

Critically Appraised Topic

Labo-set diagnostisch zorgpad: diagnose en follow-up acute leukemie bij volwassenen

Author: Apr. Christine Van Laer

Supervisor: Prof. Dr. Nancy Boeckx

Search/methodology verified by: Prof. Dr. Nancy Boeckx

Date: 16 april 2013

CLINICAL BOTTOM LINE

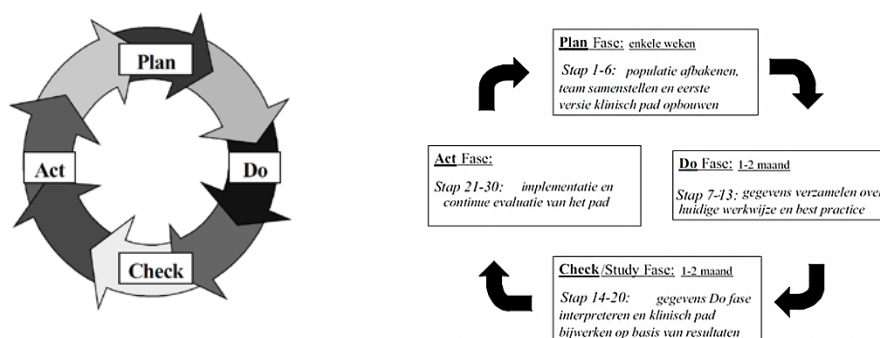
Klinische zorgpaden en zorgprogramma's bevorderen de interprofessionele samenwerking en leiden tot een betere patiëntenzorg. Het klinisch laboratorium zal voor verschillende aandoeningen een belangrijk onderdeel vormen van dit zorgpad, waaronder acute leukemie. Bij de ontwikkeling voor een zorgpad voor acute leukemie bij volwassenen zal een set laboratoriumanalyses opgesteld worden die bij de diagnose en follow-up van de patiënten uitgevoerd moeten worden. Deze lijst wordt opgesteld aan de hand van huidige toegepaste analyseschema's en gangbare studieprotocollen en zal onderverdeeld worden in verschillende fasen van het ziekteproces (diagnose / follow-up). Het nut van analyses die opgenomen worden in het klinisch zorgpad wordt wetenschappelijk onderbouwd aan de hand van algemene richtlijnen en wetenschappelijke literatuur. In samenspraak met de klinici zal een definitieve lijst van analyses kan opgenomen worden in een DEAL project.

De diagnose van acute leukemie is gebaseerd op de WHO classificatie (2008) en omvat een algemeen en cytologisch onderzoek van perifere bloed en beenmerg, immunofenotypering en cytogenetica. Aan de hand van de resultaten van de verschillende analyses is het mogelijk de leukemie volledig te classificeren. Cytogenetische analyses moeten uitgevoerd worden bij nieuw gediagnosticeerde AML of ALL, waaronder standaard cytogenetische analyses, moleculaire onderzoeken en/of FISH. Deze analyses hebben ook een belangrijke prognostische waarde. Naast diagnostische en prognostische analyses zijn er ook een aantal parameters die bepaald worden bij de diagnose om de algemene ziekte-uitgebreidheid en orgaanaantasting na te gaan (waaronder lever- en nierparameters). Tevens zijn er verschillende analyses die tijdens de behandeling en follow-up van leukemie patiënten uitgevoerd worden. Enerzijds zijn dit analyses om het ziekteverloop weer te geven (zoals beenmergonderzoek, immunofenotypering, cytogenetica). Anderzijds is het een deel van de supportieve zorg, waarbij de algemene complicaties van het chemotherapie schema (neutropenie, infecties, nefro- en hepatotoxiciteit, ...) maar ook specifieke potentiële toxische effecten van bepaalde therapeutische middelen (hyperglycemie, coagulopathie, hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit, ...) onderzocht worden.

Inhoud

CLINICAL BOTTOM LINE	1
CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO	3
QUESTION(S)	4
SEARCH TERMS	4
RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES	5
ABBREVIATIONS	7
DIAGNOSTISCH AANVRAAGPAKKET	8
APPRAISAL	10
LABORATORIUM DIAGNOSTIEK AL – AML / ALL	10
CBC, BP, DIFFERENTIATIE	11
HEMOSTASE	13
ZUUR-BASE EVENWICHT EN ELECTROLYTENBALANS	14
GLUCOSE	17
IJZERPARAMETERS	17
TSH	17
LIPIDENPROFIEL	18
LEVERFUNCTIETESTEN	19
HAPTOGLOBINE EN LDH	19
NIERPARAMETERS	20
FRAGMENTOCYTEN	20
VIT B12 / FOLAAT SERUM & RBC	20
URINEONDERZOEK	21
MICROSCOPISCH BEENMERGONDERZOEK	22
IMMUNOFENOTYPERING OF CYTOCHEMISTRY	23
CYTOGENETICA EN MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK	24
INFECTIEUZE STATUS	25
BLOEDGROEPBEPALING	27
HLA TYPERING	27
INVASIE VAN HET CENTRAAL ZENUWSTELSEL (CNS)	27
HCG	28
VARIA	28
TO DO/ACTIONS	29
ATTACHMENTS	30
WHO CLASSIFICATIE ACUTE LEUKEMIE	30
NCCN GUIDELINES – ALL (1)	32
NCCN GUIDELINES – ALL (2)	33
GUIDELINES EUROPEAN LEUKEMIANET	34
CHEMISTRY PROFILE	35
LIPIDENPROFIEL	36
CYTOGENETISCHE EN MOLECULAIRE AFWIJKINGEN	37
NCCN GUIDELINES – RESPONS CRITERIA AML	38
NCCN GUIDELINES – MONITORING DURING THERAPY	38

Klinische zorgpaden bevorderen de interprofessionele samenwerking en hebben als doel het verlenen van een betere patiëntenzorg.^{1,2} Het wordt gedefinieerd als 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.³ Het Netwerk Klinische Paden ontwikkelde een 30 stappenplan als algemene leidraad voor de ontwikkeling, implementatie en evaluatie van een klinisch zorgpad.² Met dit stappenplan kan een multidisciplinair team op een systematische wijze begeleid worden voor de ontwikkeling, implementatie en evaluatie van het klinisch zorgpad.² Hierin worden vier grote fasen toegepast die beschreven worden door de Deming Cyclus: Plan – Do – Check – Act.² Eén van de grote onderdelen van een zorgpad is de samenwerking tussen de verschillende disciplines waaronder ook het klinisch laboratorium. Het laboratorium speelt een zeer grote rol bij de diagnose en follow-up van patiënten met acute leukemie.



Figuur 1 De Deming Cyclus (1982)² - Plan Do Check Act cyclus voor klinisch pad²

Een klinisch pad is een concretisering van een **zorgprogramma** om zo naar een meer kwalitatieve en efficiënte zorgverlening te streven.³ Een zorgprogramma wordt omschreven als een georganiseerde benadering van een gezondheidsprobleem van de patiënt, waarbij een structureel geheel van diensten aan de patiënt wordt verleend in een gecoördineerd multidisciplinair verband en op de meest doelmatige en tevens ook kosteneffectieve manier. Het zal zorgen voor een continuüm voor de diagnostiek, behandeling en revalidatie van de patiënt. In Belgische ziekenhuizen wordt een klinisch pad omgeleid tot een zorgprogramma.

In het kader van de ontwikkeling van een zorgprogramma voor acute leukemie, werd een lijst analyses vooropgesteld (voornamelijk gebaseerd op HOVON studieprotocol), dewelke opgenomen dienen te worden in het zogenaamde lab-diagnostisch zorgpad. Diagnostische zorgpaden zijn zeer belangrijk in het begin bij de diagnose van acute leukemie, maar ook tijdens en na de intensieve behandeling van deze patiënten. Wetenschappelijke literatuur zal onderzocht worden om de noodzaak van de voorgestelde analyses te staven. Eventueel kunnen analyses verwijderd worden of bijgevoegd worden afhankelijk van de beschreven richtlijnen en wetenschappelijke bevindingen. De definitieve lijst van analyses kan opgenomen worden in een DEAL project (direct elektronisch aanvragen van laboratoriumtesten).

De diagnose van acute leukemie vraagt een urgent management.⁴ De wereldwijde jaarlijkse incidentie van AML bedraagt ongeveer 2.5-3 gevallen per 100.000 personen.⁵ In Europa is deze incidentie 5-8 per 100.000 per jaar.³⁸ De jaarlijkse incidentie van ALL is hoger voor mannen dan voor vrouwen: 1.3 per 100.000 voor mannen, 0.9 per 100.000 voor vrouwen.⁶ De complexiteit en diversiteit van leukemieën is geassocieerd met een grote verscheidenheid van moleculaire en immunofenotypische afwijkingen.⁷ De classificatie van acute leukemieën gebeurt aan de hand van de WHO classificatie van tumoren van hematopoïetische en lymfoïde weefsels.⁸ Deze classificatie is gebaseerd op informatie van verschillende analyses: morfologie, cytochemie, immunofenotypering, genetica en klinische informatie.

QUESTION(S)

- 1) Welke laboratoriumanalyses moeten volgens richtlijnen en wetenschappelijke evidentie uitgevoerd worden bij patiënten met diagnose van acute leukemie?
- 2) Tevens ook bij follow-up van leukemiepatiënten?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “care pathways, acute leukemia, AML, ALL, laboratory diagnosis leukemia, immunophenotyping leukemia, guidelines, recommendations, c-reactive protein, lipid profiles, DIC, electrolytes, ferritin, TSH, hemostasis, complete blood count, hemolysis, tumor lysis syndrome, hyperglycemia, reticulocyte count, galactomannan, serum electrophoresis, ...”
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>), Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)
- 4) UpToDate Online version 21.1 (2013)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- ¹ Deneckere S. et al, Care pathways lead to better teamwork: Results of a systematic review, *Social Science & Medicine* 2012, 75: 264-268
- ² Vanhaecht K. et al, Draaiboek voor de ontwikkeling, implementatie en evaluatie van een klinisch pad, 30 stappenplan van het netwerk klinische paden, *Acta hospitalia* 2002, 3: 13-27
- ³ Sermeus W. et al, Wat zijn klinische paden? *Acta Hospitalia* 2002, 3: 5-11
- ⁴ Béné MC. et al, Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias, *Haematologica* 1999, 84: 1024-1034
- ⁵ Swerdlow S. et al, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon France, IARC press, 2008
- ⁶ Bassan R. e al, Adult acute lymphoblastic leukaemia, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004, 50: 23-2661
- ⁷ Béné MC. et al, Immunopheynotyping of acute leukemia and lymfoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10, *Leukemia* 2011, 25: 567-574
- ⁸ Vardiman J. et al, The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasmas and acute leukemia: rationale and important changes, *Blood* 2009, 114: 937-951
- ⁹ Uptodate.online, 2013, version 21.1 – acute leukemia
- ¹⁰ O'Donnelle et al, Acute Myeloid Leukemia, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2011, 9: 280-317
- ¹¹ National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines, Cancer- and chemotherapy-Induced Anemia, Version 1.2013
- ¹² 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
- ¹³ National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines, Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2012
- ¹⁴ Swirsky D. et al, Laboratory diagnosis of acute myeloid leukaemia, *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2001, 14 (1): 1-17
- ¹⁵ Willigan D. et al, Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults, *British Journal of Haematology* 2006, 135: 40-474
- ¹⁶ Bick R. et al, Disorders of thrombosis & hemostasis; *Clinical and laboratory Practice*; 3th edition 2002, p 267-273
- ¹⁷ Yanada M. et al, Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation, *European Journal of Haematology* 2006, 77: 282-287
- ¹⁸ Up to date online, version 7, Bone marrow aspiration and biopsy: Indications and technique
- ¹⁹ Malempati S. et al, Bone Marrow Aspiration and Biopsy, *The New England Journal of Medicine* 2009, 361: 28-30
- ²⁰ Filippatos TD. et al, Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia, *European Journal of Haematology* 2005, 75: 449-460
- ²¹ O'Regan S. et al, Electrolyte and Acid-Base Disturbances in the Management of Leukemia, *Blood* 1977, 49 (3): 345-353
- ²² Millionis H. et al, Acid-Base and Electrolyte Abnormalities in Patients With Acute Leukemia, *American Journal of Hematology* 1999, 62: 201-207
- ²³ Montesinos P. et al, Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model, *Haematologica* 2008, 93 (1): 67-74
- ¹⁴ Zuckerman T. et al, How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia, *Blood* 2012, 120 (10): 1993-2002
- ²⁵ National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines, Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2012
- ²⁶ The Merck Manual online, www.merckmanual.com – Acute Leukemia, accessed on Jan 2013
- ²⁷ Munker R. et al, Renal complications in acute leukemias, *Haematologica* 1998, 83: 416-421
- ²⁸ Pugliese L. et al, Severe hypocholesterolaemia is often neglected in haematological malignancies, *European Journal of cancer* 2010, 46: 1735-1734
- ²⁹ Naik P. et al, Lipid profile in leukemia and Hodgkin's disease, *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2006, 21 (2): 100-102
- ³⁰ Kuliszkieicz-janus M. et al. Lipid changes occurring in the course of hematological cancers, *Cellular & Molecular biology letters* 2008, 13: 465-474
- ³¹ Poudel S et al, Abnormal Hepatic Function and Splenomegaly on the Newly Diagnosed Acute Leukemia Patients, *JNMA* 2007, 45 (4, 168): 165-169
- ³² Béné MC. et al, How and why minimal residual disease studies are necessary in Leukemia: a review from WP10 and WP12 of the European LeukaemiaNet, *Haematologica* 2009, 94 (8): 1135-1150
- ³³ Mrozek K. et al, Cytogenetics in acute leukemia, *Blood Reviews* 2004, 18: 115-136
- ³⁴ Segal I. et al, Abnormal liver Transaminases and Conjugated Hyperbilirubinemie at Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia, *Pediatric Blood Cancer* 2010, 55: 434-439
- ³⁵ Ferrara F. et al, Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia, *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2008, 66: 181-193
- ³⁶ Patel P. et al, Serum lactate dehydrogenase and its isoenzymes in leukemia patients: possible role in diagnosis and treatment monitoring, *Neoplasma* 1994, 41 (1): 55-59
- ³⁷ Cairo M. et al, Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification, *British Journal of Haematology* 2004, 127: 3-11
- ³⁸ European Society for Medical Oncology (ESMO), Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukemia (AML) in adult patients, *Annals of Oncology* 2005, 16 (suppl 1): 48-49
- ³⁹ Wingard R. et al, Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation?, *Best Practice&Research Clinical Haematology* 2012, 25:487–491

