

**แนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ
เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยค่าบริการทางการแพทย์
ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ**

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งกระเพาะปัสสาวะด้วยสารเคมีบำบัดหรือยาเสริมภูมิคุ้มกัน กระเพาะปัสสาวะ (Intravesical Adjuvant Chemotherapy and Immunotherapy)

ผลทางพยาธิเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิด Transitional Cell Carcinoma โดยมีปัจจัยความเสี่ยงในการกลับคืนของโรคและการแพร่กระจายสูง ได้แก่

1. จำนวนก้อนมะเร็งที่ตรวจพบ ในการตรวจวินิจฉัยครั้งเดียวกัน
2. ระยะเวลาของการตรวจพบมีการคืนกลับของโรคมะเร็งภายหลังจากการรักษาโดยการผ่าตัด Transurethral Resection Bladder Tumor
3. ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกมะเร็งที่ตรวจพบ

สูตรยา คือ BCG

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา BCG ในมะเร็งกระเพาะปัสสาวะไม่ลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ หลังจาก ผ่าตัดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (TUR-BT) ไป 2-4 อาทิตย์ ดังนี้:

- 1) High grade Ta หรือ T1
- 2) Recurrence Ta / T1 Low grade
- 3) มีหลายตำแหน่ง (ขนาด > 3 แห่ง) non-invasive
- 4) มี CIS (Carcinoma – in – situ)
- 5) ขนาดของมะเร็ง > 3 ซม. เป็น sessile หรือ thick stalk (ก้านมะเร็งหนา)
- 6) Incomplete resection (residual tumor) (มีมะเร็งเหลือค้าง ตัดออกไม่หมด)

วิธีการให้ยา

โดยให้ BCG ทุกอาทิตย์เป็นเวลา 6 อาทิตย์ก่อนให้ BCG อีกในเดือนที่ 3, 6 และทุก 6 เดือนเป็นเวลา 3 ปี อย่างต่ำควรจะมีมากกว่า 1 ปีขึ้นไป) ถ้าหลังจาก 6 อาทิตย์แล้วตรวจโดยส่องกล้อง ยังเกิดมะเร็งใหม่ก็ตัดออกและให้ BCG ได้อีก 6 อาทิตย์

ข้อห้ามของการใช้ BCG

1. แพ้ BCG
2. Significant Immunosuppression / HIV patients
3. Active autoimmune disease เช่น rheumatoid arthritis, lupus เป็นต้น
4. มีประวัติเป็นวัณโรคแล้วเคยรับ BCG หรือ Sepsis
5. ผู้ป่วยอายุมากและไม่ค่อยแข็งแรง
6. อาจมีโรคตับ (Liver Disease)

กรณีมีข้อห้ามใช้ BCG สามารถ ใช้ Mitomycin – C 20 – 40 mg ทุกอาทิตย์ เป็นเวลา 6 – 8 อาทิตย์ไม่เกิน 2 คอร์สอาจให้ Mitomycin- C 20 – 40 มก. ทุก 3 เดือนเป็นเวลา 1 ปี ในรายที่ตอบสนอง

ต่อ MMC

ผลข้างเคียงจากการรักษาโดยใช้ Intravesical Chemotherapy and Immunotherapy ที่พบบ่อยและควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยประกอบการพิจารณาแนวทางการรักษาได้แก่

- มีอาการของทางเดินปัสสาวะส่วนล่างทำงานผิดปกติจากกระเพาะปัสสาวะ
- มีไข้ ปัสสาวะเป็นเลือด มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
- มีอาการปวดตามข้อมีอาการแพจากยาเสริมภูมิคุ้มกัน
- มีอาการติดเชื้อของอวัยวะอื่นๆจากยาภูมิคุ้มกันเสริมกันได้
- มีการกดไขกระดูกทำให้ซีด ติดเชื้อทางกระแสโลหิตง่าย และเลือดไหลแล้วหยุดยาก

ข้อบ่งใช้ MMC Mitomycin

- 1) High grade Ta หรือ T1
- 2) Recurrence Ta / T1 Low grade
- 3) มีหลายตำแหน่ง (ขนาด > 3 แห่ง) non-invasive
- 4) ขนาดของมะเร็ง > 3 ซม. เป็น sessile หรือ thick stalk (ก้านมะเร็งหนา)
- 5) Immediate operation post TUR-BT น้อยกว่า 6 ชั่วโมง จำนวน 40mgx 1 dose
- 6) ไม่สามารถให้ BCG ตามข้อบ่งใช้ได้

ขนาดการใช้ Mitomycin – C

ให้ 20 – 40 mg ทุกอาทิตย์เป็นเวลา 6-8 อาทิตย์ไม่เกิน 2 คอร์ส อาจให้ Mitomycin3-C 20 – 40 มก. ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 1 ปี ในรายที่ตอบสนองต่อ MMC

ข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะด้วยการผ่าตัด

1. BCG – refractory tumor
2. High grade recurrence after BCG
3. Non – high grade recurrence after BCG for primary intermediate – risk tumor
4. Muscle invasive disease

BCG failure

1. เมื่อไรก็ตามพบ muscleinvasive tumor ระหว่างการรักษา
2. High grade, non muscle – invasive papillary tumor เกิดใหม่ภายใน 3 เดือน
3. CIS เกิดขึ้นภายใน ≤ 3–6 เดือน
4. พบ high grade เกิดระหว่างการให้ BCG

