

CONCEPT RICHTLIJN ALL bij volwassenen

13-05-2017

Behandeling van volwassenen met precursor B- of T- ALL en B- of T-lymfoblastair lymfoom (LBL)

Inleiding

Aangezien de resultaten van behandeling van adolescenten met pediatrische protocollen een significant betere uitkomst geven dan behandeling op basis van protocollen ontwikkeld voor volwassenen, heeft een meer intensieve behandeling gestoeld op pediatrische protocollen voor volwassen ALL patiënten vanaf 2005 zijn intrede gedaan in Nederland. De HOVON-studiegroep heeft 2 fase II-studies uitgevoerd om de haalbaarheid van intensivering van de behandeling (HOVON 70 en 71) bij volwassenen te evalueren ^{1,2}. Dit heeft geleid tot een betere uitkomst in de loop van het laatste decennium, zoals blijkt uit de recente publicatie van populatiegegevens uit Nederland ³. Patiënten met een precursor B- dan wel precursor T-ALL en patiënten met B-lymfoblastair lymfoom (LBL) danwel T-LBL, worden identiek behandeld, afgezien van het toevoegen van rituximab aan patiënten met een precursor B-ALL of B-LBL, bij wie in $\geq 20\%$ van de blasten CD20 tot expressie wordt gebracht ⁴.

Voor recidief B-ALL is er geen standaard chemotherapeutisch re-inductie behandeling. Internationaal wordt hoge dosis cytarabine (ARA-C) het meest gebruikt. In Nederland zijn verschillende recidief schema's in gebruik, meestal gebaseerd op hoge dosis ARA-C waarbij er geen duidelijke effectiviteitsverschillen zijn tussen de verschillende schema's. Met de recente registratie van blinatumomab en de indiening voor registratie van inotuzumab ozogamicine voor refractaire/recidief pre B-ALL is plaatsbepaling daarvan aangewezen. Voor refractaire/recidief T-ALL lijkt nelarabine momenteel het meest aangewezen als re-inductiebehandeling. Indien in de eerstelijnsbehandeling geen allogene SCT (alloSCT) is gegeven wordt naar een alloSCT na het bereiken van complete remissie (CR) toegewerkt.

CR wordt gedefinieerd als:

- a. < 5% leukemiecellen morfologisch in een representatief beenmergaspiraats/botbiopt, en
- b. geen blasten in het perifere bloed, bij twijfel bevestigd met immunofenotypering, en
- c. geen extramedullaire ziekte, of
- d. als morfologisch 5-10% blasten, dan moeten er minder dan 1% leukemiecellen bij immunofenotypering worden gevonden

Indien het een recidief betreft na een alloSCT, kan een tweede alloSCT of donor lymfocyten infusie (DLI) overwogen worden waarbij diverse factoren een rol spelen (tijd tussen recidief en eerste behandeling, WHO performance status, aanwezigheid van actieve GvHD etc). In een aantal academische centra zijn meestal industrie-geïnitieerde studies met nieuwe geneesmiddelen open voor de behandeling van een patiënt met een recidief ALL.

Eerstelijnsbehandeling precursor B- en T-ALL

1. precursor B- en T-ALL ≤40 jaar

Behandeling volgens inductieschema met reguliere, intensieve combinatie-chemotherapie, zoals bijvoorbeeld het huidige HOVON 100 schema voor patiënten ≤40 jaar, gevolgd door, indien minimaal partiele response (PR), consolidatie-, intensificatie- en interfase-chemokuren. Bij iedere precursor B-ALL waar bij diagnose CD20 tot expressie wordt gebracht op de blasten, wordt rituximab toegevoegd aan de behandeling. Zie appendix 1 voor een volledig overzicht.

2. precursor B- en T-ALL >40 jaar oud

Behandeling volgens inductieschema met reguliere, intensieve combinatie-chemotherapie, zoals bv het huidige HOVON 100 schema voor patiënten >40 jaar, gevolgd door, indien minimaal PR, consolidatie, en reinductie chemokuren. Bij iedere precursor B-ALL waar bij diagnose CD20 tot expressie wordt gebracht op de blasten, wordt rituximab toegevoegd aan de behandeling. Zie appendix 2 voor een volledig overzicht.