- ⁴⁰ Choi S.H. et al, Aspergillus Galactomannan Antigen Assay and Invasive Aspergillosis in Pediatric Cancer Patients and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, *Pediatric Blood Cancer* 2013, 60: 316-322
- ⁴¹ Park S. et al, Serum galactomannan strongly correlates with outcome of invasive aspergillosis in acute leukaemia patients, *Mycoses* 2011, 54: 523-530
- ⁴² Armand P. et al, Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011, 17: 852-860
- ⁴³ Parry D. et al, Serum ferritin in acute leukaemia at presentation and during remission, *British Medical Journal* 1975, 1: 245-247
- ⁴⁴ Armand P. et al, Does iron overload really matter in stem cell transplantation?, *American Journal of Hematology* 2012, 87: 569-572
- ⁴⁵ Bennett J. et al, Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach, *Haematologica* 2009, 94 (2): 264-268
- ⁴⁶ Navarro V. et al, Drug-Related Hepatotoxicity, *The New England Journal of Medicine* 2006, 354 (7): 731-739
- ⁴⁷ Shimizu Y., Liver in systemic disease, *World Journal of Gastroenterology* 2008, 14 (26): 4111-4119
- ⁴⁸ Murakami J. et al, Hepatic Manifestation in Hematological Disorders, *International Journal of Hepatology* 2013, 1-13
- ⁴⁹ King P. et al, Hepatotoxicity of Chemotherapy, *The Oncologist* 2001, 6: 162-176
- ⁵⁰ Chelghoum Y, et al, Acute Leukemia during Pregnancy, *Cancer* 2005, 104: 110-117
- ⁵¹ Cardonick E. et al, Use of chemotherapy during human pregnancy, *The Lancet* 2004, 5: 283-291
- ⁵³ Zomas A. et al, Red cell fragmentation (schistocytes) after bone marrow transplantation, *Bone marrow transplantation* 1998, 22: 777-780
- ⁵⁴ Ruutu T. et al, Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group, *Haematologica* 2007, 92(1): 95-100
- ⁵⁵ <http://www.leukemia-net.org/content/diagnostics/diagnostics/> assessed on feb 2013
- ⁵⁶ Aki S. et al, Prognostic role of pre-transplantation serum C-reactive protein levels in patients with acute leukemia undergoing myeloablative allogeneic stem cell transplantation, *Clinical Transplantation* 2012, 26: 513-521
- ⁵⁷ Moskowitz C. et al, Association of thyroid disease with acute leukemia. *American Journal of Hematology* 1992, 39 (2): 102-107
- ⁵⁸ Vagace J. et al, Chemotherapy Toxicity in Patients with Acute Leukemia, *Acute Leukemia - The Scientist's Perspective and Challenge* 2011, p 392-412
- ⁵⁹ Jones P. et al, Ferritinaemia in leukemia and Hodgkin's disease, *British Journal of Cancer* 1973, 27:212-217
- ⁶⁰ Rowe J. et al, Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993, *Blood* 2005, 106 (12): 3760-3767

ABBREVIATIONS

aPTT	geactiveerde partiële tromboplastinetijd
ALP	alkalische fosfatasen
ALT	alanine aminotransferase
ANC	all nucleated cells
AST	aspartaat aminotransferase
BP	bloedplaatjes
BUN	blood urea nitrogen
CBC	complete blood count
CNS	centraal zenuwstelsel
CR	complete remissie
DEAL	direct elektronisch aanvragen van laboratoriumtesten
DIC	disseminated intravascular coagulation
FISH	fluorescence in situ hybridization
GM	galactomannan
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
hCG	humaan choriongonadotrofine
HDL	high density lipoprotein
HOVON	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HSCT	Hematopoietic allogenic stem cell transplantation
IA	invasieve aspergillose
INR	international normalized ratio
LAP	leukemia associated phenotype
LDH	lactaat dehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
MCV	mean cell volume
MCH	mean cell hemoglobin
MCHC	mean cell hemoglobin concentration
MPO	myeloperoxidase
MRD	minimal residual disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NEC	non-erythroid cells (ANC zonder erythroïde precursoren, lymfocyten en plasmacyten)
NSE	niet-specifieke esterase
PAS	periodic Acid-Schiff
PT	protrombinetijd
RBC	rode bloedcellen
RT-PCR	real time Polymerase Chain Reaction
TLS	tumor lysis syndrome
TSH	thyroid stimulating hormone
WBC	witte bloedcellen
WHO	World Health Organization

DIAGNOSTISCH AANVRAAGPAKKET

Voorgestelde analyses worden weergegeven in onderstaande tabellen (tabel 1 en 2). Deze zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) protocols.

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 cholesterol	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 (graad van evidentie A/A1/B/C: zie verder)

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

Tabel 2 Voorstel panel FOLLOW-UP acute leukemie (graad van evidentie A/A1/B/C: zie verder)

graad van evidentie: 4 klassen

- 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

LABORATORIUM DIAGNOSTIEK AL – AML / ALL

De diagnose en het klinisch verloop van acute leukemie is zeer complex en vereisen een snelle en accurate diagnose. Symptomen ten gevolge van anemie, infectie en bloeding komen nagenoeg universeel voor als gevolg van de ziekte zelf of van de behandeling.⁹ Andere complicaties, zoals leukostase, metabole afwijkingen en centraal zenuwstelsel invasie, kunnen levensbedreigend zijn en moeten bijgevolg snel gediagnosticeerd worden. De NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) guidelines delen de initiële evaluatie op in een eerste fase met de ziekte-specifieke kenmerken voor de diagnose van acute leukemie, gevolgd door een tweede fase waarin de patiënt specifieke factoren, zoals co-morbiditeiten, betrokken worden.¹⁰

De **diagnose** van acute leukemie gebeurt steeds aan de hand van de WHO classificatie.⁸ De meeste recente versie (2008) is gebaseerd op informatie van verschillende analyses: morfologie, cytochemie/immunofenotypering, genetica en klinische informatie. De aanwezigheid van myelodysplastische kenmerken, cytogenetische of moleculaire afwijkingen en blootstelling aan toxische behandelingen of middelen hebben een zeer grote waarde in de classificatie van acute leukemie, zie [Tabel 4](#).^{5,10} Bij de diagnose van een acute leukemie wordt er vooreerst onderscheid gemaakt tussen acute myeloïde leukemie (AML) en acute lymfoblasten leukemie (ALL). Deze laatste wordt opgesplitst in T- of B-ALL. Deze eerste onderverdeling is zeer belangrijk voor adequate instelling van een behandelingsprotocol. Een initieel diagnostisch bloed- en beenmergstaal dienen afgenomen te worden, alvorens een therapie te starten.⁸ Het blastenpercentage (in perifeer bloed of beenmerg) blijft een zeer praktische analyse voor de diagnose van acute leukemie, zowel voor een *de novo* acute leukemie, als een leukemische evolutie van een gekende myeloproliferatieve en/of myelodysplastische aandoening.⁸ Andere hematologische en niet-hematologische afwijkingen, moeten steeds uitgesloten worden. De meest recente WHO classificatie (2008) categoriseert acute leukemie op basis van de aan- of afwezigheid van recurrenente genetische afwijkingen.⁵ Bij aanwezigheid van dergelijke cytogenetische of moleculaire afwijking leidt dit tot een classificatie. Wanneer dergelijke mutatie niet gedetecteerd kan worden, gebeurt de categorisering op basis van volgende kenmerken: aanwezigheid van multilineage dysplasie, therapy-related AML of AML not otherwise specified (NOS). Naast AML en ALL zijn er de minder frequent voorkomende acute leukemieën van ambiguous cellijn,... . Zie Tabel 4 voor de WHO classificatie 2008 van acute leukemie.

Acute leukemie kan een zeer grote invloed hebben op de verschillende fysiologische processen. Verschillende analyses moeten uitgevoerd worden verschillende orgaanfuncties te controleren en de **uitgebreidheid van de ziekte** weer te geven.

Naast het stellen van de diagnose van een acute leukemie, is een **prognostische** inschatting zeer belangrijk. Enerzijds kan dit het effect van chemotherapie beïnvloeden en geeft tevens een schatting van het risico op relapse weer.¹⁰

Leukemie patiënten zijn betrokken in **follow-up** programma's. De effectiviteit van de verschillende behandelingsstadia moet steeds nauw opgevolgd worden waardoor verschillende schema's opgesteld zullen worden. Hiertoe behoren patiënten onder chemotherapie, na hematopoïetische stamcel transplantatie en in kader van follow-up programma's na het beëindigen van het behandelingsschema. De bepaling van individuele MRD (minimal residual disease) is hiervoor zeer belangrijk.

Naast lichamelijk onderzoek en de voorgeschiedenis van de patiënt zijn er verschillende laboratoriumanalyses die een belangrijke rol spelen in de diagnose, behandeling en follow-up van de patiënten. Voor de verschillende analyses die in het aanvraagpakket voorgesteld worden, zal wetenschappelijke achtergrond gezocht worden om de verschillende aanvragen te onderbouwen om een *Guideline- and evidence based* aanvraagpakket te bekomen.

CBC, BP, DIFFERENTIATIE

De NCCN guidelines voor AML en ALL nemen in de **initiële aanpak** van patiënten met (vermoeden) van acute leukemie volgende bepalingen op: CBC met trombocytenbepaling en WBC differentiatie.¹⁰

CBC: complete blood count

Een *complete blood count* omvat de volgende analyses: RBC, WBC, hemoglobine, hematocriet, MCV, MCH, MCHC met al dan niet een bepaling van het trombocytenaantal.

Acute leukemie patiënten presenteren zich meestal met een normocytair, normochrome anemie, die tevens meer uitgesproken kan worden onder invloed van chemotherapie.^{9,11} De anemie bij leukemiepatiënten is meestal multifactorieel.¹¹ Deze kan enerzijds te wijten zijn aan onderliggende co-morbiditeiten, zoals bloeding, hemolyse en nierinsufficiëntie, als aan de maligniteit zelf. Chemotherapie zal anemie induceren door een verstoring van de normale hematopoïese en potentiële nefrotoxiciteit. Algemene NCCN guidelines van *Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia* starten met een volledige evaluatie van anemie bij de diagnose van een maligniteit.¹¹ De belangrijkste oorzaken voor anemie waaronder ijzerdeficiëntie, vit B12/foliumzuur deficiëntie, nierfalen en hemolyse moeten uitgesloten worden.

