

# ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

## Induktion

Basis væskebehov 2000 ml/m<sup>2</sup>/dag:

ml

Skema 1/7

Højde/ Vægt/ Overflade								
Behandlingsuge	1	2	3	4	5			
Behandlingsdag	1	8	15	22	29	30		35
Ordineret af								
År: Dato								
<b>Vincristin 2 mg/m<sup>2</sup></b> iv bolus (max 2,5 mg) mg	—	—	—	—	—			
<b>Doxorubicin 40 mg/m<sup>2</sup></b> i 250 ml NaCl. 4 timers infusion mg	—			—				
<b>Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>/ dag</b> po i 3 dagl doser Eller <b>Methylprednisolon 48 mg/m<sup>2</sup>/ dag</b> iv i 3 dagl doser	— mg x 3 po dagligt eller — mg x 3 iv dagligt					Halv dosis i 3 dage, ¼ dosis i 3 dage, 1/8 dosis i 3 dage. Herefter substitution med hydrocortison (X) og synactentest		
<b>MTX is. (dosis se nedenfor)</b> mg (ved CNS leukæmi: skift til it tripple skema)	— ☼	— ☼	— ☼		—			
<b>PEG-Asparaginase Medac 1000 U/m<sup>2</sup> im.</b> (pt observeres 2 timer i afd.) IE					* —			
<b>Allopurinol 5 mg/kg/dag po.</b>	mg/dag i 1-2 uger							
Knoglemarvsus. Pat, immunmarkør MRD	O		O		O			
Knoglemarv til central review			O					
<b>6-mercaptopurin (Purinethol) 25 mg/m<sup>2</sup>/ dag po</b> (ved TPMT mangel: 5 mg/ m <sup>2</sup> )						— mg x 1 dagl		
Registrering i NOPHO	Reg i NOPHO							
Hæm status, væsketal, levertal 1-2 gange pr uge	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	
Hæmostase og asp projekt (blpr), <b>samtykke før d29</b>	0	0	0		0			
Sulfotrim 25 mg/kg/døgn i 2 doser lør+søn								
Ekkokardiografi efter anlæggelse af port (hæmostase og asparaginase projekt)								

**Knoglemarvsundersøgelser: Dag 1:** diagnostisk marv.: Biopsi, koagel+udstr, MRD RH, HDL, cytogenetik, biobank (Uppsala). **Dag 15:** MRD RH, **Dag 29:** Biopsi, koagel+udstr., MRD RH  
Dag 1 (før transfusion): TPMT genotype. ☼ 4 ml spinalvæske i Transfix rør til RH (CNS studie)  
Thrombocytal > 30 før lumbalpunktur.

Dag 1, 8 og 15 gives cytostatika uanset leukocyttal.

Dag 22 gives doxorubicin hvis leukocyttal er > 0,5 eller neutrofiltal er > 0.2 x 10<sup>9</sup>/l

X: : Hydrocortison 3 mg/m<sup>2</sup>/dosis - 3 doser i 3 dage, 2 doser/døgn i 3 dage, 1 dosis/døgn i 3 døgn. Synactentest 1 døgn efter sep. Stress dosis 30 mg/m<sup>2</sup> fordelt på 3 doser.

\*: Før PEG-asparaginase: 4 ml EDTA blod til BONKOLAB og 4 ml i tørglas til kl. biokemisk afd.