3. Centraal zenuwstelsel (CZS) profylaxe

Het maximum aantal intrathecale (i.t.) toedieningen van methotrexaat (MTX) voor patiënten \leq 40 jaar is 15 en voor $>$ 40 jaar is dit in het totaal 10. Beiden zijn inclusief de toedieningen tijdens de onderhoudsbehandeling. Het minimale aantal toedieningen is 8 en 6 respectievelijk in het geval er alloSCT als consolidatie volgt.

6. CZS behandeling bij CZS betrokkenheid

Advies: 2x/week behandeling met MTX 15 mg (\geq 60 jaar 12,5 mg)/dexamethason 4 mg i.t. tot liquor 2x flowcytometrisch geen blasten meer toont, waarna 1x per week i.t. injectie gedurende 2 weken, dan 2 injecties om de 2 weken en dan 1x per maand tot een maximum aantal injecties van 10, zo mogelijk gevolgd door radiotherapie, bij voorkeur als onderdeel van conditionering van alloSCT. Indien geen respons optreedt op MTX/dexamethason, dan is het advies te switchen naar cytarabine 70 mg met dexamethason 4 mg i.t. volgens hetzelfde schema.

7. Allogene stamceltransplantatie

De indicatie voor een allogene stamceltransplantatie is afhankelijk van 4 factoren, te weten, leeftijd, risicogroep (risicogroep indeling is weergegeven in tabel 1), de aanwezigheid van een HLA-identieke broer of zus of MUD/cordblood donor en uiteraard de haalbaarheid. Naast intensieve chemotherapie komen patiënten met een intermediair risico ALL in aanmerking voor een allogene stamceltransplantatie met stamcellen van een HLA-identieke broer of zus of een 10/10 matched unrelated donor (MUD). Voor patiënten \leq 40 jaar wordt een myeloablatieve conditionering gebruikt en voor patiënten $>$ 40 jaar een reduced intensity conditionering. Hoog risicopatiënten classificeren bovendien voor een alloSCT met een alternatieve stamceldonor (MUD of cordblood donor) als er geen geschikte HLA-identieke broer of zus is.

Tabel 1. Risicogroepen in precursor B- en T-ALL

	Hoog risico <i>Tenminste 1 parameter aanwezig</i>	Intermediair risico	Laag risico
Leucocytenaantal bij diagnose B-ALL: > 30x10 ⁹ /L T-ALL: > 100x10 ⁹ /L	+	-	-
Cytogenetische afwijkingen (incl. FISH)	a. Philadelphia chromosoom t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1 b. MLL of 11q23 afwijkingen c. lage hypodiploidy/near-triploidy d. complexe structurele en numerieke chromosoom afwijkingen (≥ 5), exclusief hyperdiploidie	-	-
Moleculaire afwijkingen	BCR-ABL/MLL fusieproducten	-	-
CR na remissie inductie kuur 1	Geen CR na 1ste RI	CR na 1ste RI	CR na 1ste RI
Flowcytometrische MRD na 1ste consolidatie	≥ 10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴
Leeftijd (geen parameter)	18-70 jaar	40-70 jaar	≤40 jaar

8. Philadelphia (Ph) positiviteit bij pre B-ALL

Indien bij de patiënt een translokatie 9;22 dan wel BCR-ABL aantoonbaar is (Ph positief), dient

direct imatinib 600 mg aan de behandeling te worden toegevoegd. Als patiënten 600 mg niet verdragen volstaat een verlaging van de dosering naar 400 mg. Ph+ ALL wordt geclassificeerd als hoog risico ziekte en dus komen deze patiënten in aanmerking voor een allogene stamceltransplantatie. Imatinib, of een andere tyrosine kinase remmer (TKI) wordt gecontinueerd tot er een recidief optreedt, tot het einde van de onderhoudsbehandeling of tot 12 maanden na allogene stamceltransplantatie. Als BCR-ABL positief wordt na eerder negatief te zijn geweest wordt een alternatieve TKI geadviseerd na BCR-ABL mutatieanalyse. Er bestaat een voorkeur voor dasatinib in de tweede lijn gezien de ruime ervaring met dit middel in combinatie met chemotherapie.