Een witte bloedceltelling is onder meer uiterst belangrijk voor het opsporen van een **hyperleukocytose**. Hyperleukocytose wordt meestal gedefinieerd als initiële WBC cytose / blastose van meer dan $100 \times 10^9/L$.^{9,15} Ongeveer 14% van de leukemiepatiënten presenteert zich op het ogenblik van de diagnose met een hyperleukocytose. Symptomatische hyperleukocytose wordt voornamelijk veroorzaakt door leukostase. Hierbij is er intravasculaire accumulatie van blasten waardoor het vasculair lumen verstopt geraakt. Leukostase presenteert zich voornamelijk onder de vorm van neurologische of respiratoire problemen. Het is tevens sterk geassocieerd met een verhoogde inductie mortaliteit.⁹ Dit is onder meer te wijten aan tumor lysis syndroom, hemorragische events (zoals DIC) en verhoogd optreden van infecties.¹² Leukostase kan tevens optreden bij een leukocytose van minder dan $100 \times 10^9/L$.

Naast de leeftijd van de patiënt bij diagnose, is de initiële WBC cytose een significante **prognostische** factor bij volwassenen met AL.¹³ Een hogere cytose is geassocieerd met een slechtere prognose door een kortere remissie duur: bij B-ALL en AML is dit significant vanaf een cytose van $\geq 30 \times 10^9/L$, bij een T-ALL gaat een ongunstige prognose gepaard met een cytose van $\geq 100 \times 10^9/L$.^{13,36}

WBC differentiatie

Perifeer bloeduitstrijkje wordt morfologisch onderzocht na een May-Grünwald-Giemsa of Wright-Giemsa kleuring.⁹ Enerzijds wordt een WBC differentiatie uitgevoerd, anderzijds worden de mature cellen beoordeeld op aanwezigheid van dysplastische kenmerken. Tevens moeten afwijkingen in de rode bloedcellen en trombocyten onderzocht worden.⁵

De WHO classificatie (2008) stelt de morfologische **diagnose** van acute leukemie bij een *blastenpercentage* van meer dan 20% van de leukocyten.^{5,9} Voor de bepaling van het blastenpercentage in het perifeer bloed is een WBC differentiatie op 200 WBC (indien mogelijk) vereist.⁹ Voor de bepaling van het blastenpercentage en – equivalent: zie verder. De morfologische beoordeling en beschrijving van de aanwezige blasten kan een eerste, snelle aanwijzing zijn voor de betrokken cellijn. Naast het percentage blasten is de volledige WBC differentiatie zeer belangrijk en is medebepalend voor de morfologische classificatie van AL.¹⁴ Een relatieve monocytose is kenmerkend voor acute (myelo)monocytaire leukemie terwijl de perifere aanwezigheid van promyelocyten kan wijzen op een AML t(15,17).⁵ Eosinofielen kunnen gestegen zijn bij AML.¹⁴ Eosinofilie met specifieke morfologische afwijkingen is diagnostisch belangrijk en kenmerkend voor AML met inv(16) of t(16,16).

Basofielen zijn slechts zelden verhoogd bij AL.¹⁴ De morfologische bevindingen moeten steeds geïnterpreteerd worden samen met de resultaten van de CBC.

Gezien de WHO classificatie (2008) deels gebaseerd is op de aanwezigheid van *dysplasie*, is een morfologische beoordeling van de aanwezige mature cellen uiterst belangrijk voor de beoordeling van al dan niet aanwezige dysplastische kenmerken.^{5,14}

Tijdens het gehele behandelingsproces is een WBC telling en differentiatie uiterst belangrijk. Een relatieve lymfocytose is kenmerkend voor aplasiefase met die neutropenie, terwijl een relatieve monocytose verwacht wordt bij beenmergregeneratie. Het absoluut neutrofielenaantal is belangrijk om het infectierisico in te schatten. Een complete remissie wordt gesteld van een absoluut neutrofielen aantal van $>1.0 \times 10^9/L$.¹³

Bloedplaatjes

Bloedingen of bloedingsneiging bij leukemiepatiënten zijn het gevolg van trombocytopenie, trombocytenafwijkingen of andere coagulatiestoornissen.²⁶ Ongeveer 75% van de patiënten met AML heeft bij diagnose een trombocytenaantal van minder dan $<100 \times 10^9/L$, ongeveer 25% heeft een trombocytose van minder dan $25 \times 10^9/L$.⁸ Bloedplaatjes aantal moet bij **diagnose** en **tijdens chemotherapie** bepaald worden om eventuele bloedplaatjestransfusies toe te dienen.¹⁵

Het trombocyten aantal is opgenomen in de richtlijnen voor response criteria.¹³ Een complete remissie gaat gepaarde met een trombocytose van meer dan $100 \times 10^9/L$.

Reticulocyten

Acute leukemie patiënten presenteren zich meestal met een normocytair, normochrome anemie, die tevens meer uitgesproken kan worden onder invloed van chemotherapie.^{9,11} De NCCN guidelines voor *Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia* nemen in de evaluatie van anemie de bepaling van het reticulocyten aantal op.¹¹

Algemeen

NCCN guidelines geven de volgende aanbevelingen bij **follow-up** van patiënten met AL, zie Figuur 7.¹⁰

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

HEMOSTASE

Bloedingscomplicaties zijn één van de meest frequente en ernstige symptomen bij acute leukemie patiënten.^{9,16} Petechiën, purpura en ecchymosen zijn de meest voorkomende pre-diagnostische manifestaties en werden beschreven bij 40 tot 70% van de patiënten op het ogenblik van diagnose van acute leukemie.¹⁶ De hemorragische problemen zijn niet alleen gerelateerd aan trombocytopenie, maar ook aan veranderingen in coagulatie mechanismen. De trombocytopenie wordt voornamelijk veroorzaakt door beenmerginfiltratie of chemotherapie en is de ernstigste geïsoleerde oorzaak van de levensbedreigende bloedingsstoornissen.^{19,33} Tabel 3 geeft de verschillende oorzaken van trombocytopenie bij leukemie weer. Tevens leiden het ziekteproces zelf en chemotherapie tot verschillende hemostase stoornissen, waaronder gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC) een frequent voorkomend probleem vormt.^{9,17} DIC is een complex syndroom dat gekenmerkt wordt door systemische intravasculaire activatie van het coagulatie systeem leidend tot trombose enerzijds en ernstige bloedingen anderzijds door een massief verbruik van stollingsfactoren en trombocyten.¹⁷ Een snelle diagnose van DIC is bijgevolg zeer belangrijk voor een snelle supportieve behandeling van de patiënt. De hemorragische problemen zijn het meest frequent bij patiënten met acute promyelocyten leukemie, maar ook bij acute (myelo)monocyttaire leukemie en myeloïde leukemie met maturatie.¹⁶

De NCCN guidelines raden, naast een trombocytenbepaling, een initiële screening aan met PT, aPTT en fibrinogeen bepaling¹⁰; European LeukemiaNET geven aPTT, PT en INR op als coagulatie testen.¹² Up to date online geeft in hun aanbevelingen ook de analyse van D-dimeren en fibrinogeen.⁹

Oorzaken trombocytopenie bij leukemie
Beenmerginfiltratie
Chemotherapie
Radiotherapie
Sepsis / infectieus
DIC
ITP
Myelofibrose
Splenomegalie

Tabel 3 oorzaken trombocytopenie bij leukemie¹⁶

De meest voorkomende complicatie bij een beenmergaspiraats of -biopsie is het voorkomen van bloedingen. Ernstige trombocytopenie is echter geen absolute contra-indicatie.¹⁹ Het voorkomen van stollingsstoornissen tgv tekort aan stollingsfactoren is een relatieve contra-indicatie.¹⁸ Zo kan de aanwezigheid van ernstige hemofilie, ernstige DIC of andere ernstige stollingsstoornissen ernstige problemen geven bij beenmergpunctie.¹⁸ DIC is een absolute contra-indicatie voor een beenmergbiopsie. Hoewel trombocytopenie niet tot de absolute contra-indicaties behoort, is een trombocytose van $>20.000/\mu\text{L}$ gewenst voor het uitvoeren van de procedure. Het trombocytenaantal is wel belangrijk bij het nemen van een lumbale punctie.

ZUUR-BASE EVENWICHT EN ELECTROLYTENBALANS

Acute leukemie heeft een zeer grote invloed op de normale fysiologische regulatie. Verscheidende zuur-base evenwichtsstoornissen en stoornissen in de elektrolytenhuishouding zijn beschreven, ongeacht het type leukemie (myeloïd vs. lymfatisch).^{20,21,22} Deze stoornissen kunnen het gevolg zijn van het ziekteproces (leukemisch proces, orgaanaantasting en celdood) enerzijds en de therapeutische interventies anderzijds.²⁰ Ze kunnen toegeschreven worden aan bepaalde stadia van het leukemisch proces en bepaalde therapieën. Zuur-base en elektrolytenstoornissen hebben vaak een multifactoriële oorzaak.²⁰ Tabel 6 beschrijft de verschillende stoornissen met bijhorende prevalentie en mogelijke onderliggende oorzaak.

Een vroege opsporing, gevolgd door een goede aanpak van deze stoornissen zijn zeer belangrijk, zowel bij de diagnose van acute leukemie, de start van de chemotherapie als tijdens de behandeling.²⁰ Patiënten met de diagnose van een acute leukemie hebben een snelle start van de behandeling nodig. Zuur-base en elektrolytenstoornissen moeten bijgevolg snel gedetecteerd en zo goed als mogelijk gecorrigeerd worden als onderdeel van het behandelingsplan van de patiënten.²¹ Patiënten in remissie hebben meestal normale elektrolytenconcentraties.²¹ Bij herval van acute leukemie kan hypokaliëmie, hypofosfatemie en hypomagnesemie optreden. Het is bijgevolg zeer sterk aangewezen voor een routinematige bepaling van serum elektrolyten tijdens alle stadia van het leukemisch proces.²¹ Tevens is het zeer belangrijk deze (complexe) zuur-base stoornissen te herkennen en een correcte interpretatie van de zuur-base en elektrolytenparameters om eventuele onderliggende oorzaken, zoals sepsis, respiratoire infectie, acute diarree, ... op te sporen en aan te pakken.

Kalium

Hypokaliëmie is de meest voorkomende elektrolytenstoornis bij patiënten met een acute leukemie (43% tot 64%).²⁰ Verscheidene groepen beschreven een sterke associatie tussen hypokaliëmie en acute myeloïde leukemie en werd deze voornamelijk beschreven bij patiënten met acute myelo-monocytaire of monocyttaire leukemie (AML-M4 en M5).^{20,21} Hypokaliëmie heeft een multifactoriële oorzaak, maar is voornamelijk te wijten aan gestegen serum lysozyme waarden. De proliferatie en destructie van granulocyten en monocyten (lysozyme-bevattende cellen) leiden tot een verhoogde productie en vrijzetting van dit enzyme. De lysozymurie veroorzaakt tubulaire renale schade met een uitgesproken kaliurese tot gevolg. Verder kunnen hypomagnesemie, andere tubulaire dysfunctie en een verhoogde cellulaire kaliumopname door de hoog proliferatieve tumorcellen leiden tot het frequent voorkomen van hypokaliëmie.

Een hyperkaliëmie daarentegen komt slechts zelden voor.^{20,21} Het is hoofdzakelijk beschreven als gevolg van renale dysfunctie bij het tumor-lysis-syndroom.^{9,20}

Men moet steeds aandachtig zijn voor een pseudo-hypokaliëmie.⁹ Bij patiënten met een sterk uitgesproken leukocytose kan intracellulaire kaliumopname optreden indien bloedstalen niet tijdig gecentrifugeerd worden.

Natrium

Hyponatriëmie komt ongeveer bij 10% van de leukemiepatiënten voor, meestal onder de vorm van hypovolemische hyponatriëmie.²⁰ Hypernatriëmie is slechts zelden beschreven.

Magnesium

Ongeveer één derde van de acute leukemiepatiënten heeft verlaagde magnesium serumwaarden.^{20,21,22} Een toegenomen intracellulaire magnesiumopname vanuit de extracellulaire ruimte is de belangrijkste oorzaak voor hypomagnesemie. Dit proces treedt voornamelijk op bij een uitgesproken leukocytose en alkalose. Gastro-intestinaal Mg^{2+} verlies is de tweede belangrijkste oorzaak.

Calcium

Acute leukemie veroorzaakt slechts zelden een verstoorde calciumhuishouding.²⁰ Hypercalcemie is uiterst zeldzaam bij AML.⁹ Het wordt echter wel frequent beschreven bij patiënten met een T-cel leukemie/lymfoom. Hypocalcemie treedt vaker op als complicatie en gaat meestal gepaard met hypoalbuminemie.