**\*\*:** **Dag 29 KM:**

**Hvis MRD < 5%:** Fortsæt behandling efter IR-protokol

**Hvis ≥ 5%:** Skift til HR-protokol Blok A og Stamcelletransplantation. Marv til central review

**Hvis Dag 29 MRD ikke er tilgængelig:** Knoglemarvsundersøgelse dag 35-36

**MTX is: 1 år: 8 mg, 2 år: 10 mg, 3 år eller derover: 12 mg.**

**Barnet skal ligge ned 1 time efter MTX.**

# ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

## Konsolidering I (6-MP 25 mg/m<sup>2</sup>)

Basis væskebehov 1500 ml/m<sup>2</sup>/dag: ml

Skema 2/7

Højde/ Vægt/ Overflade																	
Behandlingsdag	36	37		43		50		57	58		64		71		78	79	85
Behandlingsuge	6			7		8		9			10		11		12		13
Ordineret af																	
År: Dato																	
TPMT status: _____ 6-mercaptopurin 25 mg/m <sup>2</sup> /dag po (ved TPMT mangel: 5 mg/ m <sup>2</sup> )	_____mg aften. (tabletter a 50 mg, doseres i doser delelig med 25)																
MTX 5000 mg/m <sup>2</sup> iv o. 24 timer mg	_____							_____							_____		
1/10 MTX iv o. 1 time mg	_____							_____							_____		
9/10 MTX iv o. 23 timer mg	_____							_____							_____		
Isovorin (se hjælpeskema)																	
Intraspinal tripple efter alder MTX Ara-C Prednison		_____							_____							_____	
Vincristin 2 mg/m <sup>2</sup> iv bolus (max 2,5 mg) mg				_____							_____						
PEG-Asparaginase Medac 1000 U/m <sup>2</sup> im. (obs 2 timer i afd.) U				* _____				* _____					* _____				* _____
Marv: MRD RH (se nedenfor)																O	
Hæm status, væsketal levertal	inden			O	O	O	O				O	O	O	O			O
Ekkokardiografi (hæmostase og asparaginase projekt)													X				

HD-MTX: Neutrofil tal > 0,5 eller leukocyttal > 1,5 og thrombocyttal > 50. ALAT < 800. Normal se-creatinin for alderen. Purinethol: Pause hvis neutrofiltal er ≤ 0,2 og thrombocyttal < 20 \*Før PEG-asparaginase: 4 ml EDTA-blod til BONKO-lab og 4 ml i tørglas til kl. biokemisk afd..

**Hvis MRD ≥ 10<sup>-3</sup>: Skift til HR-protokol (Blok A) + Stamcelletransplantation.**

**Manglende remission dag 29: MRD RH og koagel+udstrygninger. Hvis Dag 79 MRD ikke er tilgængelig: Ny knoglemarvsundersøgelse inden for 1 uge**

Aldersjusterede doser for intraspinal tripple. Barnet skal ligge ned 1 time efter

1-2 år: MTX 8 mg, ARAC 20 mg, Prednison 12,5 mg. 2-3 år: MTX 10 mg, ARAC 26 mg, Prednison 12,5 mg. ≥ 3 år: MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg

# ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

## Sen intensifikation og konsolidering II

(Asparaginase hver 6. uge)

Basis væskebehov 1500 ml/m<sup>2</sup>/dag:

ml

Skema 3/7

Højde/ Vægt/ Overflade											
Behandlingsdag	92		99		106		113				
Behandlingsuge	14		15		16		17				
Ordineret af											
År: Dato											
Dexamethason 10 mg/m <sup>2</sup> / dag po i 3 dagl doser i 2 uger derefter aftrap	___ mg x 3 i 7 dage		Substitution med hydrocortison 9 mg/m <sup>2</sup> /døgn i 3 dgl. doser		___ mg x 3 i 7 dage		Aftrap: Halv dosis i 3, ¼ dosis i 3 og 1/8 dosis i 3 dage. Fra dag 122 substitution med hydrocortison (X se note)				
Vincristin 2 mg/m <sup>2</sup> iv bolus (max 2,5 mg)	___		___		___		___				
Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> iv over 4 timer	___		___		___		___				
Intraspinal tripple efter alder MTX Ara-C Prednison (kan flyttes til anæstesidag)	___ ___ ___										
Hæm status, væsketal, levertal	O		O		O		O		O		

Denne blok starter når neutrofil tal &gt; 0,5 eller leukocyttal &gt; 1,5 og thrombocyttal &gt; 50.

\*: Før hver asparaginaseinjektion: 4 ml EDTA blod til BONKO-lab RH og 4 ml i tørglas til kl. biokemisk afd.

X: : Hydrocortison 3 mg/m<sup>2</sup>/dosis - 3 doser i 3 dage, 2 doser/døgn i 3 dage, 1 dosis/døgn i 3 døgn. Synactentest 1 døgn efter sep. Stress dosis 30 mg/m<sup>2</sup> fordelt på 3 doser.

