

Medische Therapie: Oncologisch handboek hematologie		 Medische Therapie
Document enkel geldig in : Campus : SA-SJ-SV Specialisme : Hematologie Arts voor wie van toepassing (indien leeg geldig voor alle artsen): [Arts/Andere 1] [Arts/Andere 2] [Arts/Andere 3]	Datum van toepassing : 2/04/2020 Vervaldatum : 1/04/2023 Documentverantwoordelijke : Jan Lemmens	
		Versie : 6.0

Oncologisch handboek: Hematologie

1 Pathologiewerkgroep	4
1.1 Doel	4
1.2 Samenstelling pathologiewerkgroep	4
1.3 MOC	4
1.3.1 Doel	4
1.3.2 Samenstelling MOC	4
1.3.3 Frequentie	4
1.4 Kankerregistratie	5
1.4.1 Incidentiemeting: via MOC	5
1.4.2 Opvolging: behandelplan	5
1.5 Medische en niet medische omkadering	7
1.5.1 Lijst geneesheren medische urgenties Hematologie.	8
1.5.2 Structuur	9
2 Multidisciplinair handboek : Diagnose- en behandelingsprotocols	10
2.1 Lymfomen	12
2.1.1 Inleiding	12
2.1.2 Diagnose	12
2.1.3 Stadiëring	13
2.1.4 Classificaties	15
2.1.5 Prognostische scores	16
2.1.6 Therapie (klinische studies zo beschikbaar)	18
2.1.7 Respons evaluatie voor lymfomen	24
2.2 CLL	25
2.2.1 Inleiding	25
2.2.2 Diagnose	26
2.2.3 Stadiëring	26
2.2.4 Classificatie	27
2.2.5 Prognostische score	27
2.2.6 Therapie (klinische studies zo beschikbaar)	27
2.2.7 Respons evaluatie (NCI Working Group, Blood 1996,12,4990)	28
2.2.8 Follow-up	28
2.3 Myeloma	28
2.3.1 Inleiding	28
2.3.2 Diagnose	29
2.3.3 Stadiëring	30
2.3.4 Therapie (klinische studies zo beschikbaar)	31
2.3.5 Respons evaluatie (IMWG, Leukemia 2006, 1-7)	33
2.3.6 Follow-up	34
2.4 Myelodysplasie	34
2.4.1 Inleiding	34
2.4.2 Diagnose	34
2.4.3 Classificatie WHO	35

2.4.4	Prognostische factoren	36
2.4.5	Therapie (klinische studies zo beschikbaar)	38
2.5	Acute Myeloïde Leukemie	39
2.5.1	Inleiding	39
2.5.2	Diagnose:	39
2.5.3	Classificatie AML	40
2.5.4	AML: Prognose	42
2.5.5	AML: Therapie	43
2.5.6	Respons evaluatie bij AML	46
2.6	Acute lymfoblasten leukemie:	47
2.6.1	Inleiding	47
2.6.2	Diagnose:	47
2.6.3	Classificatie ALL	48
2.6.4	Prognose	49
2.6.5	Therapie (klinische studies zo beschikbaar)	49
2.6.6	Respons evaluatie bij ALL	51
2.7	Myeloproliferatieve ziekten (MPD)	52
2.7.1	Inleiding en classificatie (WHO)	52
2.7.2	CML, BCR-ABL1 positief	52
2.7.3	Chronische neutrofiele leukemie	55
2.7.4	Chronische eosinofiele leukemie/ hypereosinofiel syndroom	55
2.7.5	Primaire Myelofibrose	56
2.7.6	Polycythemia Vera	59
2.7.7	Essentiële Thrombocytose	60

1 PATHOLOGIEWERKGROEP

1.1 Doel

Samen met geneesheren van de betrokken pathologiegroep het zorgprogramma oncologie structureren, samenwerkingsafspraken maken, deze evalueren en bijsturen.

1.2 Samenstelling pathologiewerkgroep

Voorzitter pathologiewerkgroep:	Dr. J. Lemmens
Heelkunde/Orthopedie:	Dr. L. Cuypers
Hematologie:	Dr. J. Lemmens, Dr. C. Schuermans, Dr. Tom Eyckmans, Dr. L. Rutsaert
Radiotherapeut:	Dr. D. Nevens, dr. R. Weytjens
Radiologie:	Dr. F. Deckers, Luc De Beuckeleer
Nucleaire geneeskunde:	Dr. F. Homans, Dr. K. Spaepen,
Pathologische anatomie en cytologie :	Dr. G. Van den Eynden, Dr. M. Luijks
Klinische Biologie:	Dr. K. Ver Elst, Apr. S. Weekx, Dr. S. Vermeiren, Dr. Ph. Van Lint
Verpleegkundige:	Dhr. G. Torney, Mevr. A. Neefs

1.3 MOC

1.3.1 DOEL

Het multidisciplinair bespreken van het meest optimale behandel- en verzorgingsplan conform de vooropgestelde richtlijnen opgenomen in het multidisciplinair oncologisch handboek.

1.3.2 SAMENSTELLING MOC

Dr. J. Lemmens
Dr. C. Schuermans
Dr. T. Eyckmans
Dr. L. Rutsaert
Dr. D. Nevens
Dr. Luc De Beuckeleer
Dr. K. Spaepen
Dr. G. Van Den Eynden, Dr. M. Luijks
Dr. K. Ver Elst, Dr. S. Vermeiren, Apr. S. Weekx
Vertegenwoordiger Kankerregistratie GZA

1.3.3 FREQUENTIE

MOC heeft plaats op elke 2^{de} en 4^{de} donderdag van de maand van 13.00 uur tot 14.00 uur in de zaal "Lumière" of elders cfr door de kankerregistratie aangegeven.

1.4 Kankerregistratie

1.4.1 INCIDENTIEMETING: VIA MOC

1.4.1.1 Elementen Kankerregistratie

- naam pt
- geboortedatum
- adres
- aard biopsie
- anatomopathologisch onderzoek (met flow-cytometrisch profiel, chromosomen/FISH, moleculair onderzoek)
- stadiëring
- prognostische index
- therapie-plan
- neveneffecten
- curatief/niet-curatieve therapie

1.4.2 OPVOLGING: BEHANDELPLAN

1.4.2.1 Indicatoren bij wet vastgelegd:

- verwijzing gebruikte richtlijn
- verantwoording afwijking
- follow-up plan
- bijwerkingen
- ziekte-vrije overleving
- overleving

1.4.2.2 Op te volgen kwaliteitsindicatoren en bijwerkingen vastgelegd door de pathologie werkgroep

1.4.2.2.1 Volledigheid van rapportering:

- naam pt, geboortedatum, adres, HA/specialisten, uniek pt-nummer
- anamnese, klinisch onderzoek
- technische onderzoeken
- aard biopsie
- anatomopathologisch verslag
- stadiëring
- prognostische score
- therapieplan
- rapportering HA/specialisten
- MOC

1.4.2.2.2 Behandelingsresultaten:

- responseevaluatie CR, PR, ea
- behandeling van herval en resultaten hiervan
- datum (complete) remissie
- recidiefdatum
- datum overlijden

1.4.2.2.3 Interne verwijzingen:

1.4.2.2.3.1 Onderzoeken

A) **Onderzoeken:** Routine labo-onderzoeken, microbiologie, flow-cytometrie en moleculair onderzoek op liquide monsters (zie labogids GZA):

Dienst: Klinisch labo GZA

Verantwoordelijke : Dr Ver Elst, Dr Vermeiren, Apr Weekx en Dr Van Lint

B) **Onderzoeken:** Beeldvorming:

Dienst: Medische Beeldvorming GZA

Verantwoordelijke: Dr Se Beuckeleer en collegae

C) **Onderzoeken:** PET en andere nucleaire onderzoeken

Dienst: Nucleaire Geneeskunde- Da Vinci

Verantwoordelijke: Dr Spaepen en collegae

D) **Onderzoeken:** Beenmergonderzoeken-Crista posterior biopsies

Dienst: Oncologisch Centrum GZA

Verantwoordelijke: Dr Lemmens, Dr Schuermans, Dr Eyckmans , Dr Rutsaert

E) **Onderzoeken:** Biopsies andere botelementen

Dienst: Orthopedie GZA

Verantwoordelijke: Dr Cuypers en collegae

F) **Onderzoeken:** Biopsies klieren en weke delen

Dienst: Algemene Heelkunde of Dienst Thoracale Heelkunde GZA

Verantwoordelijke: Dr Cools e.a., Dr Van Betsbrugge e.a.

G) **Onderzoeken:** Endoscopische gastro-intestinale onderzoeken

Dienst: Gastro-enterologie GZA

Verantwoordelijke: Dr Steger en collegae

H) **Onderzoeken:** Endoscopische pulmonale onderzoeken, Longfunctie-onderzoeken

Dienst: Pneumologie GZA

Verantwoordelijke: Dr Moorkens en collegae

I) **Onderzoeken:** Cardiale onderzoeken (EKG/Echocardio)

Dienst: Cardiologie GZA

Verantwoordelijke: Dr Vercauteren en collegae

J) **Onderzoeken:** Histologisch onderzoek (met immunohistochemie FISH en moleculair onderzoek)

Dienst: Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA

Verantwoordelijke: Dr. M. Luijckx en collegae

1.4.2.2.3.2 Behandeling

A) **Behandeling:** Plaatsing vasculaire poortcatheters

Dienst: Algemene Heelkunde GZA of Vascul. Heelkunde GZA

Verantwoordelijke: Dr Cools en collegae

B) **Behandeling:** Plaatsing Hickmann diepe catheters

Dienst: Thoracale/Vasculaire Heelkunde SA
Verantwoordelijke: Dr Van Betsbrugge en collegae

C) Behandeling: Chemotherapie

Dienst: Oncologisch Centrum GZA

Verantwoordelijke: Dr T. Eyckmans, Dr. J. Lemmens, Dr. C. Schuermans, Dr. L. Rutsaert

D) Behandeling: Psycho-sociale begeleiding

Dienst: Oncologisch Centrum GZA

Verantwoordelijke: Oncopsychologen

E) Behandeling: Radiotherapie

Dienst: Oncologisch Centrum GZA

Verantwoordelijke: Dr D. Nevens en collegae

1.4.2.2.4 Externe verwijzingen

A) Chromosomale onderzoeken/FISH op beenmerg: CME UZLeuven

Verantwoordelijke: Prof Dr P. Vandenberghe

B) Gespecialiseerde Moleculaire onderzoeken op beenmerg en klieren (die niet in SA kunnen gebeuren): Volgens kwaliteitshandboek laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA

Verantwoordelijke: Volgens kwaliteitshandboek laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA

C) Stamcelafereze en –invriezing en –bewaring: UZA

Verantwoordelijke: Dr A. Verlinden, Dr A. Van de Velde

D) HLA-typering donoren en patiënten: HILA-labo Mechelen

Verantwoordelijke: Prof Dr M.P. Emonds

E) Gespecialiseerde behandelingen (die niet in SA kunnen gebeuren):
UZA

Verantwoordelijke: Prof Dr. Z. Berneman

F) Cryopreservatie sperma: Fertiliteitskliniek UZA

Verantwoordelijke: Dr Punjabi, Dr Peeters

1.5 Medische en niet medische omkadering

- Geneesheer-specialist internist-hematoloog vertegenwoordiger van de dienst hematologie
Dr. T. Eyckmans, Dr. J. Lemmens, Dr. C. Schuermans, Dr. L. Rutsaert
- Psychosociaal supportteam (zie website GZA)
 - Oncopsychologen
 - Sociale dienst
 - Dietisten
 - Psychiater Dr. T. Tuelinckx en collegae
 - pijn therapie: pijnkliniek GZA
 - revalidatie Dr. Sauer en collegae

1.5.1 LIJST GENEESHEREN MEDISCHE URGENTIES HEMATOLOGIE (ZIE OOK WACHTDIENST GZA/ ONCOLOGISCH CENTRUM).

Dr. T. Eyckmans
Dr. J. Lemmens
Dr. C. Schuermans
Dr; L. Rutsaert

1.5.2 STRUCTUUR

1.5.2.1 Hospitalisatieafdelingen

- **Afdeling voor medische oncologie/hematologie**
 - Ve 411
hematologie/brachytherapie/medische oncologie
 - Ve 412
- **Activiteit**
 - intensieve en niet-intensieve (6 isol. kamers met filters en overdruk)
 - medische oncologie/(hematologie)

1.5.2.2 Dagziekenhuis (Blok Oosterveld route 7)

- Oncologisch dagziekenhuis

1.5.2.3 Consultatie

Blok Oosterveld route 6 (dagelijks)

Campus Sint-Vincentius route 65 (woensdagnamiddag)

2 MULTIDISCIPLINAIR HANDBOEK : DIAGNOSE- EN BEHANDELINGSPROTOCOLS

INLEIDING

Dit handboek hematologie is samengesteld door de werkgroep Hematologie, opgericht in het kader van het KB dd 25/04/2003 over de zorgprogramma's Oncologie.

De tekst is een weergave van de thans algemeen geldende regels met betrekking tot de diagnose en behandeling van de belangrijkste hematologische oncologische aandoeningen.

Het is per definitie een document dat op regelmatige tijdstippen dient te worden gereviseerd in functie van nieuwe literatuurgegevens. De tekst is bedoeld voor intern gebruik en dient als basisdocument dat gebruikt wordt tijdens de MOC vergaderingen Hematologie, 1x/14 dagen.

Het is een samenvatting, waarbij meermaals wordt verwezen naar originele bronnen.

De tekst kwam tot stand na lezing van de hematologische literatuur anno 2005-2013, opgesteld door artsen van de werkgroep Hematologie en gereviseerd o.a. door de verpleegkundigen van de dienst Oncologie.

De tweede revisie van de versie van 2014 gebeurde in 2020.

De derde revisie gebeurde in 2021.

WERKGROEP MULTIDISCIPLINAIR HANDBOEK VOOR HEMATOLOGIE

- Gert Van Den Eynden MD, discipline pathologische anatomie
- Antonia Luijckx MD, discipline pathologische anatomie
- Luc Debeuckelaer MD, discipline radiologie
- Luc Cuypers MD, discipline orthopedie
- Jan Lemmens MD, discipline hematologie, voorzitter
- Christine Schuermans MD, discipline hematologie
- Tom Eyckmans MD, discipline hematologie
- Lynn Rutsaert MD, discipline hematologie
- K.Spaepen MD, discipline nucleaire geneeskunde
- Kristien Ver Elst MD, discipline klinische biologie
- Sigfried Vermeiren MD, discipline klinische biologie
- Steven Weekx Apr Biol, discipline klinische biologie
- Daan Nevens MD, discipline radiotherapie
- Reinhilde Weytjens MD, discipline radiotherapie
- Amber Neefs, VPK, discipline oncologie
- Geert Torney, VPK, discipline oncologie

LIJST DER AFKORTINGEN:

(N.B. moleculaire merkers zijn niet opgenomen in deze lijst)

- AIHA auto-immune hemolytische anemie
- ALL acute lymfatische leukemie
- alloTx: allogene transplantatie
- AML acute myeloïde leukemie
- ANC absolute neutrophil count
- APL acute promyelocyten leukemie
- autoTx : autologe transplantatie
- BB botbiopsie
- BGW bloedgaswaarden
- BM beenmerg
- BP bloedplaatjes
- CLL chronische lymfatische leukemie
- CME centrum voor menselijke erfelijkheid

- CML chronische myeloïde leukemie
- CMMoL chronische myelomonocyttaire leukemie
- CMV cytomegalovirus
- CNS central nervous systeem
- CRP C-reactief proteïne
- CT computer tomografie
- CTCL cutaan T-cel lymfoom
- DIC diffuse intravasculaire coagulopathie
- DLBCL diffuse large B-cel lymfoma
- DLCO longdiffusiecapaciteit
- EBV Epstein-Barr virus
- EDTA Ethyleendiaminetetra-acetaat
- EKG electrocardiogram
- EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- ESR erythrocyte sedimentation rate
- FAB French-American-British
- FISH fluorescentie-in-situ-hybridisatie
- FLIPI follicular lymphoma international prognostic index
- GCB germinal center B-cell
- G-CSF granulocyte-colony stimulating factor
- GI gastro-intestinaal
- GM-CSF granulocyte-macrophage colony stimulating factor
- HA huisarts
- Hb hemoglobine
- HES hypereosinofiel syndroom
- HILA Laboratorium voor Histocompatibiliteit en Immunogenetica van de Dienst voor het Bloed van Rode Kruis-Vlaanderen
- HIV humaan immunodeficiëntie virus
- HHV 8 humaan herpes virus-8
- HL Hodgkin lymfoom
- HLA human leucocyte antigen
- HPF high power field
- HSV herpes simplex virus
- HTLV-1 humaan T-lymfotroop virus-1
- IFN interferon
- IN RT involved nodal/site radiotherapie
- IMWG international myeloma working group
- INH isoniazide
- IPSS international prognostic score system
- IT intrathecaal
- IV intraveneus
- IWG international working group
- LDH lactaat dehydrogenase
- LF longfunctie
- LHRH luteïniserend hormoon release hormoon
- LO lichamelijk onderzoek
- LP lumbaal punctie
- MALT mucosa-associated-lymphoid tissue
- MD geneesheer
- MDS myelodysplasie
- MIBI 2-methoxy isobutyl isonitrile-scintigrafie

- MF mycosis fungoïdes
- MGUS monoclonal gammopathy of undetermined significance
- MM multipel myeloom
- MOC multidisciplinair oncologisch consult
- MPD myeloproliferative disease
- MRD minimal residual disease
- NGS: next generation sequencing
- NK natural killer
- NKO neus-keel-oor onderzoek
- NMR nucleaire magnetische resonantie
- PC packed cells
- PCR polymerase chain reaction
- PET positron emission tomografie
- PO per os
- PSCT perifere stamcel transplantatie
- PT(N) patiënt(en)
- RT-PCR real-time polymerase chain reaction
- SC subcutaan
- SWOG South West Oncology Group
- TBC tuberculose
- TRF transfusie
- Tx transplantatie
- VPK verpleegkundige
- VZV varicella-zoster-virus
- WBC witte bloedcellen
- WHO world health organisation

