

LABO-SET DIAGNOSTISCH ZORGPAD: ACUTE LEUKEMIE - VOLWASSENEN

16 april 2013

Apr. Christine Van Laer
Sup. Prof. Dr. Nancy Boeckx

Inleiding

1. Klinisch zorgpad & zorgprogramma

- Klinisch zorgpad → WAT?
- Zorgprogramma → HOE?

doel



- interprofessionele samenwerking ↑
- kwalitatieve en efficiënte zorgverlening aan patiënt

2. DEAL

= direct elektronisch aanvragen van laboratoriumtesten

Klinisch pad en zorgprogramma

Definitie

- **Klinisch pad**

= een verzameling van methoden en hulpmiddelen om leden van het multidisciplinair en interprofessioneel team op elkaar af te stemmen en taakafspraken te maken voor een specifieke patiëntenpopulatie.

- **Zorgprogramma**

= een georganiseerde benadering van een gezondheidsprobleem van de patiënt. Er wordt een structureel geheel van diensten aan de patiënt aangeboden in een gecoördineerd multidisciplinair verband, op de meest doelmatige en kosteneffectieve manier. Het zal zorgen voor een continuüm voor de diagnostiek, behandeling en revalidatie van de patiënt.

Doel: kwalitatieve en efficiënte zorgverlening aan patiënt

Klinisch pad en zorgprogramma

Definitie

- **Klinisch pad**

WAT?



= een verzameling van methoden en hulpmiddelen om leden van het multidisciplinair en interprofessioneel team op elkaar af te stemmen en taakafspraken te maken voor een specifieke patiëntenpopulatie.

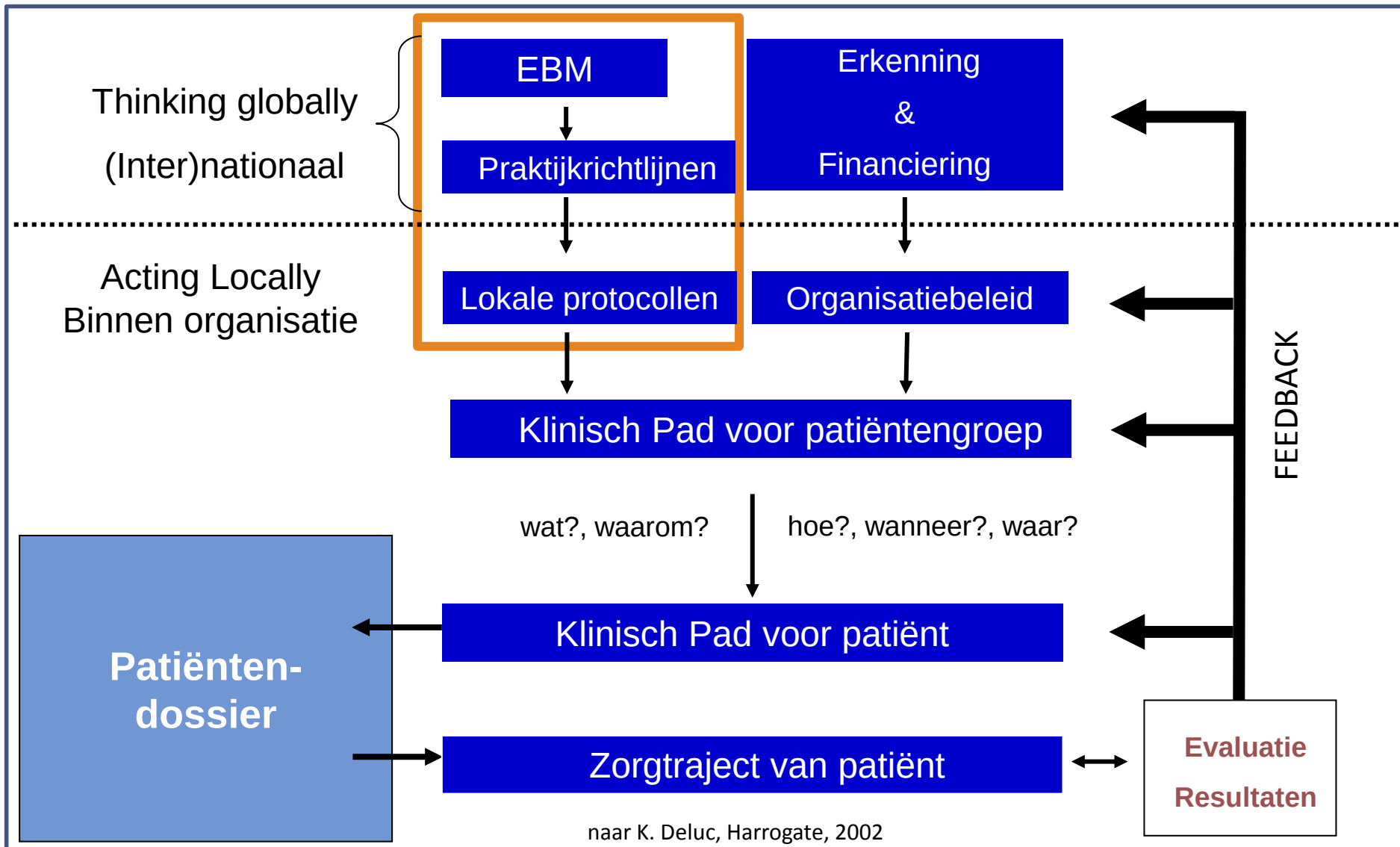
- **Zorgprogramma**

HOE?

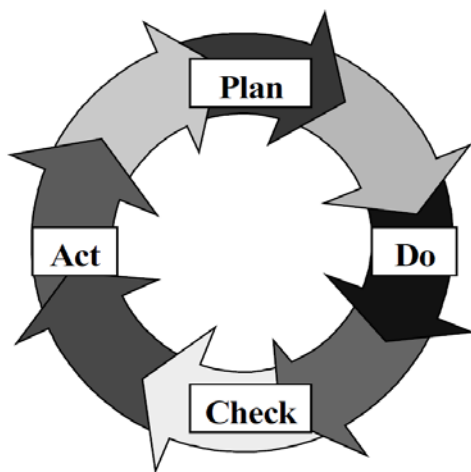


= een georganiseerde benadering van een gezondheidsprobleem van de patiënt. Er wordt een structureel geheel van diensten aan de patiënt aangeboden in een gecoördineerd multidisciplinair verband, op de meest doelmatige en kosteneffectieve manier. Het zal zorgen voor een continuüm voor de diagnostiek, behandeling en revalidatie van de patiënt.

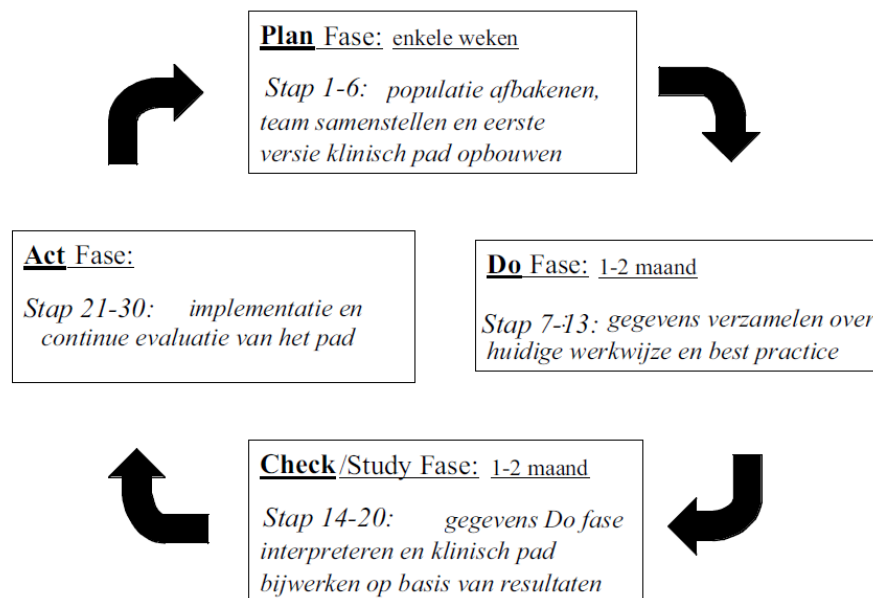
Klinische paden in de praktijk?



Klinische paden in de praktijk?



De Deming Cyclus (1982)



Plan-Do-Check-Act cyclus voor klinisch pad

Zorgprogramma's: UZ Leuven

ZP en procesoptimalisatie in zorg



- Hoe : implementatie medische richtlijnen
 - Doel : afname onverantwoorde variabiliteit in zorg
 - Resultaat : vermijden underuse/misuse/overuse
- => verbeteren efficaciteit en efficiëntie van zorg

Meerwaarde ontwikkeling in UZ Leuven



- Compliantie met internationale ZH brede standaarden mbt veilige en kwaliteitsvolle zorg
- => accreditatie door the Joint Commission International (JCI)
- Externe bevestiging dat er in het ziekenhuis een cultuur heerst die continu patiëntveiligheid en kwaliteit van zorg opvolgt en verbetert*



Zorgprogramma's: UZ Leuven

- Agenesie en ontwikkelingsstoornissen van tanden
- Astma
- Cerebrovasculaire aandoeningen
- COPD
- Cranio cerebraal trauma
- Dentofaciale afwijkingen en malocclusie
- Eczeem
- Foniatrische aandoeningen
- Fotodermatose
- Geriatrisch profiel
- Geriatrische subacute revalidatie
- Glaucoom
- Halitosis
- HIV - AIDS
- Huidtumoren
- IBD (Inflammatory Bowel Disease)
- Infecties van het ademhalingsstelsel
- (Infectieuze) aandoeningen van het parodontium
- Interstitieel longlijden
- Intoxicaties
- Intracraniële tumoren
- Ischemisch hartlijden
- Langdurig kritieke ziekte
- Leeftijdsgebonden macula degeneratie
- Longtransplantatie
- Lymfomen
- Mediastinale aandoeningen
- Neurofibromatose
- Niet-traumatische aandoeningen van het axiaal skelet
- Onverklaarde koorts en inflammatie
- Oogtumoren
- Otoneurologische aandoeningen
- Pijn en dysfunctie van het kaakstelsel
- Psoriasis
- Pulmonale hypertensie
- Respiratoire tumoren
- Retinovasopathie (incl. diabetes)
- Rhinologische aandoeningen
- Slokdarmtumoren
- Thoraxwand, diafragma en pleura
- Uveïtis
- Vitreo-retinale aandoeningen
-

Klinisch zorgpad:

Acute leukemie bij volwassenen

1. Acute leukemie: relatief frequent voorkomende aandoening bij volwassenen
 - jaarlijkse incidentie Europa
 - AML: 5-8 per 100.000
 - ALL: (m) 1.3 per 100.000 - (v) 0.9 per 100.000
2. Klinisch laboratorium zeer belangrijk bij diagnostiek en follow-up
 - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
3. Verschillende richtlijnen

Questions

Welke laboratoriumanalyses moeten volgens richtlijnen en wetenschappelijke evidentie uitgevoerd worden bij patiënten met acute leukemie?