9. T-LBL

als ALL (bij T-LBL geen rituximab)

10. B-LBL

St I/II: Rituximab + intensified CHOP x3, intensificatie I (cyclofosfamide en doxorubicine en prednisolon), intensificatie II (mitoxantrone, etoposide, prednisolon) en BEAM en autologe stamceltransplantatie.

Zoals ook een Burkittlymfoom Stadium I-II behandeld wordt.

St III/IV: volgens precursor B-ALL behandeling

Recidief/refractaire precursor B- of T-ALL

1.Refractaire pre B-ALL

Refractair, gedefinieerd als geen CR op remissie-inductie/consolidatiebehandeling volgens de huidige HOVON 100 studie.

Advies: re inductie met chemotherapie (1. ARA-C; 2. MTX), indien recent geen expositie aan deze middelen, gevolgd, na herstel van slijmvliezen en gastro-intestinale toxiciteit (herstel perifere bloedwaarden is niet vereist) door 1 of 2 kuren blinatumomab, ook als brug naar alloSCT.

ARA-C kuur: 1500 (of 3000 mg/m²) mg/m² a 12 uur op dag 1, 3, 5, 7 en indien cumulatieve dosis anthracyclines nog niet bereikt is, in combinatie met daunorubicine 90 mg/m² op dag 1 t/m 3

MTX kuur: ≤ 40 jaar 5000 mg/m² dag 1 en 15, > 40 jaar 3000 mg/m² dag 1 en 15

Blinatumomab kuur: 9 ug/dag de eerste week gevolgd door 28 ug/dag daarna middels continue infusie gedurende 4 weken in totaal waarna 2 weken rust. Tweede kuur 29 ug/dag continu gedurende 4 weken.

Indien refractair op re inductie met geïntensifieerde chemotherapie (1. ARA-C; 2. MTX), blinatumomab^{5,6}. Evt voorafgaande door corticosteroiden gedurende maximaal een week bij hoog blasten percentage bij diagnose. Een eventueel alternatief is off-label gebruik van clofarabine in combinatie met cyclofosfamide⁷⁻⁹. Bijvoorbeeld het schema zoals beschreven in Zeidan et.al: Cyclofosfamide dag 0-1 300 mg/m², clofarabine dag 1 -4 10 mg/m² en cyclofosfamide 600 mg/m² op dag 2 - 4.

Indien refractair op blinatumomab, is inotuzumab ozogamicine (IO) een optie. Op dag 1 wordt 0,8 mg IO gegeven totdat CR is bereikt vanaf dan wordt op dag 1 van de cyclus 0,5 mg geven. Op dag 8 en 15 van iedere cyclus geeft men 0,5 mg onafhankelijk van de remissiestatus. De eerste cyclus duurt 3 weken en de daarop volgende 4 weken. Er worden maximaal 6 cycli gegeven.¹⁰

Na het bereiken van CR (op beenmergniveau), consolideren met alloSCT met sib/MUD (9/10 of 10/10)/cord of haplo-donor. Indien geen donor beschikbaar is, dan starten met reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

2. Recidief B-ALL, na eerdere hematologische complete remissie.

2.1 Indien recidief < 12 maanden na einde behandeling.

Advies: re-inductie met hoge dosis ARA-C (evt. HD-MTX), indien nog niet eerder gekregen en indien minimaal een partiele response is bereikt, dan gevolgd, na herstel van slijmvliezen en gastro-intestinale toxiciteit (herstel perifere bloedwaarden is niet vereist) door 1 of 2 kuren blinatumomab.

Indien refractair op re-inductie met geïntensifieerde chemotherapie, blinatumomab^{5,6}. Evt. voorafgegaan door corticosteroiden bij hoog blasten percentage. Een eventueel alternatief is off-label gebruik van clofarabine in combinatie met cyclofosfamide⁷⁻⁹. Voorbeeld schema zie boven bij 1.