Højde/ Vægt/ Overflade													
Behandlingsdag	127		129	130	131	132	135	136	137	138	139		141
Behandlingsuge	19						20						21
Ordineret af													
År: dato													
Cyklofosfamid 1000 mg/m <sup>2</sup> iv over 1 time	___												
Cytarabin 75 mg/m <sup>2</sup> iv bolus			___	___	___	___		___	___	___	___		
6-thioguanin 60 mg/m <sup>2</sup> /dag po (ved TPMT mangel: 10 mg/ m <sup>2</sup> )	___mg aften i 14 dage. (tabletter a 40 mg, doseres i doser delelig med 20)												
PEG-Asparaginase Medac 1000 U/m <sup>2</sup> im. (obs 2 timer i afd.) U	*___												
Intraspinal tripple efter alder MTX Ara-C Prednison (kan flyttes til anæstesidag)	___ ___ ___												
Hæm status, væsketal, levertal	O*						O	O*					

**Dosisjustering**Før start på Cyklofosfamid: Neutrofil tal > 0,5 x 10<sup>9</sup>/l og thrombocyttal ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l (og ikke faldende)Thioguanin: Pause hvis neutrofil tal er < 0,2 x 10<sup>9</sup>/l eller thrombocyttal er < 20 x 10<sup>9</sup>/l

Cytarabin: Hver 4 dages serie gennemføres. Udskyd næste serie kun ved svær infektion

Aldersjusterede doser for intraspinal tripple. Barnet skal ligge ned 1 time efter

**1-2 år:** MTX 8 mg, ARAC 20 mg, Prednison 12,5 mg. **2-3 år:** MTX 10 mg, ARAC 26 mg, Prednison 12,5 mg.**≥ 3år:** MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg

## ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

Vedligeholdelse 1 (Asparaginase hver 6. uge)

Skema 4/7

Basis væskebehov 2000 ml/m<sup>2</sup>/dag: ml

Højde/ Vægt/ Overflade																						
Behandlingsuge	22	23		24	25	26	27	28	29	30	31		32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
Behandlingsdag	148	155	156								211	212							267	268		
Ordineret af																						
År: Dato																						
6-mercaptopurin 75 mg/m <sup>2</sup> /dag po. Obs TPMT-niveau (se skema 2)	_____mg aften. (tabletter a 50 mg, doseres i doser delelig med 25)																					
Methotrexat 20 mg/m <sup>2</sup> po x 1 pr uge																						
Vincristin 2 mg/m <sup>2</sup> iv bolus (max 2,5mg) Mg							_____									_____						
Dexamethason 6 mg/m <sup>2</sup> / dg po i 3 doser i 5 dg							_____									_____						
MTX 5000 mg/m <sup>2</sup> iv o. 24 timer mg		_____									_____									_____		
1/10 MTX iv o. 1 time mg		_____									_____									_____		
9/10 MTX iv o. 23 timer mg		_____									_____									_____		
Isovorin (se hjælpeskema)																						
Intraspinal tripple efter alder			_____									_____									_____	
MTX			_____									_____									_____	
Ara-C			_____									_____									_____	
Prednison			_____									_____									_____	
PEG-Asparaginase Medac 1000 U/m <sup>2</sup> im. (obs 2 timer i afd.) U					*	_____					*	_____										
Hæm status, levertal, væsketal	O	O		O	O		O		O	O	O		O	O		O		O	O			O
Ekkokardiografi (hæmostase og asparaginase projekt)		X														X						

HD-MTX: Neutrofil tal > 0,5 eller leukocyttal > 1,5 og thrombocytal > 50. ALAT < 800. Normal se-creatinin for alderen. Blodprøver før Vincristin-Dexamethason ikke nødvendig. Tabl methotrexat starter behandlingsuge 21, gives 1 gang ugentligt undtagen den uge, der gives HD-MTX.