Fosfaat

Hypofosfatemie is een relatief frequent voorkomende electrolytenstoornis.²⁰ Zoals hypomagnesemie werden verlaagde serum fosfaat concentraties gerapporteerd bij 30% van de patiënten en kent dezelfde voornaamste oorzaak, nl. een verhoogde intracellulaire opname door snel groeiende tumorale cellen.²⁰ Een tweede minder frequente oorzaak van lage fosfaat waarden is urinair verlies.

Hyperfosfatemie wordt beschreven bij het tumor lysis syndroom en nierfalen ten gevolge van leukemische infiltratie. Acute hyperfosfatemie geassocieerd met hypocalcemie kan levensbedreigend zijn.⁹

Zuur-base evenwicht

Acute leukemie patiënten ontwikkelen vaak een zuur-base stoornis.²⁰ Metabole alkalose is hiervan de meest frequente met een voorkomen van 35%; metabole acidose komt voor bij 10% van de patiënten. Een groot aantal van de leukemiepatiënten ontwikkelen een complexe zuur-base storing.

Tumor lysis syndroom

Tumor lysis syndroom (TLS) is de massieve lyse van neoplastische cellen voor of bij de start van chemotherapie.²¹ Het is een levensbedreigende complicatie van inductie chemotherapie in patiënten met acute leukemie.²³ Het syndroom kan ook spontaan optreden door een verhoogd katabolisme en turn-over van de leukemische cellen. Door de cellyse worden grote hoeveelheden urinezuur en electrolyten vrijgezet uit de leukemische cellen, waardoor TLS meer frequent beschreven wordt bij patiënten met een hyperleukocytose.¹⁵ Patiënten met een lagere cytose hebben hiervoor een gemiddeld tot laag risico.²⁴ Naast de leukocytose, zijn en verminderde nierfunctie, verhoogde LDH of urinezuurspiegels risicofactoren voor een TLS. Acute TLS bestaat een combinatie van metabole afwijkingen: hyperkaliëmie, hyperfosfatemie, hyperuricemie, hypocalcemie en nierfalen. De benadering van een patiënt met acuut TLS bestaat uit 3 hoofdprincipes: hydratatie, correctie van metabole stoornissen (electrolyten correctie en reductie van urinezuurspiegel) en supportieve behandeling van nierfalen.²⁰ NCCN guidelines bevelen een monitoring van urinezuur spiegels, electrolyten (vnl. kalium, fosfaat en calcium), LDH en urine output aan in het kader van tumor lysis syndroom panel.^{13,15}

Doordat het TLS primair kan voorkomen zowel voor het starten van de behandeling, ten gevolge van hoge turnover van maligne cellen, als bij de start van antitumorale therapie, moeten de electrolyten en urinezuur, zowel bij diagnose als tijdens de behandeling opgevolgd worden.²⁴ Bij een aanwezigheid van minstens twee afwijkende laboratoriumwaarden voor urinezuur, kalium, fosfaat of calcium bij presentatie of een veranderingen van 25% t.o.v. diagnostische waarde kan van een 'laboratorium' TLS beschouwd worden.²⁴

Aanbevelingen

Diagnose

- De richtlijnen van European LeukemiaNET stellen voor om in het biochemie profiel de bepaling van natrium, kalium en calcium op te nemen.¹² De bepaling van magnesium en fosfaat is hierin niet opgenomen.
- NCCN guidelines nemen "Chemistry profile" op in de guidelines, zonder verdere beschrijving.¹⁰

Follow up

- NCCN guidelines geven aanbevelingen afhankelijk van therapiestadium, zie Figuur 7.¹⁰ Algemeen wordt gesteld dat serum electrolyten gemonitord moeten worden voor en tijdens de behandeling om de waarden in de 'upper normal range' te behouden met als doelen: calcium ≥ 9.0 mmol/L, kalium ≥ 4.0 mmol/L en magnesium ≥ 1.8 mg/dL.¹⁰
 - **Tijdens inductiechemotherapie**
 - Dagelijks bepaling van chemieprofiel (incl. electrolyten, BUN, creatinine, urinezuur en fosfaat)
 - Ten minste bepalen tot dat risico op Tumor lysis syndroom
 - **Postremissie therapie**
 - Dagelijks bepaling van chemieprofiel en electrolyten
 - **Post-chemotherapie tot herstel**
 - 2-3x/week bepaling van electrolyten

GLUCOSE

De richtlijnen van European LeukemiaNET hebben de bepaling van glycemie waarden opgenomen in het biochemie profiel bij **diagnose** van acute leukemie, zie Tabel 5.¹²

Bij **follow-up** van leukemiepatiënten, voornamelijk tijdens de chemotherapie, moeten glycemiewaarden nauw opgevolgd worden. Dit is onder meer zeer belangrijk in het kader van steroïd-geïnduceerde hyperglycemie en diabetes mellitus.¹³ Voornamelijk ALL patiënten krijgen als deel van het chemotherapie regime glucocorticoiden geassocieerd. Patiënten moeten gemonitord worden om de risico's op infectieuze complicaties te minimaliseren.¹³

IJZERPARAMETERS

De ijzerparameters zijn vooral van belang bij de **diagnose** van acute leukemie.

Eenzijds is de bepaling van de ijzerstatus zeer belangrijk voor uitsluiten van een ferriprive anemie als medeoorzaak van anemie.²⁵

Een (sterk) verhoogde ijzerstatus komt frequent voor bij patiënten met hematologische maligniteiten en werd beschreven als gevolg van een verhoogde hepatische ijzerlading.^{42,43,44} Verschillende studies beschreven het negatieve effect van een ijzer overload op de overleving en outcome van patiënten die een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) ondergingen.^{42,44} Het grootste deel van de studies zijn gebaseerd op resultaten met serum ferritine concentraties, als surrogaat merker voor de ijzerstatus.⁴² Reeds zeer lang werden verhoogde serum ferritine concentraties beschreven bij acute leukemie patiënten.³⁹ Waarden van meer dan 10 tot 25 maal de normale waarden kunnen voorkomen.^{15,59} Echter ferritine is een belangrijk acute fase eiwit. Het gebruik van serum ferritine waarden alleen als surrogaat merker voor ijzerstatus geeft beperkingen, wat voornamelijk problemen geeft bij de bestudeerde patiëntenpopulatie, nl. leukemiepatiënten. Verhoogd pre-HSCT serum ferritine is geassocieerd met verminderde post-HSCT overleving, voornamelijk beschreven als een verhoogde non-relapse mortaliteit.⁴² Enkele studies suggereren een verhoogd optreden van GVHD of hepatische veno-occlusieve aandoeningen. Echter de meeste evidentie zou toe te schrijven zijn aan een sterk verhoogd infectierisico.⁴² Armand et al. toonde dat de prognostische waarde van serum ferritine te wijten is aan het acute fase eiwit en niet omdat het de ijzerstatus zou weergeven.

In kader van **follow-up** van de patiënten heeft de routinematige bepaling van ijzerparameters geen toegevoegde waarde.

TSH

Moskowitz et al. beschreef in 1992 een verband tussen een verhoogd voorkomen van auto-immuun thyroïd aandoeningen en acute leukemie.⁵⁷ Er was een 3-voudige toename in de algemene incidentie.

De bepaling van TSH wordt uitgevoerd bij de diagnose van acute leukemie. Eventuele hormonale afwijkingen kunnen aangepast worden, om ernstigere problemen tijdens chemotherapie te kunnen voorkomen. Echter dit werd niet voldoende onderbouwd door wetenschappelijke evidentie waardoor het niet to klasse A kan behoren.

LIPIDENPROFIEL

Cholesterol en zijn precursoren spelen een zeer belangrijke rol in de celdeling en -groei.²⁸ Wijzigingen in het cholesterol metabolisme door een verhoogde synthese en accumulatie van cholesterol esters in tumor weefsel zijn één van de belangrijkste mechanismen voor veranderingen in het lipiden profiel. Maligniteiten lijken het lipiden profiel te beïnvloeden: verscheidene studies hebben een verband aangetoond tussen verlaagde serumcholesterolwaarden en oncologische maligniteiten (waaronder ook hematologische maligniteiten).²⁹ Kuliszewicz-Janus et al toonde in een Poolse studie het verband tussen gewijzigde lipidenprofielen en hematologische maligniteiten.³⁰ De meest uitgesproken veranderingen werden beschreven bij acute leukemie patiënten. Deze zijn het belangrijkste bij op het ogenblik van diagnose en actieve ziekte, maar minder bij de remissie status. Totaal cholesterol, HDL en LDL levels zijn bij diagnose en actieve ziekte significant lager dan bij een gezonde controle groep en patiënten met andere hematologische maligniteiten, zie Figuur 5.^{29,30} Triglyceriden zijn bij diagnose en actieve ziekte van acute leukemie significant verhoogd. Patiënten in remissie hebben genormaliseerde HDL en LDL waarden. De triglyceriden waarde blijft ook in remissie status verhoogd. Algemeen kan gesteld worden dat ziekte activiteit samen gaat met een daling van totaal cholesterol en een stijging in triglyceriden waarden, zie Tabel 7.³⁰

Totaal cholesterol en totale triglyceriden zijn opgenomen in de European LeukemiaNET richtlijnen, zie Tabel 5.¹² Een afzonderlijke analyse van HDL en LDL wordt niet gevraagd.

Cholesterol levels worden tevens aangeraden als biologische merker voor **follow-up** van neoplastische processen.²⁸ Het lijkt aanvaardbaar dat veranderingen in lipiden profiel gebruikt kunnen worden als prognostische factor voor respons op antitumorale behandeling.

Abnormaal laag totaal cholesterol en LDL bij 'gezonde' personen moeten daarom steeds verder onderzocht worden. De differentiële diagnose van hypocholesterolemie moet altijd hematologische maligniteit omvatten.³⁰

LEVERFUNCTIETESTEN

Eén van de complicaties van acute leukemie bij diagnose als tijdens het behandelingsproces is aantasting van de leverfunctie.³¹ Leveraantasting kan veroorzaakt worden door necrose, fibrose, cholestase, steatose en vasculaire schade.³²

Bij de **diagnose** van acute leukemie is de hepatische aantasting meestal nog beperkt.⁵⁸ Hepatomegalie, splenomegalie en verhoogde leverenzymen kunnen veroorzaakt worden door leukemische infiltratie bij AL.³¹ Een massieve leukemische leverinfiltratie presenteert zich als fulminant leverfalen. Bij elke patiënt met de diagnose van acute leukemie moeten vooraf bestaande leverafwijkingen opgespoord worden. Enerzijds kan een verstoorde leverfunctie het metabolisme en de excretie van chemotherapeutica sterk beïnvloeden wat kan leiden tot persisterende, verhoogde drug levels met een bijhorende toxiciteit tot gevolg.³⁴ Anderzijds kan chemotherapie een vooraf bestaande leverfalen verergeren. Daarom is het aangewezen om de baseline waarden van de leverparameters te bepalen voor het starten van de therapie. Dit omvat eveneens serologie voor virale hepatitis.³⁴ Segal et al. toonde in een studie bij pediatrische leukemiepatiënten afwijkende levertesten bij meer dan één derde van nieuw gediagnosticeerde ALL patiënten.³⁵ Het voorkomen van leverafwijkingen zou geassocieerd zijn met een T-ALL fenotype, verhoogde urinezuurconcentraties, een hoger tumor load (= verhoogde leukocytose), verhoogd LDH of de aanwezigheid van mediastinale massa's.³⁵ De hogere tumor load is één van de sterkst determinerende factoren voor het optreden van hepatitis.³¹

Bij de diagnose van acute leukemie omvat het standaard biochemie profiel de bepaling van serum transaminasen (AST en ALT) en LDH (European LeukemiaNET, zie Tabel 5).^{12,26} Hiernaast wordt ook een bilirubine bepaling aangeraden.¹²

Tijdens de **follow-up** van acute leukemiepatiënten is een opvolging van de leverfunctie zeer belangrijk. Chemotherapie-geïnduceerde hepatotoxiciteit is een vaak voorkomende oorzaak van afwijkende leverfunctie bij patiënten met AL waardoor vaak dosisaanpassingen vereist zijn.^{13,34,58} De leveraantasting kan hepatocellulair zijn, met een verhoging van AST en ALT waarden, of kan cholestatisch zijn, waarbij de serum alkalische fosfatase (ALP) concentratie toeneemt. Ook een gemengde vorm van hepatotoxiciteit kan voorkomen. Zowel voor elke start van een nieuwe chemotherapie cyclus als tijdens de chemotherapie moeten de leverparameters (AST of ALT, ALP en bilirubine waarden) opgevolgd worden om leverfunctiestoornissen op te sporen. Een stijging van de serumenzymen is een indicator voor leverschade, terwijl verhoogde bilirubine waarden, albumine concentratie en een verlengde PT gebruikt worden om de algemene leverfunctie te testen.³⁴ Naast chemotherapie zijn er nog verschillende andere mogelijke oorzaken voor leverschade: leukemische infiltratie, bacteriële, virale en fungale infecties, antibiotica, analgetica, immunosuppressiva, nutritionele tekorten en totale parenterale voeding.^{32,58}