INHOUD

2.1 Lymfomen

2.1.1 INLEIDING

- ongeveer 4% van alle nieuwe kankers per jaar
- samen met B-CLL en myelomen 6% van alle nieuwe kankers per jaar
- incidentie 15/100000 per jaar (in het Westen), progressief toenemend laatste decennia
- incidentie stijgt met leeftijd
- non-Hodgkin incidentie: $\pm 13/100000$ per jaar (85% zijn mature B-cel lymfomen, vnl folliculaire en diffuus grootcellige subtypes), regionale verschillen.
- Hodgkin incidentie $2/100000$ per jaar, relatief stabiele incidentie
- lichte predominantie man/vrouw
- gemiddelde leeftijd varieert per subtype: 60j voor foll. en DLBCL, 30j voor Burkitt L.
- risicofactoren zijn: immuundeficiëntie, immuunsuppressie, auto-immune ziekten, genetische factoren.
- oorzaak is niet gekend, virussen (oa EBV, HHV-8, HIV) ea (Helicobacter pylori, Borrelia) spelen een rol, pesticiden, solventen
- meer dan 30 verschillende entiteiten. De zeldzame entiteiten en presentaties worden hier niet besproken. Voor alle basis diagnostische beschrijvingen verwijzen we naar “WHO Classification of Tumours, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues”, IARC Press, Lyon, 2016

2.1.2 DIAGNOSE

2.1.2.1 Algemene aspecten

- anamnese en LO (WHO performance status, klieren, lever, milt, orgaanaantasting)
- labo met celtelling, differentiatie WBC, stolling, urinezuur, nierftie, leverset, LDH, sedimentatie, bloedgroep, CRP, immuno-electroforese, IgA, IgM, IgG, auto-antistoffen, hemolyse parameters, virusserologie (HIV, CMV, EBV, Hep A, B, C, Toxo, Mycoplasma), Fe, ijzersaturatie, ferritine, vit B12, foliumzuur
- op indicatie PCR voor EBV, CMV, Chlamydia Psittaci, Borrelia Burgdorferi, Campylobacter jejuni
- beeldvorming: PET/CT, CT Thorax, CT Abdomen, (CT hals)
- beenmerg (+ immunofenotypering via flowcytometrie, + chromosomen + molec. onderzoek, FISH) + botbiopt (2cm) (kan evt weggelaten worden bij good risk st IA-IIA Hodgkin supradiafragmatisch)
- biopsie is essentieel voor de diagnose (excisie zo mogelijk bij bewezen stadium I), vers en onmiddellijk naar laboratorium Pathologische Anatomie en Cytologie GZA (aankomst labo niet na 18u) voor invriezing en fixatie.
- EKG-echocardio
- LF
- bij jonge patiënten fertiliteits-vrijwaring: dienst Fertiliteit 03/4433549.

2.1.2.2 Technische aspecten

www.labogidsGZA.be

2.1.2.3 Cytogenetisch en moleculair onderzoek/NGS bij lymfomen

De toepassing van alle beschikbare cytogenetica en moleculaire testen dient routinematig te gebeuren bij deze entiteiten waarvoor deze testen evident zijn in diagnose, prognose en evt behandeling.

Materiaal voor moleculair onderzoek/NGS moet steeds worden afgenomen waar relevant en bij of na multidisciplinaire bespreking (MOC) van de eerste microscopische en flow-cytometrische. Er wordt verwezen naar de WHO referentie en de beschikbare literatuur anno 2020.

2.1.3 STADIËRING

2.1.3.1 NHL/ Hodgkin: klassieke presentaties

Mod. Ann- Arbor I-II-III-IV (cfr Lugano classification, JCO 2014 ;32 :3059-67)

A/B (B symptomen: gewicht -10%/6m, nachtzweeten, koorts >38° C gedurende >48u)

I localisatie in 1 lymfeklierstation

IE begrensde localisatie in 1 extralymfatisch orgaan

II localisatie in 2 of meer lymfeklierstations aan dezelfde zijde van het diafragma

IIIE localisatie van 1 of 2 aan elkaar grenzende localisaties in een extralymfatisch orgaan

III localisatie in lymfeklierstations aan beide zijden van het diafragma

IV diffuse localisaties in 1 of meer extralymfatische organen met/zonder lymfeklierlocalisaties (te beschouwen als gegeneraliseerde uitzaaiing)

N.B.:

1. lymfatische organen zijn: lymfeklier, milt, thymus, ring van Waldeijer, Peijerse plaques
2. extralymfatische lokalisaties zijn: longen (PUL), bot (OSS), lever (HEP), hersenen (BRA), beenmerg (MAR), pleura (PLE), huid (SKI), oog (EYE), andere (OTH).
3. bulky disease: massa ≥10cm of max diameter 1/3 van de thoraxdiameter gemeten op niveau D5-6

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

4. alle klieren aan 1 zijde nek = 1 klierstation (subregio's zijn occipitaal preauriculair, submandibulair, cervicaal, supraclaviculair). Axillaire en infraclaviculaire klieren = 1 klierstation, mediastinum is 1 klierstation, hilaire klieren zijn aparte klierstations

2.1.3.2 GI lymfomen (GI International Workshop)

STAGE	EXTENT OF LYMPHOMA
I	Confined to GI tract (single primary, or multiple non-contiguous lesions)
II	Extending into abdomen from primary GI site II1 = local nodal involvement II2 = distant nodal involvement
IIE	Penetration of serosa to involve adjacent organ or tissues Specify site of involvement, e.g. IIE (pancreas) If both nodal involvement and involvement of adjacent organs, denote stage using both a subscript (1 or 2) and E, e.g. II1E (pancreas)
IV	Disseminated extra-nodal involvement or concomitant supra-diaphragmatic nodal involvement

2.1.3.3 Huidlymfomen

ISCL/EORTC proposal on TNM classification of cutaneous lymphoma other than MF/SS

Classification	
T	
	T1: Solitary skin involvement
	T1a: a solitary lesion <5 cm diameter
	T1b: a solitary >5 cm diameter
	T2: Regional skin involvement: multiple lesions limited to 1 body region or 2 contiguous body regions*
	T2a: all-disease-encompassing in a <15-cm-diameter circular area
	T2b: all-disease-encompassing in a >15- and <30-cm-diameter circular area
	T2c: all-disease-encompassing in a >30-cm-diameter circular area
	T3: Generalized skin involvement
	T3a: multiple lesions involving 2 noncontiguous body regions
	T3b: multiple lesions involving ≥3 body regions
N	
	N0: No clinical or pathologic lymph node involvement
	N1: Involvement of 1 peripheral lymph node region that drains an area of current or prior skin involvement
	N2: Involvement of 2 or more peripheral lymph node regions or involvement of any lymph node region [†] that does not drain an area of current or prior skin involvement
	N3: Involvement of central lymph nodes
M	
	M0: No evidence of extracutaneous non-lymph node disease
	M1: Extracutaneous non-lymph node disease present

-  Definition of body regions (see Figure 1): Head and neck: inferior border—superior border of clavicles, T1 spinous process. Chest: superior border—superior border of clavicles; inferior border—inferior margin of rib cage; lateral borders—mid-axillary lines, glenohumeral joints (inclusive of axillae). Abdomen/genital: superior border—inferior margin of rib cage; inferior border—inguinal folds, anterior perineum; lateral borders—mid-axillary lines. Upper back: superior border—T1 spinous process; inferior border—inferior margin of rib cage; lateral borders—mid-axillary lines. Lower back/buttocks: superior border—inferior margin of rib cage; inferior border—inferior gluteal fold, anterior perineum (inclusive of perineum); lateral borders—mid-axillary lines. Each upper arm: superior borders—glenohumeral joints (exclusive of axillae); inferior borders—ulnar/radial-humeral (elbow) joint. Each lower arm/hand: superior borders—ulnar/radial-humeral (elbow) joint. Each upper leg (thigh): superior borders—

inguinal folds, inferior gluteal folds; inferior borders—mid-patellae, mid-popliteal fossae. Each lower leg/foot:
superior borders—mid-patellae, mid-popliteal fossae.

↩† Definition of lymph node regions is consistent with the Ann Arbor system: Peripheral sites: antecubital, cervical, supraclavicular, axillary, inguinal-femoral, and popliteal. Central sites: mediastinal, pulmonary hilar, paraortic, iliac.

2.1.4 CLASSIFICATIES

2.1.4.1 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic and dendritic neoplasms (IARC Press, Lyon, 2008, revisie 2016*)

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma

Monoclonal B-cell lymphocytosis*

B-cell prolymphocytic leukaemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukaemia

Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma and Hairy cell leukaemia variant*)

Lymphoplasmacytic lymphoma (*Waldenström's macroglobulinemia*)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance IgM*

Heavy chain diseases (*gamma heavy chain disease, Mu heavy chain disease and alpha heavy chain disease*).

Monoclonal gammopathies of undetermined significance IgG/IgA*

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous plasmacytoma

Monoclonal immunoglobulin deposition disease*

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)

Nodal marginal zone lymphoma (*Pediatric nodal marginal zone lymphoma*)

Follicular lymphoma (*in situ follicular neoplasia**, *duodenal-type follicular lymphoma**)

Pediatric type follicular lymphoma*

*Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement**

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma (NOS)

(*Germinal center B-cell type**, *Activated B-cell type**)

T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma

primary DLBCL of the CNS

primary cutaneous DLBCL, leg type

EBV positive DLBCL, NOS*

*EBV mucocutaneous ulcer**

DLBCL associated with chronic inflammation

Lymphomatoid granulomatosis

Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma

Intravascular large B-cell lymphoma

ALK positive large B-cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma

Primary effusion lymphoma

*HHV8 DLBCL, NOS**

Burkitt lymphoma

*Burkitt-like lymphoma with 11q aberration**

High grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
High grade B-cell Lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukaemia
T-cell large granular lymphocytic leukaemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukaemia
Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukaemia/lymphoma
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-type T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
*Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract**
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders (*lymphomatoid papulosis, Primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas*)
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8 T cell lymphoma
*Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder**
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
*Follicular T-cell lymphoma**
*Nodular peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype**
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative
*Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma**

Hodgkin's Lymphoma (Hodgkin's disease)

Nodular lymphocyte-predominant HL
Classical Hodgkin's Lymphoma
 Nodular sclerosis classical Hodgkin's lymphoma (grade 1 +2)
 Lymphocyte-rich classical HL
 Mixed-cellularity classical HL
 Lymphocyte depleted classical HL

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Florid follicular hyperplasia PTLD
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD
Classical Hodgkin lymphoma PTLD

Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease*

2.1.5 PROGNOSTISCHE SCORES

2.1.5.1 Hodgkin

2.1.5.1.1 Hodgkin early stage disease (Stadium I-II, supradiaphragmatic, EORTC) (preferentieel te gebruiken)

A: mediastinale massa/thoraxdiameter > 0.35
B: leeftijd $\geq$ 50j
C: ESR $\geq$ 30mm/1u met B-symptomen, $\geq$ 50mm/1u zonder B-symptomen
D: stadium II met $\geq$ 4 aangetaste regio's
Zo geen risicofactor aanwezig: Favourable
Zo 1+ risicofactor aanwezig: Unfavourable

2.1.5.1.2 Hodgkin early disease (Stadium I-II GHSG)

A: mediastinale massa/thoraxdiameter $\geq$ 0.35
B: extranodale localisatie
C: ESR $\geq$ 50
D: $\geq$ 3 aangetaste lymfeklier regio's
Zo 1+ risicofactor aanwezig: Unfavourable

2.1.5.1.3 Hodgkin advanced stage disease (Stadium III-IV) (preferentieel te gebruiken voor advanced disease)

GHSG-Prognostische score (Hasenclever):

factoren: man, stadium IV, > 45j, albumine <40g/l, Hb <10g/dl, WBC >15x10⁹/l,
lymfocyten <8%

# ongunstige factoren	5y failure free	5y overall survival
-0	84%	89%
-1	77%	90%
-2	67%	81%
-3	60%	78%
-4	51%	61%
-≥5	42%	56%

2.1.5.2 NHL

2.1.5.2.1 NHL DLBCL: International Prognostic Index IPI: (NEJM 1993;329:987)

risk factor ongunstig

leeftijd >60

stadium III of IV

extranodale loc 2+

PS ECOG 2+

LDH abnl

Categorie	# risk factors	CR (%)	5j O.S (%)
Low	0,1	87	73
Low-intermediate	2	67	51
High-intermediate	3	55	43
high	4,5	44	26

NB In sommige studies gebruikt men een age-adjusted IPI: omdat de leeftijd boven/onder 60j prognostisch zo belangrijk is en het aantal extranodale lokalisaties minder belang heeft. De 3 overgebleven risk factors verdelen de ptn opnieuw in 4 categorieën

Age-adjusted IPI ≤ 60 j

Categorie	# risk factors	CR (%)	5j O.S (%)
Low	0	95	83
Low-intermediate	1	78	69
High-intermediate	2	57	46
high	3	46	32

Age-adjusted IPI >60j

Categorie	# risk factors	CR (%)	5j O.S (%)
Low	0	91	56
Low-intermediate	1	71	44
High-intermediate	2	56	37
high	3	36	21

NB Sinds het gebruik van rituximab lijkt een aangepaste “Revised-IPI” meer in populair maar niet zeker superieur aan de voorgaande scores: op basis van LDH, leeftijd >60j, ECOG ≥2, ≥1 extranodale localisatie en st III/IV onderscheidt men 3 groepen:

Categorie	#risk factors	4j O.S(%)
Very good	0	94
Good	1, 2	79
Poor	3, 4	55

NB Een CNS-IPI wordt gebruikt om het risico voor CNS aantasting in te schatten op basis van LDH, leeftijd >60j, ECOG >2, >1 extranodale localisatie, st III/IV en aantasting van nier en/of bijniere (Schmidt et al, JCO 2016;34:3150-56).

Categorie	#risk factors	2j incidence of CNS recurrence (%)
Low	0-1	0.6
Intermed	2-3	3.4
High	4-6	10.2

2.1.5.2.2 NHL mantel cel lymfoom: MIPI score (Blood 2008:111:558-65)

Points	0	1	2	3
Age	<50	50-59	60-69	70+
PS	0-1	-	2-4	-
LDH	<0.67	0.67-0.99	1-1.49	1.5+
WBC	<6.7	6.7-9.9	10-14.9	1.5+
Score	Low 0-3: 5yOS: 60% Interm 4-5: 5yOS: 40% High >5: 5yOS: 15%			

2.1.5.2.3 NHL folliculair: (FLIPI score, Solal-Céligny et al Blood 2004:104:1258)

leeftijd >60j, stadium III-IV, LDH abnl, Hb <12g/dl, ≥5 nodale regio's aangetast
goede prognose: (0-1 factor) 10y survival: 70,7%
intermediaire prognose (2 factors) 10y survival: 50,9%
slechte prognose (≥3 factors) 10y survival: 35,5%

2.1.5.2.4 Primair CNS lymfoom (IELSG prognostische score, Blood 2011)

leeftijd > 60 years
performantie status (PS) > 1
hoog LDH
hoog CSV proteïne concentratie
aantasting van diepe regio's van de hersenen (periventriculair, basale ganglia, hersenstam en/of cerebellum)
2-year overall survival (OS) 80%, 48%, 15% voor patiënten met 0-1, 2-3, 4-5 ongunstige factoren, respectievelijk.

2.1.6 THERAPIE (KLINISCHE STUDIES ZO BESCHIKBAAR), ZIE RICHTLIJNEN BHS

2.1.6.1 Algemene maatregelen:

- tandsanering voor chemotherapie en bisfosfonaten
- tuberculoseprofylaxie (INH) zo vroeger TBC-bij miltRT of splenectomie: steeds vaccinatieprogramma (pneumokok, meningokok C, Haemophilus Influenza type B, griep)
- cryopreservatie bij jonge mannelijke ptn,
- poortcatheter voor anthracyclines R/, Hickmann catheter voor meer intensieve schema's
- HLA typering van pt en familieleden wanneer alloTx wordt overwogen.

2.1.6.2 Therapie Hodgkin

2.1.6.2.1 Hodgkin, early stage disease Stadium I-II, favourable

R/ 2x ABVD + IN RT 20Gy(bij PET neg)
zo PET pos (Deauville ≥4)na 2 cycli: te bespreken op MOC en 2xesc BEACOPP +INRT 30Gy

2.1.6.2.2 Hodgkin, early stage disease Stadium I-II, unfavourable

R/ 4x ABVD + IN RT 30 Gy
Zo PET pos (Deauville ≥4)na 2 cycli: te bespreken op MOC en 2x esc BEACOPP +INRT 30Gy

2.1.6.2.3 Hodgkin, Stadium I-II, infradiafragmatisch

R/ 4-6x ABVD + IF RT 30 met bijkomend 6Gy op bulk

2.1.6.2.4 Hodgkin, advanced stage disease

R/ 2x ABVD

Zo PET negatief: 4x A(B)VD, zo PET pos: 4x esc BEACOPP (+ biopsie? +RT 30GY zo eind PET pos)

Alternatief R/ 2x esc BEACOPP (ifv hasenclever)

Zo PET neg: 2x esc BEACOPP of de-escalatie 4x ABVD

Zo PET pos: 4x esc BEACOPP (+ biopsie, +RT 30GY zo eind PET pos)

ABVD

- adriamycine 25 mg/m² i.v. dag 1 en 15
 - bleomycine 10 mg/m² i.v. dag 1 en 15
 - vinblastine 6 mg/m² i.v. dag 1 en 15 (NB max 10mg)
 - DTIC 375 mg/m² i.v. dag 1 en 15
- Kuur elke 28 dagen herhalen

BEACOPP escalated

- cyclofosfamide 1250 mg/m² i.v. dag 1
 - adriamycine 35 mg/m² i.v. dag 1
 - etoposide 200 mg/m² i.v. dag 1 - 3
 - procarbazine 100 mg/m² p.o. dag 1 - 7
 - prednison 40 mg/m² p.o. dag 1 - 14
 - vincristine 2 mg i.v. dag 8
 - bleomycine 10 mg/m² i.v. dag 8
- Kuur elke 21 dagen herhalen. Mesna 400 mg i.v. 4u en 8u na cyclofosfamide.
G-CSF 5µg/kg, s.c., van dag 9 t/m 20. Pas dosis aan op geleide van leucocytenaantal!