Indien refractair op blinatumomab, is inotuzumab ozogamicine (IO) een optie. Op dag 1 wordt 0,8 mg IO gegeven totdat CR is bereikt vanaf dan wordt op dag 1 van de cyclus 0,5 mg gegeven. Op dag 8 en 15 van iedere cyclus geeft men 0,5 mg onafhankelijk van de remissiestatus. De eerste cyclus duurt 3 weken en de daarop volgende 4 weken. Er worden maximaal 6 cycli gegeven.¹⁰

Na het bereiken van CR streven naar consolidatie d.m.v. alloSCT met sib/MUD (9/10 of 10/10)/cord/of haplo-donor en indien geen donor beschikbaar is, dan starten met reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

Een solitair extramedullair recidief zonder BM lokalisatie wordt identiek behandeld, zonder consolidatie met blinatumomab.

2.2 Indien recidief > 12 maanden na einde behandeling (volgens HOVON 100 schema).

Advies: re-inductie met reguliere, intensieve combinatie-chemotherapie, zoals bv de eerste inductie-kuur uit de huidige Ho100, gevolgd, indien minimaal partiele response en na herstel

van slijmvliezen en gastro-intestinale toxiciteit (herstel perifere bloedwaarden is niet vereist), door 1 of 2 kuren blinatumomab.

Indien refractair op re inductie chemotherapie, blinatumomab^{5,6}. Eventueel voorafgegaan door corticosteroiden bij hoog blasten percentage (> 50%). Een eventueel alternatief is off-label gebruik van clofarabine in combinatie met cyclofosfamide⁷⁻⁹. Zie boven bij 1.

Op dag 1 wordt 0,8 mg IO gegeven totdat CR is bereikt vanaf dan wordt op dag 1 van de cyclus 0,5 mg geven. Op dag 8 en 15 van iedere cyclus geeft men 0,5 mg onafhankelijk van de remissiestatus. De eerste cyclus duurt 3 weken en de daarop volgende 4 weken. Er worden maximaal 6 cycli gegeven.¹⁰

Na het bereiken van CR, consolideren met alloSCT met sib/MUD (9/10 of 10/10)/cord/of haplo-donor. Indien geen donor beschikbaar is, dan starten met reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

3 Refractaire pre T ALL

Refractair, gedefinieerd zoals bij B-ALL.

Advies: re inductie met Nelarabine monotherapie, 2 of meer kuren. Een alternatief voor nelarabine is hoge dosis methotrexaat indien dit nog niet is gegeven¹¹⁻¹³. Zie voor schema 1.

Nelarabine kuur: 1.5 g/m² in 2 uur op dag 1, 3 en 5, iedere 21 dagen. Als na 2 kuren geen response, dan als refractair op nelarabine beschouwen

Indien refractair op re inductie chemotherapie, overweeg hoge dosis methotrexaat indien nog niet gegeven. Zie voor details met betrekking tot kuur bij paragraaf 1.

Na bereiken CR door met allogene SCT met sib/MUD/cord/of haplo-donor. Indien geen donor beschikbaar is, dan starten reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

4. Recidief T-ALL, na eerdere hematologische complete remissie.

4.1 Indien < 12 maanden na behandeling

Advies: re-inductie Nelarabine, alternatief hoge dosis methotrexaat indien nog niet gegeven¹¹⁻¹³.

Indien refractair op re-inductie chemotherapie, overweeg hoge dosis methotrexaat indien nog niet gegeven.

Na bereiken CR door met allogene SCT met sib/MUD/cord/of haplo-donor. Indien geen donor beschikbaar is, dan starten reguliere onderhoud (MTX/pred/vincr/6-MP).

4.2 Indien > 12 maanden na behandeling

Advies: re-inductie met reguliere, intensieve combinatie chemotherapie, zoals bv de eerste inductie-kuur van huidige Ho100,

Indien refractair op re-inductie chemotherapie, Nelarabine.

Na bereiken CR door met allogene SCT met sib/MUD/cord/of haplo-donor. Indien geen donor beschikbaar is, dan starten reguliere onderhoud (MTX/prednison/vincristine/6-mercaptopurine (MP)).

5. Centraal zenuwstelsel profylaxe

Advies: tijdens re-inductie tot aan alloSCT streven naar minimaal 6x intrathecale profylaxe met MTX en dexamethason tot een maximum van 10 toedieningen.