HAPTOGLOBINE EN LDH

De belangrijkste hemolyseparameters, haptoglobine en LDH, worden bepaald bij de **diagnose** van acute leukemie.²⁵

Bij acute leukemie zijn serum LDH waarden significant hoger dan bij gezonde personen of patiënten met anemie.³⁶ Tevens is er een hoger LDH bij patiënten met persisterende leukemie of acceleratie ten op zichte van leukemie patiënten in remissie. De LDH serum waarde hebben tevens een prognostische waarde, echter verschillende studies geven verschillende resultaten

NIERPARAMETERS

Nierfalen is een frequent voorkomende complicatie bij leukemiepatiënten zowel bij **diagnose** als **tijdens** de behandeling.⁹ De richtlijnen van European LeukemiaNET nemen de bepaling van creatinine, ureum, totaal eiwit en urinezuur op in de **initiële** work-up van leukemie patiënten, zie Tabel 5.¹²

Bij de **follow-up** van de leukemiepatiënten wordt vooral bij het gebruik van nefrotoxische middelen de bepaling van electrolyten en renale parameters sterk aangewezen.¹⁰ Een snelle herkenning, behandeling en preventie van renale complicaties zijn bijgevolg uiterst belangrijk in het management van acute leukemie.³² Renale parameters, waaronder creatinine, ureum en totaal eiwit, moeten routinematig gemonitord worden om acuut nierfalen tijdig op te sporen en te voorkomen.²⁷

Een verhoogde serum urinezuur concentratie is een frequent voorkomende metabole stoornis bij AML patiënten.⁹ Het is, zoals eerder vermeld, één van de diagnostische criteria voor het tumor lysis syndroom. Een monitoring van de urinezuurspiegels bij diagnose en tijdens de therapie moet daarom opgenomen worden in het aanvraagpakket.¹⁵

FRAGMENTOCYTEN

Een randnormaal of licht verhoogd aantal fragmentocyten werd algemeen beschreven als morfologische bevinding bij patiënten die een HSCT ondergingen.⁵³ In een periode van twee tot 7 weken na de transplantatie komt er gemiddeld een percentage van 0.4% tot 0.8% fragmentocyten voor. Deze aanwezigheid is niet klinisch significant in de afwezigheid van andere klinische en laboratoriumbevindingen suggestief voor micro-angiopathie. Toch is het aangeraden om patiënten met een mild of sterk fragmentocytenexces nauw op te volgen voor de ontwikkeling van trombotische micro-angiopathie.

Micro-angiopathie is een complicatie die kan optreden na een HSCT en resulteert in een klinisch en laboratorium beeld vergelijkbaar met trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS).⁵⁴ De pathogenese is niet geheel gekend, maar endotheelbeschadiging door chemotherapie, immunosuppressiva, infectie en GVHD zouden hierin een rol spelen.⁵³ Eén van de criteria voor de diagnose is de aanwezigheid van meer dan 4% RBC fragmenten in een morfologische beoordeling van het perifeer bloed.⁵² Een werkgroep in opdracht van European LeukemiaNET stelde een algemene definitie van transplantatiegeassocieerde microangiopathie op bij aanwezigheid van de volgende vijf criteria:⁵⁴ (1) verhoogd percentage fragmentocyten in perifeer bloed (>4%), (2) een *de novo*, aanhoudende of progressieve trombocytopenie (BP <50x10⁹/L of 50% daling tov vorige bepalingen), (3) verhoogde LDH waarden, (4) daling in hemoglobine concentratie of verhoogde nood aan packed cells transfusie, (5) daling van het serum haptoglobine. Het vaak gepaard met een verminderde nierfunctie, hypertensie en neurologische symptomen.⁵⁴

VIT B12 / FOLAAT SERUM & RBC

Leukemie patiënten kunnen zich presenteren met een ernstige anemie of pancytopenie. Analyse van vitamine B12 en foliumzuurstatus moeten steeds uitgevoerd worden bij om verlaagde serum waarden als mogelijke bijkomende oorzaak van anemie uit te sluiten.²⁵ Deze parameters dienen bijgevolg opgenomen te worden in het **diagnostisch** aanvraagpaneel.

Bij **follow-up** is er geen algemene indicatie voor de bepaling van de vitamine B12 en foliumzuur status, tenzij bij patiënten die zich initieel presenteerde met een geassocieerde vitamine B12 of foliumzuur deficiëntie.

URINEONDERZOEK

De richtlijnen van European LeukemiaNet bij de diagnose van acute (myeloïde) leukemie omvat een algemeen urineonderzoek. De opgenomen analyses zijn weergegeven in Tabel 5 en omvatten de bepaling van:¹²

pH
glucose
RBC
WBC
eiwit
nitraat

Deze analyses worden uitgevoerd in de urine 'teststrook' en microscopisch onderzoek. Een algemeen urineonderzoek is bijgevolg aangewezen bij de **diagnose** van acute leukemie.

De **follow-up** van de patiënten omvat standaard geen urineonderzoek. In bepaalde omstandingen, zoals mictieklachten, vermoeden van urineweginfecties, ... is een algemeen urineonderzoek aangewezen.

MICROSCOPISCH BEENMERGONDERZOEK

Microscopisch onderzoek van een beenmergaspiraats maakt deel uit van een routine diagnostisch onderzoek bij een vermoeden van acute leukemie.^{12,15} Een onderzoek van het botbiopt is echter optioneel, maar dient wel uitgevoerd te worden bij patiënten met een dry tap.¹² Bij een vermoeden van acute promyelocyten leukemie, moet een botbiopt niet uitgevoerd worden.¹⁵

Beenmerguitstrijkjes worden bij **diagnose** morfologisch onderzocht na een May-Grünwald-Giemsa of Wright-Giemsa kleuring. Een WBC differentiatie moet uitgevoerd worden op minstens 500 gekernde cellen om het percentage blasten en blastequivalenten te bekomen.^{5,8,12}

- WHO classificatie definieert een acute leukemie bij de aanwezigheid van $\geq 20\%$ blasten in het beenmerg of perifeer bloed.
- Zowel myeloblasten, monoblasten als megakaryoblasten dragen bij tot het blastenpercentage.^{5,8,12} Erythroblasten dragen enkele bij tot het blastenpercentage in de zeldzame gevallen van acute erythroleukemie.¹² Bij acute monoblasten, monocyttaire of myelomonocyttaire leukemie worden promonocyten beschouwd als blastenequivalent.⁵ Bij een acute promyelocyten leukemie behoren hiertoe de aanwezige abnormale promyelocyten.
- De diagnose van AL kan gesteld worden bij patiënten met $< 20\%$ blasten in beenmerg of perifeer bloed, maar met de aanwezigheid van één van volgende recurrente cytogenetische afwijkingen: $t(15;17)(q22;q12)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $t(16;16)(p13.1;q22)$ / $inv(16)(p13.1;q22)$.^{5,10,12}
- Ook in sommige gevallen van erythroïde leukemie kan bij een blastenpercentage van 20% een AML gediagnosticeerd worden: dit indien de erythroïde voorlopers meer dan 50% van ANC representeren en het blastenpercentage $\geq 20\%$ van NEC bedraagt.

Indien de diagnose van acute leukemie reeds gesteld kan worden a.d.h.v het perifere blastenpercentage ($\geq 20\%$) en slechts supportieve/palliatieve therapie voor de patiënt gepland zal worden, is een (morfologisch) beenmergonderzoek niet noodzakelijk.¹⁵

Een beenmergonderzoek is aangeraden om verschillende **differentiaal diagnoses** te onderzoeken. Zo beschreef de groep van Bennett et al richtlijnen voor de beoordeling van een hypocellulair beenmerg om te trachten een onderscheid te maken tussen hypocellulaire AML, hypocellulaire MDS en aplastische anemie.⁴⁵ Naast morfologische beoordeling van beenmerg aspiraats zijn verschillende aanvullende analyses (immunofenotypering, cytogenetica, moleculaire diagnostiek, ...) die bij voorkeur op beenmerg uitgevoerd worden opgenomen in verschillende richtlijnen: zie verder.

Tevens is het blastenpercentage in het perifeer bloed en beenmerg een belangrijke parameter om het **ziekteverloop** weer te geven.⁵ Morfologisch beenmergonderzoek is in verschillende stadia tijdens therapie en post-remissie fase vereist om ziekte progressie of remissie op te volgen.⁵ Een beenmergevaluatie moet gebaseerd zijn op een telling van minstens 200 gekernde cellen in een aspiraat met mergbrokjes.¹² Een complete morfologische remissie wordt bereikt bij de volgende morfologische kenmerken: een centrale blastose van minder dan 5% en adequate hematopoïese van de drie mergreeksen.¹³ Refractaire ziekte wordt gedefinieerd als het niet bereiken van complete remissie op het einde van de inductietherapie. Er kan van progressieve ziekte gesproken worden bij een toename van het absoluut aantal blasten van minstens 25% in perifeer bloed of beenmerg of bij de ontwikkeling van extramedullaire ziekte. Herval wordt gedefinieerd als een nieuwe centrale blastose van meer dan 5% na het bereiken van complete remissie.

IMMUNOFENOTYPERING OF CYTOCHEMISTRY

Bij de diagnose van acute leukemie is het uiterst belangrijk om snel een onderscheid te maken tussen de betrokken cellijn en differentiatiestadium.⁷ Hiertoe kan gebruik gemaakt worden van cytochemische kleuringen of immunofenotypering. Dit wordt bij voorkeur uitgevoerd op beenmergstaal. Bij een hoge perifere blastose kan ook gebruik gemaakt worden van perifeer bloed. Tevens ook wanneer er geen beenmergstaal beschikbaar is.

Het gebruik van cytochemische kleuringen, zoals myeloperoxidase (MPO), periodic acid-Schiff (PAS) en niet-specifieke esterase (NSE), is zo goed als voorbijgestreefd, door het gebruik van multiparameter immunofenotypering. Cytochemische kleuringen zijn nog opgenomen in richtlijnen van BCSH, maar zijn niet essentieel als met vier-kleuren immunofenotypering een beeld van cytoplasmatische MPO expressie bepaald kan worden.⁷ Immunofenotypering is, naast morfologie, een majeure diagnostische tool die snel en accurate diagnostische informatie kan geven.

Immunofenotypering wordt uitgevoerd door middel van multiparameter flowcytometrie (met minstens 3 of 4 kleuren). Bij **diagnose** van hematologische maligniteiten leidt immunofenotypering tot een eerste classificatie van de ziekte, door het bepalen van de aangetaste cellijn.^{7,12} Het is echter noodzakelijk voor de diagnose van AML met minimale differentiatie, acute megakaryoblasten leukemie en acute leukemie van *ambiguous lineage* (AUL), zoals *mixed phenotype acute leukemia* (MPAL).⁵ Tevens is flowcytometrische analyse van beenmerg (of eventueel bloed) vereist voor de diagnose en classificatie van ALL. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen 3 grote entiteiten: precursor B-ALL, mature B-ALL en T-ALL. Binnen deze eerste entiteit is het mogelijk om met bepaalde merkers onderscheid te maken tussen de verschillende maturatiestadia: pro-B-ALL, common-B-ALL en pre-B-ALL. Immunofenotypering moet eveneens toe laten een onderscheid te maken tussen acute leukemie en andere hematologische (chronische lymfoproliferatieve aandoening, ...) en niet-hematologische maligniteiten. De basis voor de diagnose van acute leukemie werd vastgelegd door de European Group for the Immunonological Characterization of Leukemia classification.³⁰

De antilichaampanels die geanalyseerd worden moeten zo opgesteld worden zodat ze niet alleen de betrokken cellijn kunnen identificeren, maar ook zo ver mogelijke classificatie mogelijk maken. Tevens moeten er voldoende antilichamen getest worden zodat specifieke kenmerken (zoals co-expressie patronen en potentiële aberrante expressiepatronen) gedetecteerd worden die later gebruikt kunnen worden bij MRD onderzoek.⁷

- Er is geen algemene consensus over een cut-off waarde voor positiviteit voor een bepaalde merker. Voor de meeste merkers wordt over het algemeen een criterium vooropgesteld van een expressie van minstens 20% van de leukemische cellen. Een aantal merkers, waaronder TdT, cytoplasmatisch CD3, MPO, CD34 en CD117 wordt deze cut-off gesteld op 10%.