- Diagnose
- Follow-up

Plan

- **Patiëntenpopulatie**

- volwassenen
- acute leukemie (myeloïd en lymfoïd)

- **Opstellen lijst laboratoriumanalyses**

- praktische schema's
- studieprotocollen (HOVON)

- ***“Evidence- of guideline-based”***

- adhv wetenschappelijke artikels, richtlijnen en aanbevelingen
- graad van evidentie: 4 klassen

LAG-UZ-KULeuven - PRC-521 bijlage 1

- A algemene consensus, evidence-based, guideline-based
- A1 idem A, enkel bepaalde subgroep/risicogroep
- B nog niet voldoende onderbouwd, maar behoren tot algemene praktijk
- C interne research, externe klinische studies

Diagnose Acute Leukemie					
labonr	testomschrijving	klasse	labonr	testomschrijving	klasse
71	Hemoglobine		4234	Ferritine	
72	RBC telling + hematocriet		4231	Ijzer	
84	WBC telling		4233	Transferrine en saturatie	
80	Trombocyten telling		4627	Vit B12	
78	Reticulocyten telling		4628	Folaat serum	
4213	Haptoglobine		82	Folaat RBC	
7301	PT		4402	Teststrook urine	
7305	APTT		4431	Microscopisch onderzoek urine	
7306	Fibrinogeen		9431	Cytologisch onderzoek beenmerg	
4201	Natrium		9475	Beenmerg immunofenotypering	
4202	Kalium		616	Karyotype	
4203	Chloride		3018	Moleculair onderzoek (PCR)	
4204	Bicarbonaat		2082	Cytomegalovirus IgG	
4208	Calcium totaal		2084	Cytomegalovirus IgM	
4209	Fosfaat		2300	EBV EBNA	
4210	Magnesium		2002	Hep A virus IgG	
4206	Ureum		2003	Hep A virus IgM	
4207	Creatinine		2006	Hep B surface antigeen	
4215	Urinezuur		2008	Hep B surface antistoffen	
4211	Eiwit totaal		2009	Hep B core antistoffen	
4212	Albumine		2017	Hep C virus	
218	Glucose		2025	HIV ag/ab	
4216	Alkalische fosfatasen		2087	Toxoplasma IgG	
4217	AST		2089	Toxoplasma IgM	
4218	ALT		2450	Treponema Pallidum	
4219	Gamma-GT		2291	Varicella-zoster virus IgG	
4220	bilirubine totaal		2293	Varicella-zoster virus IgM	
4224	LDH		8201	Bloedgroep ABO en Rhesus D	
4227	Cholesterol totaal		8202	Rhesusondergroepen CcEe	
4228	Triglyceriden		8282	HLA AB typering - lage resolutie	
4229	HDL + berekend LDL chol		8205	HLA DR typering - lage resolutie	
4601	TSH		4720	hCG totaal (vrouw)	
4235	CRP				

Tabel 1 Voorstel panel DIAGNOSE acute leukemie

Follow-up Acute Leukemie					
labonr	testomschrijving	klasse	labonr	testomschrijving	klasse
71	Hemoglobine	?	4208	Calcium totaal	?
72	RBC telling + hematocriet		4209	Fosfaat	
84	WBC telling		4216	Alkalische fosfatasen	
80	Trombocyten telling		4217	AST	
78	Reticulocyten telling		4218	ALT	
4213	Haptoglobine		4219	Gamma-GT	
4201	Natrium		4220	Bilirubine totaal	
4202	Kalium		4224	LDH	
4203	Chloride		4235	CRP	
4204	Bicarbonaat		9431	Cytologisch onderzoek beenmerg	
4206	Ureum		9475	Beenmerg immunonfenotypering	
4207	Creatinine		616	Karyotype	
4215	Urinezuur		3018	Moleculair onderzoek (PCR)	
4212	Albumine		123	Fragmentocyten	
1638	Aspergillus antigen				

Tabel 2 Voorstel panel FOLLOW-UP acute leukemie

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- HLA-typering
- Overige

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet

Hartmut Döhner, Elihu H. Estey, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Alan K. Burnett, Hervé Dombret, Pierre Fenaut, David Grimwade, Richard A. Larson, Francesco Lo-Coco, Tomoki Naoe, Dietger Niederwieser, Gert J. Ossenkoppele, Miguel A. Sanz, Jorge Sierra, Martin S. Tallman, Bob Löwenberg and Clara D. Bloomfield

^aIncluding race or ethnicity, family history, prior exposure to toxic agents, prior malignancy, therapy for prior malignancy, information on smoking.

^b**Biochemistry:** glucose, sodium, potassium, calcium, creatinine, aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, bilirubin, urea, total protein, uric acid, total cholesterol, total triglycerides, creatinine phosphokinase (CPK). **Coagulation tests:** prothrombin time (PTT), international normalized ratio (INR) where indicated, activated partial thromboplastin time (aPTT). **Urine analysis:** pH, glucose, erythrocytes, leukocytes, protein, nitrite.

^cIn women with childbearing potential.

^dRequired in patients with clinical symptoms suspicious of central nervous system involvement; patient should be evaluated by imaging study for intracranial bleeding, leptomeningeal disease, and mass lesion; lumbar puncture considered optional in other settings (eg, high WBC).

^ePretreatment leukemic bone marrow and blood sample; for further optional storing see section 4.7.

^fMandatory in patients with a dry tap (punctio sicca).

^gShould be performed if chromosome morphology is of poor quality, or if there is typical morphology but the suspected cytogenetic abnormality is not present.

^hCryopreservation to be done in accordance with the wish of the patient.

ⁱHLA typing and CMV testing should be performed in those patients eligible for allogeneic stem cell transplantation.

^jBiobanking should also be performed in general practice if at all possible.

^kStrongly encouraged in AML with normal karyotype.

Table 3. Test/procedures in the initial work-up of a patient with AML

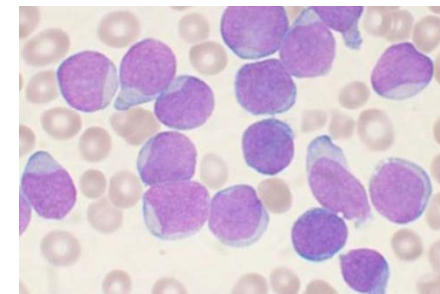
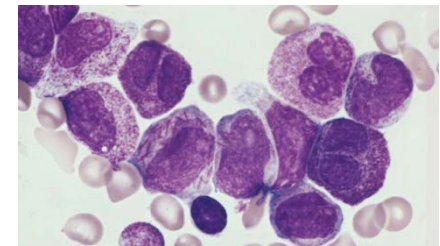
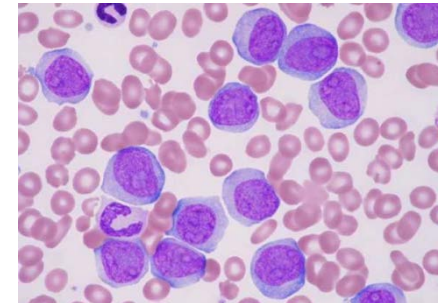
Test/procedure	General practice	Clinical trial
Tests to establish the diagnosis		
Complete blood counts and differential count	Yes	Yes
Bone marrow aspirate	Yes	Yes
Bone marrow trephine biopsy	Optional ^f	Optional ^f
Immunophenotyping	Yes	Yes
Cytogenetics	Yes	Yes
<i>RUNX1-RUNX1T1</i> , <i>CBFB-MYH11</i> , <i>PML-RARA</i> , or other gene fusion screening	Optional ^g	Optional ^g
Additional tests/procedures at diagnosis		
Demographics and medical history ^a	Yes	Yes
Performance status (ECOG/WHO score)	Yes	Yes
Analysis of comorbidities	Yes	Yes
Biochemistry, coagulation tests, urine analysis ^b	Yes	Yes
Serum pregnancy test ^c	Yes	Yes
Information on oocyte and sperm cryopreservation	Optional ^h	Optional ^h
Eligibility assessment for allogeneic HSCT	Yes ⁱ	Yes ⁱ
Hepatitis A, B, C; HIV-1 testing	Yes	Yes
Chest x-ray, 12-lead ECG; echocardiography (on indication)	Yes	Yes
Lumbar puncture ^d	No	No
Biobanking ^e	Optional ^j	Yes
Prognostic/predictive marker assessment		
<i>NPM1</i> , <i>CEBPA</i> , <i>FLT3</i> gene mutation	Optional ^k	Yes
<i>WT1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>MLL</i> , <i>KIT</i> , <i>RAS</i> , <i>TP53</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1</i> gene mutation	No	Investigational
<i>ERG</i> , <i>MN1</i> , <i>EVI1</i> , <i>BAALC</i> gene expression	No	Investigational
Detection of minimal residual disease	No	Investigational

Labo-set

- Bloedwaarden
 - CBC
 - Hemostase
 - Anemie / hemolyse
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- HLA-typing
- Overige

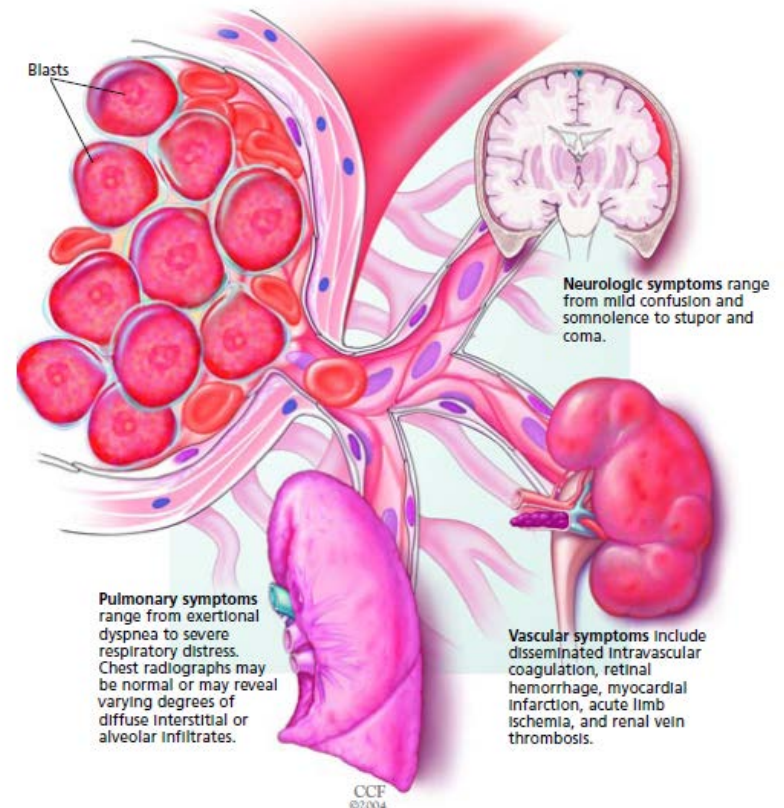
CBC

- WBC
 - **Differentiatie en cytologisch onderzoek**
 - ✓ Diagnose AL
 - blasten $\geq 20\%$ (WHO 2008)
 - ✓ Classificatie
 - morfologie blasten?
 - dysplasie?
 - monocytose? eosinofilie? ...
 - ✓ Follow-up tijdens/na chemotherapie
 - neutropenie / aplasie?
 - regeneratie?
 - blasten?