2.1.6.2.5 Hodgkin, nodulair lymfocyten predominant (NLPHL)

Stadium IA + complete klierresectie: w&see

Stadium I-II: INRT 30-36Gy

Stadium III-IV: 6-8 x Rituximab-ABVD, alternatief 6-8x R-CHOP

2.1.6.2.6 Hodgkin, bij herval of refractaire ziekte

R/ individueel te bespreken ifv voorgaande therapie

meestal reïnductie met DHAP of ICE x 2-4 of zo stabiele ziekte na 2 cycli: VIM/Brentuximab

zo respons en <65j: BEAM + PSCT

R/ bij jonge ptn en herval na auto Tx: brentuximab/ Nivolumab/Pembrolizumab +(RIC) allo Tx te overwegen

R/ palliatief: Nivolumab/Pembrolizumab, vinblastine, gemcitabine, RT, corticoïden,

2.1.6.3 Therapie Non Hodgkin Lymfomen (zie richtlijnen BHS)

2.1.6.3.1 NHL: zeer agressieve subtypen

Burkitt

precursor B

precursor T

adult T-cell (HTLV-I)

R/ ALL-schema (zie verder)

2.1.6.3.2 NHL: agressieve subtypen

2.1.6.3.2.1 DLBCL (en folliculair lymfoom graad III (>15 centroblasten/HPF)):

Stadium I-II limited:

R/3-4x CHOP (+Rituximab)/21 dagen en IF RT 30-36Gy of 4x R-CHOP (+2R)(evt +RT zo "bulky disease"

Stadium II-IV:

R/ 6 x CHOP (+ Rituximab)/21 dagen, zo interim PET na drie kuren negatief

Alternatieven ACVBP(+R), DA-EPOCH(+R), (R-)iCHOP, upfront high dose en auto Tx in geselecteerde gevallen

NB

R/ bij Helicobacter Pylori + maag DLBCL: eradicatie met amoxi 2x1g/dx2w, biclar 2x500mg/dx2w, proton pomp inhibitoren omeprazole 2x20mg/dx2w naast chemotherapie

R/ alleen bij cardiale/frèle ptn: 3x CHOP + IF RT als alternatief van full chemotherapie programma (cfr SWOG)

R/ bij lokalisaties in testis: profylactisch MTX 3.5g/m² x2-4 cycli en liefst CHOP-(rituximab)/14d, +RT contralaterale testis (cfr JCO 2011, 29:2766)

R/ bij localisaties orbita, borst, sinussen: MTX 3.5g/m² x2-4 cycli en liefst CHOP-(rituximab)/14d

R/ bij prim CNS lymfomen: R-MTX 3.5g/m²+ARA-C 2x2g /m² d2 en 3 (4 cycli) +/- RT (of BEAM+auto TX): zie verder

R/ bij double hit, grey zone: DA-EPOCH (R)?+ CNS profylaxie: individueel te bekijken

R/ bij frèle ptn en/of >80j: mini-(R)CHOP bij St III/IV

2.1.6.3.2.2 Mantel cel lymfoom

Stadium I:

R/4-6 CHOP (+Ritux)/21 dagen en IF RT 30-40G

Stadium II-IV:

R/ bij jonge patiënt ≤65j:

R-CHOPx3/R-DHAPx3 (of R-benda x 3 altemnerend met R-ara-C x 3)+ zo mogelijk BEAM+ frontline auto

R/ bij oudere pt >65j:

6-bendamustine 120mg/m²/dx2d + Rituximab 375mg/m²/21 dagen

NB met rituximab maintenance,

NB ibrutinib bij herval , temsirolimus bij 2^{de} herval, evt allo Tx bij jongere pt

2.1.6.3.2.3 Perifeer T-cel lymfoom

Stadium I:

R/4-6 CHOP/14 dagen en IF RT 36-40G

Stadium II-IV:

R/ bij jonge patiënt ≤ 65 j:

6x CHOP/14 dagen en high dose chemo +PSCT

R/ bij oudere patiënt > 65j:

6 x CHOP/14 d zo mogelijk, anders 8x CHOP/21 dagen

CHOP

- cyclofosfamide 750 mg/m² i.v. dag 1

- adriamycine 50 mg/m² i.v. dag 1

- vincristine 1.4 mg/m² (max. 2 mg) i.v. dag 1

- prednison 100 mg p.o. dag 1 t/m 5

Kuur elke 21dagen geven. Bij ongunstige IPI (high-intermediate of high) evt kuur elke 2w te voorzien, oblgaaat te ondersteunen met groeifactoren.

i-CHOP

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

- cyclofosfamide 1000 mg/m² i.v. dag 1
- adriamycine 70 mg/m² i.v. dag 1
- vincristine 1.4 mg/m² (max. 2 mg) i.v. dag 1
- prednison 100 mg p.o. dag 1 t/m 5

Bij ongunstige IPI (high-intermediate of high) kuur elke 2w te voorzien, obligaats te ondersteunen met groeifactoren.

Rituximab

- rituximab 375 mg/m² i.v. dag 1
- (allergieproylaxie steeds te voorzien)

DHAP

- cisplatine 100 mg/m² (500 ml) i.v. in 24 uur dag 1
- Ara-C 2 dd 2000 mg/m² (500 ml) i.v. in 3 uur dag 2
- dexamethasone 40 mg (100 ml) i.v. push of p.o. dag 1 t/m 4

Ara-C starten direct na einde van cisplatine-infusie.

Hydratatie: gedurende 48 uur, te starten 6 uur vóór begin cisplatine infusie met NaCl 0.45% / glucose 2.5%, 500 ml à 2 uur met in elke 500 ml 10 mmol KCl.

Diurese tenminste 500 ml per 3 uur; zo nodig furosemide 10 mg i.v. geven.

Kuur elke 21 dagen herhalen; dosering van Ara-C halveren als nadir van thrombocyten < 20 x 10⁹/l en/of van granulocyten < 0.1 x 10⁹/l is geweest.

2.1.6.3.3 Folliculair NHL (CD-20), graad I (0-5 centroblast/HPF) en II (6-15 centroblast/HPF)

R/ st I met totale macrosc. excisie: IN RT

R/ st I (onvoll. excisie) en st II: 3x (CVP)-rituximab of (CHOP)-rituximab met IN RT

R/ st III-IV:

-wait and see bij asymptom ziekte

GELF criteria voor therapie initiatie:

Bulk >7cm, 3 nodale localisaties elk >3cm, B-symptomen, milt > tot onder navel, pleurale effusie, >5x10⁹/L circul cellen, cytopenie, compressie syndromen

-CVP+ Rituximab (of R-CHOP of R-benda) x 6 cycli bij uitgebreide sympt. ziekte, gevolgd door maintenance rituximab/2m ged 2j

-R- chlorambucil bij oudere ptn en beperkte symptom. ziekte

-bendamustine/obinutuzumab en obin onderhoud /2m ged 2j (2^{de} en latere R/ bij progressie binnen de 6 na Ritux-houdende chemo):

-R-CHOP zo R-CVP of andere in eerste lijn

-idelalisib in derde lijn PO

-rituximab mono (bij 2^{de} herval)

-(Zevalin)

-RT op hinderlijke klieren: 2x2Gy

-reïnductie en DHAP-R +transplantatie (bij jonge patiënten met snel eerste herval)

CVP + Rituximab

- cyclofosfamide 750 mg/m² i.v. dag 1
- vincristine 1.4 mg/m² (max. 2 mg) i.v. dag 1
- prednison 100 mg/m² p.o. dag 1 t/m 5
- rituximab 375 mg/m² i.v. dag 1

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaizekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

Kuur elke per 21 dagen geven

Chlorambucil-prednisolone

- chlorambucil 20 mg/d p.o. dag 1 t/m 5

- prednisolone 32-64 mg/d p.o. dag 1 t/m 5

Kuur elke 28 dagen geven

Bendamustine (Levact)

-120 mg/m² IV/ 60 min, d1 en d2/3w (max 8 cycli)

2.1.6.3.4 MALT (extranodaal marginaal zone lymfoom) maag

R/ Als er Helicobacter pylori gastritis is, bij stadium IE:

HP eradicaatie met 10 dagen kuur:

omeprazol 2 dd 20 mg

amoxycycline 2 dd 1000 mg

clarithomycine 2 dd 500 mg

Follow up na 2, 8, 14, 20 en 26 maanden met gastroscopie en bipten

R/ Als stadium >IE én HP positief, steeds eradicaatie.

Controle HP 6w na start eradicaatie en minstens 2w na stop PPI

R/ Als er MALT lymfoom is zonder HP gastritis, of met stadium > 1E of met t(11;18) is doorgaans therapie als folliculair lymfoom aangewezen:

vb. RT 30 Gy in stadium I of II, chemotherapie (cfr folliculair lymfoom) in stadium III en IV.

2.1.6.3.5 Extranodaal marginaal zone lymfoom, andere lokalisaties

R/ evt eradicaatie nastreven van Borrelia, Chlamydia psittaci, Camp jejuni

R/ heekunde of RT bij stadia I-beperkte II,

R/ wait and see, R-leukeran, R-CVP, ritux., andere bij uitgebreide stadia

R/ bij splenisch lymfoom: rituximab is eerste keuze behandeling, evt R-chemo

R/ zelfs uitgebreid stadium kan in geselecteerde gevallen splenectomie worden overwogen

R/ evt antivirale middelen zo hepatitis C-geassocieerd

R/ bij recidief:

Zie R/ voor foll NHL

2.1.6.3.6 Marginaal zone lymfoom (nodaal)

R/ cfr folliculair NHL

R/ evt antivirale middelen zo hepatitis C-geassocieerd

2.1.6.3.7 Hairy cell leukemie

R/ afwachten bij oudere, asymptomatische patiënt

alle anderen: cladribine

R/ Bij recidief kan cladribine worden hernomen, IFN, splenectomie, rituximab

R/ Bij Hairy cell variant: cladribine minder efficiënt, rituximab eerste keuze, soms CHOP of splenectomie

Cladribine (Leustatine) 0,09 mg/kg/d CI ged 7d (1 cyclus) of (Litak) 0,14mg/kg/d x5d SC

2.1.6.3.8 Waldenström macroglobulinemie of immunocytoma

R/ afwachten zo asymptomatische pt

R/ bij B-symptomen, progressieve ziekte tekens, Hb<10g/dl of BP <100.000/ul:

R/ chlorambucil 2-5 mg/d continu of 20 mg/d d1-5/28 d (±prednisolone bij uitblijven respons of aanwezigheid van hemolyse)

R/ alternatieven cfr foll NHL

R/ steeds met rituximab (opgepast voor flare up)

R/ plasmaferese bij hyperviscositeit en neurologische symptomen

2.1.6.3.9 Primair mediastinaal B-cel NHL

R/ stadium I-II: 6-8x CHOP +Rituximab/21d + Involved nodal RT

R/ stadium III-IV: 8x CHOP + Rituximab/21d

(DA-EPOCH-R te overwegen in selectieve gevallen)

2.1.6.3.10 Primair CNS lymfoom

R/ **MTX-ARA-C- Rituximab** (Ferreri et al Lancet 2009, IELSG n°20))

HD MTX 3.5g/m²/3h IVop d1 en ARA-C 2g/m² 2x/d op d2 en 3, ritux 375/m² d1 per 2à3w (4-6 cycli)

Bij jonge fitte ptn: overweeg high dose chemo (CARMUSTINE/THIOTEPA) en auto Tx ipv WBRT

CARMUSTINE/THIOTEPA:

- Carmustine 400mg/m² d-6
- Thiotepa 5mg/kg 2x/dag d-5 t/m d-4

R/ Primain protocol (bedoeld voor patienten > 60j met CNS lymfoom) :

1 cyclus duurt 42 dagen en bestaat uit

- ritux 375mg/m² intraveneus d1,15 en 29
- MTX 3g/m² iv/ 4h op dag 2,16 en 30 : via opname.
- procarbazine 60mg/m² po d2-11

(in totaal worden normaal 3 cycli gegeven, gevolgd door procarbazine maintenance 100mg/d gedurende 5 dagen om de 4 weken, voor 6 cycli).

R/ Alternatieven: MBVP of matrix protocol: individueel te bekijken

2.1.6.3.11 NHL DLBCL bij herval

R/ DHAP (+ rituximab) x 3-4 of (R-ICE) of zo stabiele ziekte na 2 cycli: VIM (+ rituximab) x 2, gevolgd door high dose BEAM en PSCT

R/ studies met vb CAR-T

DHAP

- cisplatine 100 mg/m² (500 ml) i.v. in 24 uur dag 1
- Ara-C 2 dd 2000 mg/m² (500 ml) i.v. in 3 uur dag 2
- dexamethason 40 mg (100 ml) i.v. push of p.o. dag 1 t/m 4

Ara-C starten direct na einde van cisplatine-infusie.

Hydratatie: gedurende 48 uur, te starten 6 uur vóór begin cisplatineinfusie met NaCl

0.45% / glucose 2.5%, 500 ml à 2 uur met in elke 500 ml 10 mmol KCl.

Diurese tenminste 500 ml per 3 uur; zonodig furosemide 10 mg i.v. geven.

Kuur elke 21 dagen herhalen; dosering van Ara-C halveren als nadir van thrombocyten < 20 x 10⁹/l en/of van granulocyten < 0.1 x 10⁹/l is geweest.

VIM

- mitoxantrone 10 mg/m² (100 ml) i.v. in 30 min dag1
- ifosfamide 1500 mg/m² (1000 ml) i.v. in 60 min dag 1-3
- VP-16 150 mg/m² (500 ml) i.v. in 3 uur dag 1-3

hydratatie tot 3l/m²/dag, mesnaprofyaxie, meestal groeifactoren te voorzien.

ICE

- ifosfamide
- carboplatine
- etoposide

BEAM

- BCNU 300 mg/m² (500 ml) i.v. in 1 uur dag 1
- etoposide 200 mg/m² (500 ml) i.v. in 1 uur dag 2 t/m 5
- Ara-C: 2 dd 100 mg/m² (50 ml) i.v. in 30 min dag 2 t/m 5

- melfalan 140 mg/m² (100 ml) i.v. in 10 min dag 6
 - reïfusie van stamcellen 24 uur na melfalan
- Hydratatie: NaCl 0.65% 500 ml à 6 uur, van BCNU tot melfalan infusie.
Vanaf melfalaninfusie 500 ml à 3 uur tot reïfusie van stamcelmateriaal.

2.1.6.3.12 Andere zeldzame subtypes lymfomen of presentaties

R/ individueel te bespreken

2.1.6.4 Radiotherapie bij lymfomen

- klinische situatie dosis
- Hodgkin, na CR (fav GHSG 20Gy) of 30Gy
Hodgkin, na PR 30Gy
Hodgkin, alleen RT 30Gy
NHL DLBCL na CR of Cru 30Gy
NHL, na PR 36Gy
NHL, curatief RT (I-II low grade) 30Gy
NHL, curatief RT (I-II interm. high grade) 36Gy
NHL, low grade, palliatief 2x2Gy tot 30Gy
NHL cutaan T-cel 30-40Gy
Hinderlijke splenomegalie 6Gy
TBI Low 1,5Gy
High 7-9Gy
- Bestralingsvelden:
- Involved nodal (INRT): bestraling beperkt tot klinisch aangetaste gebieden (cfr. EORTC RT Lymphoma Group, 2005)
-Extended field (EF): IF + electieve uitbreiding vb
Mantelveld: cervicaal, supra/infraclaviculair, axillair, mediast, hili
Omgekeerde Y-veld: para-aortisch, iliaal/inguinaal, femoraal
-Total nodal irradiation (TNI): mantel, omgekeerde Y, milt, Waldeyer
-Totale lichaamsbestraling (TBI)
-Totale huidbestraling (TSI)

2.1.7 RESPONS EVALUATIE VOOR LYMFOMEN

2.1.7.1 Klassieke respons evaluatie

- PET/CT evaluatie minstens voor, na 2-4 cycli en op einde therapie

2.1.7.2 Respons evaluatie (Cheson Blood 2016;128:2489-96 en Younes Ann Oncol 2017;28:1436-47) op basis van PET/CTscan

(PET/CT minstens 2w na voorgaande chemo en 8-12w na voorgaande RT)

-CR:

- bij typisch FDG-avied lymfoom en/of FDG-PET positief pre-therapie: residuele massa op CT scan mag aanwezig zijn als PET scan posttherapie negatief is (Dauville 1,2,3)
- bij variabele FDG-avied lymfoom en negatieve FDG-PET pre-therapie: geen residuele massa's toegelaten (klieren ≤1.5cm in grootste diam.)
- BM/BB normaal op PET/CT of immunohistochemisch normaal bij FDG-arm lymfoom of dubieuze beeldvorming)

-PR:

- PET/CT score Deauville 4-5 met verminderde FDG-opname i.g.l met initiële PET

- b) vermindering van ten minste 50% in de som van alle diameterproducten (SPD) van 1 tot 6 indicator-lesies. Zo maar één indicator-lesie moet de grootste transverse diameter minstens gehalveerd zijn. Voor onmeetbaar kleine letsels “ 5x5mm”, zo onzichtbaar : “0x0mm” zo >5x5mm: actuele afmetingen te gebruiken.
- c) milt: splenomegalie verkleind met >50%
- SD:
- a) respons minder dan PR maar geen PD
- b) FDG-PET positief Deauville 4-5 gebleven
- PD:
- a) toename van minstens 50% in SPD van indicator-lesies of minstens 50% toename transverse diameter zo maar één indicator-lesie (die >1.5cm wordt en diam >50%), bij kleine letsels ≤2cm: toename +0.5cm en letsels ≥2: toename 1cm
- b) nieuw letsels (zelfs bij regressie andere letsels)
- c) milt: zo normaal +2cm, zo abnormaal at baseline: lengte +50%

2.1.8 Follow-up lymfomen

(bij NHL, HD, na eerste R/ of na hervat, alle histologische subtypes):

- LO, labo (cyto, nierfunctie, ionogram, leverset) elke 3-4m ged. 3j, nadien elke 6m ged 2j, nadien 1x/j.
- PET/CT scan op einde therapie, nadien enkel zo verdenking van hervat
- schildklier-ftie 1 x /6m zo hals RT
- mammografie/echo 1x/2j zo mediastinale RT
- andere onderzoeken (vb beenmergptie, PET, NKO...): op indicatie
- GI-lymfomen: gastroscopie en coloscopie 2x/j gedurende 2j, nadien jaarlijks
- CNS-lymfomen: NMR elke 6m gedurende 2-3j, nadien 1x/j
- hartonderzoek en longfunctie (+DLCO) na 2, 5 en 10j
- gonadale functie: bij vrouwen in vroegtijdige menopauze: osteoporose preventie!