6. Centraal zenuwstelsel behandeling

Advies: 2x/wk intrathecale (i.t.) behandeling met MTX 15 mg (> 60 jaar 12,5 mg)/dexamethason 4 mg i.t. tot liquor 2x schoon, waarna 1x per week LP gedurende 2 weken, dan 2 LP's om de 2

weken en dan 1x per maand tot een maximum aantal injecties van 10, zo mogelijk gevolgd door radiotherapie, bij voorkeur als onderdeel van conditionering van alloSCT. Indien geen respons optreedt op MTX/dexamethason, dan is het advies te switchen naar cytarabine 70 mg met dexamethason 4 mg i.t. volgens hetzelfde schema.

Referenties

1. Daenen S, van der Holt B, Dekker AW, et al. Intensive chemotherapy to improve outcome in patients with acute lymphoblastic leukemia over the age of 40: a phase II study for efficacy and feasibility by HOVON. *Leukemia*. 2012;26(7):1726-1729.
2. Rijneveld AW, van der Holt B, Daenen SM, et al. Intensified chemotherapy inspired by a pediatric regimen combined with allogeneic transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia up to the age of 40. *Leukemia*. 2011;25(11):1697-1703.
3. Dinmohamed AG, Szabo A, van der Mark M, et al. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia*. 2016;30(2):310-317.
4. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1044-1053.
5. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57-66.
6. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematological relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2012.
7. Barba P, Sampol A, Calbacho M, et al. Clofarabine-based chemotherapy for relapsed/refractory adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. The Spanish experience. *Am J Hematol*. 2012;87(6):631-634.
8. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Clofarabine for the treatment of adult acute lymphoid leukemia: the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia intergroup. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):847-857.
9. Zeidan AM, Ricklis RM, Carraway HE, et al. Phase 1 dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating dose of fractionated cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory acute leukaemias. *Br J Haematol*. 2012;158(2):198-207.
10. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-753.
11. Gokbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118(13):3504-3511.
12. DeAngelo DJ. Nelarabine for the treatment of patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(5):1121-1135, vii-viii.
13. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and

Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007;109(12):5136-5142.

Appendix 1 Eerste lijnsbehandeling precursor B- en T-ALL ≤40 jaar

Chemotherapie	Doses	Dagen
Prefase		
Prednison (PO)	60 mg/m ² in 2 doses	1-7
Methotrexaat (IT)	15 mg	1
Inductie		
Prednison (PO)	40 mg/m ² in 2 doses	8-28
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ²	8, 15, 22, 29
Daunorubicine (IV)	40 mg/m ²	8, 15, 22
Cyclofosfamide (IV)	1000 mg/m ²	8
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	4, 18
Methotrexaat (IT)	15 mg	8, 15, (22 als CZS betrokkenheid)
Consolidatie A		
6-Thioguanine (PO)	60 mg/m ²	1-21
Cyclofosfamide (IV)	1000 mg/m ²	1, 15
Cytarabine (SC)	60 mg/m ²	1, 2, 8, 9, 15, 16
Methotrexaat (IT)	15 mg	1, 15
Consolidatie B		
Prednison (PO)	40 mg/m ²	29-35
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ²	29, 43
6-mercaptopurine (PO)	50 mg/m ²	29-49
Methotrexaat (IV)	5000 mg/m ²	29, 43
Methotrexaat (PO)	25 mg/m ²	36
Methotrexaat (IT)	15 mg	29, 43
Intensificatie IA		
Dexamethason (PO)	10 mg/m ²	1-14, taper in 1 week
Vindesine (IV)	3 mg/m ²	1, 8, 15

Adriamycine (IV)	25 mg/m ²	1, 8, 15
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	4, 18
Methotrexate (IT)	15 mg	1 (als CZS betrokkenheid)

Intensificatie IB

6-Thioguanine (PO)	60 mg/m ²	29-49
Etoposide (IV)	150 mg/m ²	29, 36, 43
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	29, 36
Cytarabine (SC)	60 mg/m ² in 2 doses	29, 30, 36, 37, 43, 44
Methotrexaat (IT)	15 mg	29