CBC

- WBC: cytose
 - **Prognostische** waarde bij AL
 - prognose ↓ als WBC ↑
 - AML: $\geq 30 \times 10^9/L$
 - B-ALL: $\geq 30 \times 10^9/L$
 - T-ALL: $\geq 100 \times 10^9/L$
 - **Hyperleukocytose**
 - WBC cytose / blastose $\geq 100 \times 10^9/L$
 - 14% AL
 - ⇒ leukostase
 - intravasculaire accumulatie blasten
 - neurologische / respiratoire klachten
 - hoge inductie mortaliteit (<TLS, DIC)

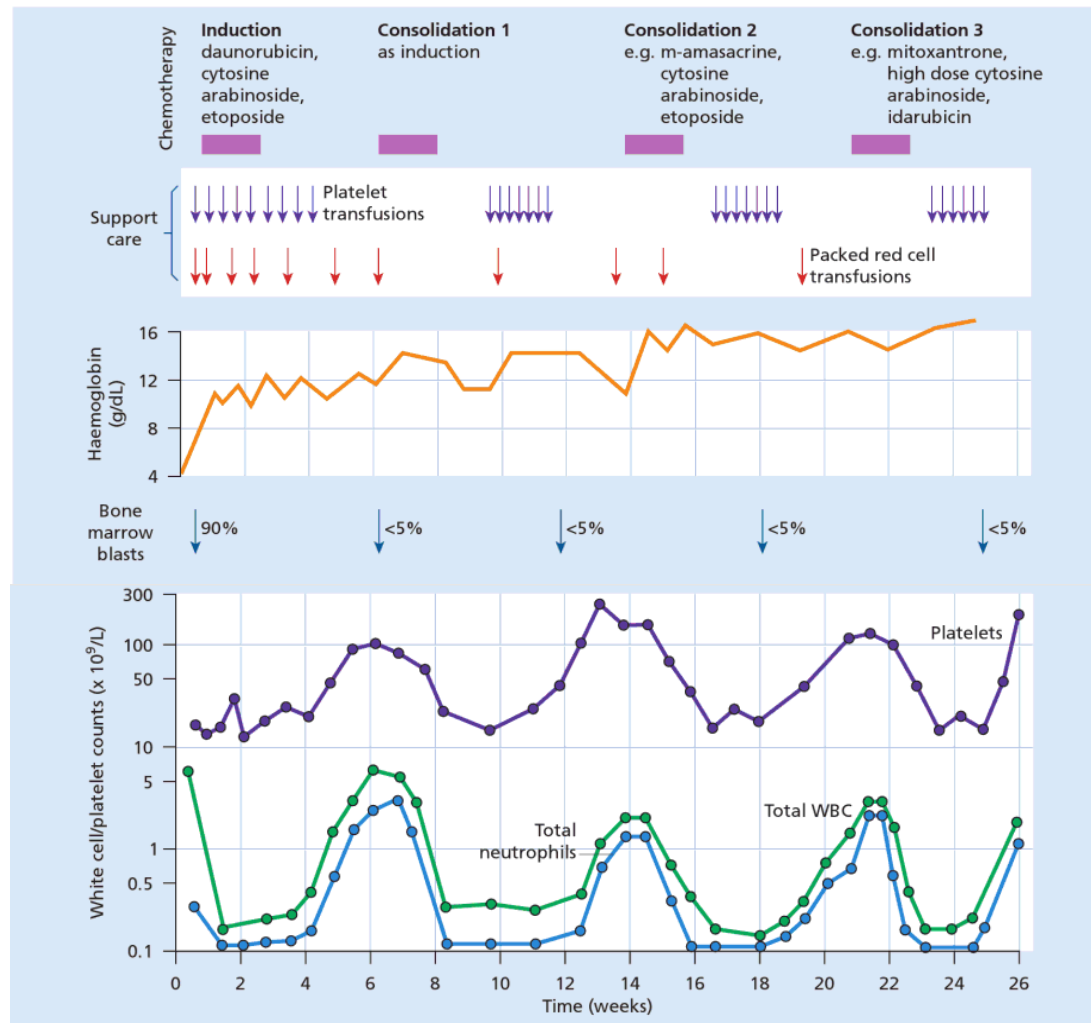


CBC

- Hemoglobine/RBC/MCH/MCHC/MCV/hematocriet/ret
 - **Diagnose & follow-up**
 - anemie
 - normocytair, normochroom
 - reticulocyten: nl of ↓
 - multifactorieel
 - leukemie
 - hemolyse
 - nierinsufficiëntie
 - bloedingen
 - chemotherapie
 - initiële aanpak
 - quid ijzerdeficiëntie, vit B12- of foliumzuurdeficiëntie, hemolyse, nierfalen, ... ?

Bloedgroep bepaling (ABO, Rhesus D, CcEe): ikv transfusienood

CBC



Hoffbrand V. et al,
Essential Haematology,
Blackwell Publishing,
6th ed 2011, p 168

Figure 13.10 Typical flow chart for the management with chemotherapy of acute myeloid leukaemia. WBC, white blood cells.

CBC

NCCN guidelines

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Acute Myeloid Leukemia version 2.2012 – NCCN.org

- **Tijdens inductiechemotherapie**
 - Dagelijks bepaling van CBC en BP
 - Dagelijks bepaling van differentiatie, om de twee dagen bij WBC >500/ μ L
- **Post-remissie therapie**
 - 2x/week: CBC en BP
- **Post-chemotherapie tot herstel**
 - 2-3x/week: CBC, BP en differentiatie
- **Opvolging post-therapie (1j / 2j / >2j)**
 - Maandelijks / 1 tot 3-maandelijks / 3 tot 6-maandelijks: CBC, BP en differentiatie

Hemostase

- **Diagnose:** 40-70% patiënten → petechiën, purpura en ecchymosen

➤ trombopenie

- bij diagnose
- 75% : BP $<100 \times 10^9/L$
 - 25% : BP $<25 \times 10^9/L$



➤ coagulatiestoornissen

- DIC

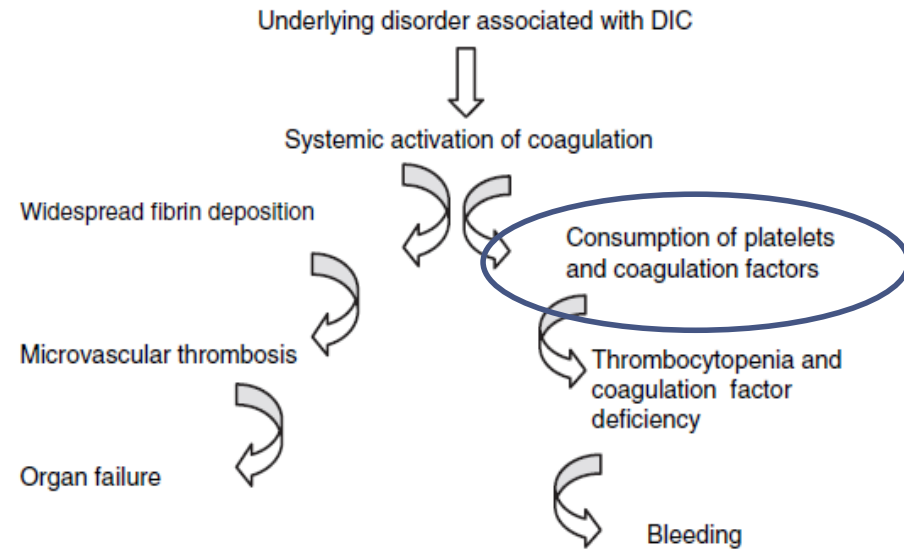


Fig 1. Processes in DIC.

Hemostase

- **Diagnose:** 40-70% patiënten → petechiën, purpura en ecchymosen

➤ trombopenie

- bij diagnose
- 75% : BP $<100 \times 10^9/L$
 - 25% : BP $<25 \times 10^9/L$

Oorzaken trombocytopenie bij leukemie

Beenmerginfiltratie

Chemotherapie

Radiotherapie

Sepsis / infectieus

DIC

ITP

Myelofibrose

Splenomegalie

Oorzaken trombocytopenie bij leukemie

➤ coagulatiestoornissen

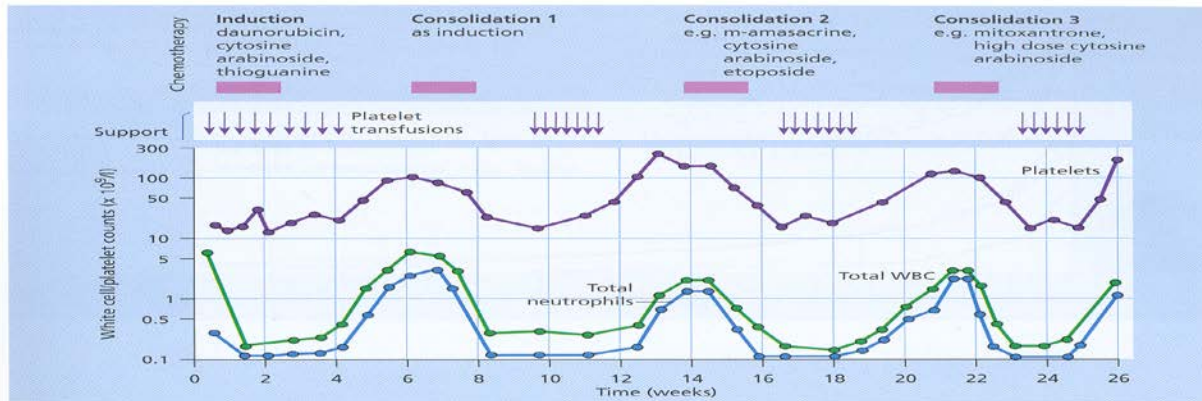
- DIC
- (!) AML-M3
- Yanada et al. n=125

Table 3. Prevalence of DIC by disease subtype

	No. of patients (%)
AML with recurrent genetic abnormalities	15/29 (52)
AML with t(8;21); (AML1/ETO)	1/13 (8)
AML with inv(16) or t(16;16); (CBFβ/MYH11)	0/1 (0)
APL [AML with t(15;17); (PML/RARα) and variants]	13/13 (100)
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/2 (50)
AML with multilineage dysplasia	5/24 (21)
AML and MDS, therapy-related	1/10 (10)
AML not otherwise categorized	8/37 (22)
AML minimally differentiated	0/4 (0)
AML without maturation	2/5 (40)
AML with maturation	2/16 (13)
Acute myelomonocytic leukemia	2/7 (29)
Acute monoblastic and monocytic leukemia	2/4 (50)
Acute megakaryoblastic leukemia	0/1 (0)
Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma	7/20 (35)
ALL with t(9;22); (BCR/ABL)	2/5 (40)
Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma	0/5 (0)
Total	36/125 (29)

Hemostase

- Tijdens chemotherapie
 - BP transfusienood



- Respons criteria

Hoffbrand V. et al, Essential Haematology, Blackwell Publishing, 6th ed 2011, p 168

Table 5. Response criteria in AML

Category	Definition
Complete remission (CR)*	Bone marrow blasts < 5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; absolute neutrophil count > $1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μL); platelet count > $100 \times 10^9/L$ (100 000/ μL); independence of red cell transfusions
CR with incomplete recovery (CRI)†	All CR criteria except for residual neutropenia (< $1.0 \times 10^9/L$ [1000/ μL]) or thrombocytopenia (< $100 \times 10^9/L$ [100 000/ μL])

Döhner H. et al, Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukaemiaNet, Blood 2010, 115 (3): 453-474