2.2 CLL

2.2.1 INLEIDING

- meest frequente leukemie in het Westen
- behoort tot de mature lymfoïde tumoren, maar als aparte entiteit beschreven gezien de
- bijzondere presentaties en frequent voorkomen
- 90% van alle chronische leukemieën
- praktisch altijd B-cel (95%), zeldzaam T-CLL
- mediane leeftijd 65-71j
- globale incidentie 3/100000/j, man/vrouw = 2/1
- cave auto-immune fenomenen (AIHA, AI trombopenie)
- dikwijls verworven hypogammaglobulinemie
- zeldzaam transformatie tot agressief lymfoom (Richter syndroom)

2.2.2 DIAGNOSE

- Klonale B-lymfocytosis > 5x10⁹/l, mature kleine lymfo's in perifeer bloeditstrijkje ged 3m
- Beenmerpunctie hoeft niet onmiddellijk, wel bij onverklaarde anemie/thrombopenie
- ≥30% van de gekernde cellen: monoclonale lymfocyten in beenmerg
- CLL scoring systeem (Catovsky-score)

Marker	Score 1	Score 0
--------	---------	---------

Smlg	Weak	Strong
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD22 of CD79b	Weak	Strong

(CLL score >3)

- andere onderzoeken:
 - CT enkel bij studies, RXTN en echo abdomen bij start R/
 - Hemolyse parameters
 - Immuunglobuline-dosering
 - Bloed of BM met IgV mutatiestatus (<65j), chromosomen, FISH del(17p), TP53 (NGS)flowcytometrie (CD38)

2.2.3 STADIËRING

2.2.3.1 Rai

Stage features median survival

0 blood/marrow lympho's >150m
 1 + enlarged lymphnodes 101m
 2 + spleen, liver >71m
 3 + anemia 19m
 4 + thrombopenia <100x10⁹/l 19m

2.2.3.2 BINET

Stage features median survival

A lympho's +<3 areas of nodes >7y
 B lympho's +>3 areas of nodes <5y
 C B+ anemia (<11g/dl males, <10g/dl females)
 or BP<100x10⁹/l <2y
 NB hoofd+hals= 1area, bilat axilla=1area, bilat inguinal=1area

2.2.3.3 IWG-CLL (preferentieel te gebruiken)

-Stadium A: Hb>10g/dl + BP>100x 10⁹/l + <3 enlarged sites: good prognosis >10y
 -Stadium B: Hb>10g/dl + BP>100x10⁹/l + ≥3 enlarged sites: interm. prognosis 5y
 -Stadium C: anemia or thrombocytopenia: bad prognosis 2y
 NB areas of enlarged nodes:
 head/neck= 1 area
 bilat axillae= 1 area
 bilat inguinal= 1 area

2.2.4 CLASSIFICATIE

- typical CLL: 90% van CLL cellen klein/medium grootte, dens chromatine, geen nucleoli, beperkt cytoplasma.
- atypical CLL: zo >10% prolymfocyten of >15%lymfoplasmocytoid/gekliefde cellen.

2.2.5 PROGNOSTISCHE SCORE

Prognostic factors:

Parameter	Favourable	Unfavourable
Stage	Binet A, Rai O	Binet B, C, Rai I-IV
Bone marrow	Nodular infiltr	Diffuse infiltration
Marrow aspirate	≤ 80% lymph	>80% lymph
WBC	≤ 50x10 ⁹ /l	>50x10 ⁹ /l
Prolym	≤ 10%	>10%
LDT	>12 months	≤ 12 months
B2micro, LDH	NI	Increased
Cytogenetics	NI or isol del13q	Del11q, del17p
CD38	≤ 30%	>30%
IgVH	Mutated	Unmutated
Median survival	>10y	< 2y

IWG-CLL

-Stadium A: Hb>10g/dl + BP>100x 10⁹/l + <3 enlarged sites: good prognosis >10y

-Stadium B: Hb>10g/dl + BP>100x10⁹/l + ≥3 enlarged sites: interm. prognosis 5y

-Stadium C: anemia or thrombocytopenia: bad prognosis 2y

NB areas of enlarged nodes:

head/neck= 1 area

bilat axillae= 1 area

bilat inguinal= 1 area

CLL-IPI score

Variable	score
17p del /TP53	4
IgVH unmut	2
B2microgl >3.5	2
Stage RAI>0/BINET>A	1
Age >65y	1
Risk group	5y os
Low (0-1)	94%
Intermed (2-3)	91%
High (4-6)	68%
Very High (7-10)	21%

CIRS-comorbidity index

2.2.6 THERAPIE (KLINISCHE STUDIES ZO BESCHIKBAAR): ZIE RICHTLIJNEN BHS

2.2.6.1 Algemene maatregelen

- uraatprofylaxie (allopurinol, soms fasturtec)
- indien immuunfenomenen: medrol 32mg/d, rituximab, evt cyclosporine
- infectiebehandeling en profylaxie bij intensieve schema's
- immuunglobulines 400mg/kg/maand bij verworven hypogammaglobulinemie en infectieantecedenten
- vaccinaties: griep jaarlijks, prevenar 13 en 8w later pneumo23, nadien elke 5j (zo prevenar gemist, dit inhalen 12m na pneumo23), meningokok C, H. Influenzae met boost na 1j, nadien 3-jaarlijks

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

- radiotherapie kan overwogen worden op hinderlijke kliermassa's of splenomegalie

2.2.6.2 Specifieke therapie

➤ geen risk factors:

- geen anemie,
 - geen trombopenie,
 - WBC < 100x10⁹/l
 - geen hinderlijke klieren
- R/ wait and see

➤ wel risk factors:

- hoge tumorload, snelle ziekteprogressie oa LTD <6m, massieve organomegalie/klieren, beenmergfalen, auto-immune fenomenen, symptomen++

R/ 1e lijn, jongere ptn (<70j), mutated IgVH

FCR

- fludarabine 25mg/m² i.v. cyclofosfamide 250mg/m² dag 1 t/m d 3, rituximab (375mg/m² kuur 1, nadien 500mg/m²) d2 per 28dx6 cycli

R/ 1e lijn voor ptn >70j of unfit voor FC-R of mutated IgVH, 17p/TP53 aanwezigheid:

Ibrutinib PO continu 420mg/d (opgepast cardiale toxiciteit en interacties)

Venetoclax PO opladen tot 400mg/d-rituximab IV/SC gedurende twee jaar (opgepast tumor lysis en interacties)

Alternatieven:

Bendamustine-R (1e lijn, bij ptn met Binet C, die niet in aanmerking komen voor FCR en contra-indicatie voor ibrutinib/venetoclax)

- bendamustine 90mg/m² IV d 1 en d 2/ 4w, max 6 cycli

Chlorambucil-obinutuzumab (1e lijn, bij ptn die niet in aanmerking komen voor FCR en contra-indicatie voor ibrutinib/venetoclax):

- chlorambucil 4mg/d continu

- Obinutuzumab 1000mg d1,8,15 (cyclus 1), 1000mg d1, (cyclus 2-6)

Te herhalen elke 28d

-steeds zovirax 4x 200mg/d preventie

-steeds bactrim forte 2x/d 3x/week preventie

(-CMV PCR 1x/4weken tot 2m na therapie)

R/ 2de lijn:

Ifv eerste lijn, **Ibrutinib of R-venetoclax**: individueel te bespreken

Allogene TX:

-bij jonge ptn met risicofactoren del (17p), TP53, na ibrutinib/venetoclax

2.2.7 RESPONS EVALUATIE (NCI WORKING GROUP, BLOOD 1996,12,4990)

-CR: nl LO, geen symptomen, lymfo's ≤ 4x 10⁹/l bloed, nle hematopoïese (neutro's ≥1.5x 10⁹/l, BP >100x10⁹/l, Hb >11g/dl) en BM lymfo's <30%, geen nodulen

-PR: 50% reductie van afwijkingen bij LO, nle hematopoïese (neutro's ≥1.5x 10⁹/l of BP >100x10⁹/l of Hb >11g/dl)

-PD: ≥50% toename afwijk. of nieuwe afwijk. bij LO, ≥50% toename lymfo's

2.2.8 FOLLOW-UP

- elke 3 à 6m dmv bloedname
- griepvaccin jaarlijks, pneumokokkenvaccin prevenar 13 en 8w later pneumo23, nadien elke 5j (zo prevenar gemist, dit inhalen 12m na pneumo23)

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

- Jaarlijkse huidcontrole bij dermatoloog

2.3 Myeloma

2.3.1 INLEIDING

- incidentie 6/100000 per jaar
- frequenter in het zwarte ras
- incidentie stijgt met leeftijd
- behoort tot de mature lymfoïde tumoren, maar als aparte entiteit beschreven gezien de bijzondere presentaties en frequent voorkomen
- mediane leeftijd bij diagnose is 65j
- gelijke man/vrouw ratio
- types plasmacelneoplasmata

Table 10.03 Plasma cell neoplasms.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
Plasma cell myeloma
Variants:
Asymptomatic (smoldering) myeloma
Non-secretory myeloma
Plasma cell leukaemia
Plasmacytoma
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous (extramedullary) plasmacytoma
Immunoglobulin deposition diseases
Primary amyloidosis
Systemic light and heavy chain deposition diseases
Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)

2.3.2 DIAGNOSE (ZIE RICHTLIJNEN BHS)

- anamnese en LO
- labo met sedimentatie, celtelling, differentiatie WBC, nierfunctie, leverset, eiwitelectroforese, B2-microglobuline, albumine, dosering IgA, IgG, IgM, immunofixatie, dosering M-piek (EBMT) kappa en lambda
- 24u urine met dosering M-piek (EBMT) kappa en lambda
- stollingstesten
- hemolyse parameters, evt cryoglobulines, koude agglutinenen
- beenmergonderzoek met flow cytometrie, chromosomen (t(4;14), del (13q) en del(17p) en t(14;16)) en moleculair onderzoek (p53)
- CT skelet
- bij afwijkingen aanvullen met NMR full skelet, evt PET

2.3.2.1 WHO- criteria voor diagnose

2.3.2.1.1 MGUS

Table 10.04 Diagnostic criteria for MGUS.

M-protein in serum <30 g/L
Bone marrow clonal plasma cells <10% and low level of plasma cell infiltration in a trephine biopsy
No lytic bone lesions
No myeloma-related organ or tissue impairment (CRAB: hypercalcemia, renal insufficiency, anaemia, bone lesions)
No evidence of other B-cell proliferative disorder
Modified from {56}.

2.3.2.1.2 Plasma cell myeloma

Table 10.05 Diagnostic criteria for plasma cell myeloma.

Symptomatic plasma cell myeloma

M-protein in serum or urine*

Bone marrow clonal plasma cells or plasmacytoma[#]

Related organ or tissue impairment[^] (CRAB: hypercalcemia, renal insufficiency, anaemia, bone lesions)

Asymptomatic (smoldering) myeloma

M-protein in serum at myeloma levels (>30g/L)

AND/OR

10% or more clonal plasma cells in bone marrow

No related organ or tissue impairment [end organ damage or bone lesions (CRAB: hypercalcemia, renal insufficiency, anaemia, bone lesions)] or myeloma-related symptoms

* No level of serum or urine M-protein is included. M-protein in most cases is >30g/L of IgG or >25g/L of IgA or >1g/24 hr of urine light chain but some patients with symptomatic myeloma have levels lower than these.

[#] Monoclonal plasma cells usually exceed 10% of nucleated cells in the marrow but no minimal level is designated because about 5% of patients with symptomatic myeloma have <10% marrow plasma cells.

[^] The most important criteria for symptomatic myeloma are manifestations of end organ damage including anaemia, hypercalcemia, lytic bone lesions, renal insufficiency, hyperviscosity, amyloidosis or recurrent infections.

Modified from {56}.

2.3.2.2 Diagnostische Criteria Durie et al. Hematol J 2003;4:379-398: (all 3 required)

- monoclon plasma cells in BM ($\geq 10\%$) and/or proven plasmacytoma
- monoclonal protein present in blood or urine

(if non-secret: 30% plasma cells in BM required)

- myeloma-related organ dysfunction (1 or more):

(C) $\text{Ca} > 10,5$

(R) Renal insuff. (creat $> 2\text{mg/dl}$)

(A) Anemia (Hb $< 10\text{g/dl}$)

(B) lytic bone lesions or osteoporosis

(if only osteoporosis 30% Plasma cells in BM required)

2.3.3 STADIËRING

2.3.3.1 Salmon en Durie

- Stadium I: Hb $> 10\text{g/dl}$, IgG $< 5\text{g/dl}$, IgA $< 3\text{g/dl}$, BJ $< 4\text{g/24u}$, max 1 botletsel, Ca nl.
- Stadium II: criteria tussen I en II
- Stadium III: Hb $< 8,5\text{g/dl}$, IgG $> 7\text{g/dl}$, IgA $> 5\text{g/dl}$, multiële botletfels, $> \text{Ca}$, BJ $> 12\text{g/24u}$
- A: normale nierfunctie
- B: creat $> 2\text{mg/dl}$

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

2.3.3.2 International Staging System (Greipp JCO 2005;23:3412-3420)

- Stadium I: B2M <3,5mg/l en album ≥3,5g/dl: mediane overleving 62m
- Stadium II: noch I, noch III: mediane overleving 44m
- Stadium III: B2M ≥5,5 mg/l: mediane overleving 29m

2.3.4 THERAPIE (KLINISCHE STUDIES ZO BESCHIKBAAR)

2.3.4.1 Monoclonale gammopathie zonder betekenis (MGUS)

Dit is een zeer vroeg stadium zonder symptomen waarbij in eerste instantie geen behandeling nodig is. De kans op een evolutie naar een echte ziekte van Kahler is 1-1,5 %/jaar en vroege interventies zijn niet nuttig gebleken. Halfjaarlijkse controle aangewezen.

NB May Clinic risk classification for MGUS evolution to MM (Lancet 2010):

Factor		Absol risk for PD (20y)	Rel.risk
NI FLC ratio (0.26-1.65)			
M-piek <1.5 g/dl			
IgG subtype			
Low risk	All nl	5%	1
Low intermed	1 abnl factor	21%	5.4
High intermed	2 abnl factors	37%	10.1
High	3 abnl factors	58%	20.8

2.3.4.2 Solitair plasmocytoom

Hier is een genezing door bestraling mogelijk. Meestal wordt een dosis van 40-45 Gy voorzien, v.b. in fracties van 2 Gy per dag en dit gedurende 20 dagen. Het is niet duidelijk of bijkomende behandelingen zoals chemotherapie of botversterkende bisfosfonaten de kans op een evolutie naar een echte ziekte van Kahler (ongeveer 50%-80%) kleiner maakt of die evolutie vertraagt. Halfjaarlijkse controle aangewezen.

2.3.4.3 Extraskeletaal plasmocytoom

Dit is een zeldzame presentatie van een plasmacelopstapeling buiten het bot, vb in de bovenste luchtwegen e.a.. De prognose is beter dan voor de solitaire botplasmocytomen. Hier zal men meestal ook opteren voor lokale radiotherapie (40-45 Gy), al dan niet na een mogelijke heilkundige resectie. De kans op een latere evolutie naar de ziekte van Kahler is ongeveer 15%-30%. Ook hier is het niet duidelijk of bijkomende behandelingen nuttig zijn. Halfjaarlijkse controle aangewezen.

2.3.4.4 Smoldering myeloma

Dit is een vorm van de ziekte van Kahler die wel aan alle criteria van deze ziekte voldoet, doch (nog) geen symptomen van de ziekte heeft veroorzaakt.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat op basis van een aantal factoren (v.b. de snelheid van verandering van het abnormaal eiwit of paraproteïne) de evolutie naar symptomatische ziekte van Kahler kan worden ingeschat. Hoewel voor een echte smoldering myeloma vroege interventies niet altijd nuttig zijn gebleken, zal bij (ultra) high risk smoldering myeloma ziekte (bone marrow-plasma cell percentage (BMPC%) ≥60%, or serum free light chain ratio (FLCr) ≥100 or >1 focal lesion on magnetic resonance imaging) de standaardbehandeling worden aangevat. Halfjaarlijkse controle aangewezen.