Interfase A

Prednison (PO)	40 mg/m ²	1-7
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ²	1, 15
6-mercaptopurine (PO)	50 mg/m ²	1-22
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	4, 18
Methotrexaat (IV)	5000 mg/m ²	1, 15
Methotrexaat (PO)	25 mg/m ²	8, 22
Methotrexaat (IT)	15 mg	1, 15
Schedelbestraling (als CZS betrokkenheid)	24 Gy	

Intensificatie IIA

Prednison (PO)	40 mg/m ²	1-14
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ²	1, 8, 15
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	1, 8
Daunorubicine (IV)	30 mg/m ²	1, 8, 15
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	4, 18
Methotrexaat (IT)	15 mg	1

Onderhoud

6-mercaptopurine (PO)	75 mg/m ²	1-21
Methotrexaat (PO)	25 mg/m ²	1, 8, 15
Reinductie kuren (x12)	15 mg	
Prednison (PO)	40 mg/m ²	1-7
Vincristine (IV)	1.5 mg/m ²	1
Methotrexaat (IT)	15 mg	1
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	1: 1x/2mnd, 6x in totaal tijdens 1 st jaar

Afkortingen: HOVON, Dutch-Belgian cooperative trial group for Hematology Oncology. IV, intraveneus. IT, intrathecaal. PO, per os. CZS, centraal zenuwstelsel

Cumulatieve doses: PEG-asparaginase 6000 IU/ m², methotrexaat 30.000 g/ m², prednison 7280 mg/ m², vincristine 42 mg/ m²

Appendix 2 Eerste lijns behandeling precursor B- en T-ALL >40 jaar

Chemotherapie	Dosis	Dagen
Prefase		
Prednison (PO)	60 mg/m ² in 2 doses	1-7
Methotrexaat (IT)	15 mg	1
Remissie Inductie		
Prednison (PO)	40 mg/ m ²	8-28
Vincristine (IV)	1 mg	8, 15, 22
Doxorubicine	40 mg/ m ²	15, 22
Methotrexaat (IT)	15 mg	8, 15, 22
Consolidatie 1		
Cytarabine (IV)	200 mg/m ²	1 en 8
Etoposide (IV)	120 mg/m ²	1 en 8
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	1, 8
Methotrexaat (IV)	500 mg/m ²	4 en 11
Remissie Inductie 2		
Prednison (PO)	40 mg/ m ²	1-21
Vincristine (IV)	1 mg	1, 8, 15
Doxorubicine	40 mg/ m ²	1,8, 15 (1extra in contrast to RI 1)
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	1, 8
Methotrexaat (IT)	15 mg	15
Consolidatie 2		
Cytarabine (IV)	1000 mg/m ² 2dd	1, 2
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	1, 8
PEG-Asparaginase (IV)	1000 IU/m ²	3, 18
Methotrexaat (IT)	15 mg	15

Schedelbestraling (als CZS betrokkenheid) 24 Gy

Onderhoud (iedere maand gedurende 2^{de} jaar)

6-mercaptopurine (PO)	75 mg/m ²	1-28
Methotrexate (PO)	15 mg/m ²	8, 15, 22

Reinduction kuur (x12, gedurende het 1^{ste} jaar)

Prednison (PO)	1 mg/kg	1-7
Methotrexaat (IT)	15 mg	1
Rituximab (CD20 positive)	375 mg/m ²	1: 1x/2mnd, 6x in totaal tijdens 1 st jaar

CZS profylaxe: methotrexaat intrathecaal 15 mg (> 60 jaar 10 mg), 1x/week gedurende de eerste 4 weken, en daarna maandelijks, totaal 10 LP's.

Abbreviations: HOVON, Dutch-Belgian cooperative trial group for Hematology Oncology. CNS, Central Nervous System. IV, intravenous. IT, intrathecal. PO, per os. CZS, centraal zenuwstelsel

Cumulative doses: PEG-asparaginase 2000 IU/ m², methotrexate 30.000 g/ m², prednisone 7280 mg/ m², vincristin 42 mg/ m²