Risk group stratification

- Low risk tumor :- 1^o , solitary, Ta, G1(LG), ≤ 3cm , no CIS
- Intermediate risk tumors :- นอกเหนือจาก low และ high risk
- High risk s : - T1 tumor
 - G3
 - CIS
 - Multiple + recurrent + large (> 3cm) TaG1,G2 tumors

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvanttherapy)

1. รอยโรคปฐมภูมิเป็นระยะ T2 หรือมากกว่า
2. มีแผนที่จะทำการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกหมดภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1

4. สูตรยาที่ใช้ได้ คือ CMV หรือ สูตร GC โดยสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ในกรณีที่มิภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60ml/min หรือผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี โดยให้ยาทั้งหมด 3cycles ก่อนการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด cystectomy (adjuvant therapy)

1. รอยโรคปฐมภูมิเป็นระยะ T3 หรือ N1 หรือมากกว่า
2. ได้รับการผ่าตัด cystectomy เอาก้อนมะเร็งออก
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
4. สูตรยาที่ใช้ได้คือ CMV หรือ สูตร GC โดยสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ในกรณีที่มิภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60ml/min หรือผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี โดยให้ยาทั้งหมด 4 cycles

ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรวมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiation)

1. รอยโรคปฐมภูมิเป็นระยะ T2 หรือมากกว่า
2. ต้องการเก็บกระเพาะปัสสาวะไว้โดยได้รับการผ่าตัด maximal TUR-BT หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะได้เนื่องจากสมรรถภาพร่างกายไม่เหมาะสม หรือมีการแพร่กระจายของโรคเข้าต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
4. สูตรยาที่ใช้ได้ คือ PF, MF หรือ cisplatin single agent โดยสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ในกรณีที่มิภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60 ml/min หรือผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี

ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในระยะแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ (Advanced metastatic cancer or recurrent cancer)

1. โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นมากกว่าต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน หรือกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถรับการฉายรังสีเฉพาะที่หรือการผ่าตัดได้
2. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
3. สูตรยาที่ใช้ได้ ได้แก่ cisplatin-gemcitabine หรือ CMV โดยสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ในกรณีที่มิภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60 ml/min หรือผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี โดยให้ยาทั้งหมด 4cycles
4. สามารถเลือกยาได้ 1 เพียงสูตรโดยพิจารณาสูตรยาที่ไม่เคยใช้มาก่อนถ้าเคยได้ใช้ในการรักษาเสริม

ข้อบ่งชี้ในการใช้รังสีรักษา รักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

1. การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด Maximum TUR-BT และเพื่อสงวนกระเพาะปัสสาวะ (Bladder Preservation Therapy)

- 1) Clinical stage T2-T4, N any, M0
- 2) Single lesion
- 3) No hydronephrosis is preferred
- 4) Tumor size ≤ 5 cm is preferred

5) No extensive Tis

2. การฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก

หากสภาพร่างกาย อายุ หรือโรคประจำตัว ทำให้ไม่สามารถรับการรักษาด้วย Multi-modality Bladder Preservation Therapy ได้ ผู้ป่วยที่เป็น Muscle invasive bladder cancer (cT2-4, N any, M0) อาจพิจารณาใช้รังสีรักษาอย่างเดียว

3. กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด Cystectomy or Partial Cystectomy พิจารณาในกรณี Positive margin หรือ pT3-T4 หรือ pN+ หรือ High grade

4. การฉายรังสีเพื่อการประคับประคองอาการ (Palliative Radiotherapy)

พิจารณาให้ในกลุ่ม Advanced หรือ Metastasis เพื่อบรรเทาอาการความปวด เลือดออก การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นท่อปัสสาวะหรืออวัยวะอื่นๆ การกดทับไขสันหลัง การแพร่กระจายไปยังสมอง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษาผลข้างเคียงจากการรักษาสภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชุดเคมีรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

Protocol 1 การรักษาเสริมก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1A	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	3	180
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	3	24
			Cisplatin*	70-100 mg/m ² /d IV day 2	100	1	3	300
1B	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	3	180
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	3	24
			Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 2	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	3	4,500 mg
2A	GC	q 21 days	Cisplatin*	70 mg/m ² /d IV day 1	70	1	3	420
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	3	12,000
2B	GC	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	3	5,400 mg
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	3	12,000

Protocol 2 การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1A	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	4	240
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	4	32
			Cisplatin*	70-100 mg/m ² /d IV day 2	100	1	4	400
1B	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	4	240
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	4	32
			Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 2	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	4	4,500 mg
2A	GC	q 21 days	Cisplatin*	70 mg/m ² /d IV day 1	70	1	4	420
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	12,000
2B	GC	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	4	5,400 mg
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	12,000

Protocol 3 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 21 days	Cisplatin	70-100 mg/m ² /d IV day 1	100	1	3	300
2	PF	q 21 days	Cisplatin	15 mg/m ² /d IV day 1-3	15	3	2	90
			5FU	400 mg/m ² /d IV day 1-3	400	3	2	2,400
3	MF	-	Mitomycin C	12 mg/m ² /d IV day 1	12	1	1	12
		-	5FU	500 mg/m ² /d IV day 1-5, 22-26	500	10	1	5,000
4	Carboplatin	-	Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min IV day 1, 8, 15, 22, 29, 36	Maximum total dose ≤ 300 mg.	6	1	1,800 mg

Protocol 4 การให้ยาเคมีบำบัดในระยะแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ (Metastatic or recurrent cancer)*