NB Mayo Clinic – revised IWGM risk stratification for SMM to MM (Blood Cancer Journal 2088):
(Bone marrow plasma cells $\geq 20\%$, M-protein ≥ 2 g/dl, FLC ratio ≥ 20)

-0 risk factor:	tijd tot therapie: 110m	low risk
-1 risk factor:	tijd tot therapie: 68m	intermed risk
-2-3 risk factors:	tijd tot therapie: 29m	high risk

2.3.4.5 Plasmacel leukemie

Dit is een zeer agressief verlopende variant waarbij het absoluut plasmacel aantal in het bloed $\geq 2,0 \times 10^9/l$ bevat en relatief 20% van alle WBC plasmacellen zijn. De behandeling bestaat uit een snelle remissie inductie met 1 x CTD, bij onvoldoende respons gevolgd door veldex of rev/dex (stamcelmobilisatie, hoge dosis melphalan en PSCT). Allo Tx te voorzien zo donor, gezien slechte prognose.

2.3.4.6 Multiple myeloma

Dit is de klassieke vorm van de ziekte waarover de verdere bespreking zal gaan.

2.3.4.6.1 Algemene maatregelen

- immobilisatie vermijden
- voldoende vocht 2,5 liter/dag
- voldoende analgetica
- tandsanering voor start bisfosfonaten
- in principe iedereen met nle nierfunctie en botafwijkingen: Zometa 4mg/maandx2j, nadien reduceren /stoppen
- radiotherapie voor bedreigende botletsels
- bij wervelcollaps en neurologische symptomen: te bespreken heilkunde/kyphoplastie en RT
- plasmaferese/ dialyse zo nodig

2.3.4.6.2 Specifieke maatregelen (klinische studies zo beschikbaar), zie richtlijnen BHS

➤ 1e lijn bij pt $\leq 70j$:

R/ 4 (max6) xVTD (of VCD) plus PBSC mobilisatie (+/-cyclofosfamide 3g/m² +G-CSF/plerixafor) + high dose melphalan 140-200mg/m² en auto PSCT, evt consolidatie x6 bij residuele ziekte, revlimi 10mg/d onderhoud.

➤ 1e lijn bij pt $>70j$:

R/DVD of DRD

➤ 2de lijn: ifv eerste lijn

R/ bortezomib 1,3 mg/m² d1+4+8+11/21d ($\pm$ dexamethasone), na MPT, rev/dex na VISTA, carfilzomib MNP/rev/dexa, latere lijnen: elotuzumab MNP, daratumumab MNP

NB bortezomib ifv fitheid en leeftijd pt:

Boven 75j: 1x 1.3mg/m²/week

>65j en <75j en fit: 2x 1.3mg/m² per week

>65j en <75j en unfit: 2x 1.3mg/m² per week tijdens eerste cyclus, nadien 1x/week

<65j: 2 x 1.3 mg/m²/week

R/ rev/dex

NB rev ifv nierftie en cyto:

	creat kl≥50	30-50	<30	<30 en dialyse
ANC>1.0 en BP>50	25mg/d	10mg/d15mg/2d	5mg/d na dialyse	
ANC<1.0 of BP<50	15mg/d	15mg/2d	5mg/d	5mg/2d

NB dexamethason ifv leeftijd:

<65j: eerste 4 cycli 40mg/d op d1-4, 15-18/'w, nadien 40mg/w

65-75j: 40mg/w

>75j: 20mg/w

➤ **3de lijn:**

R/ DCEP, cyclofosfamide 50mgPO/d, velcade/doxil, carfilzomib MNP, elotuzumab MNP, daratumumab MNP

NB consolidatie /onderhoudstherapie na high dose+PSCT:

Individueel te bekijken:

-Thal 50mg-200mg/d of initieel inductieschema ged 6m indien geen VGPR,

-revlimid/dex/(dara?) ter optimalisatie van de respons (max 6x)

-standaard revlimid 10mg/d continu onderhoudstherapie bij VGRPR of beter

Bisfosfonaten bij botlesies, 1x/m ged 2j, nadien stop (evt elke 6-12m verder bij voorbestaande osteopenie/porose).

-vaccinaties cfr richtlijnen PSCT

2.3.5 RESPONS EVALUATIE (IMWG, LEUKEMIA 2006, 1-7)

sComplete remissie (sCR), stringent CR:

- verdwijning van M-component in serum (EE/IF) en 24u urine (IF), bevestigd na 6 weken
- BM plasmocytose <5% en geen clonale cellen bij IH of flowcytometrie
- geen toename aantal of afmeting lytische botletsels, verdwijning extramedullaire plasmacytoma's
- normale FLC ratio (4:1-1:2)

Complete remissie (CR):

- verdwijning van M-component in serum (EE/IF) en 24u urine (IF), bevestigd na 6 weken
- BM plasmocytose <5%
- geen toename aantal of afmeting lytische botletsels, verdwijning extramedullaire plasmacytoma's

Very Good Partiële remissie (VGPR):

- 90+ reductie van M-proteïne in serum en 90+ reductie urine M-proteïne (<100mg/24u)

Partiële remissie (PR):

- tenminste 50% reductie in serum M-component en tenminste 90% reductie in 24u urine (of <200mg/24u), bevestigd na 6 weken
- geen toename aantal of afmeting lytische botletsels, 50% reductie van extramedullaire plasmacytomea's
- bij niet-secreterend MM:
 - tenminste 50% verbetering in FLC ratio en zo FLC onbruikbaar:
 - tenminste 50% reductie van BM plasmocytose

Stabiele ziekte (SD):

- wanneer niet wordt voldaan aan criteria sCR, CR, VGPR, PR en PD

Progressie (PD):

- ≥25% toename M-component in serum (absoluut ≥0.5g/dl) of urine (absoluut ≥200mg/24u) (2 metingen)
- zo niet secreterend plasmacytoma: FLC afwijking >10

- toename BM plasmocytose tot absoluut $\geq 10\%$
- toename botletsels of extramedullaire plasmocytoma, nieuwe botletsels of extramedullaire plasmocytoma's
- ontstaan van hypercalciëmie $> 11.5 \text{ mg/dl}$

2.3.6 FOLLOW-UP

- labo bloed/urine zo onderhoudsbehandeling thal/ bisfosfonaten elke 4-8 weken, anders 1x/3m
- halfjaarlijks 24u urine
- RX skelet op indicatie

2.4 Myelodysplasie

2.4.1 INLEIDING

- voornamelijk op oudere leeftijd, incidentie 3/100000 tot 20/100000 (boven leeftijd 70j)
- toenemend aantal secund. MDS (tot 10-15%) door voorgaande chemo/RT
- andere risico-factoren: benzeen, nicotine

2.4.2 DIAGNOSE (ZIE RICHTLIJNEN BHS)

2.4.2.1 Algemene aspecten

- anamnese en LO (WHO performance status, klieren, lever, milt, orgaanaantasting)
- labo met hemato, stolling, nierftie, leverset, immuno-electroforese, Ig-dosage, autoantistoffen, hemolyse parameters, virusserologie (HIV, CMV, EBV, Hep A,B,C, Toxo, Mycoplasma, Lues, HSV, VZV), urinestaal en 24u-urine, Fe, ijzersaturatie, ferritine, vitamine B12, foliumzuur, HLA-typering pt en familie zo Tx-kandidaat
- beeldvorming: RX Thorax, echo abdomen (CT Thorax, CT Abdomen, CT sinussen: op indicatie)
- beenmerg (+ flow cytometrie, + chromosomen), botbiopt
- EKG, echocardio
- LF + DLCO
- tandsanering
- cryopreservatie sperma bij jonge patiënten
- oogfundusonderzoek op indicatie
- infectiehaarden gericht opsporen

2.4.2.2 Technische aspecten

www.labogidsGZA.be

2.4.3 CLASSIFICATIE WHO

WHO classification for myelodysplastic syndromes

Name	Abbr.	Blood findings	Bone marrow findings
Refractory cytopenias with unilineage dysplasia			
Refractory anemia	RA	Anemia < 1% blasts	Unilineage erythroid dysplasia < 5% blasts < 15% ring sideroblasts
Refractory neutropenia	RN	Neutropenia < 1% blasts	Unilineage granulocytic dysplasia < 5% blasts
Refractory thrombocytopenia	RT	Thrombocytopenia < 1% blasts	Unilineage megakaryocytic dysplasia < 5% blasts
Refractory anemia with ringed sideroblasts	RARS	Anemia No blasts	Unilineage erythroid dysplasia < 5% blasts > 15% ring sideroblasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	RCMD	Cytopenia(s) < 1% blasts No Auer rods <1x10 ⁹ /L monocytes	Multilineage dysplasia +/- 15% ring sideroblasts < 5% blasts No Auer rods
Refractory anemia with excess blasts, type-1	RAEB-1	Cytopenia(s) < 5% blasts No Auer rods <1x10 ⁹ /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 5-9% blasts No Auer rods
Refractory anemia with excess blasts, type-2	RAEB-2	Cytopenia(s) 5-19% blasts Auer rods +/- <1x10 ⁹ /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 10-19% blasts Auer rods +/-
MDS associated with isolated del (5q)	Del(5q)	Anemia Normal or high platelet count < 5% blasts	Normal to increased megakaryocytes with hypolobulated nuclei < 5% blasts No Auer rods Isolated del(5q) cytogenetic abnormality
MDS, unclassifiable	MDS-u	Cytopenias < 1% blasts	Unilineage dysplasia < 5% blasts No Auer rods No dysplasia but MDS-associated karyotype

Myelodysplastische/Myeloproliferatieve aandoeningen

- chron myelomonoc. leukemie mono's >1x10⁹/l geen t(9;22) , geen bcr-abl (CMMoL) dysplasie (1+) <20% blasten
<20% blasten
- atypische CML WBC verhoogd geen t(9;22), geen bcr-abl dysgranulopoiesis hypercell. beenmerg
neutro-precurs ≥10% granulocyt. Dysplasia
minimale baso's <20% blasten
minimale mono's <20% blasten
- juven. myelomonoc. leukemie cfr CMMoL + (2+) cfr CMMoL
HbF verhoogd
Immature granulo's
WBC >10x10⁹/l

- Clonale chrom. afwijk.
GM-CSF hypersensit.
• MDS/MPD unclassifiable

2.4.4 PROGNOSTISCHE FACTOREN

(IPSS 1997)

variabele score 0 0.5 1 1.5 2

BM blasten% <5 5-10 - 11-20

Karyotype* goed intermed slecht

Cytopenie** 0-1 2-3

* goed: nl, del (5q), del(20q) of -Y alleen

intermed: alles behalve "goed" en "slecht"

slecht: complexe afwijkingen (≥ 3) of afwijking chrom 7

** Hb<10g/dl of RBC transfusie-dependent

BP < 100x10⁹/l of BP transfusie-dependent

ANC<1.5x10⁹/l

Indien 0 of 1 cytopenie cfr supra: score 0

Indien 2 of 3 cytopenies cfr supra: score 0.5

Risicogroep Score mediane overleving mediane overleving

	<60j	>60j
Laag risico 0	11.8j	4.8j
Intermed -1 0.5 -1	5.2j	2.7j
Intermed -2 1.5 -2	1.8j	1.1j
Hoog risico 2.5	0.3j	0.5j

(R-IPSS 2012 - Blood 2012,120, 2454 Greenberg et al.)

MDS Cytogenetic Scoring System

Prognostic subgroups, % of patients	Cytogenetic abnormalities	Median survival, * y	Median AML evolution, 25%, * y	Hazard ratios OS/AML*	Hazard ratios OS/AML†
Very good (4%*/3%†)	–Y, del(11q)	5.4	NR	0.7/0.4	0.5/0.5
Good (72%*/66%†)	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)	4.8	9.4	1/1	1/1
Intermediate (13%*/19%†)	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones	2.7	2.5	1.5/1.8	1.6/2.2
Poor (4%*/5%†)	–7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including –7/del(7q), complex: 3 abnormalities	1.5	1.7	2.3/2.3	2.6/3.4
Very poor (7%*/7%†)	Complex: > 3 abnormalities	0.7	0.7	3.8/3.6	4.2/4.9

IPSS-R prognostic score values

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
BM blast, %	≤ 2	—	> 2% - < 5%	—	5%-10%	> 10%	—
Hemoglobin	≥ 10	—	8 - < 10	< 8	—	—	—
Platelets	≥ 100	50 - < 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

IPSS-R prognostic risk categories/scores

Risk category	Risk score
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5-3
Intermediate	> 3-4.5
High	> 4.5-6
Very high	> 6

IPSS-R prognostic risk category clinical outcomes

	No. of patients	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
Patients, %	7012	19	38	20	13	10
Survival, all*		8.8	5.3	3.0	1.6	0.8
		(7.8-9.9)	(5.1-5.7)	(2.7-3.3)	(1.5-1.7)	(0.7-0.8)
Hazard ratio		0.5	1.0	2.0	3.2	8.0
(95% CI)		(0.46-0.59)	(0.93-1.1)	(1.8-2.1)	(2.9-3.5)	(7.2-8.8)
Patients, %	6485	19	37	20	13	11
AML/25% ^{††}		NR	10.8	3.2	1.4	0.73
		(14.5-NR)	(9.2-NR)	(2.8-4.4)	(1.1-1.7)	(0.7-0.9)
Hazard ratio		0.5	1.0	3.0	6.2	12.7
(95% CI)		(0.4-0.6)	(0.9-1.2)	(2.7-3.5)	(5.4-7.2)	(10.6-15.2)

2.4.5 THERAPIE (KLINISCHE STUDIES ZO BESCHIKBAAR)

2.4.5.1 Algemene maatregelen

- TRF gedeleucocyteerde PC bij Hb <8g/dl (<9g/dl bij cardiopulm problemen)
- vanaf 20€ of ferritine >1000U/ml: ijzerchelatie
- BP TRF bij bloeding of zo <10 x 10⁹/l
- selectieve darmdecontaminatie te overwegen zo ANC<0,5x10⁹/l en infecties
- vaccinaties griep en pneumokokken
- vitamines supplement folavit 4mg, befact forte, E-med forte

2.4.5.2 Specifieke therapie

2.4.5.2.1 MDS, laag en laag-intermediair risico

- groeifactoren compassionate use
- revlimid bij 5q- (na falen groeifactoren)
- cyclosporine A 5mg/kg/d in 2 giften (+ATG (jonge pt, hypocell BM, PNH colon, +8, HLA B15)
- thalidomide 100-150 mg/d plus medrol 8-16mg/d

2.4.5.2.2 MDS, hoog-intermediair en hoog risico

- **HOVON 42 protocol bij jonge pt <61j**

(NB allo Tx te overwegen bij jonge pt en donor)

Inductie I:

Idarubicine 12 mg/m² dag 5,6,7

Ara-C 200 mg/m² CI dag 1,2,3,4,5,6,7

Inductie II:

m-Amsa 120 mg/m² IVdag 3,5,7

Ara-C 1000 mg/m² over 3u IV 2x/dag dag 1,2,3,4,5,6

Cycle III

Mitoxantrone 10 mg/m² IV dag 1,2,3,4,5

Etoposide 100 mg/m² IV dag 1,2,3,4,5

- **HOVON 43 protocol bij pt ≥61j**

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek
- Oncologisch handboek hematologie 6.0

Inductie I:

Daunorubicine 45 mg/m² IV over 3u d1,2,3

Ara-C 200 mg/m² over 24u CI /d d1,2,3,4,5,6,7

Inductie II:

Ara-C 1000 mg/m² over 6u IV 2x/d d1,2,3,4,5,6

Azacytidine/Decitabine

2.5 Acute Myeloïde Leukemie

2.5.1 INLEIDING

- de acute leukemieën (AL) worden in 2 groepen verdeeld: myeloïde en lymfoïde
- clonale aandoening van voorlopers myeloïde en lymfoïde cellen: blasten
- incidentie AL 5-8/100000 per jaar
- 70% is AML, 30% ALL
- incidentie AML stijgt met de leeftijd, mediane leeftijd 60j
- incidentie ALL vooral hoog bij kinderen, 75% zijn kinderen onder 6j
- oorzaak is niet gekend voor de “de novo” vorm
- risicofactoren: virussen, ioniserende stralen, benzeen, nicotine
- secundaire acute leukemieën (bijna altijd AML) na cytostatica (alkylantia, topo-isomerase II-remmers), na ioniserende stralen, na MDS: zeer therapie-resistent, slechte prognose

2.5.2 DIAGNOSE:

2.5.2.1 Algemene aspecten:

- anamnese en LO (WHO performance status, klieren, lever, milt, orgaanaantasting)
- labo met hemato, stolling, nierftie, leverset, eiwitelectroforese, Ig-dosage, auto-antistoffen, hemolyse parameters, virusserologie (HIV, CMV, EBV, Hep A,B,C, Toxo), urinestaal. Fe, ijzersaturatie, ferritine, vit B12, foliumzuur
- bloedgroep + rhesus bepaling
- HLA-typering pt en familie
- beeldvorming: RX Thorax, echo abdomen (CT Thorax, CT Abdomen, CT sinussen: op indicatie)
- beenmerg (+ flow cytometrie, moleculair onderzoek en karyotypering) botbiopt (zo geen DIC)
- EKG, echocardio
- LF + DLCO
- tandsanering
- zwangerschapstest bij vruchtbare vrouwen
- cryopreservatie sperma bij jonge patiënten
- oöfundusonderzoek op indicatie
- LP op indicatie (WBC > 100x10⁹/L, CNS localisatie, sinus, orbita, testis), zo mogelijk, niet zolang er een perifere blastose is.
- infectiehaarden gericht opsporen

2.5.2.2 Cytogenetisch en moleculair onderzoek bij acute leukemie:

De toepassing van alle beschikbare cytogenetica en moleculaire testen gebeuren niet routinematig maar in overleg met de klinisch biologen. Materiaal voor cytogenetisch en moleculair onderzoek moet steeds worden afgenomen en na multidisciplinaire bespreking van de eerste microscopische en flow-cytometrische gegevens kan een specifieke moleculaire test worden aangevraagd. Karyotype- onderzoek gebeurt in de regel altijd.