Hemostase

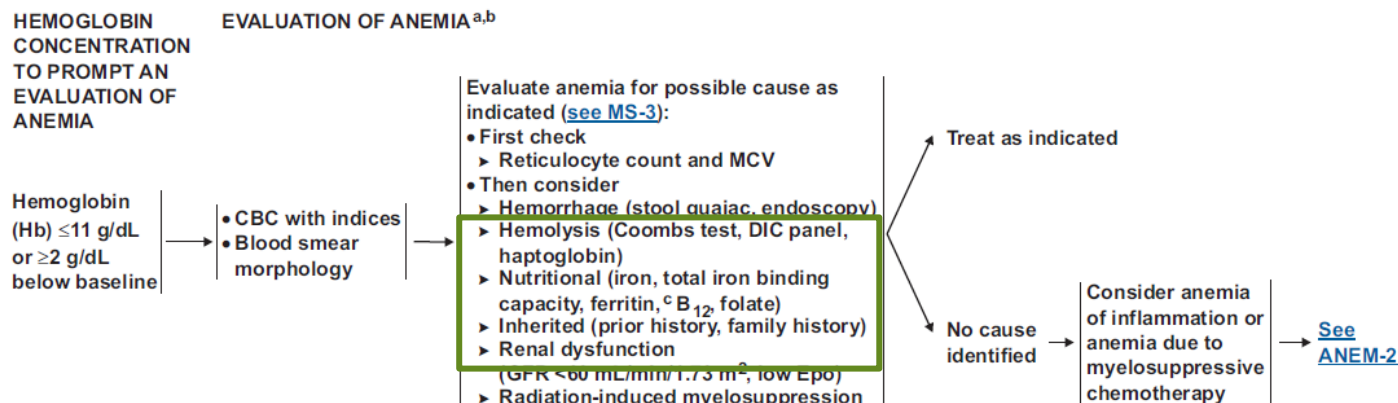
- **ELN Guidelines**
 - BP, PT, aPTT
- **NCCN Guidelines**
 - AML: BP, PT, aPTT en fibrinogeen
 - ALL: BP, PT, aPTT, fibrinogeen, D-dimeren
- **UpToDate online (version 22, 2013)**
 - BP, PT, aPTT, fibrinogeen, D-dimeren
- **Choudhry A. et al, Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia, Am. J. of Hematology, 2012, 87: 596-603**
 - BP, PT, aPTT, fibrinogeen, D-dimeren

Hemolyse / Anemie



NCCN Guidelines Version 1.2013 Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[Anemia Table of Contents](#)
[Discussion](#)



Myelodysplastic syndromes → [See NCCN Myelodysplastic Syndromes Guidelines](#)

Myeloid malignancies or Acute lymphoblastic leukemia → Treat underlying disease per NCCN guideline
[See NCCN Guidelines Table of Contents](#)

^aThe NCCN Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia Guidelines were formulated in reference to adult patients.

^bThis is a basic evaluation for possible causes of anemia.

^cIf absolute iron deficiency is present (ferritin < 30 ng/mL and transferrin saturation $< 15\%$), consider IV or oral iron supplementation. Note, the ferritin value indicating iron deficiency is laboratory-specific. In general, the lower the level of ferritin, the higher the probability that the patient has true iron deficiency anemia. However, in the cancer setting, be aware of a chronic inflammatory state, which may falsely elevate the serum ferritin. If hemoglobin increases after 4 wks then observe with periodic re-evaluation for symptoms and risk factors, if hemoglobin does not increase after 4 wks, see functional iron deficiency pathway ([See ANEM-5](#)).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ANEM-1

Hemolyse / Anemie

- **Diagnose**

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia Version 1.2013 – NCCN.org

- ✓ Uitsluiten ijzerdeficiëntie
- ✓ Uitsluiten vit B12 / foliumzuur deficiëntie
- ✓ Uitsluiten hemolyse (LDH, haptoglobine, Coombs)

- **Follow-up**

- haptoglobine en LDH

```
graph LR; LDH((LDH)) --- Box[leverfunctie ↓  
TLS];
```

leverfunctie ↓
TLS

- **Prognostisch**

- LDH
 - ⇒ studies verschillende resultaten
- verhoogde Fe-status
 - ⇒ negatieve prognostische waarde HSCT

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
 - Zuur-base & electrolyten
 - Glucose
 - Leverparameters
 - Nierparameters
 - Lipidenprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- HLA-typing
- Overige

Zuur-base en electrolytenbalans

- stoornissen gevolg van
 1. ziekteproces (leukemisch proces, orgaanaantasting en celdood)
 2. therapeutische interventies (nierfalen, ...)
 - vaak een multifactoriële oorzaak
 - vroege opsporing + goede aanpak van deze stoornissen
 - diagnose AL, start en tijdens chemotherapie
- ⇒ sterk aangewezen voor een routinematige bepaling van serum electrolyten tijdens alle stadia van het leukemisch proces

Zuur-base en electrolytenbalans

	prevalentie / etiologie		prevalentie/ etiologie
$[K^+] \downarrow$	43-64% van AL vnl AML (M4/M5)	$[K^+] \uparrow$	zeldzaam
	$\uparrow$ serum lysozyme & lysozymurie: tubulaire schade en kaliurese		TLS
$[Na^+] \downarrow$	10% AL	$[Na^+] \uparrow$	zeldzaam
	hypovolemische hyponatriëmie		ureum geïnduceerde osmot. diurese
$[Mg^{2+}] \downarrow$	30% AL	$[Mg^{2+}] \uparrow$	zeldzaam
	intracellulaire opname GI verlies		TLS
$[Ca^{2+}] \downarrow$	zeldzaam	$[Ca^{2+}] \uparrow$	zeldzaam
	samen met hypoalbuminemie, TLS		vnl bij T-cel leukemie
$[PO_4^{3-}] \downarrow$	30% AL	$[PO_4^{3-}] \uparrow$	zeldzaam
	intracellulaire opname urinair verlies		TLS en nierfalen

Tumor lysis syndroom (TLS)

- massieve, snelle lyse van neoplastische cellen
- spontaan of na de start van chemotherapie
- massieve vrijzetting electrolyten / urinezuur < leukemische cellen

- incidentie
 - AML: 5%
 - ALL: 11-25%
- significante morbiditeit en mortaliteit
 - nierfalen
 - cardiale stoornissen
 - pulmonair oedeem

Tumor lysis syndroom (TLS)

- Risicofactoren / prognostische factoren
 1. hoge leukocytose
 2. ↑ urinezuurspiegels
 3. verhoogde LDH
 4. verminderde nierfunctie

Table 4. Prognostic factors for CTLS and LTLS in the total series. Multivariate analysis.

AML

Covariate	Unfavorable categories	CTLS	p value	LTLS	p value
		Odds ratio (95% CI)		Odds ratio (95% CI)	
WBC	≤25x10 ⁹ /L	1	<0.001	1	<0.001
	25-75x10 ⁹ /L	2.4 (1.5-3.8)		3.1 (2.1-4.2)	
	>75x10 ⁹ /L	5.8 (2.2-14.4)		9.6 (4.4-17.6)	
Uric acid	≤7.5 mg/dL	1	<0.001	1	<0.001
	>7.5 mg/dL	3.5 (1.5-8.2)		5.7 (2.6-12.7)	
LDH	≤1x ULN	1	0.003	1	0.001
	1-4x ULN	2.5 (1.3-4.8)		2.3 (1.4-3.9)	
	>4x ULN	6.2 (1.7-23.1)		5.3 (1.9-15.2)	
Creatinine	≤1.4 mg/dL	1	0.019	1	<0.001
	>1.4 mg/dL	2.9 (1.6-6.8)		10.7 (4.5-25.1)	

LTLS: laboratory tumor lysis syndrome, CTLS: clinical tumor lysis syndrome.

Tumor lysis syndroom (TLS)

- Risicofactoren / prognostische factoren
 1. hoge leukocytose
 2. ↑ urinezuurspiegels
 3. verhoogde LDH
 4. verminderde nierfunctie

Acute Leukemia		Risk
ALL (WBC/ μ L)	AML (WBC/ μ L)	
$\geq 100,000$	$\geq 50,000$ monoblastic	High
50,000-100,000	10,000-50,000	Intermediate
$\leq 50,000$	$\leq 10,000$	Low

Tumor lysis syndroom (TLS)

- Combinatie van metabole afwijkingen
 1. hyperuricemie
 2. hyperkaliëmie
 3. hyperfosfatemie
 4. hypocalcemie secundair

Box 31.1 Cairo-Bishop Definition of Laboratory tumor lysis syndrome.

Uric acid	>8.0 mg/dL or 25% increase from baseline
Potassium	>6.0 mg/dL or 25% increase from baseline
Phosphorus	>6.5 mg/dL (children) >4.5 mg/dL (adults) or 25% increase from baseline
Calcium	≤7.0 mg/dL (adults) or 25% decrease from baseline

Electrolyten, zuur-base en TLS

Diagnose AL

- **ELN guidelines**
 - Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
- **NCCN guidelines**
 - *chemistry profile*
- **TLS**
 - urinezuurspiegels
 - electrolyten (vnl K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-})
 - LDH
 - urine output / creatinine

Follow-up AL

- **NCCN guidelines**
 - urinezuur
 - electrolyten (incl. Ca^{2+} , PO_4^{3-})
 - creatinine

(tot risico op TLS ↓)

Glucose

Diagnose

ziekte-uitgebreidheid

→ **ELN guidelines:** glucose bepaling

Follow-up

effect chemotherapie

→ verstoorde glucose tolerantie

- vb. steroid geïnduceerde DM

Table 1 Pharmacologic Agents in Oncology that May Affect Blood Glucose

Agent	Current Uses	Side Effect	Possible Mechanisms
Glucocorticoids	Chemotherapy for acute leukemia, lymphoma; symptomatic brain metastasis, nausea and vomiting, pain; premedication for taxanes and many other regimens	Hyperglycemia	Increased hepatic glucose production; decreased peripheral glucose use; decreased insulin effectiveness
Interferon- $\alpha 2$	Metastatic melanoma	Hyperglycemia	Decreased insulin secretion
L-Asparaginase	Acute leukemia	Hyperglycemia	Immune mediated
Octreotide (Sandostatin)	Carcinoid, pituitary tumors and VIP-secreting tumors	Hyperglycemia	Inhibition of insulin or insulin receptor synthesis
Tacrolimus (Prograf)	GVHD	Hyperglycemia and new-onset insulin-requiring DM	Inhibition of insulin secretion, peripheral insulin resistance
Imatinib (Gleevec)	CML; GIST	Improvement of hyperglycemia	Unknown; possibly reduced insulin resistance

CML = chronic myelogenous leukemia; DM = diabetes mellitus; GIST = gastrointestinal stromal tumor; GVHD = graft-versus-host disease; VIP = vasoactive intestinal peptide.