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1A	GC	q 21 days	Cisplatin*	70 mg/m ² /d IV day 1	70	1	6	420
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	6	12,000
1B	GC	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/mL/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	6	5,400 mg
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	6	12,000
2A	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	6	360
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	6	48
			Cisplatin*	70-100 mg/m ² /d IV day 2	70-100	1	6	420-600
2B	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	6	360
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	6	48
			Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/mL/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	6	4,500 mg

*เลือกใช้ได้เพียง1สูตรต่อผู้ป่วย โดยพิจารณาสูตรยาที่ไม่เคยได้รับมาก่อน

Protocol 5 การรักษาเสริมด้วย สารเคมีบำบัด หรือยาเสริมภูมิคุ้มกันชนิดใส่ภายในกระเพาะปัสสาวะ (Intravesical Adjuvant Chemotherapy and Immunotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1.	BCG	q 7 days	BCG	81 mg. intravesical	81	1	6	486
		Maintenance q 90-180 days	BCG	81 mg. intravesical weekly x3	81	3	3-7	729-1,701
2.	Mitomycin C	induction q 7 days	Mitomycin C	20-40 mg intravesical	20-40	1	6-8	120-320
		Maintenance q 90 days	Mitomycin C	20-40 mg intravesical	20-40	1	4	80-160

**แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านม
เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยค่าบริการทางการแพทย์
ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ**

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงทบทวนการจ่าย ชดเชยค่าบริการ กรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยฮอร์โมน (Adjuvant hormonal therapy)

1. Tamoxifen

- 1.1 ในผู้ป่วย invasive carcinoma ที่มี hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR-positive)
- 1.2 ให้ในระยะเวลา 5-10 ปีขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงโดยถ้าเป็นกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ควรให้นาน 10 ปีโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ประจำเดือนยังมีหลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปี
- 1.3 อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วย ductal carcinoma in situ (DCIS) ที่มี hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR positive) เพื่อประโยชน์ในการป้องกันการเกิดมะเร็งข้างตรงข้าม แต่ไม่มีข้อมูลเพิ่มอัตราการอยู่รอด โดยให้เป็นระยะเวลา 5 ปีเท่านั้นและไม่ให้ในผู้ป่วยที่มี ER และ PR negative

2. ยากลุ่ม Aromatase Inhibitors (AI) (letrozole)

พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีผล Hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR-positive) โดยรายละเอียดดังนี้

- 2.1 หากจำเป็นต้องใช้ AI ควรให้แบบ sequential คือให้ AI2 ปีต่อกับ tamoxifen 3 ปี หรือ Tamoxifen 3 ปีต่อกับ AI 2 ปี
- 2.2 ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ Tamoxifen และ/หรือ ทนต่อการใช้ Tamoxifen ไม่ได้ ให้ใช้ได้ไม่เกิน 5 ปี
- 2.3 ในผู้ป่วยที่มีประจำเดือนที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมาได้แก่กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้วหมดประจำเดือนหลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปี อาจพิจารณาให้ AI ต่อระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี (กรณีที่ไม่เคยได้ AI มาก่อน)

สำหรับการหมดประจำเดือนควรพิจารณา ดังนี้

- 1) อายุน้อยกว่า 60 ปี หมดประจำเดือนตามธรรมชาติอย่างน้อย 1 ปี ร่วมกับการตรวจระดับ hormone (FSH และ estradiol) ตาม criteria แต่ไม่ใช่ Chemotherapy-induced menopause
- 2) อายุมากกว่า 60 ปีหรือหมดประจำเดือนจากผลของการผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้าง

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant Chemotherapy)

1. กลุ่ม triple negative (ER, PR และ HER2 negative) ที่มีขนาดก้อน ≥ 1 ซม.
2. กลุ่ม HER2 enriched tumor (ER, PR negative และ HER2 positive) ที่มีขนาดก้อน ≥ 1 ซม.
3. กลุ่ม ER และ/ หรือ PR positive ที่มี High risk ได้แก่ (ข้อใดข้อหนึ่ง)
 - 3.1 ไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ร่วมกับ low ER/PR positivity หรือ grade II- III tumor หรือ HER 2 positive หรือ Ki-67 $> 14\%$ หรือก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ > 5 ซม. (อย่างใดอย่างหนึ่ง)
 - 3.2 มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว 1-3 ต่อมน ร่วมกับ low ER/PR positivity หรือ grade II-III tumor หรือ HER 2 positive หรือ Ki-67 $> 14\%$ หรือก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ > 2 ซม. (อย่างใดอย่างหนึ่ง)
 - 3.3 มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว ≥ 4 ต่อมน

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัดชุด Taxane (Taxane-based adjuvant chemotherapy)

1. ยากลุ่ม Taxane ได้แก่ การให้ Paclitaxel ในสูตรยาที่ 4 (Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) ตามด้วย Paclitaxel): พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง แต่มีปัจจัยเสี่ยงที่โรคจะกลับมาสูง และกลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว ดังนี้
 - 1.1 กลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแต่มีปัจจัยเสี่ยงที่โรคจะกลับมาสูง ได้แก่
 - 1.1.1 Triple negative ที่มีขนาด ≥ 3 ซม. และ grade III
 - 1.1.2 HER2 positive ที่มีขนาด ≥ 3 ซม. and ER/PR negative
 - 1.2 กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว 1-3 ต่อมน และมี HER2 positive หรือ ER and PR negative
 - 1.3 กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว ≥ 4 ต่อมน
2. ยาสูตร TC (Docetaxel + cyclophosphamide) ให้ใช้ได้กรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการให้ doxorubicin ได้แก่ เคยได้รับ doxorubicin มาก่อน หรือ LVEF $< 50\%$ หรือมีประวัติหัวใจวาย

