

ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion

Induktion

Basis væskebehov 2000 ml/m²/dag: ml Skema 1/7

Højde/ Vægt/ Overflade	1	2	3	4	5		
Behandlingsuge	1	2	3	4	5		
Behandlingsdag	1	8	15	22	29	30	35
Ordineret af							
År: Dato							
Vincristin 2 mg/m ² iv bolus (max 2,5 mg) mg	—	—	—	—	—		
Doxorubicin 40 mg/m ² i 250 ml NaCl. 4 timers infusion mg	—			—			
Prednisolon 60 mg/m ² / dag po i 3 dagl doser Eller Methylprednisolon 48 mg/m ² / dag iv i 3 dagl doser	____ mg x 3 po dagligt eller ____ mg x 3 iv dagligt					Halv dosis i 3 dage, 1/4 dosis i 3 dage, 1/8 dosis i 3 dage. Herefter substitution med hydrocortisone (X) og synactentest	
MTX is. (dosis se nedenfor) (ved CNS leukæmi: skift til it tripple skema) mg	—	—	—		—		
PEG-Asparaginase Medac 1000 U/m ² im. (pt observeres 2 timer i afd.) IE					*	—	
Allopurinol 5 mg/kg/dag po.	mg/dag i 1-2 uger						
Knoglemarvsus. Pat, immunmarkør MRD	O		O		O		
Knoglemarv til central review			O				
6-mercaptopurin (Purinethol) 25 mg/m ² / dag po (ved TPMT mangel: 5 mg/m ²)						____ mg x 1 dag]	
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	
Hæmostase og asp projekt (blpr), samtykke før d29	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 leukocytal.

Dag 22 gives doxorubicin hvis leukocytal er > 0,5 eller neutrofiltal er > 0.2 x 10⁹/l

X: : Hydrocortison 3 mg/m²/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/m² 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/m²)

Skema 2/7

Basis væsket behov 1500 ml/m ² /dag:	ml												
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 ² /dag po (ved TPMT mangel: 5 mg/m ²)													
MTX 5000 mg/m ² iv o. 24 timer mg	—												
1/10 MTX iv o. 1 time mg	—												
9/10 MTX iv o. 23 timer mg	—												
Isovorin (se hjælpe skema)													
Intraspinal tripple efter alder	—												
MTX	—												
Ara-C	—												
Prednison	—												
Vinceristin 2 mg/m ² iv bolus (max 2,5 mg)	—												
PEG-Asparaginase Medac 1000 U/m ² im. (obs 2 timer i afd.)	* —												
Marv: MRD RH (se nedenfor)													
Hæm status, væsketal leveratl	inden			O	O	O		O	O	O	O		
Ekkokardiografi (hæmostase og asparaginase projekt)								X					

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

Hvis MRD ≥ 10⁻³. Skift til HR-protokol (Blok A) + Stemcelletransplantation.

Manglende remission dag 29: MRD RH og kogel+udstrygning. Hvis Dag 79 MRD ikke er tilgængelig: Ny knoglemarsundersøgelse 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 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/m²/dag:

ml

Skema 3/7

Højde/ Vægt/ Overflade	92		99		106		113					
Behandlingsdag	92		99		106		113					
Behandlingsuge	14		15		16		17					
Ordineret af												
År: Dato												
Dexamethason 10 mg/m²/ dag po i 3 dagl doser i 2 uger derefter aftrap	mg x 3 i 7 dage	Substitution med hydrokortison 9 mg/m ² /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 hydrokortison (X se note)								
Vincristin 2 mg/m² iv bolus (max 2,5 mg)	mg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Daunorubicin 30 mg/m² iv over 4 timer	mg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Intraspinal tripple efter alder												
MTX												
Ara-C												
Prednison (kan flyttes til anæstesidag)												
Hæm status, væsketal, levertal	O		O		O		O		O		O	

Denne blok starter når neutrofil tal > 0,5 eller leukocytal > 1,5 og thrombocytal > 50.

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

X: : Hydrokortison 3 mg/m²/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/m² fordelt på 3 doser.