Leverparameters

AL → aantasting leverfunctie

- Klinisch: necrose, steatose, fibrose, cholestasis, vasculaire schade

- Veroorzaakt door

- | | | |
|----|-----------------------------|-------------|
| 1. | vooraf bestaand leverlijden | → diagnose |
| 2. | leukemische infiltratie | |
| 3. | tijdens chemotherapie | → follow-up |
- hepatotoxiciteit chemotherapeutica
 - Δ metabolisme chemotherapeutica bij bestaand leverlijden
 - antibiotica
 - analgetica
 - immunosuppressiva
 - virale, bacteriële, fungale infecties

Leverparameters

Table 1. CTC hepatic toxicity criteria

Grade	0	1	2	3	4
Alkaline phosphatase	WNL	>ULN-2.5 × ULN	>2.5-5.0 × ULN	>5.0-20.0 × ULN	>20 × ULN
Bilirubin	WNL	1-1.5 × ULN	>1.5-3.0 × ULN	>3.0-10 × ULN	>10 × ULN
Bilirubin associated with graft-versus-host-disease (GVHD) for BMT studies, if specified in the protocol.	Normal	≥2-<3 mg/100 ml	≥3-<6 mg/100 ml	≥6-<15 mg/100 ml	≥15 mg/100 ml
GGT (γ-Glutamyl transpeptidase)	WNL	>ULN-2.5 × ULN	>2.5-5.0 × ULN	>5.0-20.0 × ULN	>20 × ULN
Hepatic enlargement	Absent	—	—	Present	—
Note: Grade hepatic enlargement only for treatment-related adverse event including VOD.					
Hypoalbuminemia	WNL	<LLN-3.0 g/dl	≥2-<3 g/dl	<2 g/dl	—
Liver dysfunction/failure (clinical)	Normal	—	—	Asterixis	Encephalopathy or coma
Portal vein flow	Normal	—	Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow	—
SGOT (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase)	WNL	>ULN-2.5 × ULN	>2.5-5.0 × ULN	>5.0-20.0 × ULN	>20.0 × ULN
SGPT (ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase)	WNL	>ULN-2.5 × ULN	>2.5-5.0 × ULN	>5.0-20.0 × ULN	>20.0 × ULN
Hepatic—other	None	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening or disabling

VOD = veno-occlusive disease; WNL = within normal limits; ULN = upper limit of normal; LLN = lower limit of normal.

Leverparameters

Diagnose

ELN guidelines

- AST, ALT, ALP
- Bilirubine
- LDH

NCCN guidelines

- *chemistry profile*

Follow-up

Evaluatie toxiciteit R/

- leverschade
 - hepatocellulair: AST, ALT, GGT
 - cholestatisch: ALP
 - combinatie
- algemene ↓ leverfunctie
 - bilirubine, albumine en PT

Navarro V. et al, Drug-Related Hepatotoxicity, The New England Journal of Medicine 2006, 354 (7): 731-739

King P. et al, Hepatotoxicity of Chemotherapy, The Oncologist 2001, 6: 162-176

Nierparameters

- Nierfalen = frequent bij diagnose en follow-up AL
 - Diagnose
 - **ELN guidelines**
 - creatinine, ureum, totaal eiwit, urinezuur (TLS)
 - Follow-up
 - nefrotoxische chemotherapeutica
 - **NCCN guidelines**
 - electrolyten
 - renale parameters (creatinine, ureum, totaal eiwit)
 - urinezuur (TLS)
- dagelijks tijdens en na chemotherapie
 - 2-3/week tot herstel

Lipidenprofiel

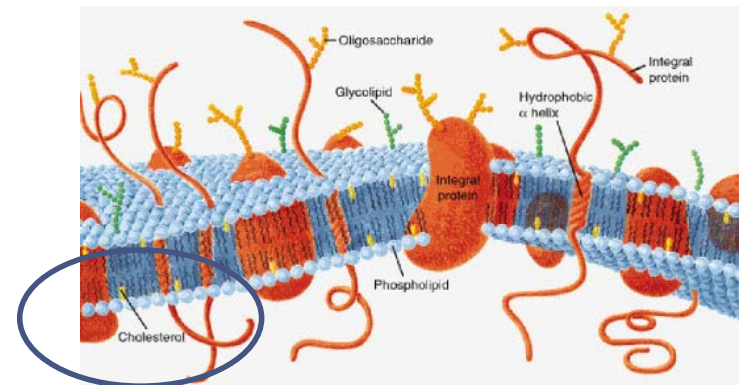
- cholesterol en precursoren
 - belangrijke rol in celdeling en - groei
 - ↑ synthese en accumulatie cholesterolesters in tumorale cellen
 - ⇒ veranderingen in lipidenprofiel

- verband ↓ serum cholesterol en (hematologische) maligniteiten

Kuliszkiewicz-janus M. et al. Cellular & Molecular biology letters 2008, 13: 465-474

- **ELN guidelines**

- Diagnose AL
 - totaal cholesterol en triglyceriden



Lipidenprofiel

HDL

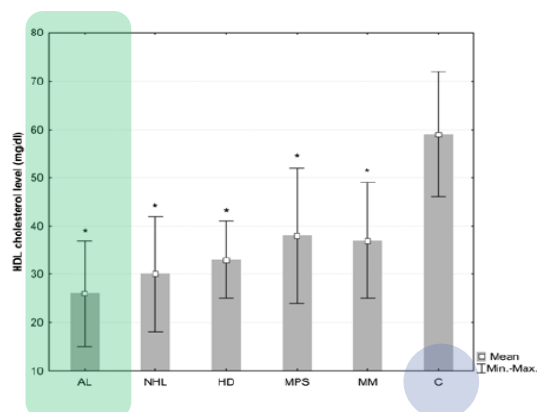


Fig. 1. The HDL-C cholesterol level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$ compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma, C – control.

LDL

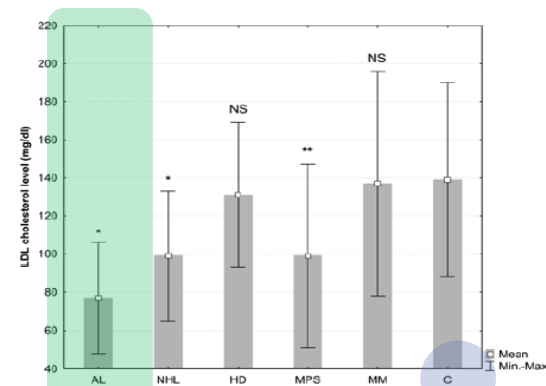


Fig. 2. The LDL-C cholesterol level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, NS – non-significant, compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma, C – control group.

tot chol.

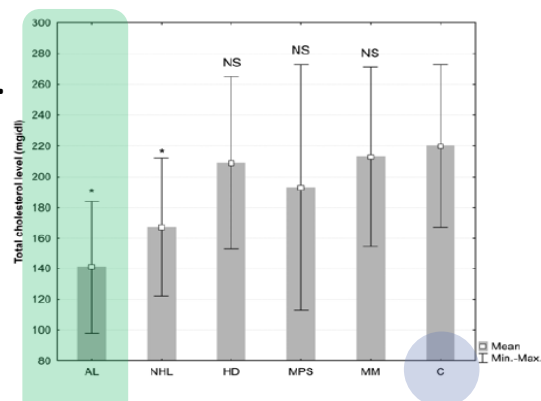


Fig. 3. The TC level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$, NS – non-significant, compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma, C – controls.

TG

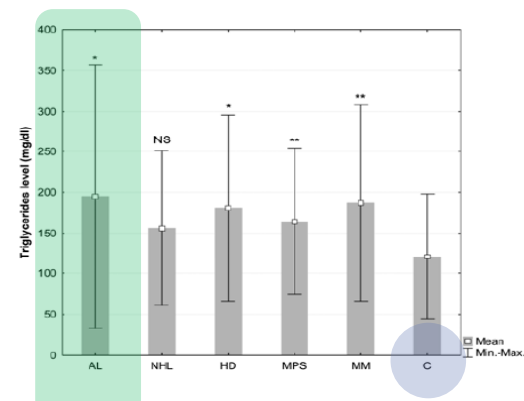


Fig. 4. The triglyceride level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$, ** $P < 0.02$; NS – non-significant, compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma, C – controls.

Lipidenprofiel

Tab. 1. Statistically significant alterations in the lipid fractions in patients with hematological neoplasms, relative to the control group (↓ – decrease; ↑ – increase; • – statistically non-significant change).

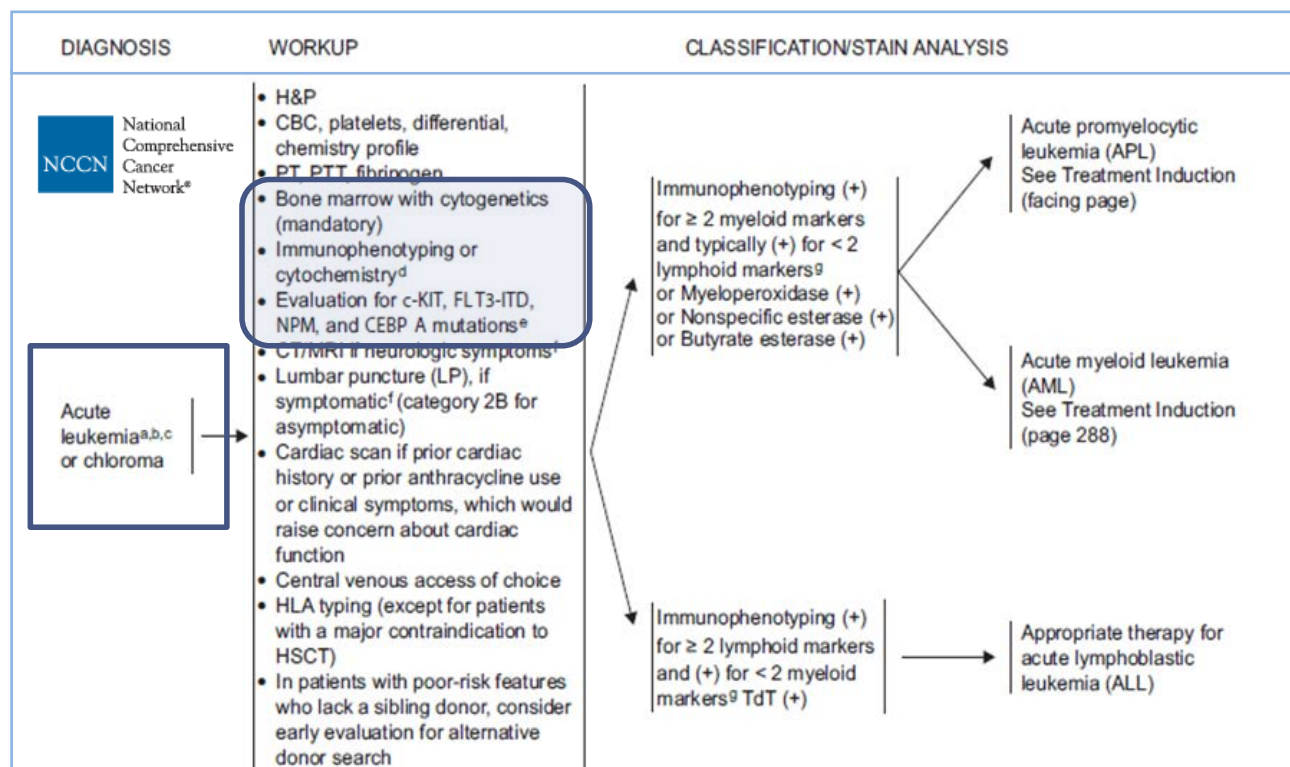
	Acute leukemia	Non-Hodgkin lymphoma	Hodgkin's disease	Myeloproliferative syndrome	Multiple myeloma
At the time of diagnosis					
HDL-C	↓	↓	↓	↓	↓
LDL-C	↓	•	•	•	•
TC	↓	•	•	•	•
Triglycerides	↑	•	•	•	•
During active disease period					
HDL-C	↓	↓	↓	↓	↓
LDL-C	↓	↓	•	↓	•
TC	↓	↓	•	•	•
Triglycerides	↑	•	↑	↑	↑
During remission					
HDL-C	↓	↓	•	•	•
LDL-C	•	•	•	•	•
TC	•	•	•	•	•
Triglycerides	↑	•	•	•	•