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยการให้ยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง (Targeted Therapies) โดย ยา Trastuzumab

1. ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (Terminally ill) และ ECOG performance status 0-1
2. ใช้เฉพาะกรณีผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่รักรั้วเท่านั้น
3. HER2 by IHC 2+ หรือ 3+ และมีการยืนยันด้วยการตรวจ ISH เช่น FISH, DISH เป็นผลบวก
4. มีการทำงานของหัวใจ ตรวจโดย 2D echocardiogram หรือ MUGA ได้ LVEF $\geq 50\%$ โดยควรตรวจและประเมินการทำงานของหัวใจระหว่างการให้ยาเป็นระยะๆ ทุก 3-6 เดือน
5. อาจพิจารณาใช้พร้อมกับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด (กลุ่ม Taxane) หรือ ตามหลังการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายไม่เกิน 3 เดือน แต่ห้ามใช้พร้อมกับยากลุ่ม Anthracycline
6. ระยะเวลา ใ้ยาไม่เกิน 1 ปี
7. ขนาดยาที่ใช้

7.1 loading dose 8 mg./kg IV หลังจากนั้น 6mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ หรือ

7.2 loading dose 4 mg./kg IV หลังจากนั้น ให้ 2mg/kg ทุกสัปดาห์ อาจพิจารณาในกรณี
ที่ให้ weekly paclitaxel

ข้อกำหนดในกรณีต้องหยุดยา Trastuzumab

- Symptomatic Heart failure ให้หยุดยา และงดใช้ยาต่อไป
- เมื่อมีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ ($LVEF \leq 50\%$) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจให้หยุดยา และจะกลับมาใช้ได้ใหม่เมื่อ $LVEF \geq 50\%$ ภายในเวลา 4-8 สัปดาห์

ข้อบ่งชี้การให้ Neoadjuvant chemotherapy

1. ใช้ในผู้ป่วยระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced breast cancer) ได้แก่ ระยะ T3-T4 หรือ N2-N3
2. ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้ และต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation โดยมีข้อบ่งชี้ต้องได้รับ Adjuvant chemotherapy หลังผ่าตัด

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ผล ER และ/หรือ PR เป็นบวก
2. กรณีไม่ทราบผล ER และ PR พิจารณาให้เมื่อ
 - 2.1 ระยะปลอดโรค (Disease-free interval) นานเกิน 2 ปี
 - 2.2 ตำแหน่งของการแพร่กระจายชนิดที่ไม่ทำให้เสียชีวิตโดยเร็ว เช่น ต่อม้ำน้ำเหลือง, กระดูก, ผิวหนัง เป็นต้น
 - 2.3 อายุมากกว่า 50 ปีหรืออยู่ในวัยหมดประจำเดือน
 - 2.4 มีประวัติการตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน มาก่อน

หลักเกณฑ์การรักษาเสริมเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ให้ครั้งละ 1 ชนิด ไม่ให้หลายชนิดพร้อมกัน โดยชนิดของยาที่ใช้ขึ้นกับภาวะประจำเดือน
2. ไม่ให้พร้อมยาเคมีบำบัด
3. เปลี่ยนชนิดฮอร์โมนเมื่อโรคลุกลามเท่านั้น
4. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือนหรือวัยหลังหมดประจำเดือน
 - 4.1 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ยังมีหรือประจำเดือนอยู่หรือประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติไม่เกิน 1 ปี
 - 1) ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้คือ tamoxifen หรือ ovarian ablation (แนะนำให้ทำผ่าตัด Bilateral oophorectomy เป็นหลัก)
 - 2) ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้คือ ovarian ablation หรือ tamoxifen หรือ progestin (megestrol acetate) อาจพิจารณาการรักษาต่อด้วย aromatase inhibitor ได้ หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา ดังกล่าวและหมดประจำเดือนจาก ovarian ablation แล้ว
 - 4.2 ผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน
 - 1) ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้คือ Tamoxifen หากยังไม่เคยได้ยามาก่อนหรือหยุดยาในการรักษาหลังผ่าตัดเกิน 1 ปี หรือ aromatase inhibitor ในกรณีที่เคยได้ tamoxifen มาแล้วในการรักษาหลังผ่าตัดและหยุดยาน้อยกว่า 1 ปีหรือมีข้อห้ามใช้ Tamoxifen
 - 2) ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้ กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อ

tamoxifen ระยะเวลาหนึ่ง คือ aromatase inhibitor หรือ progestin (megestrol acetate)

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัด

1. ผู้ป่วยที่มีผล Hormone receptor (ER และ PR) เป็นลบ (Endocrine non-responsive)
2. ผู้ป่วยที่โรคลุกลามหรือดื้อต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน
3. ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและอาจมีอันตรายถึงชีวิต

ข้อบ่งชี้การใช้สูตรยา ตามลำดับ ยกเว้นมีข้อห้ามการใช้ยา (แต่ละสูตรให้ได้ไม่เกิน 6 รอบต่อครั้ง)

ลำดับที่ 1 Classical CMF, FAC, AC

1. ผู้ป่วยไม่เคยได้รับ Adjuvant chemotherapy หลังผ่าตัด
2. ผู้ป่วยเคยได้รับ Adjuvant chemotherapy หลังผ่าตัดนานเกิน 2 ปี ยกเว้นกรณี Anthracycline-containing regimen แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

