

Vroege intensificatie bij (on)verwante allogene of autologe stamceltransplantatie bij patiënten met een Acute Lymfoblasten Leukemie

FASE II ONDERZOEK

Introductie en achtergrond

Bij volwassen patiënten met een Acute Lymfatische Leukemie (ALL) verbeteren de resultaten t.a.v. de lange termijn ziektevrije overleving (ZVO) niet voldoende. Verschillende factoren zijn van negatieve invloed op de ZVO zoals een hoog aantal leukocyten, oudere leeftijd, pas na lange tijd een complete remissie (CR) en immunofenotypische en chromosomale afwijkingen. De Philadelphia positief (ph+) ALL, de t(9;22) en de t(4;11) hebben een slechte prognose. De rijpe B cel ALL met t(8;14), t(2;8) en t(8;22) behoren niet meer tot de 'poor risks' ALL sinds de succesvolle behandeling met chemotherapie, die gebaseerd is op de protocollen vanuit de kinderkliniek.

Het lijkt erop dat de ph+ ALL alleen te genezen is na het ondergaan van een allo-BMT. Omdat slechts 30% van de patiënten een HLA identieke broer of zus heeft, lijkt transplantatie met een 'matched unrelated donor' (MUD) een goede vervanging bij zowel Chronische Myeloïde Leukemie (CML) als bij ALL. Bij patiënten die niet allogene getransplanteerd kunnen worden (1/3 deel), is een zo snel mogelijke autologe transplantatie een alternatief.

Bij de meeste patiënten met een High-Risk translocatie lijkt het erop dat ze binnen zes maanden een recidief hebben na vaststelling van een CR. Alle patiënten met een ALL (behalve de rijpe B cel ALL) zullen behandeld worden met het behandelingsschema zoals in dit protocol beschreven staat. Echter patiënten zonder een High-Risk translocatie zullen een allogene broer of zus donor stamcel transplantatie (SCT) of een autologe SCT ondergaan (dus geen MUD).

Uitkomsten suggereren dat een snelle opvolging van een SCT een effectieve consolidatie therapie is bij ALL. Echter na een autologe SCT treedt weer vrij snel een recidief op. Daarom zal er na een autologe SCT gerandomiseerd worden tussen wel of geen onderhoudskuur met 6- Mercaptopurine (6-MP).

Ondanks de allo-BMT recidiveren patiënten met een High-Risk ALL snel. Het lijkt erop dat door de toediening van donor lymfocyten opnieuw een remissie bewerkstelligd kan worden bij een recidief na allogene transplantatie.

Samenvatting

In dit onderzoek wordt een vroege intensificatie door allogene of autologe SCT na de inductie behandeling onderzocht. Deze behandeling moet binnen 6 maanden na het stellen van de diagnose ALL plaats vinden. Wanneer er geen identieke gerelateerde donor aanwezig is, zal gezocht worden naar een identieke ongerelateerde donor voor patiënten met een High-Risk ALL. Wanneer deze patiënten een beginnend recidief hebben of geen moleculaire respons hebben, worden donor leukocyten toegediend om een 'Graft versus Leukemie' te bereiken. Verder wordt onderzocht: de waarde van wel of geen onderhoudsbehandeling (d.m.v. loting vastgesteld), bij patiënten die een autologe SCT hebben ondergaan.

Doel van het onderzoek

1. Het onderzoeken van de te verwachten waarde van een vroege intensiviteit door allogene of autologe SCT.
2. Het onderzoeken van het te verwachte resultaat van een identieke ongerelateerde donor bij High-Risk ALL wanneer geen identieke broer of zus aanwezig is.
3. Vaststellen van de waarde van donor lymfocyten infusie (DLI) bij patiënten met een High-Risk ALL met een moleculair of cytogenetisch recidief na allogene SCT of bij patiënten met een High-Risk ALL met hardnekkige rest ziekte (moleculair of cytogenetisch).
4. Vaststellen van de waarde van onderhoud chemotherapie bij patiënten met een ALL na autologe SCT.

5. Het onderzoeken van leukemie reductie m.b.v. moleculaire technieken tijdens inductie chemotherapie en consolidatie met SCT en gedurende onderhoudsbehandeling bij patiënten die een autologe SCT hebben ondergaan.