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
 - Microscopisch beenmergonderzoek
 - Immunofenotypering
 - Cytogenetische en moleculaire analyses
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- HLA-typering
- Overige

Beenmergonderzoek

1. Microscopisch / cytologisch onderzoek
2. Immunofenotypering / cytochemische kleuringen
3. Cytogenetische en moleculaire analyses



Microscopisch beenmergonderzoek

- Aspiraat / botbiopt (= optioneel, *dry-tap*)

1. Diagnose

✓ Diagnose

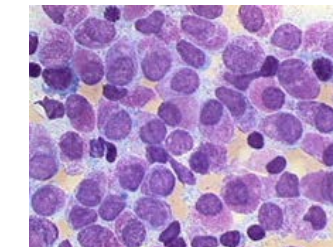
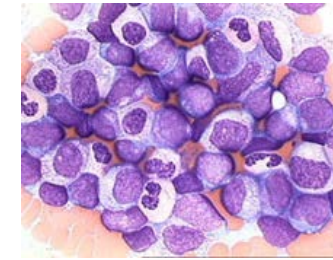
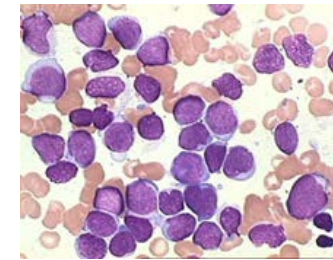
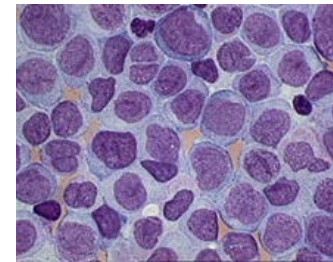
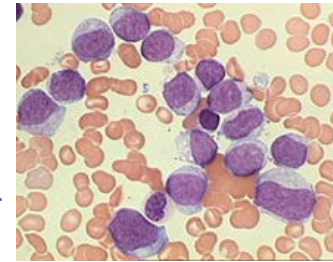
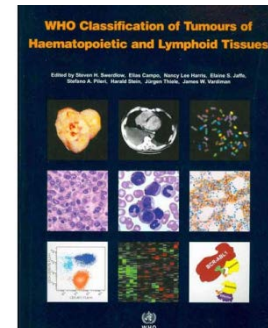
- WHO classificatie: $\geq 20\%$ blasten in BM of PB
- dysplastische kenmerken
- WBC differentiatie

✓ Differentieel diagnose

- MDS, MDS/MyPro, lymfprol. , niet-hematologische maligniteit

✓ Classificatie

- *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*
ed. 2008



Microscopisch beenmergonderzoek

2. Ziekteverloop

- Tijdens verschillende fase chemotherapie

Table 5. Response criteria in AML

Category	Definition
Complete remission (CR)*	Bone marrow blasts < 5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; absolute neutrophil count > $1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μL); platelet count > $100 \times 10^9/L$ (100 000/ μL); independence of red cell transfusions
CR with incomplete recovery (CRi)†	All CR criteria except for residual neutropenia (< $1.0 \times 10^9/L$ [1000/ μL]) or thrombocytopenia (< $100 \times 10^9/L$ [100 000/ μL])
Morphologic leukemia-free state‡	Bone marrow blasts < 5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required
Partial remission (PR)	Relevant in the setting of phase 1 and 2 clinical trials only; all hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pretreatment bone marrow blast percentage by at least 50%
Cytogenetic CR (CRc)§	Reversion to a normal karyotype at the time of morphologic CR (or CRi) in cases with an abnormal karyotype at the time of diagnosis; based on the evaluation of 20 metaphase cells from bone marrow
Molecular CR (CRm)	No standard definition; depends on molecular target
Treatment failure	
Resistant disease (RD)	Failure to achieve CR or CRi (general practice; phase 2/3 trials), or failure to achieve CR, CRi, or PR (phase 1 trials); only includes patients surviving ≥ 7 days following completion of initial treatment, with evidence of persistent leukemia by blood and/or bone marrow examination
Death in aplasia	Deaths occurring ≥ 7 days following completion of initial treatment while cytopenic; with an aplastic or hypoplastic bone marrow obtained within 7 days of death, without evidence of persistent leukemia
Death from indeterminate cause	Deaths occurring before completion of therapy, or < 7 days following its completion; or deaths occurring ≥ 7 days following completion of initial therapy with no blasts in the blood, but no bone marrow examination available
Relapse¶	Bone marrow blasts $\geq 5\%$; or reappearance of blasts in the blood; or development of extramedullary disease

Immunofenotypering

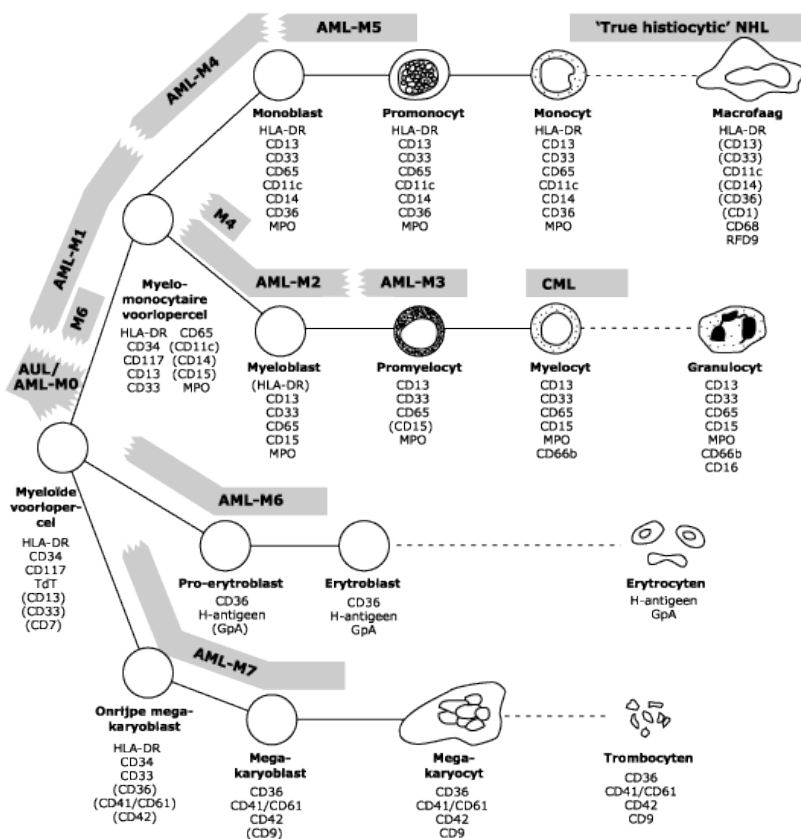
- Beenmerg (voorkeur) of perifeer bloed

Diagnostische work-up acute leukemie - NCCN guidelines™

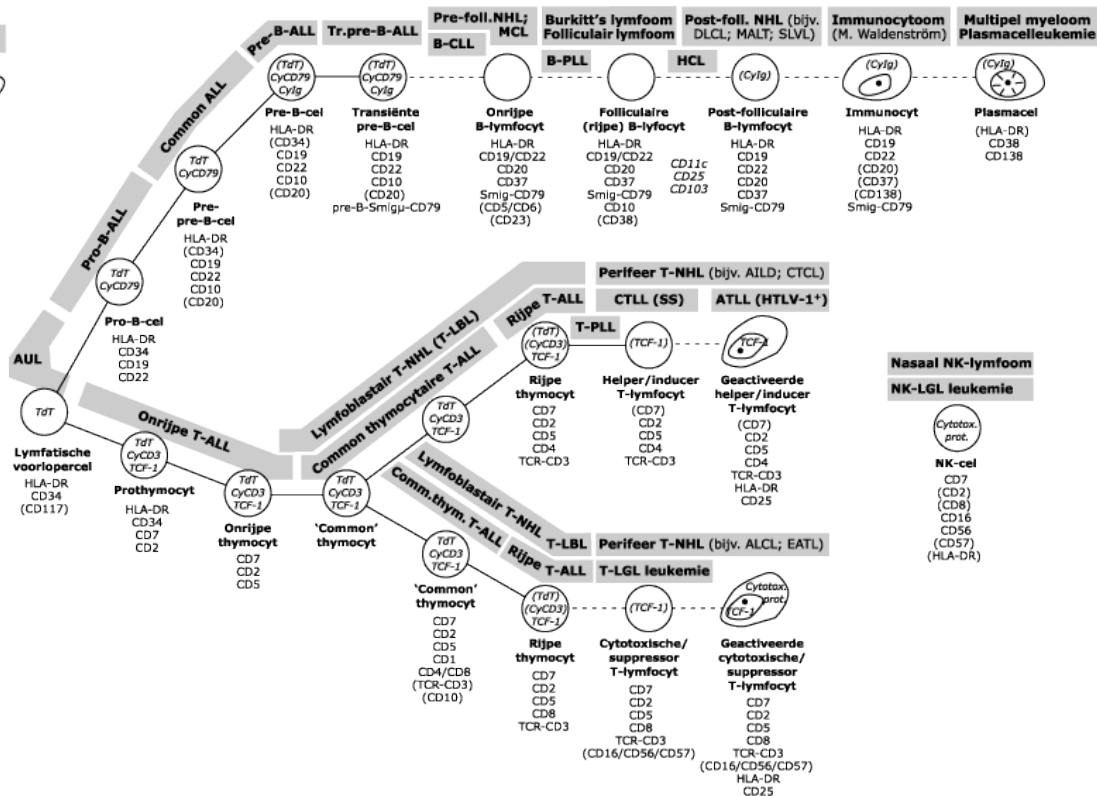
DIAGNOSIS	WORKUP	CLASSIFICATION/STAIN ANALYSIS
Acute leukemia ^{a,b,c} or chloroma	• H&P • CBC, platelets, differential, chemistry profile • PT, PTT, fibrinogen • Bone marrow with cytogenetics (mandatory) • Immunophenotyping or cytochemistry^d • Evaluation for c-KIT, FLT3-ITD, NPM, and CEBP A mutations^e • CT/MRI if neurologic symptoms^f • Lumbar puncture (LP), if symptomatic^f (category 2B for asymptomatic) • Cardiac scan if prior cardiac history or prior anthracycline use or clinical symptoms, which would raise concern about cardiac function • Central venous access of choice • HLA typing (except for patients with a major contraindication to HSCT) • In patients with poor-risk features who lack a sibling donor, consider early evaluation for alternative donor search	Immunophenotyping (+) for ≥ 2 myeloid markers and typically (+) for < 2 lymphoid markers^g or Myeloperoxidase (+) or Nonspecific esterase (+) or Butyrate esterase (+) Acute promyelocytic leukemia (APL) See Treatment Induction (facing page) Acute myeloid leukemia (AML) See Treatment Induction (page 288) Immunophenotyping (+) for ≥ 2 lymphoid markers and (+) for < 2 myeloid markers^g TdT (+) Appropriate therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Immunofenotypering

Myeloïde antigene markers



Lymfatische antigene markers



Immunofenotypering

1. Diagnose AL

A. Onderscheid betrokken cellijn (myeloïd, lymfoïd, mixed)

noodzakelijk

- AML: AML met minimale differentiatie, acute megakaryoblasten leukemie, *mixed phenotype acute leukemia*, acute leukemia *ambiguous lineage*
- ALL: precursor (en mature) B-ALL, T-ALL

B. Differentiaal diagnoses

- lymfoom, niet-hematologische maligniteit, reactieve veranderingen

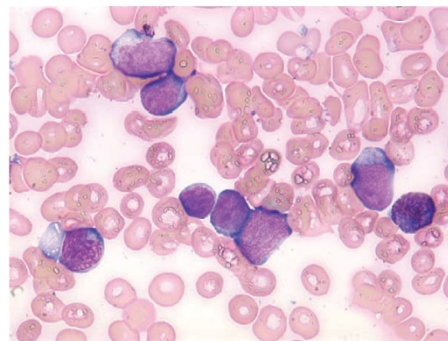
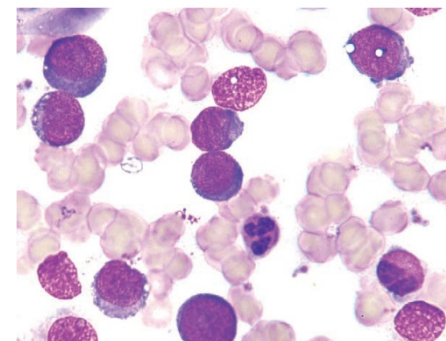


Fig. 18. Blastic NK-cell lymphoma, myeloperoxidase stain, bone marrow aspirate. The neoplastic cells have open chromatin and distinct nucleoli. Myeloperoxidase stain is negative.