- Het flowcytometrisch bepaalde blastenpercentage kan niet gebruikt worden ter vervanging voor de morfologische analyse.^{5,8,12}

Naast diagnostische doeleinden, heeft immunofenotypering een zeer grote rol in de immunofenotypische opvolging van patiënten.³² Flowcytometrische evaluatie kan helpen om een onderscheid te maken tussen persisterende leukemie en een regeneratief beenmerg. De bepaling van het expressiepatroon van verschillende merkers bij diagnose kan leiden tot de bepaling van aberrante fenotypes. Een initiële immunofenotypering bij diagnose moet zodanig opgesteld zijn zodat leukemie geassocieerde fenotypes (LAP) bepaald kunnen worden voor elke patiënt afzonderlijk. Indien specifieke merkers of expressiepatronen gedetecteerd worden, kan dergelijke LAP een **MRD** (minimal residual disease) analyse toelaten bij de opvolging van de patiënten.¹² MRD analyses met behulp van immunofenotypering hebben een sensitiviteit van minder dan 1×10^{-4} (<0.01%) mononucleaire beenmergcellen.¹³

In het kader van prognostisch onderzoek, kan bij de diagnose van ALL de flowcytometrische bepaling van de DNA index uitgevoerd worden.¹³ Deze analyse is als “additioneel” opgenomen in de NCCN guidelines. Een B-ALL met hyperdiploidie heeft een gunstige prognose, terwijl een hypodiploïde B-ALL een ongunstige prognose heeft.⁵

CYTOGENETICA EN MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK

De cellulaire biomerkers die relatief snel gedetecteerd kunnen worden met behulp van immunofenotypering leiden tot een correcte bepaling van cellijn en differentiatiestadium van de hematologische maligniteit.⁹ Naast immunofenotypering speelt cytogenetica een zeer belangrijke rol in de biologische basis van AML en ALL. Cytogenetische en moleculaire afwijkingen hebben een essentiële **diagnostische** waarde: ze specificeren de aandoening tot meer specifieke categorieën binnen dezelfde immunofenotypische groep.^{5,14,33} Meer dan 50% van de volwassen acute leukemie patiënten heeft één of meerdere cytogenetische afwijkingen.^{13,14,33} Bij AML is dit ongeveer 55% van alle patiënten, bij ALL is dit 64-85%.³³

Specifieke chromosomale afwijkingen en de ‘moleculaire counterparts’ zijn opgenomen in de WHO classificatie voor hematologische maligniteiten (2008).⁵ Zo zijn zeven recurrente genetische afwijkingen (translocaties en inversies) opgenomen in de WHO classificatie (versie 2008) voor AML onder de categorie “AML with recurrent genetic abnormalities”.⁵ Ook B-lymfoblasten leukemie met recurrente genetische afwijkingen wordt afzonderlijk beschreven in de WHO classificatie.⁵ Tabel 4 geeft de classificatie weer. Cytogenetische analyses moeten bijgevolg uitgevoerd worden bij elke nieuwe diagnose van acute leukemie (AML en ALL).³³ Hiervoor kunnen standaard cytogenetische analyses, moleculaire bepalingen (RT-PCR) en/of FISH uitgevoerd worden.

Cytogenetica is niet alleen zeer belangrijk voor een correcte diagnose, maar draagt ook bij tot de **risico inschatting en therapie bepaling** voor de patiënt. De prognostische waarde van cytogenetica deelt AML op in drie grote groepen volgens het risicoprofiel: prognostisch gunstig, intermediair risico en ongunstig risico, zie Tabel 8.^{14,22,29} De voornaamste translocaties bij AML met een goede prognose zijn t(15;17), t(8;21) en inv(16). Deze groep omvat 10-15% van de patiënten.³⁵ Patiënten met een ongunstig genetisch risico kunnen een deletie of monosomie hebben in de lange armen van chromosoom 5 en 7 of kunnen een complex karyotype hebben. De derde, intermediaire groep, omvat 50-60% van de AML patiënten. Deze kunnen een normaal karyotype hebben of een niet hoger genoemde mutatie. Ook ALL gaat vaak gepaard met chromosomale en moleculaire afwijkingen. Deze komen bij volwassenen en kinderen niet in gelijke frequenties voor, zie Tabel 9.¹³ De belangrijkste afwijking bij B-ALL is het Philadelphia chromosoom (Ph), waarbij t(9;22)(q34;q11) voorkomt.³⁶ Naast deze translocatie, moeten een aantal genetische afwijkingen onderzocht worden bij de diagnose/classificatie van ALL: t(v;11q23) MLL rearranged; t(12;21) TEL-AML1; t(5,14) IL3-IGH en t(1;19) TCF3-PBX1. Bij een morfologisch vermoeden van Burkitt leukemia: t(8;14) / t(2;8) / r(8;22) MYC.

Voor de **follow-up** van leukemiepatiënten moeten genetische analyses op regelmatige tijdstippen herhaald worden om genetische evolutie te detecteren.⁵ Dit kan voornamelijk toegepast worden bij patiënten waarbij in het diagnostisch beenmerg een specifieke afwijking gedetecteerd werd.

Cytogenetica

Conventionele cytogenetische analyses moeten bij **diagnose** steeds uitgevoerd worden bij patiënten met (vermoeden van) acute leukemie.¹² Cytogenetica onderzoekt het **karyotype** van de patiënt waarbij recurrente chromosomale afwijkingen opgespoord kunnen worden. In een beenmergstaal moeten hiervoor minstens 20 cellen in metafase onderzocht worden om een normaal of afwijkend karyotype te kunnen definiëren.¹² De aanwezigheid van een afwijkend karyotype kan eventueel op perifeer bloed gesteld worden.

Naast een diagnostische waarde, heeft cytogenetica een zeer belangrijke **prognostische** waarde: het karyotype van de leukemische cellen heeft de meeste invloed op de respons op inductie therapie en algemene overleving van de patiënt. Een complex karyotype, wat voorkomt bij 10-12% van de leukemie patiënten, heeft een zeer slechte prognose.

Moleculaire afwijkingen

Beenmerg (en bloedstalen) moeten bij de **diagnose** van acute leukemie routinematig onderworpen worden aan moleculaire analyses.¹⁵ DNA en RNA moeten geëxtraheerd worden en RT-PCR wordt uitgevoerd voor de detectie van verschillende leukemie geassocieerde mutaties (RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-MLL, DEK-NUP214).¹² Bij vermoeden van acute promyelocytenleukemie moet de onderliggende moleculaire afwijking PML-RARA - t(15;17) - steeds opgespoord worden om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten.¹⁵ PCR technieken zijn hiervoor het meest aangewezen, omdat deze relatief snel uitgevoerd kunnen worden.

Moleculaire analyses worden aangeraden bij een slechte kwaliteit van de cytogenetische analyses of bij een typisch morfologisch beeld waarbij de verwachte cytogenetische afwijking niet door middel van cytogenetica gedetecteerd kan worden. Deze analyses kunnen eventueel aangevuld worden met FISH.

Afhankelijk van de aanwezige genetische afwijking, moet kwantitatieve PCR analyse uitgevoerd worden, die gebruikt wordt als basislijn om het effect van therapie te **op te volgen**.⁵

INFECTIEUZE STATUS

CRP

C-reactief proteïne (CRP), een acute fase eiwit dat geproduceerd wordt als respons op infectie, inflammatie en weefselschade. De bepaling van CRP heeft een zeer belangrijke rol bij de screening naar microbiologische infecties.

Bij **diagnose** van acute leukemie moeten infecties actief opgespoord worden, waarvoor CRP één van de belangrijkste parameter is. Vooral **tijdens de behandeling** heeft de bepaling van CRP een zeer grote waarde. Immunosuppressie ten gevolge van de onderliggende ziekte en de therapeutische regimes kunnen de patiënt predisponeren voor bacteriële, virale en andere opportunistische infecties.¹³ Tijdens het behandelingsproces zullen patiënten evolueren naar een neutropene toestand, waarbij de vatbaarheid voor infecties sterk zal toenemen. Een actieve opsporing van infecties is bijgevolg vereist.

CRP is beschreven als een parameter met een **prognostische** waarde bij patiënten die een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie zullen ondergaan.⁵⁶ De serum CRP spiegels hebben een nadelige impact op zowel transplant gerelateerde mortaliteit als op de algemene overleving van getransplanteerde leukemie patiënten.

SEROLOGIE

Elke leukemie patiënt moet uitgebreid gescreend worden op de aanwezigheid van infecties, waaronder symptomatische opportunistische infecties en (a)symptomatische virale infecties of dragerschappen.¹³ Tevens moet bij het optreden van koorts een infectie opgespoord of uitgesloten te worden.¹³

Verscheidende infectieuze serologische analyses zijn opgenomen in de voorgestelde analyselijst bij **diagnose** van acute leukemie.

- CMV IgG / IgM
- EBV EBNA
- Hep A virus IgG / IgM
- Hep B virus HBs Ag / HBs Ab / HBc Ab
- Hep C virus
- HIV Ag / Ab
- Toxoplasma IgG / IgM
- Treponema pallidum
- Varicella zoster IgG / IgM

Virale infecties, zoals infectieuze mononucleosis moeten steeds opgenomen worden in de differentiële diagnose voor ernstige anemie of pancytopenie. Een leukemoïde reactie op een infectieuze ziekte kan zelden gepaard gaan met een verhoogd blasten percentage.²⁶ Het belang van deze serologische screening is onder meer met het ook op een HSCT.

ASPERGILLUS ANTIGEN

Invasieve fungale infecties blijven een belangrijke probleem bij acute leukemie patiënten. Ze komen voor bij respectievelijk 2-28% en 4-24% van de acute leukemie patiënten onder chemotherapie en na een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie.^{39,41} Bij 90% van deze patiënten gaat het om een invasieve aspergillose (IA), die een belangrijke morbiditeit en mortaliteit met zich mee brengt. Er wordt een algemene mortaliteit 'rate' van IA van meer dan 50% gerapporteerd.⁴¹ Een snelle diagnose en een snelle start van de antifungale behandeling zijn essentieel voor een betere overleving.⁴⁰ De hoge mortaliteitsratio is deels te wijten aan de vaak lange tijd tot diagnose. Naast een snelle diagnose is een monitoring van de respons op antifungale therapie belangrijk voor een eventuele therapie-aanpassing of in het kader van een aanpassing van het verdere behandelingschema.⁴¹

Galactomannan (GM) is een *Aspergillus* specifiek celwand polysaccharide dat vrijgezet en hematogeen verspreid wordt bij IA als gevolg van de hyfale groei van geïnfecteerd weefsel.^{39,41} De serum galactomannan bepaling is commercieel beschikbaar en wordt gebruikt als surrogaat merker voor de diagnose en opvolging van IA. Serum galactomannan is een objectieve en reproduceerbare parameter die invasieve diagnostische procedures vermijdt.³⁹ Tevens kan GM reeds vroeg gedetecteerd worden, vaak meer dan een week voor het verschijnen van klinische symptomen.⁴¹ Park S. et al toonde bij 58 neutropene acute leukemie patiënten met IA aan dat klinisch falen geassocieerd is met persisterende positieve galactomannan spiegels. Negatieve GM waarden werden beschreven bij patiënten die IA overleefd hadden.⁴¹ Wingard J. et al toonde dat het routine gebruik van galactomannan gepaard gaat met een verminderde nood aan invasie procedures om diep weefsel te bekomen voor de diagnose van invasieve fungale infecties. De GM bepaling heeft ook een prognostische waarde: van de patiënten met een positieve GM bepaling bij start van therapie, gaat een hoge waarde gepaard met een slechtere prognose.³⁹

De bepaling van serum galactomannan wordt uitgevoerd bij patiënten waarbij een HSCT uitgevoerd werd. De bepaling gebeurt dagelijks vanaf de dag van transplantatie tot het volledig herstel.

Er dient opgemerkt te worden dat een goede interpretatie van positieve galactomannan waarden vereist is omwille van een relatief hoge kans op een vals positief resultaat (3-10% bij volwassenen).⁴⁰ Eén enkele negatieve GM bepaling kan de diagnose van IA niet uitsluiten, terwijl één positieve waarde niet altijd diagnostisch is. Bijgevolg is een continue monitoring aan de hand van de GM bepaling aangeraden bij risicopatiënten.⁴⁰

BLOEDGROEPBEPALING

Bij de **diagnose** van acute leukemie zal steeds een algemene bloedgroepbepaling (ABO en Rhesus D) met bepaling van ondergroepen (CcEe) uitgevoerd worden.