Inclusie criteria

- Leeftijd tussen de 16 en 60 jaar.
- Nog geen behandeling met chemotherapie ondergaan.
- ALL volgens de FAB criteria en immunologische kenmerken analyse (B-voorloper ALL, T-ALL en AUL).
- WHO performance status graad 0, 1, 2 of 3.
- Informed consent.

Exclusie criteria

- B-ALL (rijpe B cel ALL).
- Ernstige cardiale, long, lever, nier, neurologische, psychiatrische of metabole ziekten.
- Ander maligne aandoeningen behalve huid (geen melanoom) of cervix carcinoom stadium 1.
- Aanhoudende nierinsufficiëntie.
- Actieve ongecontroleerde infecties.
- HIV positief.

BEHANDELINGSSHEMA

Cyclus 1 PVDA inductie

Alle patiënten worden voorbehandeld met 25 mg prednisolon 1 x daags per os gedurende 5 dagen voor de start van cyclus 1 om tumorlysis syndroom te voorkomen.

Medicijn	dosis	wijze toediening	dag
Prednisolon	60 mg/m ²	1 x daags per os	1-28
Vincristine	1.5 mg/m ² (100ml)	10 min. 1 x daags. IV	1,8,15,22
Daunorubicine	45 mg/m ² (100 ml)	10 min. 1 x daags. IV	1,8,15,22
L-asparaginase	5000U/m ² (100 ml)	30 min. 1 x daags. IV	15-28
Methotrexate	15 mg	I.T.	3x in cyclus 1, 4 en 5 bij herstel van cyclus 2 en cyclus 3

Aandachtspunten

- Prednisolon afbouwschema na dag 28.
- Infecties onder controle voor de start van de chemotherapie, evenals elektrolyten afwijkingen en metabole aandoeningen.
- Wees bedacht op een allergische reactie op de L-asparaginase.
- Stollingsproblemen door de L-asparaginase, waarbij gecorrigeerd moeten worden met fresh frozen plasma (FFP).
- Bij de CZS profylaxe met MTX intrathecaal, ook Prednison 25 mg intrathecaal toedienen.

Cyclus 2: High-Dose Ara C/ Mitoxantrone (6^e week)

Medicijn	dosis	wijze toediening	dag
Ara C	3g/m ² (500 ml) 2 x daags	i.v. in 3 uur (9 en 21 uur)	1-4
Mitoxantrone	10 mg/m ²	1 x daags i.v. in 1 uur (14 uur)	3-5

Aandachtspunten

- Tijdens de High-Dose Ara C methylcellulose en/of dexamethason oogdruppels geven
- Ara C moet gestopt worden in het geval van nystagmus of geestelijke verwardheid, wanneer deze symptomen snel verdwijnen mag de Ara C herstart worden.

Cyclus 3: MTX/ Asparaginase (12^e week)

Medicijn	dosis	wijze toediening	dag
Methotrexate	1.5 g/m ² (500ml)	1 x dgs i.v. in 1 uur	1,15
Asparaginase	10.000 IU/m ² (100 ml)	1 x dgs i.v. in 30 min.	2,16
6-Mercaptopurine	25mg/m ²	1 x dgs per os	1-5, 15-19

Aandachtspunten

- MTX mag niet gegeven worden aan patiënten met een beschadigde nierfunctie en/of moet uitgesteld worden bij patiënten met aanhoudende mucositis.
- Voor en tijdens de MTX heeft de patiënt een hydratatie infuus: NaCl/ Gluc á 3 uur per kolf + 10 ml Na Bicarbonaat 8,4 % + 10 mmol KCL, start 3 uur voor de MTX tot het staken van de Leukovorin
- **Leukovorin (folinezuur):**
 - Start 24 uur na de MTX met een oplaaddosis van 30 mg I.V. Hierna iedere 6 uur 15 mg IV tot MTX spiegel < 0,01µM. Spiegel vanaf 48 uur na de MTX laten bepalen. Wanneer de MTX spiegel < 0,01µM. is, wordt gestart met leukovorin per os.
 - Leukovorin toevoegen aan 100 ml NaCl 0,9% en in laten lopen in 15 minuten.