ลำดับที่ 2 และ 3

- 2.1 Taxane group (paclitaxel หรือ docetaxel) กรณีได้ยา FAC, AC (Anthracycline-containing regimen) เป็นสูตรแรกหรือมีข้อห้ามในการใช้ Anthracycline-containing regimen ให้เริ่มจาก paclitaxel (ลำดับที่ 2) ก่อนและเมื่อ progress สามารถใช้ docetaxel ได้(กรณีไม่มีข้อห้าม) (ลำดับที่ 3)
- 2.2 FAC, AC กรณีได้ยา CMF เป็นยาสูตรแรกและเมื่อ progress สามารถใช้ Taxane group ตาม 2.1 ได้

ลำดับที่ 4 Capecitabine พิจารณาให้ในกรณีที่ได้ Taxane มาก่อนหรือมีข้อห้ามในการใช้ taxanes (ให้ได้ไม่เกิน 8 รอบต่อครั้ง)

ลำดับที่ 5 CMF พิจารณาให้ในกรณีที่ไม่เคยได้รับ CMF มาก่อน

หมายเหตุ ในการให้ยาภาพรวมถ้าโรคกำเริบขึ้นใหม่หลังหยุดยา ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป ในกรณีที่เคยมีการตอบสนองดี (PR, SD) ระหว่างให้ยาอาจพิจารณาให้ยาสูตรเดิมที่เคยตอบสนองดีนั้นๆได้อีก 1 ครั้ง ยกเว้น Anthracycline-containing regimen

ข้อบ่งชี้การใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

1. Post mastectomy Radiotherapy
 - 1.1 Four or more positive axillary lymph nodes
 - 1.2 T3, T4
 - 1.3 Positive or closed (<1 mm) surgical margin
 - 1.4 อาจพิจารณาให้ในกลุ่ม 1-3 positive axillary nodes โดยเฉพาะถ้ามีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่ Young age, Premenopausal status, Tumor > 2 cm, Nodal extracapsular extension, LVSI, Grade III, Hormonal receptors negative, Inadequate axillary lymph node surgery (SLN+ แต่ไม่ได้ทำ axillary lymph node dissection) , Her2 positive

2. Conservative Breast Therapy

2.1 Invasive ductal carcinoma ให้ภายใน 4-8 สัปดาห์ หลังผ่าตัดแบบ breast conserving surgery (BCS) กรณีได้ให้ยาเคมีบำบัด หรือหลังให้ยาเคมีบำบัด 3-4 สัปดาห์อาจไม่พิจารณาฉายแสง ใน Invasive cancer : อายุ 70 ปีขึ้นไป, T1N0 tumor, hormone receptor positive และได้ endocrine therapy

2.2 Ductal Carcinoma in Situ

อาจจะพิจารณาไม่ให้ adjuvant radiation ในผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด local recurrence น้อยในกรณีต่อไปนี้(ทุกข้อ)

- DCIS : lesion ขนาดไม่เกิน 2.5 cms. คลำก้อนไม่ได้ ตรวจพบจาก mammogram, low to intermediate nuclear grade, free margin $\geq$ 3 mm.
- Invasive cancer : อายุ 70 ปีขึ้นไป, T1N0 tumor, hormone receptor positive และได้ endocrine therapy

3. Inoperable tumor but without distant metastasis

4. Palliative Radiation Therapy

พิจารณาให้เพื่อบรรเทา ความปวด, เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดตันอวัยวะที่เป็นท่อกลวง, การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษาสภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัว สามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ External beam radiotherapy หรือ Brachy therapy ก็ได้

โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีต่อไปนี้ในกรณี

4.1 Palliative radiotherapy for unresectable primary tumor

4.2 Palliative radiotherapy for distant metastatic sites such as bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue and others

5. Locoregional Recurrence Breast Cancer

6. Ovarian Castration สำหรับ Metastatic disease ที่เป็น premenopause, hormone receptor positive อาจจะพิจารณาทำ ovarian castration โดยการฉายรังสีในกรณีที่ไม่สามารถทำผ่าตัด

.....

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชุดเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านม

Protocol 1 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้ รวม (mg/m ²)
1. CMF (preferably oral regimen)	q 28 days	cyclophosphamide	100 mg/m ² /day PO day 1-14	100	14	6	8,400
		methotrexate	40 mg/m ² IV day1, 8	40	2	6	480
		5-fluorouracil	600 mg/m ² IV day1, 8	600	2	6	7,200
2. AC	q 21 days	doxorubicin	60 mg/m ² IV day1	60	1	4	240
		cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400
3. FAC (CAF)	q 21 days	cyclophosphamide	500 mg/m ² IV day1	500	1	6	3,000
		doxorubicin	50 mg/m ² IV day1	50	1	6	300
		5-fluorouracil	500 mg/m ² IV day1	500	1	6	3,000
4. AC followed by paclitaxel as described	q 21 days	doxorubicin	60 mg/m ² IV day1	60	1	4	240
		cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400
		followed by paclitaxel	175 mg/m ² IV day1	175	1	4	700
	q 21 days	doxorubicin	60 mg/m ² IV day1	60	1	4	240
		cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400
	q 7 days	followed by paclitaxel	80 mg/m ² IV day1	80	1	12	960
5. TC*	q 21 days	docetaxel	75 mg/m ² IV day1	75	1	4	300
		cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400
6. Trastuzumab**	q 21 days	Trastuzumab	loading dose 8 mg./kg IV หลังจากนั้น 6mg/kg	(Max นน.70 kg) (560)+420 mg.	1	18	7,280 (1y)