HLA TYPERING

Human leukocyte antigen (HLA) typering moet uitgevoerd worden bij alle patiënten met een nieuwe diagnose van AML of ALL waarbij een allogene hematopoïetische stamcel transplantatie (HSCT) overwogen zal worden.^{10,12,13} De NCCN en European LeukemiaNET richtlijnen bevelen een HLA typering aan bij alle patiënten met een nieuwe diagnose van AL zonder majeure contra-indicaties voor een allogene HSCT.

Bij leukemiepatiënten met een bepaalde leeftijd zal een HSCT niet meer overwogen worden. Een HLA typering heeft bij deze patiënten geen bijkomende waarde.

INVASIE VAN HET CENTRAAL ZENUWSTELSEL (CNS)

Extramedullaire presentatie, waaronder aantasting van het centraal zenuwstelsel, komt voor bij ongeveer 0.5% van de patiënten met AML.¹⁵ Invasie van het centraal zenuwstelsel wordt relatief frequent beschreven bij patiënten met diagnose van ALL (ongeveer 3-7%).¹³

Bij de diagnose van een acute leukemie bij volwassenen wordt een screening voor centrale leukemische invasie door middel van een lumbaal punctie niet routinematig uitgevoerd. Het is echter wel aangewezen om bij neurologische symptomen of klinische tekenen van centrale invasie een lumbaal punctie uit te voeren.^{3,4} Hiervoor moeten andere oorzaken voor de klinische neurologische symptomen (bloeding, cerebrale massa, ...) eerst uitgesloten worden. Richtlijnen, zoals NCCN en ELN, raden aan om bij patiënten met een hoog risico op CNS invasie een lumbaal punctie uit te voeren. Dit zijn onder meer patiënten met een hoge cytose (>100.000 WBC/ μ L), monocytair differentiatie (AML-M4/M5), T-cel immunofenotype en mature B-cel fenotype.^{10,12,13}

Bij de pediatrisch geïnspireerde behandelingsprotocollen wordt een lumbaal punctie meestal wel standaard opgenomen in de diagnostische work-up van een ALL.¹³

CNS leukemie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van ≥ 5 WBC per μ L met de aanwezigheid van blasten. Centrale leukemische invasie wordt gediagnosticeerd door analyse van cerebrospinaal vocht, bestaande uit cytologisch onderzoek eventueel aangevuld met immunofenotypering en eventueel PCR.²⁴

Het is zeer belangrijk dat een lumbale punctie mag enkel uitgevoerd worden na eventuele aanpassing van hemostase en een adequaat trombocytenaantal.

HCG

Wanneer bij vrouwen op vruchtbare leeftijd met een vermoeden of diagnose van een acute leukemie, moet steeds zwangerschap uitgesloten worden of gekend zijn.^{12,15} De incidentie van acute leukemie bij zwangere vrouwen wordt geschat op 1 op 75.000 zwangerschappen.⁵⁰ In meer dan twee derde van de gevallen betreft het een AML en de diagnose wordt meestal gesteld in het tweede of derde zwangerschapstrimester.

Bij zwangere vrouwen kan de leukemie op zich leiden tot een verhoogd risico op abortus, intra-uteriene groeivertraging en perinatale mortaliteit.^{10,51} Bij ongeveer 40-50% van de patiënten zal groeivertraging en spontane vroeggeboorte op treden. Het effect van chemotherapie kan zowel onmiddellijke als laattijdig optreden.⁵⁶ In het eerste trimester is chemotherapie sterk teratogeen met een hoog risico op foetale malformaties en moet bijgevolg vermeden worden.⁸ Tijdens het tweede of derde trimester is het gebruik van chemotherapie geassocieerd met een verhoogd risico op abortus of vroeggeboorte. De laattijdige effecten bij het kind zijn in mindere mate gekend en leiden onder andere tot endocriene stoornissen, ontwikkelingsstoornissen, genetische effecten, De risico's van het behandelingsschema moeten steeds afgewogen worden t.o.v. moeder en kind.¹⁵

Een bepaling van de totale hCG (humaan choriongonadotrofine) concentratie in het serum wordt bijgevolg steeds uitgevoerd bij vrouwen op vruchtbare leeftijd met (vermoeden van) acute leukemie.¹²

VARIA

In het kader van de lang-termijn neveneffecten van steroïden, waaronder osteoporose, voor de behandeling van ALL, raden de NCCN guidelines een bepaling van de vitamine D en calcium status aan.¹³ Vitamine D analyse is (nog) niet opgenomen in het voorgestelde analyse pakket.

To do/ACTIONS

Deze CAT heeft als doelstelling te komen tot een volledig aanvraagpakket dat kan opgenomen worden in het zorgprogramma voor acute leukemie. De verschillende analyses die voorgesteld werden, werden wetenschappelijk onderbouwd.

1. Opstellen aanvraagpakket

Het labo-set zal verder en meer gedetailleerd opgesteld worden in samenspraak met de hematologen. Enerzijds kan het 'diagnostische' set opgesteld worden, waar in voornamelijk de leeftijd, geslacht en plan voor HSCT een onderscheid in de bepaalde analyses kan maken. Ten tweede kan een set voor 'follow-up' van acute leukemiepatiënten opgesteld worden. Hiervoor zal een onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende stadia van het behandelingsregime van de patiënt, voor en na HSCT en in kader van de opvolging van patiënten maanden tot jaren na de behandeling.

2. Invoering DEAL

WHO CLASSIFICATIE ACUTE LEUKEMIE

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 myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

Acute myeloid leukemia, not otherwise specified

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Acute erythroid leukemia

Pure erythroid leukemia

Erythroleukemia, erythroid/myeloid

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia

Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*

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-ABL1*

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

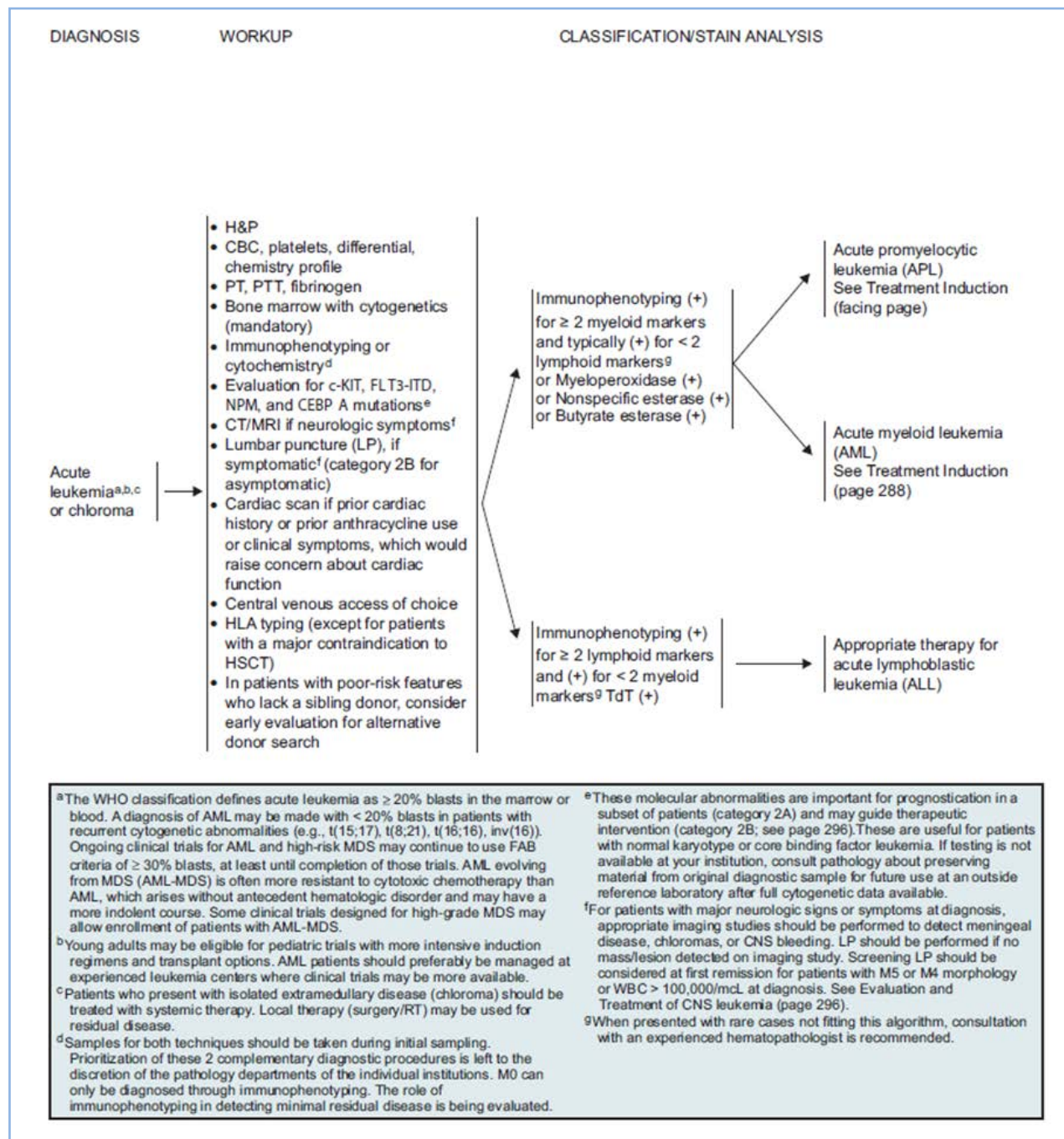
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32) *IL3-IGH*

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

T lymphoblastic leukemia/lymphoma

Tabel 4 WHO classificatie acute leukemie (2008)⁵

NCCN GUIDELINES (AL)



Figuur 2 Diagnostische workup acute leukemie - NCCN guidelines^{TM 10}

 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 2.2012 Acute Lymphoblastic Leukemia	NCCN Guidelines Index ALL Table of Contents Discussion
DIAGNOSIS		
Acute lymphoblastic leukemia (ALL) ^{a,b,c}	The diagnosis of ALL generally requires demonstration of ≥20% bone marrow lymphoblasts^d upon hematopathology review of bone marrow aspirate and biopsy materials, which includes: • Morphologic assessment of Wright-Giemsa stained bone marrow aspirate smears, and H&E stained core biopsy and clot sections • Comprehensive flow cytometric immunophenotyping^e GENETIC CHARACTERIZATION Optimal risk stratification and treatment planning requires testing marrow or peripheral blood lymphoblasts for specific recurrent genetic abnormalities using: • Karyotyping of G-banded metaphase chromosomes (cytogenetics) • Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) testing including probes capable of detecting the major recurrent genetic abnormalities^a • Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) testing for fusion genes (eg, <i>BCR-ABL</i>) Additional optional tests include: • Flow cytometric DNA index/ploidy testing (additional assessment for hyperdiploidy and hypodiploidy) CLASSIFICATION Together, these studies allow determination of the World Health Organization (WHO) ALL subtype^a and cytogenetic risk group^f <u>Strongly recommend that patients be treated in specialized centers</u>	See Workup and Risk Stratification ALL-2
^aSubtypes: B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities include hyperdiploidy, hypodiploidy, and commonly occurring translocations: t(9;22)(q34;q11.2)[<i>BCR-ABL</i> t]; t(v;11q23)[<i>MLL</i> rearranged]; t(12;21)(p13;q22)[<i>TEL-AML1</i>]; t(1;19)(q23;p13.3)[<i>E2A-PBX1</i>]; t(5;14)(q31;q32)[<i>IL3-IGH</i>;relatively rare]. B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified. T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. ^bCriteria for classification of mixed phenotype acute leukemia (MPAL) should be based on the WHO 2008 criteria. Note that in ALL, myeloid-associated antigens such as CD13 and CD33 may be expressed, and the presence of these myeloid markers does not exclude the diagnosis of ALL. ^cTreatment of Burkitt leukemia/lymphoma – see NCCN Guidelines for Non-Hodgkin's Lymphoma. ^dWhile these guidelines pertain primarily to patients with leukemia, patients with lymphoblastic lymphoma (B- or T-cell) would likely also benefit from ALL-like regimens. ^eSee Typical Immunophenotype by Major ALL Subtypes (ALL-A). ^fCytogenetic risk groups are defined as follows: Good risk: Hyperdiploidy (51-65 chromosomes and/or DNA index >1.16; cases with trisomy of chromosomes 4,10, and 17 appear to have the most favorable outcome); t(12;21)(p13;q22): <i>TEL-AML1</i>; Poor risk: Hypodiploidy (<44 chromosomes and/or DNA index <0.81); t(v;11q23): <i>MLL</i> rearranged; t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR-ABL</i>; Complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities).		
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.		
Version 2.2012, 10/10/12 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®. ALL-1		