Centraal Zenuwstelsel (CZS) therapie

Wanneer de patiënt bij aanvang van de therapie of tijdens de inductie therapie lokalisatie in het CZS heeft is intrathecale therapie mogelijk. Patiënten met CZS lokalisatie zullen niet meer dan 10 intrathecale toedieningen krijgen met MTX tijdens de inductie chemotherapie (cyclus 1,2,3). Wanneer er na 5 MTX intrathecaal injecties geen remissie opgetreden is moet de MTX vervangen worden door Ara C (80mg intrathecaal). Patiënten die geen CZS remissie bereiken zullen verder behandeld worden met Radiotherapie.

Allogene Stamcel Transplantatie met HLA-identieke donor (broer/zus)**Inclusie criteria**

- Complete response na cyclus 1, 2, 3 of partiële response, maar zonder extra medullaire ziekte en met BM blasten < 20%.
- Leeftijd ≤ 55 jaar.
- WHO stadium 0, 1 of 2.
- Aanwezigheid van HLA indentieke broer/zus.

Exclusie criteria

- Support met (HLA gelijke) trombocyten suspensie niet mogelijk
- Actieve infectie
- Ernstig hartfalen
- Ernstig longfalen
- Leverafwijkingen
- Nierfalen
- HIV positief

Conditionering: Cyclofosfamide en totale body irradiation (TBI)

Aandachtspunten

- Graft versus Host disease (GVHD) preventie gebeurt door T-Cel depletie en toediening van Ciclosporine A.
- Behandeling van GVHD vindt plaats volgens allogene transplanteren boekje (op www.hematologie.nl), evenals de CMV preventie ed.
- Bestraalde bloedproducten toedienen.

Donor Lymfocyten Infusie (DLI)

Het doel van de behandeling is om een hematologische, cytogenetische, immunologische en moleculaire remissie te bereiken binnen 6 maanden na transplantatie. Is zo'n remissie niet bereikt, dan kan een DLI worden gegeven. Als eerste wordt de preventie behandeling voor GVHD gestopt en wanneer GVHD niet optreed kunnen de donor lymfocyten worden toegediend. DLI is niet toegestaan wanneer de patiënt een actieve GVHD heeft. De donor lymfocyten worden met een interval van 6-8 weken geïnfundeerd net zo lang totdat een GVHD of een moleculaire remissie optreedt.

MUD Stamceltransplantatie

Wanneer een patiënt een High Risk translocatie (t(9;22), t(4;11)) heeft en geen HLA-identieke verwante donor heeft, zal er gezocht worden naar een MUD. Deze MUD SCT worden uitgevoerd in een ander hematologisch centrum (Utrecht/Rotterdam).

Voor de start van **cyclus 2** moet bekend zijn of er een allogene verwante of onverwante, of een autologe transplantatie plaats gaat vinden

Autologe Stamceltransplantatie

Uit de dip van cyclus 2 starten patiënten die een autologe getransplanteerd zullen worden met G-CSF als granulocyten $0.5 \times 10^9/l$ zijn. Stamcellen worden geogst d.m.v. leukaferese op het moment dat de leukocyten herstel zijn na cyclus 2.

Onderhoudstherapie

Eén week voor de start van de conditionering voor de autologe SCT wordt de patiënt gerandomiseerd voor wel of geen onderhoudsbehandeling.

Inclusiecriteria

- CR na autologe SCT.
- Hematologisch herstel.
- WHO stadium 0, 1, 2.

Exclusie criteria

- Ernstige toxiciteit CTC graad ≥ 2 .
- Geen beenmerg herstel na 3 maanden.
- Voorafgaande allergische longreactie op MTX.

Therapie

1 x daags 6-MP 60 mg/m² per os en 1 x per week MTX 20 mg/m² per os. Dit wordt toegediend voor de periode van één jaar. Wanneer de patiënt een recidief krijgt wordt de behandeling gestopt.

Deze richtlijn is geldig

	Naam	Functie	Datum	Handtekening
Auteur	B.H. Horst	Transplantatie coördinator		
Evaluatie	M.C.E. Schoordijk	Transplantatie coördinator		
Autorisatie	J.J.W.M. Janssen	Internist-hematoloog		