Højde/ Vægt/ Overflade	127	129	130	131	132	135	136	137	138	139	141
Behandlingsdag	127		129	130	131	132	135	136	137	138	139
Behandlingsuge	19						20				21
Ordineret af											
År: dato											
Cyklofosfamid 1000 mg/m² iv over 1 time	mg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cytarabin 75 mg/m² iv bolus	mg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6-thioguanin 60 mg/m²/dag po (ved TPMT mangel: 10 mg/m²)		mg aften i 14 dage. (tabletter a 40 mg, doseres i doser delelig med 20)									
PEG-Asparaginase Medac 1000 U/m² 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*			

DosisjusteringFør start på Cyklofosfamid: Neutrofiltal > 0,5 x 10⁹/l og thrombocytal ≥ 50 x 10⁹/l (og ikke faldende)Thioguanin: Pause hvis neutrofiltal er < 0,2 x 10⁹/l eller thrombocytal er < 20 x 10⁹/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.**≥ 3 år:** MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg

ALL NOPHO 2008 IR med CNS3 affektion
Vedligeholdelse 1

Skema 5/7

Basis væskesbehov 2000 ml/m ² /dag:		ml												
Højde/Vægt/Overflade														
Behandlingsuge	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	
Behandlingsdag						323	324							
Ordineret af														
Ar:	Dato													
6-mercaptopurin 75 mg/m²/dag po.		_____	mg	afven.	(tableter a 50 mg,	doseres i doser delig med 25)								
Obs TPMT-niveau (se skema 2)														
Methotrexat 20 mg/m ² po x 1 pr uge														
Vincristin 2 mg/m ² iv bolus (max 2,5mg)		—												
Dexamethason 6 mg/m ² /dg po i 3 doser i 5 dg		—												
MTX 5000 mg/m ² iv o. 24 timer mg						—								
1/10 MTX iv o. 1 time mg						—								
9/10 MTX iv o. 23 timer mg						—								
Isovorin (se hjælpskema)														
Intraspinal triple efter alder						—								
MTX						—								
Ara-C						—								
Prednison						—								
Hæm status, levertal, væsketal	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	

HD-MTX: Neutrofil tal > 0,5 eller leukocytal > 1,5 og thrombocytal > 50. ALAT < 800. Normal se-creatinin for alderen.

Blooprøver 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 triple. Barnet skal ligge ned 1 time efter

1-2 år: MTX 8 mg, ARAC 20 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/m²/dag:

ml

Skema 6/7

Højde/ Vægt/ Overflade	60		61		62		63				
Behandlingsuge	60		61		62		63				
Behandlingsdag	1		8		15		22				
Ordineret af											
År: Dato											
Dexamethason 10 mg/m²/ dag po i 3 dagl doser	___ mg x 3 i 7 dage		Substitution med hydrokortison 9 mg/m ² /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 hydrokortison (X se note)					
Vincristin 2 mg/m² iv bolus (max 2,5 mg)	—		—		—		—				
Cyklofosfamid 1000 mg/m² iv over 1 time	mg					—					
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: Neutrofiltal > 0,5 x 10⁹/l og thrombocytal ≥ 50 x 10⁹/l (og ikke faldende)X: : Hydrokortison 3 mg/m²/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/m² fordelt på 3 doser.

Højde/ Vægt/ Overflade	63										65
Behandlingsuge	63						64				
Behandlingsdag	22	23	24	25	26	27		31	32	33	34
Ordineret af											
År: dato											
Cytarabin 75 mg/m² iv bolus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
mg											
6-thioguanin 60 mg/m²/dag po (ved TPMT mangel: 10 mg/ m²)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	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				

DosisjusteringThioguanin: Pause hvis neutrofiltal er < 0,2 x 10⁹/l eller thrombocytal er < 20 x 10⁹/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.****≥ 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/m² /dag po.	mg aften. (tabletter a 50 mg, doseres i doser delelig med 25)										
Methotrexat 20 mg/m² 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/m² /dag po.	mg aften. (tabletter a 50 mg, doseres i doser delelig med 25)				
Methotrexat 20 mg/m² 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 før 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.****≥ 3 år: MTX 12 mg, ARAC 30 mg, Prednison 16 mg****Dosisjustering: se nedenfor****Dosisjustering:** Leukocytal mellem 1,5 og 3,0 x 10⁹/l tilstræbes.

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

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

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

Hvis leukocytal er < 1,0 eller thrombocyttet < 50 x 10⁹/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/m²/dag, TPMT-heterozygot: 50 mg/m²/dag, TPMT-mangel: 10 mg/m²/dag