Figuur 3 Diagnostische workup acute lymfoblastische leukemie - NCCN guidelinesTM 13

 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 2.2012 Acute Lymphoblastic Leukemia	NCCN Guidelines Index ALL Table of Contents Discussion
WORKUP RISK STRATIFICATION		
• History and Physical (H&P) • Complete blood count (CBC), platelets, differential, chemistry profile • Disseminated intravascular coagulation (DIC) panel: d-dimer, fibrinogen, prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) • Tumor lysis syndrome panel: lactate dehydrogenase (LDH), uric acid, K, Ca, Phos (See Tumor Lysis Syndrome (TLS) in the NCCN Guidelines for Non-Hodgkin Lymphoma Guidelines) • CT/MRI of head, if neurologic symptoms⁹ • Lumbar puncture (LP)^{9,h} ♦ See Evaluation and Treatment of Extramedullary Involvement (ALL-C) ♦ Consider intrathecal (IT) chemotherapy • CT of chest (for T-cell ALL [T-ALL] patients) • Testicular exam (testicular involvement is especially common in T-ALL) • Infection evaluation: ♦ Screen for active infections if febrile or for symptomatic opportunistic infections ♦ Initiate empirical treatment, as appropriate (See NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections) • Echocardiogram or cardiac scan should be considered in all patients, since anthracyclines are important components of ALL therapy, but especially in patients with prior cardiac history and prior anthracycline exposure of clinical symptoms suggestive of cardiac dysfunction. • Central venous access device of choice • Human leukocyte antigen (HLA) typing (except for patients with a major contraindication to hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) • In patients with poor risk features who lack a sibling donor, consider early evaluation for an alternative donor search - Ph+ ALL (AYA) → See Treatment (ALL-3) - Ph+ ALL (Adult) → See Treatment (ALL-4) - Ph- ALL (AYA) → See Treatment (ALL-5) - Ph- ALL (Adult) → See Treatment (ALL-6)		
⁹For patients with major neurologic signs or symptoms at diagnosis, appropriate imaging studies should be performed to detect meningeal disease, choroidomas, or central nervous system (CNS) bleeding. See Evaluation and Treatment of Extramedullary Involvement (ALL-C) ^hTiming of LP should be consistent with the chosen treatment regimen. Pediatric-inspired regimens typically include LP at the time of diagnostic workup. The panel recommends that LP, if performed, be done concurrently with initial IT therapy.		
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.		
Version 2.2012, 10/10/12 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.		

ALL-2

Figuur 4 Diagnostische workup acute lymfoblastische leukemie - NCCN guidelinesTM ¹³

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 ^l	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

^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.

Tabel 5 Test procedures at initial work-up of a patient with AML on behalf of the European LeukemiaNET ¹²

CHEMISTRY PROFILE

Disturbance (prevalence)	Etiology
Hypokalemia (43–64%)	Lysozymuria-induced renal tubular injury Kaliuresis and tubular dysfunction, independent of lysozymuria Hypomagnesemia Potassium entry into the metabolically active proliferating tumor cells Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system by paraneoplastic production of renin-like substances Antibiotics (e.g. aminoglycosides, piperacillin, amphotericin) Factitious hypokalemia
Hyperkalemia (rare)	Leukemic infiltration of the kidneys and severe leukostasis with resultant microvascular insufficiency Tumor-lysis syndrome
Hyponatremia (10%)	Hypovolemic hyponatremia Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH) Leukemia-induced tubular defect and/or salt-losing nephropathy
Hypernatremia (rare)	Central diabetes insipidus Urea-induced osmotic diuresis
Hypomagnesemia (30%)	Magnesium shift from the extracellular to intracellular space Increased gastrointestinal magnesium loss Inappropriate magnesuria due to leukemia-induced and/or lysozyme-induced tubular dysfunction, metabolic acidosis and phosphate depletion Low magnesium intake Drugs: cyclical prednisone therapy, aminoglycosides, amphotericin and pentamidine use
Hypophosphatemia (30%)	Shift of phosphate ions into rapidly growing tumor cells or inappropriate urinary loss Decreased phosphate intake
Hyperphosphatemia (rare)	Tumor-lysis syndrome Renal failure owing to leukemic infiltration of the kidneys High-dose liposomal amphotericin B
Hypercalcemia (rare)	Production of a PTH-like substance (or PTH-related protein, PTHrP) Production of proinflammatory cytokines [tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)]
Hypocalcemia (rare)	Hypoalbuminemia Coexisting hypomagnesemia Chronic respiratory alkalosis Calciuria due to a primary tubular lesion or to hypophosphatemia Low levels of vitamin D and osteocalcin Malnutrition, malabsorption Cytotoxic therapy-mediated hypocalcemia (precipitation of the calcium-phosphate complex due to the rapid increase in the phosphorus concentration)
Metabolic alkalosis (35%)	Volume depletion Increased upper gastrointestinal losses in concert with hypovolemia and hypokalemia
Metabolic acidosis (10%)	Renal failure
Mixed acid-base balance disorders	See text

Tabel 6 Zuur-base en electrolyten stoornissen in acute leukemie patiënten ²⁰

LIPIDENPROFIEL

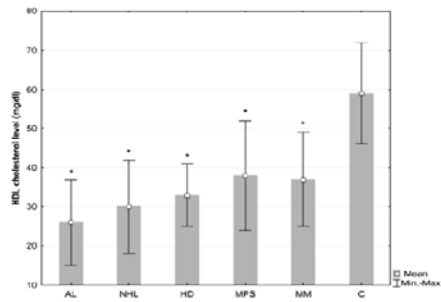


Fig. 1. The HDL-C cholesterol level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$ compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma, C – control.

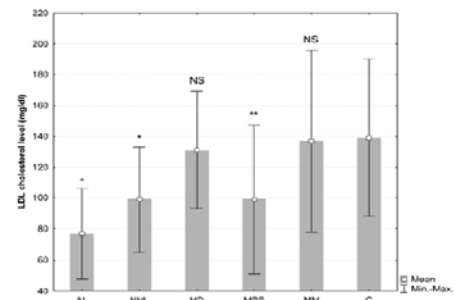


Fig. 2. The LDL-C cholesterol level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, NS – non-significant, compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma,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

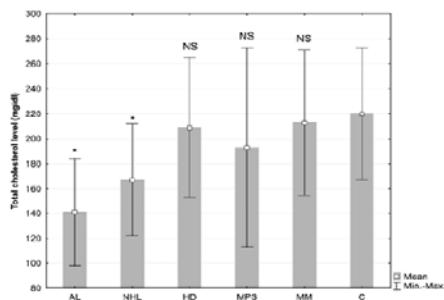


Fig. 3. The TC level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$, NS – non-significant, compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma, C – controls.

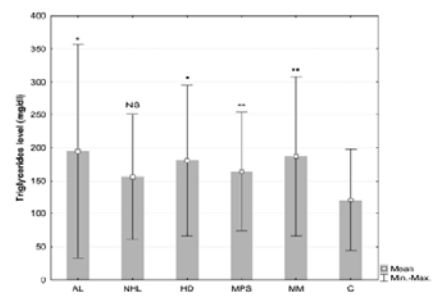


Fig. 4. The triglyceride level in the active period of the studied neoplastic diseases. * $P < 0.001$, ** $P < 0.02$, NS – non-significant, compared to the control group; AL – acute leukemia, NHL – non-Hodgkin lymphoma, HD – Hodgkin's disease, MPS – myeloproliferative syndrome, MM – multiple myeloma,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

Figuur 5 HDL, LDL, totaal cholesterol (TC) en triglyceriden levels bij hematologische maligniteiten en controle groep³⁰

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	↑	•	•	•	•

Tabel 7 Significante veranderingen in lipiden samenstelling bij verschillende hematologische maligniteiten³⁰

RISK STATUS BASED ON CYTOGENETICS AND MOLECULAR ABNORMALITIES

RISK STATUS	CYTOGENETICS	MOLECULAR ABNORMALITIES
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

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

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

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

⁴ Emerging 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.

⁵ FLT3-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.

Version 2.2012, 05/25/12 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

AML-A

Tabel 8 Risk status based on cytogenetics and molecular abnormalities²⁹

Table 1. Common Chromosomal and Molecular Abnormalities in Acute Lymphoblastic Leukemia

Cytogenetics	Gene	Frequency in Adults	Frequency in Children
Hyperdiploidy	--	7%	25%
Hypodiploidy	--	2%	1%
t(9;22)(q34;q11): Philadelphia chromosome (Ph)	BCR-ABL1	25%	3%
t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1	2%	22%
t(v;11q23) [e.g., t(4;11), t(9;11)], t(11;19)	MLL	10%	8%
t(1;19)(q23;p13)	E2A-PBX1	3%	5%
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	< 1%	< 1%
t(8;14), t(2;8), t(8;22)	c-MYC	4%	2%
t(1;14)(p32;q11)	TAL-1 ^a	12%	7%
t(10;14)(q24;q11)	HOX11 ^a	8%	1%
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 ^a	1%	3%

^aAbnormalities observed exclusively in T-cell lineage ALL; all others occur exclusively or predominantly in B-cell lineage ALL.

Tabel 9 Common chromosomal and molecular abnormalities in acute lymphoblastic leukemia¹³

NCCN GUIDELINES – RESPONS CRITERIA AML

RESPONSE CRITERIA FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA¹

- Morphologic leukemia-free state
 - Bone marrow < 5% blasts in an aspirate with spicules
 - No blasts with Auer rods or persistence of extramedullary disease
- If there is a question of residual leukemia, a bone marrow aspirate/biopsy should be repeated in 1 week.
- A bone marrow biopsy should be performed if spicules are absent from the aspirate sample.
- Complete remission
 - Morphologic CR - patient independent of transfusions
 - ◊ Absolute neutrophil count > 1000/mcL
 - ◊ Platelets ≥ 100,000/mcL
 - ◊ No residual evidence of extramedullary disease
 - Cytogenetic CR - cytogenetics normal (in those with previously abnormal cytogenetics)
 - Molecular CR - molecular studies negative²
- Partial remission³
 - Decrease of at least 50% in the percentage of blasts to 5% to 25% in the bone marrow aspirate and the normalization of blood counts.
- Patients not experiencing a complete response are considered treatment failures.
- Relapse after complete response is defined as reappearance of leukemic blasts in the peripheral blood or the finding of more than 5% blasts in the bone marrow, not attributable to another cause (e.g., bone marrow regeneration after consolidation therapy) or extramedullary relapse.

¹Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21:4642-4649.

²This is clinically relevant only in APL and Ph+ leukemia at the present time.

³PR's are only useful in assessing potential activity of new investigational agents, usually in phase I trials, and should not be considered a therapy goal for standard therapy.

Figuur 6 NCCN guidelines - Respons criteria voor AML¹⁰

NCCN GUIDELINES – MONITORING DURING THERAPY

MONITORING DURING THERAPY

Induction:

- CBC, platelets daily (differential daily during chemotherapy and every other day after recovery of WBC > 500/mcL until either normal differential or persistent leukemia is documented), platelets every day while in hospital until platelet-transfusion independent.
- Chemistry profile, including electrolytes, BUN, creatinine, uric acid, and PO₄, at least daily during active treatment until risk of tumor lysis is past. If patient is receiving nephrotoxic agents, closer monitoring is required through the period of hospitalization.
- Bone marrow aspirate/biopsy 7-10 days after completion of cytarabine-based chemotherapy to document hypoplasia. If hypoplasia is not documented or indeterminate, repeat biopsy in 7-14 days to clarify persistence of leukemia. If hypoplasia, then repeat biopsy at time of hematologic recovery to document remission. If cytogenetics were initially abnormal, include cytogenetics as part of the remission documentation.

Postremission therapy:

- CBC, platelets 2x/wk during chemotherapy
- Chemistry profile, electrolytes daily during chemotherapy
- Outpatient monitoring post chemotherapy: CBC, platelets, differential and electrolytes 2-3x/wk until recovery
- Bone marrow only if peripheral blood counts abnormal or failure to recover counts within 5 wk
- Patients with high-risk features, including poor-prognosis cytogenetics, therapy-related AML, prior MDS, or patients who require 2 or more inductions to experience a CR, are at increased risk for relapse and may be considered for early unrelated donor search, as indicated on page 288.

Figuur 7 NCCN guidelines – Monitoring AML patiënten tijdens therapie¹⁰