2.5.3 CLASSIFICATIE AML

2.5.3.1 WHO Classificatie AML

Definitie AML :

- ≥ 20% myeloblasten in bloed of beenmerg
- Abnormale promyelocyten in APL, promonocyten in AML met monocyttaire differentiatie en megakaryoblasten in acute megakaryocytaire leukemie worden beschouwd als equivalent aan blasten.
- In de eerste plaats dient een AML te worden geclassificeerd als een AML met recurrente cytogenetische afwijkingen. Indien dit niet van toepassing is wordt de AML geclassificeerd als een AML met multilineage dysplasie of therapie-gerelateerd en als dit niet van toepassing is, als een AML not otherwise categorized.

WHO code	CATEGORY	SUBCATEGORY AND DESCRIPTION	
9896	Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities	AML with t(8;21)(q22;q22); (RUNX1(AML1)-RUNX1T1(ETO))	
9871		AML with inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22); (CBFβ/MYH11)	
9866		Acute promyelocytic leukemia; AML with t(15;17)(q22q12)(PML/RARα) and cytogenetic variants	
9897		AML with T(9;11)(p22;q23);(MLLT3-MLL)	
9865		AML with (6;9)(p23;q34);(DEK-NUP214)	
9869		AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); (RPN1-EVI1)	
9911		AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13);(RBM15-MKL1)	
9861		AML with mutated NPM1	
9861		AML with mutated CEBPA	
9895	Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes	Dysplasia should be present in ≥ 50% of 2 or more cell lineages	
9920	Therapy-related myeloid neoplasms	Alkylating agent-related Ionizing radiation therapy Topoisomerase type II inhibitor-related Other types These types of AML and MDS may be classified if appropriate in a specific morphologic or genetic category with the qualifying term "therapy-related"	
9872	Acute myeloid leukaemia not otherwise specified	AML with minimal differentiation	≤ 3% of blasts positive for Sudan Black B of myeloperoxidase. At least one of the following myeloid markers present: CD13, CD33, CD117 in absence of lymphoid markers CD3, CD22 and CD79a
9873		AML without maturation	Blasts ≥ 90% of bone marrow nonerythroid cells (i.e. excluding also lymphocytes, plasmacells, macrophages and mast cells) > 3% of blasts positive for Sudan Black B or myeloperoxidase At least two of the following myelomonocytic markers present: CD13, CD33, CD117 and/or MPO
9874		AML with maturation	≥ 10% maturing granulocytic cells in the bone marrow (i.e. promyelocytes, myelocytes and mature neutrophils) < 20% bone marrow monocytes

9867		Acute myelomonocytic leukemia	≥ 20% neutrophils and precursors of marrow cells ≥ 20% monocytes and precursors of marrow cells
9891		Acute monoblastic and monocytic leukemia	≥ 80% of the leukemic cells are monoblasts, promonocytes and monocytes
9840		Acute erythroid leukemia	Erythroleukemia (erythroid/myeloid) Erythroblasts: ≥ 50% of bone marrow cells Blasts: ≥ 20% of the bone marrow nonerythroid cells Pure erythroid leukemia Erythroblasts: > 80% of bone marrow cells No evidence of a significant myeloblastic component
9910		Acute megakaryoblastic leukemia	≥ 50% of the blasts are of megakaryocytic lineage Blasts express CD41 and/or CD61
9870		Acute basophilic leukemia	Primary differentiation to basophils; mature basophils are usually sparse
9931		Acute panmyelosis with myelofibrosis	Acute panmyeloid differentiation with accompanying fibrosis Involves all the major myeloid cell lines, i.e. the granulocytes, erythroid cells and megakaryocytes % of blasts and micromegakaryoblasts is variably increased No or minor splenomegaly
9930	Myeloid sarcoma	Tumour mass of myeloblasts or immature myeloid cells occurring in an extramedullary site or in bone	
9898	Myeloid proliferations related to Down syndrome		
9727	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm		
9801	Acute leukemias of ambiguous lineage	Undifferentiated acute leukemia	Blasts lack markers considered specific for a given lineage including CD79a, CD22, CD3 and MPO
9806		Mixed phenotype acute leukaemia with (t(9;22)(q34;q11.2));(BCR-ABL1)	
9807		Mixed phenotype acute leukaemia with t (v;11q23); MLL rearranged	
9808		Mixed phenotype acute leukaemia, B/myeloid, NOS	
9809		Mixed phenotype acute leukaemia, T/myeloid, NOS	
		Mixed phenotype acute leukaemia, NOS – rare types	
		Other ambiguous lineage leukaemias (natural killer (NK)-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma	

2.5.3.2 FAB classificatie AML (louter informatief, men gebruikt nu de meest recente WHO-classificatie)

- M0 ≥30% blasten van alle kernhoudende BM cellen en ≥ 30% blasten van alle niet-erythroïde cellen: Sudan of peroxidase pos in <3% plus tenminste 1 positieve myeloïde merker (CD13, CD33, CD15, CDw65) bij afwezigheid van lymfoïde merkers (CD3, CD5, CD10, CD19, CD22)
- M1 ≥30% blasten van alle kernhoudende BM cellen. Blasten: ≥90% van de niet-erythroïde cellen waarvan ≥3% Sudan of peroxidase pos. Rijpere monocyten of granulocyten component ≤10% van alle niet erythroïde cellen

- M2 ≥30% blasten van alle kernhoudende BM cellen. Blasten 30-89% van de niet erythroïde cellen, met >10% rijpe granulocyttaire component van de niet-erythroïde cellen, <20% monocyttaire component van de niet-erythroïde cellen
- M3 Merendeel van de cellen zijn promyelocyten (hypergranulair, bundels Auerse staven)
- M3v Variant: microgranulaire promyelocyten (hypogranulair, bilobaire nucleus)
- M4 ≥30% blasten van alle kernhoudende BM cellen. Blasten ≥30% van de niet-erythroïde cellen met ≥20% granulocyttaire component van de niet-erythroïde cellen, plus tenminste 1 van:
a) ≥5x 10⁹/l rijpe monocyttaire cellen perifeer, monocyttaire component ≥20% van de niet-erythroïde cellen, of
b) ≥3x toegenomen lysosyme in serum
- M4E Blasten ≥30% van de niet-erythroïde cellen, cfr M4 plus ≥5% abnl. eosinofielen
- M5a ≥30% blasten van alle kernhoudende BM cellen, ≥80% monocyttaire component van de niet-erythroïde cellen
≥80% monoblasten in BM van monocyttaire component
- M5b ≥30% blasten van alle kernhoudende BM cellen, ≥80% monocyttaire component van de niet-erythroïde cellen
<80% monoblasten in BM van monocyttaire component
- M6 ≥50% erythroblasten van alle kernhoudende BM cellen, plus ≥30% blasten van niet-erythroïde cellen
- M7 ≥30% blasten van alle kernhoudende BM cellen, Sudan neg, megakaryocyttaire origine bevestigd door CD41/61 en/of BP specifieke peroxydase reactie (electr. microsc.)

2.5.4 AML: PROGNOSIS

(naar Hovon)

Risk	Definition	From diagnosis		
		CR1	EFS1	OS1
Good		94	51	65
	GR1 t(8;21) or <i>AML1-ETO</i> , WBC ≤ 20	94	59	68
	GR2 inv(16)/t(16;16) or <i>CBFB-MYH11</i> gene	93	44	68
	GR3 MK ⁻ , <i>CEBPA</i> ⁺	84	48	61
	GR4 MK ⁻ , <i>FLT3/ITD</i> ⁻ / <i>NPM1</i> ⁺ , CRe	100	51	57
Inter-mediate		99	42	51
	IR1 t(8;21) or <i>AML1-ETO</i> , WBC > 20	87	32	46
	IR2 CN -X-Y, WBC ≤ 100, CRe	100	43	51
Poor		75	19	25
	PR1 CN -X-Y, WBC ≤ 100, not CRe	69	17	23
	PR2 CN -X-Y, WBC > 100	74	23	27
	PR3 CA, non CBF, MK ⁻ , no abn 3q26, <i>EVI1</i> ⁻	79	20	25
Very poor		60	3	7
	VPR1 Non CBF, MK ⁺	48	2	4
	VPR2 Non CBF, abn 3q26	65	8	19
	VPR3 Non CBF, <i>EVI1</i> ⁺	79	10	17

MK: monosomal karyotype = AML with 2 or more autosomal monosomies, or a single autosomal monosomy in the presence of one or more structural cytogenetic abnormalities

CN: cytogenetically normal (if cytogenetics unknown, consider as CN)

CRe: attainment of early CR, i.e. after 1 cycle

EVI1⁺: refers to high *EVI1* mRNA expression

CR1: % patients reaching CR after cycle I or cycle II

EFS1: actuarial probability of event free survival 5 years from diagnosis

OS1: actuarial probability of overall survival 5 years from diagnosis

The SWOG cytogenetic risk categories:

Risk type of cytogenetics % of population

favorable inv(16)(16;16)/del(16q), t(15;17) w/wo 20%

sec aberr t(8;21) lacking del(9q) or compl

karyotypes

intermed normal, +8, +6, -Y, del (12p) 46%

unfavorable del(5q)/5, 7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 30%

17p, t(6;9)(q23;q34), t(9;22)(q34;q11)

and complex karyot (3 unrelated)

unknown all other 4%

Standardized reporting for correlation of cytogenetic and molecular data in AML with clinical data according to the ELN guideline (JCO, 2011,29 :2758)

ELN risk group	subsets
Favorable	t(8 ;21)(q22 ;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13 ;q22) or t(16 ;16)(p13.1 ;q22) ; CBFB-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype) Mutated CEBPAlfa (normal karyotype)
Intermediate-1	Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)
Intermediate-2	t(9 ;11)(p22 ;q23) ; MLLT3-MLL Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	inv(3)(q21 ;q26.2) or t(3 ;3)(q21 ;q26.2) ; RPN1-EVI1 t(6 ;9)(p23 ;q34) ; DEK-NUP214 t(v ;11)(v ;q23) ; MLL rearranged -5 or del(5q) ; -7 ; abnl(17p) ; complex karyotype

2.5.5 AML: THERAPIE

Klinische studies zo beschikbaar.

2.5.5.1 Algemene maatregelen:

- inbrengen 3-lumen Hickmancatheter of 3-lumen DVC (na evt BP/FFP)
- uraatprofylaxe: tumorlysisprofylaxe:
 - overwegen leucaferese en/of hydrae zo WBC > 100 x 10⁹/l en/of klinische symptomen van leukostase
 - allopurinol 300 mg/d of fasturtec 0,2 mg/kg/d vanaf start chemo tot max 7d
 - evtl alkaliseren met NAHCO₃ PO 4x 1g of IV
 - hydratatie >3000 ml/d
 - minstens 2x/d ionogram en creatinine controle
- folavit 4 mg/d
- maagprotectie: zantac 50mg iv, 4x/dag, na chemo overschakelen op po.
- evt TPN (+vitam.)
- konakion op indicatie
- orgametril 5mg/d bij premenopauzale vrouwen
- infectiepreventie: levofloxacin 250mg/d po + fluconazole 400mg/d peroraal zo mogelijk of zo geïndiceerd: posaconazole 3x 200mg po/d

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gza ziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

- bij ARA-C HD: Maxitrol oogdruppels elke 4u en –zalf 's avonds, pyridoxine 250mg/d po.
- anti-emetica
- transfusiebeleid:
 - Hb boven 8g/dl, LA, bestraald zo fludara en/of transplantatie
- onverwante donorsearch bij jonge ptn zonder fam.donor

2.5.5.2 Specifieke therapie AML:

2.5.5.2.1 AML (behalve Acute Promyelocyten Leukemie) primaire R/ ≤60j

➤ Volgens Hovon 42 standaardarm A

Inductie I:

Idarubicine 12 mg/m² dag 5,6,7

Ara-C 200 mg/m² CI dag 1,2,3,4,5,6,7

Inductie II:

m-Amsa 120 mg/m² IVdag 3,5,7

Ara-C 1000 mg/m² over 3u IV 2x/dag dag 1,2,3,4,5,6

Consolidatie: 3^{de} kuur chemotherapie of autologe stamceltransplantatie (tenzij allogene stamceltransplantatie, zie 5.4.2.3)

- 3^{de} kuur chemo (good risk AML):
Mitoxantrone 10 mg/m² IV dag 1,2,3,4,
Etoposide 100 mg/m² IV dag 1,2,3,4,5
- Auto Tx na Busulfan / Cyclofosfamide (intermediate risk, poor risk indien geen goede donor beschikbaar).

(Alternatief consolidatie met hoge dosis ARA-C volgens CALGB

3x (tot 4x) hoge dosis Ara-C : 3g/m²/12h op dag 1,3 en 5 over 3u voor ptn < 60j)

2.5.5.2.2 AML (behalve Acute Promyelocyten Leukemie) primaire R/ >60j

➤ Volgens Hovon 43 standaardarm A

Inductie I:

Daunorubicine 45mg/m² IV over 3u d1,2,3 (voor ptn tss 60- 65j, dauno aan 90mg/m²)

Ara-C 200mg/m² over 24u CI /d d1,2,3,4,5,6,7

Inductie II:

Ara-C 1000mg/m² over 6u IV 2x/d d1,2,3,4,5,6

Consolidatie: evtl allogene stamceltx, individueel te bespreken.

➤ Allo Transplantatie

- Bij beschikbare donor zal overleg gepleegd worden wanneer de allo Tx zal plaatsvinden ifv risico-profiel en respons

2.5.5.2.3 AML M3 (Acute Promyelocyten Leukemie), PML-RARα positief,

primaire R/ ≤ 75j

PETHEMA/ HOVON79, LPA 2005 protocol

NB.

ATRA steeds verdelen in 2 dagdosissen.

Voor ptn < 20j : dosis ATRA aanpassen naar 25mg/m²/d

INDUCTIE (voor alle ptn gelijk):

Idarubicine 12 mg/m² IV dag 2,4,6,8 (enkel d2,4,6 zo pt >70j)

ATRA 45 mg/m²/d PO vanaf d1 tot CR (max. 90 dagen)

Dexamethasone 2x2.5mg/m²/d PO x 15 dagen als WBC > 5000/μL

Bij eerste tekens van ATRA-syndroom: start dexamethasone 10mg/m² IV, 2x/d tot resolutie van het beeld

CONSOLIDATIE, risk adapted:

- **Favorable (WBC ≤ 10x10⁹/l, BP >40x10⁹/l):**

Consolidatie I:

Idarubicine 5 mg/m²/d IV d1,2,3,4

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m15

Consolidatie II:

Mitoxantrone 10 mg/m²/d IV d1,2,3

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m15

Consolidatie III:

Idarubicine 12 mg/m² dag 1

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m15

- **Standard (WBC ≤10x10⁹/l en BP≤40x10⁹/l):**

Consolidatie I:

Idarubicine 7 mg/m²/d IV d1,2,3,4

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m15

Consolidatie II:

Mitoxantrone 10 mg/m²/d d1,2,3

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m15

Consolidatie III:

Idarubicine 12 mg/m² dag 1 en 2

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m15

- **Unfavorable (WBC >10x10⁹/l):**

Als ≥ 60j : cfr standard risk consolidatie

Als < 60j:

Consolidatie I:

Idarubicine 5 mg/m²/d IV d1,2,3,4

Ara-C 1000mg/m² IV, d1,2,3,4

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m15

Consolidatie II:

Mitoxantrone 10 mg/m²/d IV d1,2,3, 4, 5

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m 15

Consolidatie III:

Idarubicine 12 mg/m² IV dag 1

Ara-C 3 x 150mg/m² sc dag 1,2,3 en 4

ATRA 45 mg/m²/d PO 1t/m 15

ONDERHOUDSTHERAPIE gedurende 2 jaar (voor alle ptn gelijk):

ATRA 45 mg/m²/d PO gedurende 15 dagen elke 3 maanden (vanaf 3^{de} maand)

Methotrexaat 15 mg/m² PO per week

6-mercaptopurine 50mg/m²/d PO dagelijks, dosering wordt aangepast aan de hand van bloedwaarden.

Op de dagen dat ATRA wordt genomen worden methotrexaat en 6-mercaptopurine onderbroken.

In geval van recidief: reinductie met Arseentrioxide (ATO),
als remissie: consolidatiekuur met ATO, nadien als PCR negatief: autologe stamcelTx,
als PCR positief: combinatie ATO-ATRA- chemo en nadien allo Tx.

2.5.5.2.4 Secundaire AML, recidief/refractaire AML:

Zo jonge pt, goede conditie en nog niet getransplanteerd: allogene stamceltransplantatie via tertiair centrum na reinductie met bvb hoge dosis ARA-C of clofarabine 40mg/m² iv gedurende 5 dagen om de 3 à 6 weken (via medical need programma).

zo oudere pt en/of slechte conditie: palliatieve R/.

(voor beoordeling prognose bij 1^e herval: gebruik "Prognostic index for adult patients with AML in first relapse. JCO 2005;23:1969-1978)

2.5.5.2.5 AML: palliatieve therapie

Hydrea 2 à 3co/d ifv perifere leucocytose

Purinethol 1 à 2co/d

Lanvis 1 à 2co/d

VP-16 100 mgPO 1 à 2co/week

ARA-C 50-100 mg/d SC gedurende 5d

Vidaza Sc bij 20-30% blasten

Decitabine (cave terugbetalingsmodaliteiten)

2.5.6 RESPONS EVALUATIE BIJ AML

HOVON-AML/MDS response criteria (gebaseerd op de International Working Group Criteria)

Morfologische status: géén leukemie (beenmerg in remissie)

Beenmerg met brokjes en tenminste 200 kernhoudende cellen, < 5% blasten, geen Auerse staafjes.
Geen extramedullaire lokalisaties.

In het geval van een biopt, wanneer er geen brokjes in het aspiraat zitten, mogen er geen groepjes blasten worden gezien.

Complete hematologische remissie (CR)

Morfologisch géén leukemie in beenmerguitstrijkje **en** neutrofielen $\geq 1 \times 10^9/L$ **en** trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$ (tenminste 72 uur na de laatste transfusie).

(De aanwezigheid van < 5% blasten in het perifere bloed is toegestaan.)