\*: Før hver asparaginaseinjektion: 4 ml EDTA blod til BONKO-lab RH og 4 ml i tørglas til kl. biokemisk afd. **Aldersjusterede doser for intraspinal tripple. Barnet skal ligge ned 1 time efter 1-2 år: MTX 8 mg, ARAC 20 mg, Prednison 12,5 mg. 2-3 år: MTX 10 mg, ARAC 26 mg, Prednison 12,5 mg. ≥ 3 år: MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg**

# ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

## Vedligeholdelse 1

Skema 5/7

Basis væskebehov 2000 ml/m<sup>2</sup>/dag: ml

Højde/ Vægt/ Overflade																			
Behandlingsuge	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	
Behandlingsdag						323	324							379	380				
Ordineret af																			
Ar: Dato																			
6-mercaptopurin 75 mg/m <sup>2</sup> /dag po. Obs TPMT-niveau (se skema 2)	_____mg aften. (tabletter a 50 mg, doseres i doser delelig med 25)																		
Methotrexat 20 mg/m <sup>2</sup> po x 1 pr uge																			
Vincristin 2 mg/m <sup>2</sup> iv bolus (max 2,5mg) Mg		_____								_____									
Dexamethason 6 mg/m <sup>2</sup> / dg po i 3 doser i 5 dg		_____								_____									
MTX 5000 mg/m <sup>2</sup> iv o. 24 timer mg						_____								_____					
1/10 MTX iv o. 1 time mg						_____								_____					
9/10 MTX iv o. 23 timer mg						_____								_____					
Isovorin (se hjælpekema)																			
Intraspinal tripple efter alder MTX Ara-C Prednison							_____ _____ _____								_____ _____ _____				
Hæm status, levertal, væsketal		O		O	O			O				O	O						

HD-MTX: Neutrofil tal &gt; 0,5 eller leukocyttal &gt; 1,5 og thrombocyttal &gt; 50. ALAT &lt; 800. Normal se-creatinin for alderen.

Blodprøver før Vincristin-Dexamethason ikke nødvendig.

Tabl methotrexat starter behandlingsuge 21, gives 1 gang ugentligt undtagen den uge, der gives HD-MTX

Dosisjustering under vedligeholdelsesbehandling: se skema sidste side.

Aldersjusterede doser for intraspinal tripple. Barnet skal ligge ned 1 time efter

1-2 år: MTX 8 mg, ARAC 20 mg, Prednison 12,5 mg. 2-3 år: MTX 10 mg, ARAC 26 mg, Prednison 12,5 mg. ≥ 3 år: MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg

# ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

## Sen intensification II og konsolidering III

Basis væskebehov 1500 ml/m<sup>2</sup>/dag:

ml

Skema 6/7

Højde/ Vægt/ Overflade											
Behandlingsuge	60		61		62		63				
Behandlingsdag	1		8		15		22				
Ordineret af											
År: Dato											
Dexamethason 10 mg/m <sup>2</sup> / dag po i 3 dagl doser	___ mg x 3 i 7 dage		Substitution med hydrocortison 9 mg/m <sup>2</sup> /døgn i 3 dgl. doser		___ mg x 3 i 7 dage		Aftrap: Halv dosis i 3, ¼ dosis i 3 og 1/8 dosis i 3 dage. Fra dag 31 substitution med hydrocortison (X se note)				
Vincristin 2 mg/m <sup>2</sup> iv bolus (max 2,5 mg)	___		___		___		___				
Cyklofosfamid 1000 mg/m <sup>2</sup> iv over 1 time							___				
Intraspinal tripple efter alder MTX Ara-C Prednison (kan flyttes til anæstesidag)	___ ___ ___										
Marv (pat. Inst. + immunmark + MRD)	O										
Hæm status, væsketal, levertal	O		O		O		O				

Denne blok starter uanset hæmatologiske værdier

Før start på Cyklofosfamid dag 22: Neutrofil  $> 0,5 \times 10^9/l$  og thrombocyt  $\geq 50 \times 10^9/l$  (og ikke faldende)X: : Hydrocortison 3 mg/m<sup>2</sup>/dosis - 3 doser i 3 dage, 2 doser/døgn i 3 dage, 1 dosis/døgn i 3 døgn. Synactentest 1 døgn efter sep. Stress dosis 30 mg/m<sup>2</sup> fordelt på 3 doser.

