393-3403.
53. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-195.
54. Kebriaei P, Anasetti C, Zhang MJ, et al. Intravenous Busulfan Compared with Total Body Irradiation Pretransplant Conditioning for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):726-733.
55. Rosko A, Wang HL, de Lima M, et al. Reduced intensity conditioned allograft yields favorable survival for older adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2017;92(1):42-49.
56. Ram R, Storb R, Sandmaier BM, et al. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2011;96(8):1113-1120.
57. Gokbuget N BJ, Bruggemann M, et al. . Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative

acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). . *Blood*. 2012;120(21):1493.

58. Gokbuget N LT, Hunault M, et al. First European chemotherapy schedule for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: promising remission rate and feasible moderate dose intensity consolidation. *ASH Annual Meeting Abstracts*. . *ASH Annual Meeting Abstracts*;112(11):304.

59. Ottmann OG PH, Cayuela J-M, et al. . Nilotinib (Tasigna®) and chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with de novo Philadelphia chromosome/BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): a trial of the European Working Group for Adult ALL

(EWALL-PH-02). . *Blood*. 2014;124(21):798.

60. Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res*. 2016;41:12-20.

61. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109(9):3676-3678.

62. Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016;128(6):774-782.

63. Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica*. 2011;96(2):245-252.

64. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2007;78(2):102-110.

65. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(2):130-136.

66. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood*. 2019;133(15):1652-1663.

67. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.

68. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-459.

69. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123-2138.

70. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385(9967):517-528.

71. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)-an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019.