Morfologisch complete remissie met onvolledig herstel van bloedwaarden (Cri)

Cri houdt in: morfologisch géén leukemie (beenmerg) **maar** onvolledig herstel van neutrofielen ($< 1 \times 10^9/L$) en/of trombocyten ($< 100 \times 10^9/L$).

Cytogenetische remissie

Dit criterium wordt alleen toegepast in het geval van cytogenetische afwijkingen bij diagnose en houdt in: verdwijnen van alle cytogenetische afwijkingen in een beenmerg karyotype analyse van tenminste 20 metafasen.

Partiële remissie

Neutrofielen $\geq 1 \times 10^9/L$ **en** trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$ (tenminste 72 uur na de laatste transfusie). In het beenmerg moeten blasten tenminste 50% zijn afgenomen **en** een waarde van 5 tot 25% bereiken. In het geval van blasten $\leq 5\%$ met aanwezigheid van Auerse staafjes is er eveneens sprake van een PR.

Falen van behandeling

Patiënten die geen CR (fase 3) of PR (fase 1-2) bereiken na inductie worden geclassificeerd aan de hand van onderstaande criteria:

Refractaire ziekte

De leukemie persisteert in het bloed of het beenmerg of in een extramedullaire lokalisatie. Persistente leukemie kan alleen worden vastgesteld ≥ 7 dagen na de laatste dosis van cyclus I.

Aplastisch overlijden

Overlijden met cytopenie en beenmerg aplasie zonder aanwijzingen voor actieve leukemie ≥ 7 dagen na de laatste dosis van cyclus I.

Onbepaalde oorzaak

- Overlijden < 7 dagen na de laatste dag van inductie chemotherapie.
- Overlijden ≥ 7 dagen na de laatste dag van inductie chemotherapie. Geen aanwijzingen voor leukemie in het meest recente bloeduitstrijkje. Geen beenmergevaluatie beschikbaar.
- Overlijden tijdens de eerste cyclus chemotherapie.

Recidief

Recidief na complete remissie is gedefinieerd als:

- terugkeer van blasten in beenmerg $\geq 5\%$ (uitgezonderd toegenomen aantallen blasten bij regenererend beenmerg);
- terugkeer van leukemische blasten in het bloed;
- terugkeer van leukemie in een extramedullaire lokalisatie;
- terugkeer van karakteristieke morfologische dysplastische kenmerken als bij diagnose;
- terugkeer van Auerse staafjes.

Opmerking

Na recente chemotherapie en zonder circulerende blasten: 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 myeloïde regeneratie.

Bovenstaande is van toepassing op evaluaties van cyclus I of cyclus II wanneer er voorheen nog geen complete remissie is vastgesteld.

2.6 Acute lymfoblasten leukemie:

2.6.1 INLEIDING

- de acute leukemieën (AL) worden in 2 groepen verdeeld: myeloïde en lymfoïde
- clonale aandoening van voorlopers myeloïde en lymfoïde cellen: blasten
- incidentie AL 5-8/100000 per jaar
- 70% is AML, 30% ALL
- incidentie AML stijgt met de leeftijd, mediane leeftijd 60j
- incidentie ALL vooral hoog bij kinderen, 75% zijn kinderen onder 6j
- oorzaak is niet gekend voor de “de novo” vorm
- risicofactoren: virussen, ioniserende stralen, benzeen, nicotine
- secundaire acute leukemieën (bijna altijd AML) na cytostatica (alkylantia, topo-isomerase II-remmers), na ioniserende stralen, na MDS: zeer therapie-resistent, slechte prognose

2.6.2 DIAGNOSE:

2.6.2.1 Algemene aspecten:

- anamnese en LO (WHO performance status, klieren, lever, milt, orgaanaantasting)
- labo met hemato, stolling, nierftie, leverset, eiwitelectroforese, Ig-dosage, auto-antistoffen, hemolyse parameters, virusserologie (HIV, CMV, EBV, Hep A,B,C, Toxo), urinestaal. Fe, ijzersaturatie, ferritine, vit B12, foliumzuur
- bloedgroep + rhesus bepaling
- HLA-typering pt en familie
- beeldvorming: RX Thorax, echo abdomen (CT Thorax, CT Abdomen, CT sinussen: op indicatie)
- beenmerg (+ flow cytometrie, moleculair onderzoek en karyotypering) botbiopt (zo geen DIC)
- EKG, echocardio
- LF + DLCO
- tandsanering
- zwangerschapstest bij vruchtbare vrouwen
- cryopreservatie sperma bij jonge patiënten
- oöfundusonderzoek op indicatie
- LP op indicatie (WBC > 100x10⁹/L, CNS localisatie, sinus, orbita, testis), zo mogelijk, niet zolang er een perifere blastose is.
- infectiehaarden gericht opsporen

2.6.2.2 Cytogenetisch en moleculair onderzoek bij acute leukemie:

De toepassing van alle beschikbare cytogenetica en moleculaire testen gebeuren niet routinematig maar in overleg met de klinisch biologen. Materiaal voor cytogenetisch en moleculair onderzoek moet steeds worden afgenomen en na multidisciplinaire bespreking van de eerste microscopische en flow-cytometrische gegevens kan een specifieke moleculaire test worden aangevraagd. Karyotype- onderzoek gebeurt in de regel altijd.

2.6.3 CLASSIFICATIE ALL

2.6.3.1 FAB ALL

L1 L2 L3

Celgrootte klein groot (hetero) groot homog.

Kernchromatine homog. heterog. fijne homog.

Cytoplasma beperkt wiss, ++ middelm.

Kernvorm regelm, cleav onr. cleaved regelm, ov/ron

Nucleoli onopv., klein een/meer, gr

2.6.3.2 WHO ALL

Precursor B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma:

Immunfenotypische subclassificatie:

- early stage (early precursor B-ALL):

HLA-DR+, CD34+, CD19+, cytoplasmic CD79a+, CD22+,

nuclear TdT+

- intermediate stage B-ALL (common ALL):

HLA-DR+, CD19+, CD22+, cytoplasmic CD79a+, nuclear TdT+,

CD10+

- mature precursor B-ALL (pre-B-ALL):

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

HLA-DR+, CD19+, CD22+, cytoplasmic CD79a+, CD10+, Cytoplasmic mu+
Precursor T-lymphoblastic leukaemie/lymphoma:

Immunofenotypische subclassificatie:

- pro-T ALL:

TdT+, CyCD3+, CD7+, CD34+, HLA-DR+

- onrijpe thymocytair T-ALL:

TdT+, CyCD3+, CD7+, CD2+, CD5+

- common thymocytair T-ALL:

TdT+, CyCD3+, CD7+, CD2+, CD5+, CD1a+, CD4/CD8+,
TCR-CD3-, CD10-

- rijpe thymocytair T-ALL:

TdT+, CyCD3+, CD7+, CD2+, CD5+, CD8+, TCR-CD3+

2.6.4 PROGNOSE

- **Correlation of prognosis with bone marrow cytogenetic finding in acute lymphoblastic leukemia**

Prognosis	Cytogenetic findings
Favorable	Hyperdiploidy > 50 ; t (12;21)
Intermediate	Hyperdiploidy 47 -50; Normal(diploidy); del (6q); Rearrangements of 8q24
Unfavorable	Hypodiploidy-near haploidy; Near tetraploidy; del (17p); t (9;22); t (11q23)

- **Prognostische score ALL naar HOVON:**

Als bij patiënten 1 of meer van de in onderstaande tabel genoemde risicofactoren aangetoond worden, worden zij geclassificeerd als hoog risicogroep met een overlevingskans van slechts 25-30%. Indien geen van deze risicofactoren aanwezig is, is sprake van een standaard risico met 50% kans om te overleven.

Hoog risicogroep in volwassen ALL (indien 1 of meerdere karakteristieken aanwezig)

Ongunstig karyotype, i.e. t(9;22), t(4;11) en andere 11q23 afwijkingen, hypodiploidie, complexe afwijkingen (≥ 5) excl. hyperdiploidie

Moleculair aantoonbaar fusiegen transcript: BCR-ABL, MLL-AF4

Geen complete remissie na prefase en eerste inductie kuur

Hoog leukocyten aantal bij diagnose (> 30 x 10E9/L in B-ALL, > 100 x 10E9/L in T-ALL)

- **Risicogroepen lymfoblastair lymfoom**

- **Hoog risico:** Indien geen CR bereikt na remissie inductie kuur. (Evt indien onduidelijkheid bestaat, mbv FDG-PET scan).

- **Standaard risico:** CR bereikt na remissie inductie kuur

2.6.5 THERAPIE (KLINISCHE STUDIES ZO BESCHIKBAAR)

2.6.5.1 Algemene maatregelen

- inbrengen 3-lumen Hickmancatheter of 3-lumen DVC (na evt BP/FFP)
- uraatprofylaxe: tumorlysisprofylaxe:
 - overwegen leucaferese en/of hydrae zo WBC > 100 x 10⁹/l en/of klinische symptomen van leukostase
 - allopurinol 300 mg/d of fasturtec 0,2 mg/kg/d vanaf start chemo tot max 7d
 - evtl alkaliseren met NAHCO₃ PO 4x 1g of IV
 - hydratatie >3000 ml/d
 - minstens 2x/d ionogram en creatinine controle
- folavit 4 mg/d

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek

- Oncologisch handboek hematologie 6.0

- maagprotectie: zantac 50mg iv, 4x/dag, na chemo overschakelen op po.
- evt TPN (+vitam.)
- konakion op indicatie
- orgametril 5mg/d bij premenopauzale vrouwen
- infectiepreventie: levofloxacin 250mg/d po + fluconazole 400mg/d peroraal zo mogelijk of zo geïndiceerd: posaconazole 3x 200mg po/d
- bij ARA-C HD: Maxitrol oogdruppels elke 4u en –zalf 's avonds, pyridoxine 250mg/d po.
- anti-emetica
- transfusiebeleid:
 - Hb boven 8g/dl, LA, bestraald zo fludara en/of transplantatie
- onverwante donorsearch bij jonge ptn zonder fam.donor

2.6.5.2 Specifieke therapie ALL

Bij beschikbare donor zal overleg gepleegd worden wanneer de allo Tx zal plaatsvinden ifv risico-profiel en respons

Recente aanwinsten, niet altijd gevalideerd in gerandomiseerd onderzoek zijn:

ALL bij ptn 15-20j Pediatrische protocollen

ALL (bcr-abl+) Glivec monotherapie (ptn >60j) of aan chemo associëren 600-800 mg/d

ALL (CD20+) Rituximab associëren aan chemotherapie

Burkitt: HyperCVAD+ Rituximab

ALL >60j: HyperCVAD of VAD

2.6.5.2.1 ALL

2.6.5.2.1.1 *(Precursor B, B-ALL, Lymfoblastair B-NHL, T-ALL, standaardarm HOVON 100:*

Complex protocol, wij verwijzen naar originele publicatie

2.6.5.2.1.2 *ALL (Burkitt NHL) Hoelzer protocol mod 2003*

Complex protocol, wij verwijzen naar originele publicatie

Prefase:

Fase A1 (vanaf dag 7))

Fase B1 (vanaf d28)

Fase C1 (vanaf d49)

Fase A2 (vanaf d77)

Fase B2 (vanaf d98)

Fase C2 (vanaf d119)

Nota: reëvaluaties na B, C2 en week 28

Zo CR na B en stadium I of II en geen bulky disease en geen EN aantasting: stop R/na A2

RT bulky disease of residu te bespreken

Pancraniële RT tot C2 te bespreken

Transplantatie: individueel te bekijken

2.6.5.2.2 T-Lymfoblastair NHL (GMALL 5/93 Hoelzer, Blood 2002,99,4379)

Complex protocol, wij verwijzen naar originele publicatie

Inductie I:

Inductie II:

Consolidatie I:

Reïnductie I:

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek
- Oncologisch handboek hematologie 6.0

Reïnductie II:**Consolidatie II:**

RT bulky disease te bespreken

Pancraniële RT tot C2 te bespreken

2.6.5.2.3 ALL bij ptn > 65j

HyperCVAD of VAD

2.6.5.2.4 Refractair of recidief ALL

zo jonge ptn en in goede conditie: verwijzing tertiair centrum

zo oude ptn en/of slechte conditie: palliatieve R/

2.6.5.2.5 Palliatieve therapie voor ALL:

Eldesine 4 mg/m² 1x/week gedurende 4 weken+ Medrol 2 x 32 mg/dag PO gedurende 4 weken

Purinethol 1 à 2 co/d

2.6.6 RESPONS EVALUATIE BIJ ALL

Beenmergonderzoek na 14 dagen, eerste inductie therapie en einde inductie:

MRD (bepaald door RT-PCR van IgH voor B-ALL, T-cel receptor gamma voor T-ALL of andere specifieke moleculaire merker) moet negatief of tenminste < 1/10⁴ zijn.

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
- ≥1% blasten bij immunofenotypering
- **Geen extramedullaire leukemie**

OF

- Morfologisch 10-25% blasten in beenmerguitstrijk of botbiopt
- 0-25% blasten bij immunofenotypering
- Geen extramedullaire leukemia

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

Aplastisch overlijden

Overlijden met cytopenie en beenmerg aplasie zonder aanwijzingen voor actieve leukemie ≥ 7 dagen na de laatste dosis van remissie-inductiekuur.

Onbepaalde oorzaak

De meest recente versie van dit document is terug te vinden via :

<https://portaal.gzaziekenhuizen.be> – Procedureboeken – Medisch Procedure- en Therapieboek
- Oncologisch handboek hematologie 6.0

- Overlijden < 7 dagen na de laatste dag van inductie chemotherapie
- Overlijden ≥ 7 dagen na de laatste dag van inductie chemotherapie. Geen aanwijzingen voor leukemie in het meest recente bloeduitstrijkje. Geen beenmerg evaluatie beschikbaar

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 ≥ 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

2.7 Myeloproliferatieve ziekten (MPD)

2.7.1 INLEIDING EN CLASSIFICATIE (WHO)

- de chronische myeloproliferatieve aandoeningen zijn een heterogene groep van aandoeningen die zeldzaam zijn, met incidentie van 6/100000 per jaar
- voornamelijk aandoeningen bij volwassenen, piekleeftijd ongeveer 50 jaar
- de belangrijkste pathologie is CML, met incidentie 1,4/100000 per jaar, omdat door de moleculaire inzichten diagnose en behandeling belangrijke wijzigingen hebben gekend
- oorzaak niet gekend
- na de classificatie worden de ziekte-entiteiten apart besproken
- Chronische Myelogene Leukemie, BCR-ABL1 positief
- Chronische neutrofiele leukemie
- Chronische eosinofiele leukemie/NOS
- Primaire myelofibrose (Chronische idiopathische myelofibrose)
- Polycythemia Vera
- Essentiële thrombocytose
- MPD, unclassifiable
- Mastocytosis (Cutane mastocytosis, systemische mastocytosis, mast cell leukaemia, mast cell sarcoma, extracutaneous mastocytoom)

2.7.2 CML, BCR-ABL1 POSITIEF

2.7.2.1 Onderzoeken

- WHO performance score
- volledig bloedbeeld, biochemie, stolling
- miltgrootte (cm onder ribben) en echo milt
- HLA-typing
- molec. onderzoek op perifeer bloed (BCR-ABL)

- beenmergonderzoek (histologie, flowcytometrie, chromosomen, molec onderzoek)

2.7.2.2 Diagnose

- BCR-ABL op perifeer bloed of beenmerg
- cytogenetica (t (9;22)(q34;q11) of FISH op beenmerg

2.7.2.3 Stadium

- chronische fase (5-6j): WBC >20x10⁹/l, Blasten 1-15, Basof+, Ph+, bcr-abl+
- acceleratie fase (6-9m): Blasten>15%, Basof >20%, Ph+, bcr-abl+
- blastencrisis (3-6m):Blasten>20-30%, Basof-, Ph+, bcr-abl+

2.7.2.4 Prognostische score

- **Sokal et al. Sem Hem 1988**

$0,0116 (\text{leeftijd} - 43,4) + 0,0345 (\text{milt in cm} - 7,51) + 0,188 (\text{plaatjes}/700) \times 2 - 0,563 + 0,0887(\text{blasten} - 2,10)$

risico:

laag: < 0,8

intermediair: 0,8-1,2

hoog: >1,2

- **Hasford et al. (Euro-score) JNCI 1998:**

$0,6666 \times \text{age} (0 \text{ if } <50\text{y}, 1 \text{ if } \geq 50\text{y}) + 0,042 \times \text{spleen cm below costal margin} + 0,0584 \times \% \text{ blasts} + 0,0413 \times \% \text{ eosins} + 0,2039 \times \text{baso's} (0 \text{ if } <3\%, 1 \text{ if } \geq 3\%) + 1,0956 \times \text{BP} (0 \text{ if BP} < 1500, 1 \text{ if } \geq 1500) \times 1000$

risico:

laag: < 780

intermediair: 781-1479

hoog: ≥ 1480

- **Kantarian et al Blood 2004, 104:1979: (voor ptn onder therapie met glivec):**

Hematologische resistentie, splenomegalie, geen cytogenetische remissie na 3m glivec zijn 3 onafhankelijke predictoren van slechte prognosis

risico:

good prognosis: 0 factor 4y OS 96%

interm. prognosis: 1-2 factors 4y OS 86%

poor prognosis: 3 factors 4y OS 49%

- **voor ptn na 12m therapie met glivec:**

Complete cytogen. remissie en ≥ 3 log reductie BCR-ABL:

4,5j OS (zonder accel/blastcrisis): 100%

Complete cytogen. remissie en <3log reductie BCR-ABL:

4,5j OS (zonder accel/blastcrisis): 95%

Geen complete cytogen. remissie:

4,5j OS (zonder accel/blastcrisis): 89%

2.7.2.5 Therapie

- leucoferese zo WBC >300x10⁹/l
- glivec 400mg/d als 1e lijnR/ in chronische fase
- glivec 600mg/d als 1e lijnR/ in acceleratiefase of blastencrisis
- tassigna of sprycel of bosulif in 1^{ste} lijn in geselecteerde gevallen
- intensieve behandelingen bij ontsnappen aan glivec (na mutatie onderzoek): 2^{de} gen TKI of bosulif of iclusig(bij T315I mutatie)

- allogene Tx bij jonge ptn met fam donor of MUD en ontsnappen aan glivec
- IFN, ara-C, hydrea

Algoritme:

Chronic phase

First line:

Imatinib 400 mg, or nilotinib 300 mg x 2, or dasatinib 100 mg or bosulif 500mg

Second line:

-In case of intolerance, switch to another TKI, taking into consideration the side effects of the first TKI, and comorbidities

-In case of failure of imatinib, switch to nilotinib, or dasatinib, taking into consideration the presence and the type of BCR-ABL KD mutation

-In case of failure of nilotinib or dasatinib, switch to dasatinib or nilotinib, taking into consideration the presence and the type of BCR-ABL KD mutation.