Højde/ Vægt/ Overflade													
Behandlingsuge	63						64						65
Behandlingsdag	22	23	24	25	26	27		31	32	33	34		36
Ordineret af													
År: dato													
Cytarabin 75 mg/m <sup>2</sup> iv bolus mg			___	___	___	___		___	___	___	___		
6-thioguanin 60 mg/m <sup>2</sup> /dag po (ved TPMT mangel: 10 mg/ m <sup>2</sup> )	___ mg aften i 14 dage. (tabletter a 40 mg, doseres i doser delelig med 20)												
Intraspinal tripple efter alder MTX Ara-C Prednison (kan flyttes til anæstesidag)													___ ___ ___
Hæm status, væsketal, levertal	O*						O						

### Dosisjustering

Thioguanin: Pause hvis neutrofil  $< 0,2 \times 10^9/l$  eller thrombocyt  $< 20 \times 10^9/l$ 

Cytarabin: Hver 4 dages serie gennemføres.

Udskyd 2. cytosarserie kun ved svær infektion

Aldersjusterede doser for intraspinal tripple. Barnet skal ligge ned 1 time efter

1-2 år: MTX 8 mg, ARAC 20 mg, Prednison 12,5 mg. 2-3 år: MTX 10 mg, ARAC 26 mg, Prednison 12,5 mg. $\geq 3$  år: MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg

# ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

## Vedligeholdelse 2

Skema 7/7

Behandlingsuge	66		74		82		90		98		106
År: Dato											
6-mercaptopurin 75 mg/m <sup>2</sup> /dag po.	_____mg aften. (tabletter a 50 mg, doseres i doser delelig med 25)										
Methotrexat 20 mg/m <sup>2</sup> po x 1 pr uge											
Intraspinal tripple efter alder											
MTX											
Ara-C											
Prednison											
Hæm status, levertal, hver 2.-4 uge											

Behandlingsuge	114		122		130
År: Dato					
6-mercaptopurin 75 mg/m <sup>2</sup> /dag po.	_____mg aften. (tabletter a 50 mg, doseres i doser delelig med 25)				
Methotrexat 20 mg/m <sup>2</sup> po x 1 pr uge					
Intraspinal tripple efter alder					
MTX					
Ara-C					
Prednison					
Klinisk Kontrol					O
Hæm status, levertal, hver 2.-4 uge					O
Ekkokardiografi <b>før</b> fjernelse af port (hæmostase og asparaginase projekt)					

Oral purinethol hver aften indtil 2,5 år efter diagnosetidspunktet

Oral MTX en gang ugentligt (aften) indtil 2,5 år efter diagnosetidspunktet. IKKE den uge der gives MTX is!!

Månedlig ambulant kontrol. Evt blodprøver lokalt ind imellem især ved dosisjusteringer

**Aldersjusterede doser for intraspinal tripple. Barnet skal ligge ned 1 time efter**

**1-2 år:** MTX 8 mg, ARAC 20 mg, Prednison 12,5 mg. **2-3 år:** MTX 10 mg, ARAC 26 mg, Prednison 12,5 mg.

**≥3år:** MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg

**Dosisjustering: se nedenfor**

**Dosisjustering:** Leukocyttal mellem 1,5 og 3,0 x 10<sup>9</sup>/l tilstræbes.

Det må tilstræbes at pt. får så høj en vedligeholdelsesdosis som muligt også selvom den overstiger 100% dosis.

Ved konstant leukocyttal > 3,0 øges først 6-MP med ca. 20%, senere evt MTX under tæt kontrol af hæm status.

Hvis leukocyttal er < 1,5 reduceres purinethol og MTX til 50%

Hvis leukocyttal er < 1.0 eller thrombocytter < 50 x 10<sup>9</sup>/l: pause med vedligeholdelsesbeh. Ny hæm. status efter 1 uge.

Ved ALAT > 400 U/l måles PP% og bilirubin. Ved PP% < 0,50, bilirubin > 40 µmol/l eller ALAT > 800 U/l halveres først MTX dosis, og derefter purinethol dosis.

**TPMT-vildtype: 75 mg/m<sup>2</sup>/dag, TPMT-heterozygot: 50 mg/m<sup>2</sup>/dag, TPMT-mangel: 10 mg/m<sup>2</sup>/dag**