. 21. Metastatic rhabdomyosarcoma. The tumor cells in this bone marrow resemble lymphoblasts with scattered individual tumor cells.

Immunofenotypering

2. Leukemie geassocieerd fenotype (LAP)

→ Follow-up

- afwijkende maturatie patronen
- classificatie
 - I. co-expressie
 - II. aberrante/cross-lineage expressie
 - III. Overexpressie
 - IV. verlies merker
- MRD

3. Prognose

- A. ALL: DNA-index (vnl. pediatrie protocollen)
- B. Prognostische waarde van bepaalde markers

Cytogenetische en moleculaire analyses

Cytogenetische en moleculaire afwijkingen

voorkomen: AML +/- 55%, ALL 64-85%

→ karyotypering, moleculair onderzoek en FISH

→ beenmerg (eventueel PB)

1. Diagnose en classificatie

- specifieke categorisatie binnen een immunofenotypische groep

2. Prognose

3. Therapiebepaling

4. Follow-up

- indien een genetische afwijking bij diagnose

Cytogenetische en moleculaire analyses

- Diagnose en classificatie
 - WHO 2008
 - specifieke categorisatie binnen een immunofenotypische groep

Acute myeloid leukemia and related neoplasms

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with mutated NPM1

Provisional entity: AML with mutated CEBPA

Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia

Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL 1*

Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); *MLL* rearranged

Mixed phenotype acute leukemia, B-myeloid, NOS

Mixed phenotype acute leukemia, T-myeloid, NOS

Provisional entity: natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

B lymphoblastic leukemia/lymphoma

B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL 1*

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); *MLL* rearranged

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22) *TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*)

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32) *IL3-IGH*

B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

T lymphoblastic leukemia/lymphoma

Cytogenetische en moleculaire analyses

• Prognose



NCCN Guidelines Version 2.2012 Acute Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[AML Table of Contents](#)
[Discussion](#)

RISK STATUS BASED ON CYTOGENETICS AND MOLECULAR ABNORMALITIES

<u>RISK STATUS</u>	<u>CYTOGENETICS</u>	<u>MOLECULAR ABNORMALITIES</u>
Better-risk	inv(16) ¹ or t(16;16) ¹ t(8;21) ¹ t(15;17)	Normal cytogenetics: with NPM1 mutation or isolated CEBPA ³ mutation in the absence of FLT3-ITD
Intermediate-risk	Normal cytogenetics +8 t(9;11) Other non defined	t(8;21), inv(16), t(16;16): with c-KIT ⁴ mutation
Poor-risk	Complex (≥3 clonal chromosomal abnormalities) -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) ²	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation ⁵

¹Other cytogenetic abnormalities in addition to these findings do not alter better risk status.

²For Philadelphia+ AML t(9;22), consider managing as myeloid blast crisis in CML. [See NCCN Chronic Myelogenous Leukemia Guidelines.](#)

³For CEBPA, the double mutation appears to confirm the relatively favorable prognosis.

⁴Emerging data indicates that the presence of c-KIT mutations in patients with t(8;21), and to a lesser extent inv(16), confers a higher risk of relapse. These patients should be considered for clinical trials, if available.

⁵FLT3-ITD mutations are considered to confer a significantly poorer outcome in patients with normal karyotype, and these patients should be considered for clinical trials where available. There is controversy as to whether FLT3-TKD mutations carry an equally poor prognosis.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

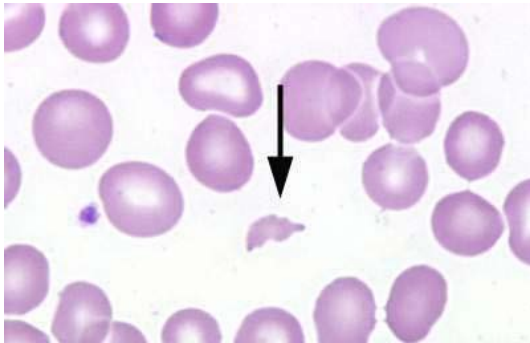
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- **Fragmentocyten**
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- HLA-typering
- Overige

Fragmentocyten

- Post-transplant HSCT
 - algemene morfologische bevinding
 - randnormaal of licht verhoogd percentage fragmentocyten
 - niet klinisch significant



N=58, alloTx
N=32, autoTx

Table 4 Mean (s.e.) per cent schistocytes in relation to patient characteristics and day after transplant (*t*-test)

%	Day 14	Day 28	Day 42
Autografts	0.4 (0.06)	0.4 (0.08)	0.5 (0.08)
Allografts	0.5 (0.06)	0.7 (0.1)	0.8 (0.1)
<i>P</i>	0.22	0.008	0.02
TBI	0.5 (0.05)	0.6 (0.08)	0.7 (0.1)
No TBI	0.6 (0.09)	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)
<i>P</i>	0.30	0.10	0.27
Acute leukemia	0.5 (0.05)	0.6 (0.07)	0.7 (0.09)
Other	0.6 (0.09)	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)
<i>P</i>	0.81	0.39	0.68

Zomas A. et al, Red cell fragmentation (schistocytes) after bone marrow transplantation, *Bone marrow transplantation* 1998, 22: 777-780

Fragmentocyten

- Post-HSCT
 - transplant-geassocieerde micro-angiopathie (TAM)
 - klinisch beeld vergelijkbaar met TTP of HUS
 - gemiddelde incidentie 7.9%
 - definitie TAM werkgroep ELN:

- GVHD
- tacrolimus
- cyclosporine
- infectie
- HD chemotherapie
- radiotherapie

Table 3. The definition of transplant-associated microangiopathy (TAM) by the International Working Group.

All of the following present

- Increased percentage (>4%) of schistocytes in peripheral blood
- *De novo*, prolonged or progressive thrombocytopenia (platelet count less than $50 \times 10^9/L$ or a 50% or greater decrease from previous counts)
- Sudden and persistent increase in LDH
- Decrease in hemoglobin concentration or increased red blood cell transfusion requirement
- Decrease in serum haptoglobin concentration

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
 - Urine analyse
 - CRP
 - Aspergillus antigen
 - Serologie
- CZS
- HCG
- HLA-typering
- Overige

Urineonderzoek

Diagnose

blood

2010 115: 453-474
Prepublished online October 30, 2009;
doi:10.1182/blood-2009-07-235358

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet

Hartmut Döhner, Elihu H. Estey, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Alan K. Burnett, Hervé Dombret, Pierre Fenaut, David Grimwade, Richard A. Larson, Francesco Lo-Coco, Tomoki Naoe, Dietger Niederwieser, Gert J. Ossenkoppele, Miguel A. Sanz, Jorge Sierra, Martin S. Tallman, Bob Löwenberg and Clara D. Bloomfield

^b*Biochemistry:* glucose, sodium, potassium, calcium, creatinine, aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, bilirubin, urea, total protein, uric acid, total cholesterol, total triglycerides, creatinine phosphokinase (CPK). *Coagulation tests:* prothrombin time (PTT), international normalized ratio (INR) where indicated, activated partial thromboplastin time (aPTT). *Urine analysis:* pH, glucose, erythrocytes, leukocytes, protein, nitrite.

^cIn women with childbearing potential

Follow-up

- nefrotoxiciteit chemotherapie
- screening naar infecties

CRP

- **Diagnose**

1. screening naar actieve infecties

- immunosuppressie tgv AL

2. prognostische waarde bij HSCT

Aki S. et al, Clinical Transplantation 2012, 26: 513-521

- CRP nadelige impact op transplant gerelateerde mortaliteit en algemene overleving

- **Follow-up**

- tijdens chemotherapie

- therapeutische regimes (→ steroïden, neutropenie)

⇒ bacteriële, virale en andere opportunistische infecties

Serologie

- **Diagnose**

- Uitgebreide screening naar infecties (vnl. virale infecties)
- Serologie
 - CMV
 - EBV
 - Hepatitis A, B en C
 - HIV
 - Toxoplasma
 - *Treponema pallidum*
 - Varicella zoster

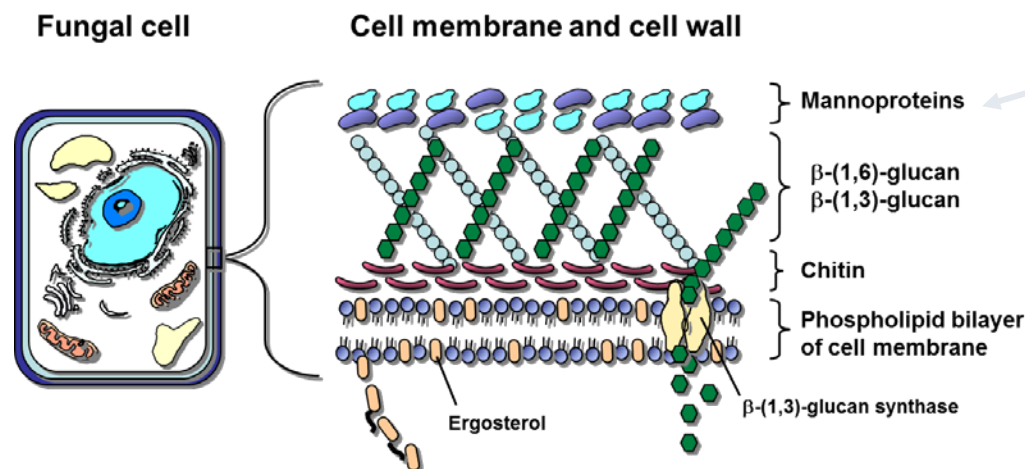
- **Follow-up**

- ikv HSCT

Aspergillus antigeen

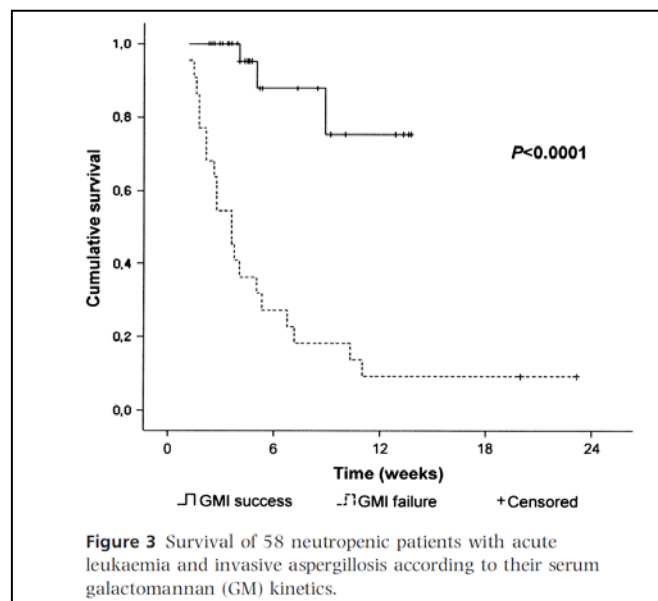
- Invasieve fungale infecties belangrijke complicatie bij R/ van AL
 - AL onder chemotherapie (2-28%) - HSCT voor AL (4-24%)
 - ⇒ 90% invasieve aspergillose
 - ⇒ mortaliteit rate 50%
 - ⇒ snelle diagnose + snelle start antifungale therapie