-Consider alloHSCT

Third line:

In case of failure of two or three TKI, consider alloHSC

Accelerated/blastic phase

-TKI naïve:

Imatinib 600 or 800 mg, or nilotinib 400 mg x 2 or dasatinib 140 mg, and consider alloHSCT

-TKI pretreated:

Switch to another TKI, consider chemotherapy and alloHSCT

2.7.2.6 Respons evaluatie

CHR (complete hematologische remissie: perifeer bloedbeeld normaal):

WBC <10 x 10⁹/l, no immature granulocytes, basophils <5%, platelet count <450 x 10⁹/l, spleen non-palpable

CCgR (complete cytogenetische remissie: verdwijning van t(9;22)) :

Complete CgR, no Ph+ metaphases by CBA, or <1% BCR-ABL+ nuclei by I-FISH

Partial CgR:

1%–35% Ph+ metaphases by CBA

Minor CgR:

36%–65% Ph+ metaphases by CBA

Minimal CgR:

66%–95% Ph+ metaphases by CBA

No CgR:

>95% Ph+ metaphases by CBA

MR (majeur moleculaire remissie: ≥3log reductie BCR-ABL mRNA):

Major MMR when the BCR-ABL transcript level is ≤0.1% on the International Scale

Complete MR when the BCR-ABL is undetectable by RT-Q-PCR. The transcript level can be below 0.01% or 0.0032%, or 0.001%, depending on the sensitivity of the assay

NB The CCR is assessed on marrow cells by standard CBA.

The molecular response is assessed on blood, buffy coat, cells, by RT-Q-PCR and is expressed as BCR-ABL IS % according to the International Scale. The definition of these responses is based on expert consensus.

CHR: complete hematologic response; WBC: white blood cell; CgR:

cytogenetic response; CBA: chromosome banding analysis; I-FISH:

interphase fluorescence in situ hybridization; MR: molecular response;

MMR: major molecular response

Definition of the response to first-line therapy with TKI (imatinib, nilotinib, and dasatinib ELN 2010)

Optimal = continue the treatment

Warning = monitor more carefully

some patients may benefit of a change of treatment

Failure = change the treatment

Time	Optimal	Suboptimal	Failure	Warning
3 months	CHR, minor CgR	No CgR	<CHR	-
6 months	PCgR	<PCgR	No PCgR	-
12 months	CCgR	PCgR	<PCgR	<MMR
18 months	MMR	<MMR	<CCGR	NA
Any time	Stable MMR	Loss of MMR mutations	Loss of CHR, loss of CCgR mutations	Loss MMR

2.7.2.7 Follow-up

status bloed cytogen (BM) RT-PCR(bloed) (NB gelimiteerde terugbetalingen tot max 4/j)

diagnose wekelijks voor R/ voor R/

CHR elke 2-4w elke 3-6m elke 3m

CCR elke 4-8w elke 12-18m elke 3m

MMR elke 6w elke 12-18w elke 3m

CMR elke 6w elke 12-18m elke 3m

2.7.3 CHRONISCHE NEUTROFIELE LEUKEMIE

2.7.4 CHRONISCHE EOSINOFIELE LEUKEMIE/ HYPEREOSINOFIEL SYNDROOM

2.7.4.1 Onderzoeken

- routine labo met B12, BGW, ijzerstatus, inflamm parameters
- Ig dosering (IgE), auto-immune testen, evt RAST, precipitines, tryptase
- virusserologie
- faeces parasieten
- echo abdomen, RX thorax
- beenmerg/botbiopt (FIP1L1-PDGFRa, bcr-abl, c-kit)
- orgaanweerslagonderzoek: echocardio, longfunctie,...

2.7.4.2 Diagnose

Table 2.08 Diagnostic criteria of chronic eosinophilic leukaemia (myeloproliferative neoplasm with prominent eosinophilia).

1. There is eosinophilia (eosinophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$)
2. There is no Ph chromosome or *BCR-ABL1* fusion gene or other myeloproliferative neoplasm (PV, ET, PMF) or MDS/MPN (CMML or aCML)
3. There is no *t(5;12)(q31-35;p13)* or other rearrangement of *PDGFRB*
4. There is no *FIP1L1-PDGFR* fusion gene or other rearrangement of *PDGFR*
5. There is no rearrangement of *FGFR1*
6. The blast cell count in the peripheral blood and bone marrow is less than 20% and there is no *inv(16)(p13.1q22)* or *t(16;16)(p13.1;q22)* or other feature diagnostic of AML
7. There is a clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality, or blast cells are more than 2% in the peripheral blood or more than 5% in the bone marrow

*If a patient has eosinophilia but these criteria are not met the diagnosis may be reactive eosinophilia, idiopathic hypereosinophilia or idiopathic hypereosinophilic syndrome.

- persistente eosinofilie $\geq 1.5 \times 10^9/l$ in perifeer bloed, gestegen eo's in beenmerg en myeloblasten <20%
- geen secundaire eosinofilie (allergie, parasieten, infecties, auto-immune ziekten, collageen-vascul.aandoeningen, andere maligniteiten, T-cel populatie met aberrant fenotype, myeloproliferatieve ziekten.
- tekenen van orgaandysfunctie

2.7.4.3 Therapie

- afwachten
- corticoïden
- hydrea
- glivec
- IFN- α
- allogene transplantatie

2.7.5 PRIMAIRE MYELOFIBROSE

2.7.5.1 Onderzoeken:

- routine bloed: bloedbeeld, leuco-erythroblastische formule? Traandruppelcellen, AF, urinezuur, LDH, hemostase (vWF factoren)
- moleculair onderzoek op bloed: JAK 2 (V617F) mutatie, PCR voor bcr-abl om CML uit te sluiten.
- beenmerg en botbiopt met cytogenetica (op perifeer bloed indien dry tap)
- echo lever-milt
- HLA typering (indien pt in aanmerking komt voor allogene stamceltransplantatie)

2.7.5.2 Diagnose:

2.7.5.2.1 Diagnostische WHO-criteria (2008)

Table 2.04 Diagnostic criteria for primary myelofibrosis: diagnosis requires meeting all 3 major and 2 minor criteria.

Major criteria

1. Presence of megakaryocyte proliferation and atypia^a, usually accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis, or
in the absence of significant reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by an increased bone marrow cellularity characterized by granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (i.e. prefibrotic cellular-phase disease).
2. Not meeting WHO criteria for polycythaemia vera^b, *BCR-ABL 1+* chronic myelogenous leukaemia^c, myelodysplastic syndrome^d, or other myeloid neoplasms
3. Demonstration of *JAK2 V617F* or other clonal marker (e.g. *MPL W515K/L*),
or
in the absence of a clonal marker, no evidence that the bone marrow fibrosis or other changes are secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory condition, hairy cell leukaemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy, or toxic (chronic) myelopathies^e

Minor criteria

1. Leukoerythroblastosis^f
2. Increase in serum lactate dehydrogenase level^f
3. Anaemia^f
4. Splenomegaly^f

^a Small to large megakaryocytes with an aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic, bulbous, or irregularly folded nuclei and dense clustering.

^b Requires the failure of iron replacement therapy to increase haemoglobin level to the polycythaemia vera range in the presence of decreased serum ferritin. Exclusion of polycythaemia vera is based on haemoglobin and haematocrit levels, and red cell mass measurement is not required.

^c Requires the absence of *BCR-ABL 1*.

^d Requires absence of dyserythropoiesis and dysgranulopoiesis.

^e Patients with conditions associated with reactive myelofibrosis are not immune to PMF, and the diagnosis should be considered in such cases if other criteria are met.

^f Degree of abnormality could be borderline or marked.

De

2.7.5.3 Prognostische factoren:

2.7.5.3.1 Lille score (Dupriez et al, Blood 1996)

Op basis van 2 risicofactoren:

- Hb < 10g/l
- WBC < 4 x 10⁹/l of > 30 x 10⁹/l

- laag risico (score 0) : mediane overleving 93m
- intermediair risico (score 1): mediane overleving 26m
- hoog risico: (score 2): mediane overleving 13m.

2.7.5.3.2 Cervantes score bij jongere ptn (Br J Haematol, 1998)

- Hb < 10g/dL
- Constitutionele symptomen
- >1% myeloblasten in perifeer bloed

- laag risico (score 0-1): mediane overleving 176 m
- hoog risico (score 2-3): mediane overleving 33 m

2.7.5.3.3 Nieuwe Cervantes score (Blood, 2009: 2895- 2901) : bij voorkeur te gebruiken

- Leeftijd > 65j
 - Constitutionele symptomen
 - WBC > 25.000/ μ L
 - > of = 1% myeloblasten in perifeer bloed
 - Hb < 10g/dL
- Laag risico (score 0) : mediane overleving 135m
- Laag- intermediair risico (score 1) : mediane overleving 95m
- Hoog intermediair risico (score 2) : mediane overleving 48m
- Hoog risico (score $\geq$ 3) : mediane overleving 27m

2.7.5.3.4 DIPSS plus (Gangat et al, JCO. 2011;29(4):392-397) : dynamisch model, kan gebruikt worden op elk tijdstip tijdens het ziekteverloop.

- Leeftijd > 65j
 - Constitutionele symptomen
 - WBC > 25.000/ μ L
 - > of = 1% myeloblasten in perifeer bloed
 - Hb < 10g/dL
 - Transfusienood PC
 - Trombocytopenie < 100.000/ μ L
 - Ongunstig karyotype (complex of 2 afwijkingen waaronder +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23 rearrangement.
- Laag risico (score 0): mediane overleving 15.4 j
- Int-1 risico: (score 1), mediane overleving 6.5j
- Int-2 risico (score 2 en 3), mediane overleving 2.9j
- Hoog risico (score $\geq$ 4), mediane overleving 1.3j

2.7.5.4 Stadiëring:

- MF0: prefibrotisch stadium: geen reticulaire fibrose
- MF1: vroeg stadium: lichte reticulaire fibrose
- MF2: manifest stadium: duidelijke reticulaire en/of collageen fibrose
- MF3: gevorderd stadium: osteosclerose

2.7.5.5 Therapie:

(studie zo protocol beschikbaar)

- Low risk en asymptomatisch: afwachtende houding
 - Low risk en symptomatisch: conventionele therapie (cfr infra)
 - Int-1 risk: conventionele therapie of studiemedicatie
 - Int-2 risk of high risk en > 65j: bij voorkeur inclusie in studie
 - Int- 2 risk of high risk en < 65j: overweeg (ric) –allo Tx.
-
- goede supportieve zorg, TRF en chelatie R/
 - hydroxyurea (startdosis 500 mg/d) bij ernstige organomegalie en hyperproliferatie
 - ruxolitinib (JAK 1/2 remmer)
 - corticoïden (methylprednisolone 8-16 mg/d , 1mg/kg (max. 6 weken) igv hemolyse

- corticoiden + thalidomide (prednisone 0.5mg/kg/d eerste maand, 0.25mg/kg/d 2^{de} maand, 0.125mg/kg/d 3^{de} maand en thalidomide 50mg/d, Mesa et al. Blood 101 (2003):253) LMWH
- zeldzaam splenectomie of milt RT
- andere: danazol 100-600 mg/d gedurende max. 3 maanden, EPO, IFN- α
- *overweeg (RIC) allogene Tx zo < 65j*
- Experimenteel: lenalidomide (5q-), pomalidomide, pacritinib.

2.7.6 POLYCYTHEMIA VERA

2.7.6.1 Onderzoeken

- routine labo met B12, BGW, ijzerstatus, inflamm parameters, carboxyHb (rokers)
- PRV-1 en/of JAK-2 expressie, afwezigheid van BCR-ABL (perifeer bloed EDTA)
- beenmergpunctie bij twijfel (morfologie, chromosomen)
- longfunctie met DLCO, evt slaaponderzoek
- EPO (serum)
- RBC massa en volume bepaling
- echo (of CT abdomen), RX thorax
- bij twijfel BFU-E (beenmerg)

2.7.6.2 Diagnose

Table 2.02 Diagnostic criteria for polycythaemia vera (PV). Diagnosis requires the presence of both major criteria and one minor criterion or the presence of the first major criterion together with two minor criteria.

Major criteria

1. Haemoglobin >18.5 g/dL in men, 16.5 g/dL in women or other evidence of increased red cell volume*
2. Presence of JAK2 V617F or other functionally similar mutation such as JAK2 exon 12 mutation

Minor criteria

1. Bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) with prominent erythroid, granulocytic and megakaryocytic proliferation
2. Serum erythropoietin level below the reference range for normal
3. Endogenous erythroid colony formation *in vitro*

* Haemoglobin or haematocrit >99th percentile of method-specific reference range for age, sex, altitude of residence or haemoglobin >17 g/dL in men, 15 g/dL in women if associated with a documented and sustained increase of at least 2 g/dL from an individual's baseline value that can not be attributed to correction of iron deficiency, or elevated red cell mass >25% above mean normal predicted value.

2.7.6.3 Prognostische factoren

- laag risico: geen trombose-antec. en $\leq 60j$ en ontbreken cardiovascul. risico's.
- intermediair risico: geen trombose-antec., >60j en wel cardiovascul. risico's.
- hoog risico: trombose-antec., >60j, cardiovascul. risico's.

2.7.6.4 Therapie

- aderlatingen tot Hct <0.45
- allopurinol 300 mg/d

- lage dosis aspirine (tenzij contra-indicatie)
- behandel reversibele risico's (roken, art.hypertensie, cholesterol, obesitas)
- cytoeductie bij intolerantie aderlatingen, ontwikkeling thrombocytose, symptomatische splenomegalie
- cytoeductieve R/: zo < 40j: IFN, zo > 40j: hydroxyurea
- Bij resistentie/intolerantie aan hydrea: IFN of anagrelide (of P-32 bij bejaarde ptn)

2.7.7 ESSENTIËLE THROMBOCYTOSE

2.7.7.1 Onderzoeken

- routine labo met ijzerstatus, inflamm parameters
- JAK-2 expressie (perifeer bloed EDTA)
- beenmergpunctie (JAK-2 V617F, BCR-ABL, chromosomen)
- RBC massa en volume bepaling, bij twijfel met PV
- echo (of CT abdomen), RX thorax, ter uitsluiting oorzaak van sec. thrombocytose

2.7.7.2 Diagnose

Table 2.06 WHO criteria for essential thrombocythaemia (ET): Diagnosis requires meeting all four criteria.

1. Sustained^a platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$
 2. Bone marrow biopsy specimen showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes. No significant increase or left-shift of neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis
 3. Not meeting WHO criteria for polycythaemia vera,^b primary myelofibrosis,^c *BCR-ABL1* positive chronic myelogenous leukaemia^d or myelodysplastic syndrome^e or other myeloid neoplasm
 4. Demonstration of *JAK2* V617F or other clonal marker, or in the absence of *JAK2* V617F, no evidence for reactive thrombocytosis^f
- ^a Sustained during the work-up process.
- ^b Requires the failure of iron replacement therapy to increase haemoglobin level to the polycythaemia vera range in the presence of decreased serum ferritin. Exclusion of polycythaemia vera is based on haemoglobin and haematocrit levels and red cell mass measurement is not required.
- ^c Requires the absence of relevant reticulin fibrosis, collagen fibrosis, peripheral blood leukoerythroblastosis, or markedly hypercellular marrow accompanied by megakaryocyte morphology that is typical for primary myelofibrosis including small to large megakaryocytes with an aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic, bulbous or irregularly folded nuclei and dense clustering.
- ^d Requires the absence of *BCR-ABL1*.
- ^e Requires absence of dyserythropoiesis and dysgranulopoiesis.
- ^f Causes of reactive thrombocytosis include iron deficiency, splenectomy, surgery, infection, inflammation, connective tissue disease, metastatic cancer, and lymphoproliferative disorders. However, the presence of a condition associated with reactive thrombocytosis may not exclude the possibility of ET if the first three criteria are met.

2.7.7.3 Prognostische factoren

- laag risico: geen trombose-antec. en <40j, BP <1500 X 10⁹/l en ontbreken cardiovascul risico's.
- intermediair risico: geen trombose-antec., BP <1500 x 10⁹/l, 40-60j

- hoog risico: trombose-antec. of >60j of BP >1500 x 10⁹/l

2.7.7.4 Therapie

- bij alle ptn: cardiovasculaire risico's reduceren
- bij hoog-risico-ptn: lage dosis aspirine en cytoreductie met hydroxyurea
- bij intermediair risico: lage dosis aspirine en cytoreductie bij cardiovascul. risico's
- bij laag risico: lage dosis aspirine
- bij resistentie/intolerantie aan hydrea: IFN of anagrelide, zo mogelijk extended program ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor)

Goedkeuring	
Goedgekeurd door : Jan Lemmens Luc Van Looy [Goedgekeurd Door 3] [Goedgekeurd Door 4] [Goedgekeurd Door 5] [Goedgekeurd Door 6]	
Goedgekeurd door Medisch-Farmaceutisch comité :	N.v.t.
Goedgekeurd door -:	N.v.t.
Ref. nr. : -	