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้ รวม (mg/m ²)
	Weekly	Trastuzumab	loading dose 4 mg./kg IV หลังจากนั้น 2mg/kg ให้	(280)+140 mg.	1	52	7,420 (1y)
	Weeklyx12	Trastuzumab	-loading dose 4 mg./kg IV หลังจากนั้น 2mg/kg ให้	(Max นน.70 kg) (280)+140 mg.	1	12	7280
	Then q3wkx13		6 mg/kg IV q 3 wk	(Max นน.70 kg) 420 mg.	1	14	

การให้ยาเคมีบำบัดระยะแรกเลือกสูตรใดขึ้นอยู่กับภาวะผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

* สูตรTC สำหรับผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ Doxorubicin ได้แก่ เคยได้รับ doxorubicin มาก่อน หรือ LVEF <50% หรือมีประวัติหัวใจวายเท่านั้น

** เป็นการให้ยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง(Targeted Therapies) โดยระยะเวลาใช้ยาไม่เกิน 1 ปีในกรณีเกิด Symptomatic Heart failure ให้หยุดยา และงดใช้ยา หรือกรณีเมื่อมีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (LVEF≤50%) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจ ให้หยุดยา และจะกลับมาใช้ใหม่ได้เมื่อ LVEF≥50 % ภายในเวลา 4-8 สัปดาห์

Protocol 2 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้ รวม (mg/m ²)
1.CMF	q 28 days	cyclophosphamide	100 mg/m ² /day PO day 1-14	100	14	6	8,400
		methotrexate	40 mg/m ² IV day1, 8	40	2	6	480
		5-FU	600 mg/m ² IV day1, 8	600	2	6	7,200
2.FAC (CAF)	q 21 days	5-FU	500 mg/m ² IV	500	1	6	3,000
		doxorubicin	50 mg/m ² IV	50	1	6	300
		cyclophosphamide	500 mg/m ² IV	500	1	6	3,000
3.AC	q 21 days	doxorubicin	60 mg/m ² IV	60	1	6	360
		cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	600	1	6	3,600
4.Paclitaxel	q 21 days	paclitaxel	175 mg/m ² IV over 3 hours	175	1	6	1,050
5.Docetaxel	q 21 days	docetaxel	75-100 mg/m ² IV over 1 hours	75-100	1	6	450-600
6.Capecitabine	q 21 days	capecitabine	1,000-1,250 mg/m ² PO bid pc day1-14	2,500	14	8	210,000

การให้ยาตามลำดับ(ยกเว้นมีข้อห้ามในการใช้ยา)

1. สูตร 1 หรือ 2 หรือ 3 6 ครั้ง
2. หาก progress ให้สูตร 4 6 ครั้ง
3. หาก progress ให้สูตร 5 6 ครั้ง
4. หาก progress ให้สูตร 6 8 ครั้ง
5. หาก progress ให้ CMF ในกรณีไม่เคยได้มาก่อน

Protocol 3 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

กลุ่มฮอร์โมน	ขนาดและวิธีใช้	Dose(mg/day)	Day	จำนวนที่ใช้รวม (mg)****
Antiestrogen: Tamoxifen*	20 mg/day per oral	20.0	1,825	36,500
Aromatase inhibitors (AI)**,**: Letrozole	2.5 mg/day per oral	2.5	1,825	4,562.5

- * สำหรับ Tamoxifen ระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมน 5-10 ปี (ในกรณีที่มีการแพร่กระจายไปในต่อมน้ำเหลือง ให้ 10 ปี)
- ** ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนหากจำเป็นต้องใช้ AI แนะนำให้แบบ sequential คือให้ AI 2 ปีต่อด้วย tamoxifen 3 ปี หรือ tamoxifen 3 ปีต่อด้วย AI 2 ปี
- *** ในผู้ป่วยที่มีประจำเดือนที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปในต่อมน้ำเหลืองแล้วกลายเป็นผู้ป่วยหมดประจำเดือนหลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปี อาจพิจารณาให้ AI ต่อระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี (กรณีที่ไม่เคยได้ AI มาก่อน)
- **** การจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 3 เดือนใน 2 ปีแรก หลังจากนั้น จ่ายยาครั้งละไม่เกิน 6 เดือน

4. ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษามะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจาย

กลุ่มฮอร์โมน	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/day)	จำนวนที่ใช้รวม (mg/visit)*
Antiestrogen: Tamoxifen	20 mg/day per oral	20	Maximum $\leq$ 1,800 mg/visit ($\leq$ 90 days/visit)
Selective aromatase inhibitors: Letrozole	2.5 mg/day per oral	2.5	Maximum $\leq$ 225 mg/visit ($\leq$ 90 days/visit)
Progestin: Megestrol acetate	160 mg/day per oral	160	Maximum $\leq$ 14,400 mg/visit ($\leq$ 90 days/visit)

ระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมนจนกว่าโรคกำเริบ

* การจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 3 เดือน

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยบริการทางการแพทย์ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง

แนวทางการรักษา นี้เรียบเรียงขึ้นโดยได้อาศัยข้อมูลทางวิชาการเชิงประจักษ์ (evidence-based) จากรายงานการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกซึ่งส่วนใหญ่มีพยาธิวิทยาเป็น squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma และ adenocarcinoma โดยได้คำนึงถึงความเหมาะสมที่จะนำมาปฏิบัติในประเทศไทย แนวทางการรักษาในเอกสารนี้ไม่ได้รวมถึงการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปากมดลูกตามหลังการผ่าตัดมดลูกโดยข้อบังเอิญ (incidental cervical cancer) และไม่รวมการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระหว่างตั้งครรภ์