Galactomannan = *Aspergillus* specifiek celwand polysaccharide kapsel dat hematogeen verspreid wordt tijdens invasieve groei



Aspergillus antigeen

- Wingard J et al Best Practice&Research Clinical Haematology 2012, 25:487–491
 - routine gebruik GM $\Rightarrow$ ↓nood invasieve procedures diagnose IA
 - hoge GM ratio $\Rightarrow$ slechtere prognose
- Park S et al Mycoses 2011, 54: 523-530
 - n=45, neutropene AL patiënten
 - klinisch falen $\approx$ persisterende positieve GM spiegel



Aspergillus antigeen

- Wingard J et al
 - routine gebruik GM $\Rightarrow$ ↓nood invasieve procedures diagnose IA
 - hoge GM ratio $\Rightarrow$ slechtere prognose
- Park S et al
 - n=45, neutropene AL patiënten
 - klinisch falen $\approx$ persisterende positieve GM spiegel

! Belang correcte interpretatie GM

- $\Rightarrow$ 3-10% van volwassenen: vals positief
IV AB: piperacilline-tazobactam / amoxicilline clavulaanzuur
in vitro met *Penicillium* spp. en *Paecilomyces* spp.
- $\Rightarrow$ continue monitoring risicopatiënten

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- HLA-typering
- Overige

CZS invasie

- Voorkomen CSZ aantasting
 - AML: 0,5%
 - ALL: 3-7%
 - CZS leukemie
 - **Def.: ≥ 5 WBC/ μ L met blasten**
 - cytologisch onderzoek
 - eventueel immunofenotypering / moleculaire diagnostiek
 - CVS analyse
 1. klinisch neurologische symptomen
 2. hoog risico
 - cytose $>100.000/\mu$ L
 - myelomonocyttaire AML
 - T-ALL
 - mature B-ALL
 - hoge LDH waarden
- CSV analyse aangeraden

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- **HCG**
- HLA-typering
- Overige

hCG

- **Leukemie bij zwangere vrouwen** (1/75.000 zwangerschappen)
 - verhoogd risico op abortus
 - intra-uteriene groeivertraging (+/- 40-50%)
 - spontane preterme geboorte (+/- 40-50%)
 - perinatale mortaliteit
- **Chemotherapie tijdens zwangerschap**
 1. onmiddellijke effecten
 - eerste trimester: ↑ risico op foetale malformaties (→ te vermijden)
 - tweede of derde trimester: ↑ risico op abortus of vroeggeboorte
 2. laattijdige effecten
 - endocriene stoornissen, ontwikkelingsstoornissen, genetische effecten, ...
- Uitstel / modificatie therapie → maternale prognose ↓

hCG

- belang screening naar zwangerschap
 - hoe vroeger in de zwangerschap de diagnose van AL
 - ⇒ foetale mortaliteit ↑

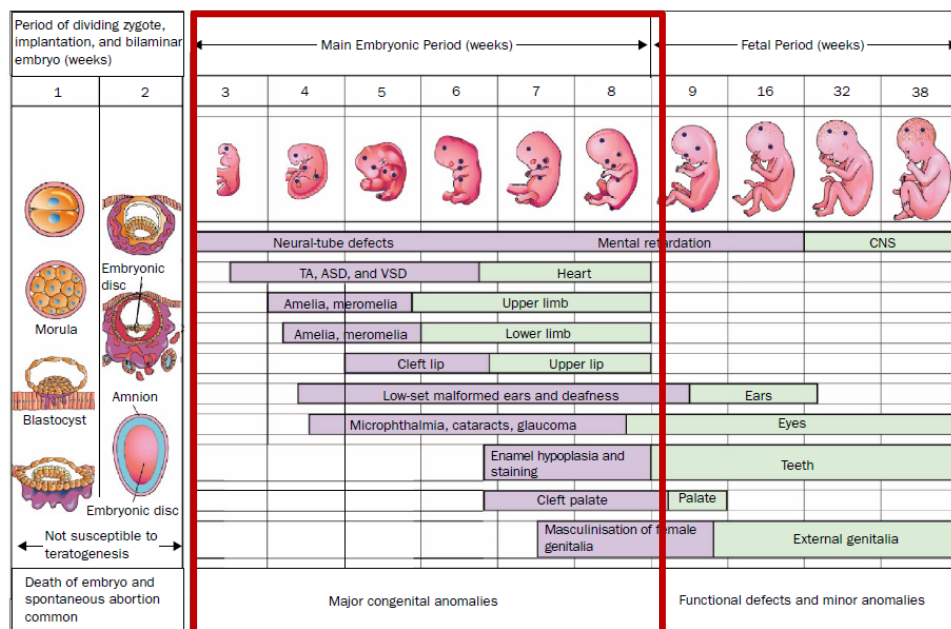


Figure 2. Crucial periods in prenatal development. Dots on the developing fetus show common sites of action of teratogens. Horizontal bars indicate fetal development during a highly sensitive period (purple) and a less sensitive period (green). TA, truncus arteriosus; ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect. Reproduced with permission from Moore P, ed. *The developing human*, 6th edition, 1998.

Cardonick E. et al,
The Lancet 2004,
5: 283-291

- **ELN guidelines:** serum hCG bepaling

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- **HLA-typering**
- Overige

HLA-typing

- HLA (*Human Leucocyte Antigen*)
 - HLA compatibiliteit tussen donor en receptor beïnvloedt outcome na HSCT

Analyse?

- bij patiënten waarbij HSCT overwogen zal worden
- nieuwe diagnose AL zonder majeure risicofactoren voor HSCT
- afhankelijk van
 - leeftijd
 - co-morbiditeiten

Labo-set

- Bloedwaarden
- Chemieprofiel
- Beenmergonderzoek
- Fragmentocyten
- Infectieuze status
- CZS
- HCG
- HLA-typering
- Overige

Overige

- TSH
- IgG
- Serum eiwit electroforese

- TDM
 - Cyclosporine
 - Tacrolimus

Besluit

- Diagnose acute leukemie
 - ✓ Diagnose
 - ✓ Classificatie
 - ✓ Prognose
 - ✓ Aantasting andere organen
 - ✓ Ziekte-uitgebreidheid
- Follow-up
 - ✓ Evaluatie effect chemotherapie / ziekteverloop
 - ✓ Monitoring toxiciteit chemotherapie
 - ✓ HSCT
 - ✓ Na beëindigen therapieschema
- **Opstelling aanrvraagpakket**

Diagnose Acute Leukemie					
labonr	testomschrijving	klasse	labonr	testomschrijving	klasse
71	Hemoglobine	A	4234	Ferritine	A
72	RBC telling + hematocriet	A	4231	Ijzer	A
84	WBC telling	A	4233	Transferrine en saturatie	A
80	Trombocyten telling	A	4627	Vit B12	A
78	Reticulocyten telling	A	4628	Folaat serum	A
4213	Haptoglobine	A	82	Folaat RBC	A
7301	PT	A	4402	Teststrook urine	A
7305	APTT	A	4431	Microscopisch onderzoek urine	A
7306	Fibrinogeen	A	9431	Cytologisch onderzoek beenmerg	A
4201	Natrium	A	9475	Beenmerg immunofenotypering	A
4202	Kalium	A	616	Karyotype	A
4203	Chloride	A	3018	Moleculair onderzoek (PCR)	A
4204	Bicarbonaat	A	2082	Cytomegalovirus IgG	A
4208	Calcium totaal	A	2084	Cytomegalovirus IgM	A
4209	Fosfaat	A	2300	EBV EBNA	A
4210	Magnesium	A	2002	Hep A virus IgG	A
4206	Ureum	A	2003	Hep A virus IgM	A
4207	Creatinine	A	2006	Hep B surface antigeen	A
4215	Urinezuur	A	2008	Hep B surface antistoffen	A
4211	Eiwit totaal	A	2009	Hep B core antistoffen	A
4212	Albumine	A	2017	Hep C virus	A
218	Glucose	A	2025	HIV ag/ab	A
4216	Alkalische fosfatasen	A	2087	Toxoplasma IgG	A1
4217	AST	A	2089	Toxoplasma IgM	A1
4218	ALT	A	2450	Treponema Pallidum	A1
4219	Gamma-GT	A	2291	Varicella-zoster virus IgG	A
4220	bilirubine totaal	A	2293	Varicella-zoster virus IgM	A
4224	LDH	A	8201	Bloedgroep ABO en resus D	A
4227	Cholesterol totaal	A	8202	Resusondergroepen CcEe	A
4228	Triglyceriden	A	8282	HLA AB typering - lage resolutie	A1
4229	HDL + berekend LDL chol	A	8205	HLA DR typering - lage resolutie	A1
4601	TSH	B	4720	hCG totaal (vrouw)	A1
4235	CRP	A			

Tabel 1 Voorstel panel DIAGNOSE acute leukemie

Follow-up Acute Leukemie					
labonr	testomschrijving	klasse	labonr	testomschrijving	klasse
71	Hemoglobine	A	4208	Calcium totaal	A
72	RBC telling + hematocriet	A	4209	Fosfaat	A
84	WBC telling	A	4216	Alkalische fosfatasen	A
80	Trombocyten telling	A	4217	AST	A
78	Reticulocyten telling	A	4218	ALT	A
4213	Haptoglobine	A	4219	Gamma-GT	A
4201	Natrium	A	4220	Bilirubine totaal	A
4202	Kalium	A	4224	LDH	A
4203	Chloride	A	4235	CRP	A
4204	Bicarbonaat	A	9431	Cytologisch onderzoek beenmerg	A
4206	Ureum	A	9475	Beenmerg immunonfenotypering	A
4207	Creatinine	A	616	Karyotype	A
4215	Urinezuur	A	3018	Moleculair onderzoek (PCR)	A1
4212	Albumine	A	123	Fragmentocyten	A1
1638	Aspergillus antigen	B			

Tabel 2 Voorstel panel FOLLOW-UP acute leukemie

To Do

- Definitieve opstelling labo-set acute leukemie < zorgprogramma
- Meer specifieke onderverdeling verschillende stadia van het ziekteproces
 - ✓ Diagnose
 - ✓ Chemotherapie (verschillende stadia)
 - ✓ Voor HSCT
 - ✓ Na HSCT
 - ✓ Follow-up 6 mnd / 1 jaarlijks
- Invoering DEAL

Bedankt voor uw aandacht.

Vragen?