หมายเหตุ: แนวทางการรักษา นี้ใช้การแบ่งระยะของมะเร็งปากมดลูกตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2009 (ตารางที่ 1) และ คำนวณอายุที่ระดับ 2A นอกจากจะระบุระดับอื่น ไว้ในวงเล็บ

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IA1 (ได้การวินิจฉัยจาก cervical conization with negative margins and negative endocervical curettage, ECC)

1.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร

- 1.1.1. ในกรณีที่ไม่มี lymphovascular space involvement (LVSI) พิจารณาทำผ่าตัด extrafascial hysterectomy (abdominal, vaginal หรือ laparoscopic) หรือ พิจารณาให้ Observe ได้ เช่นเดียวกับในกรณีที่ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ (medically inoperable)
- 1.1.2. ในกรณีที่พบมี LVSI อาจพิจารณาทำผ่าตัด modified radical hysterectomy (type 2)^{##} ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน ± สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic* (ระดับที่ 2B) หรือ พิจารณาให้รังสีรักษา (Pelvic RT + brachytherapy)

1.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตร

- 1.2.1 ในกรณีที่ไม่มี LVSI พิจารณาให้ Observe ได้
- 1.2.2 ในกรณีที่พบมี LVSI อาจพิจารณาทำผ่าตัด simple trachelectomy ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน* (ระดับที่ 2B)

หมายเหตุ

- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive pelvic nodes และ/หรือ positive surgical margin และ/หรือ positive parametrium ให้รักษาเพิ่มเติมด้วยรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) + vaginal brachytherapy
- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive para-aortic nodes ให้พิจารณาทำ computed tomography (CT scan) ทรวงอก ถ้าผล CT scan negative ให้รังสีรักษา pelvic + para-aortic RT + brachytherapy แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าผล CT scan positive ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือ รังสีรักษา

2. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IA2

- 2.1 พิจารณาทำผ่าตัด modified radical hysterectomy (type 2)^{##} ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน±สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic* (ระดับที่ 2B) หรือ
- 2.2 พิจารณาให้รังสีรักษา (Pelvic RT + brachytherapy)
- 2.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตรอาจพิจารณาทำผ่าตัด radical trachelectomy ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน* (ระดับที่ 2B)

หมายเหตุ

- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive pelvic nodes และ/หรือ positive surgical margin และ/หรือ positive parametrium ให้รักษาเพิ่มเติมด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) + vaginal brachytherapy
- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive para-aortic nodes ให้พิจารณาทำ computed tomography (CT scan) ทรวงอก ถ้าผล CT scan negative ให้รังสีรักษา pelvic + para-aortic RT + brachytherapy แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าผลCT scan positive ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษา

3. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IB1, IIA1 (≤ 4 ซม.)

- 3.1 พิจารณาทำผ่าตัด radical hysterectomy (type 3)^{##} ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน ± สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic.* (ระดับที่ 1) หรือ
- 3.2 ให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ประมาณ 6-8 สัปดาห์ ± concurrent platinum-based chemotherapy (cisplatin-containing preferred)
- 3.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตร และพยาธิวิทยาเป็น squamous cell carcinoma, Stage IB1, ขนาด tumor ≤ 2 ซม. อาจพิจารณาทำผ่าตัด radical trachelectomy ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน ± สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic.*

หมายเหตุ

- * หลังผ่าตัดในรายที่ negative pelvic nodes แต่พบมี large primary tumor, deep stromal invasion หรือมี LVSI ควรพิจารณาให้รังสีรักษาเพิ่มบริเวณอุ้งเชิงกราน (adjuvant pelvic radiotherapy) เป็นรายๆ ไป
- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive pelvic nodes หรือ positive surgical margin ให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (adjuvant concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) เพิ่ม(ระดับที่ 1)
- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive para-aortic nodes ให้พิจารณาทำ computed tomography (CT scan) ทรวงอก ถ้าผล CT scan negative ให้รังสีรักษา pelvic + para-aortic RT + brachytherapy แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าผล CT scan positive ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษา

4. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IB2, IIA2 (> 4 ซม.)

- 4.1 ให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ประมาณ 6-8 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) (ระดับที่ 1)หรือ
- 4.2 พิจารณาทำผ่าตัด radical hysterectomy (type 3)^{##} ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน + สุ่มตัด(sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic.* (ระดับที่ 2B)หรือ
- 4.3 ให้ยาเคมีบำบัด (neoadjuvant chemotherapy) แล้วทำผ่าตัด radical hysterectomy (type 3)^{##} ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้ง+เชิงกราน ± สุ่มตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic.* (ระดับที่ 2B)

หมายเหตุ

- * หลังผ่าตัดในรายที่ negative pelvic nodes แต่พบมี large primary tumor, deep stromal invasion หรือมี LVSI ควรพิจารณาให้รังสีรักษาเพิ่มบริเวณอุ้งเชิงกราน (adjuvant pelvic radiotherapy) เป็นรายๆไป
- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive pelvic nodes หรือ positive surgical margin ให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (adjuvant concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) เพิ่ม(ระดับที่ 1)
- * หลังผ่าตัดในรายที่พบมี positive para-aortic nodes ให้พิจารณาทำ computed tomography (CT scan) ทรวงอก ถ้าผล CT scan negative ให้รังสีรักษา pelvic + para-aortic RT + brachytherapy แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าผล CT scan positive ให้ยาเคมีบำบัด/หรือ และรังสีรักษา
- ^{##} อนึ่งการผ่าตัด modified radical hysterectomy (type 2), radical hysterectomy (type 3) อาจทำโดยวิธีเปิดหน้าท้องหรือผ่าตัดผ่านกล้อง (abdominal or laparoscopic)

5. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IIB, IIIA, IIIB, IVA

พิจารณาทำ radiologic imaging (X-ray, CT-scan, or MRI) เพื่อประเมินการกระจายของโรค โดยเฉพาะที่ต่อมน้ำเหลือง (pelvic, para-aortic)

- 5.1 ในกรณีที่ negative para-aortic LN และ negative/หรือ positive pelvic LN (จากภาพถ่ายรังสี) พิจารณาให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ประมาณ 6-8 สัปดาห์ร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) (ระดับที่ 1)
- 5.2 ในกรณีที่ positive para-aortic LN (จากภาพถ่ายรังสี)ให้พิจารณาทำ CT-guided needle biopsy หรือ extraperitoneal หรือ laparoscopic lymph node dissection เพื่อยืนยัน[#]
 - ถ้า negative para-aortic LN (จากผลพยาธิวิทยา) พิจารณาให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) (ระดับที่ 1)
 - ถ้า positive para-aortic LN (จากผลพยาธิวิทยา) พิจารณาทำ CT scan ทรวงอก ถ้าผล CT scan negative ให้รังสีรักษา para-aortic RT ร่วมกับ pelvic RT + brachytherapy + concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) . ถ้าผล CT scan positive ให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือ รังสีรักษา

หมายเหตุ *ในกรณีไม่มีผลพยาธิวิทยา para-aortic LN (จากที่ไม่ได้ทำ interventional radiology หรือทำการผ่าตัด) ให้พิจารณาทำการรักษาเหมือนมี positive para-aortic LN จากผลพยาธิวิทยา

- 5.3 ในกรณีที่มี distant metastasis (biopsy proven preferred) พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + รังสีรักษาเฉพาะที่ แล้วแต่กรณี
- 5.4 พิจารณาทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วย Stage IVA บางราย โดยเฉพาะที่มี vesico-vaginal หรือ recto-vaginal fistula

6. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IVB

- 6.1 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + รังสีรักษาในบางกรณี หรือ
- 6.2 ให้การรักษาแบบ palliative (ควบคุมอาการเจ็บปวด, supportive & symptomatic, รังสีรักษาเฉพาะที่ แล้วแต่กรณี)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. กรณีเมื่อมี local recurrence ตามหลังการผ่าตัด radical surgery

- 1.1 พิจารณาให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือในผู้ป่วยบางรายที่มี central recurrence ขนาดเล็ก (< 2 ซม.) พิจารณาให้รังสีรักษาอย่างเดียว หรือ
- 1.2 พิจารณาทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วยบางราย (โดยเฉพาะที่มี fistula) ที่การกระจายของโรคไม่ถึงกระดูกเชิงกราน (pelvic side wall) (ระดับที่ 2B)

2. กรณีเมื่อมี local recurrence ตามหลังรังสีรักษา

- 2.1 พิจารณาทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วยบางราย ที่ประเมินแล้วว่าสามารถผ่าตัดตัวโรคออกได้(ระดับที่ 2B) หรือ
- 2.2 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย) หรือ
- 2.3 พิจารณาให้รังสีรักษาซ้ำ(อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย) ขึ้นกับระยะเวลาที่ได้รับรังสีรักษาครั้งแรก และสภาพผู้ป่วย

3. กรณีเมื่อมี recurrent metastatic cancer

พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย) หรือ การให้รังสีรักษา (palliative radiation) หรือการให้การรักษาทตามอาการ (supportive care)

ข้อบ่งชี้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการให้ Palliative Radiation Therapy

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก Stage IVB หรือ unresectable recurrent cancer สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทา ความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษาผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ external beam radiotherapy หรือ brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษารังสี ในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy for unresectable primary tumor
2. Palliative radiotherapy for distant metastatic sites such as bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue and others

ตารางที่ 1: การแบ่งระยะ (Staging) มะเร็งปากมดลูกตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2009

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded).
IA	Invasive cancer identified only microscopically. (All gross lesions even with superficial invasion are Stage IB cancers.) Invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth of 5 mm ^(a) and no wider than 7 mm.
IA1	Measured invasion of stroma ≤ 3 mm in depth and ≤ 7 mm width.
IA2	Measured invasion of stroma > 3 mm and < 5 mm in depth and ≤ 7 mm width.
IB	Clinical lesions confined to the cervix, or preclinical lesions greater than stage IA.
IB1	Clinical lesions no greater than 4 cm in size.
IB2	Clinical lesions > 4 cm in size.
II	The carcinoma extends beyond the uterus, but has not extended onto the pelvic wall or to the lower third of vagina.
IIA	Involvement of up to the upper 2/3 of the vagina. No obvious parametrial involvement.
IIA1	Clinically visible lesion ≤ 4 cm
IIA2	Clinically visible lesion > 4 cm
IIB	Obvious parametrial involvement but not onto the pelvic sidewall.
III	The carcinoma has extended onto the pelvic sidewall. On rectal examination, there is no cancer free space between the tumor and pelvic sidewall. The tumor involves the lower third of the vagina. All cases of hydronephrosis or non-functioning kidney should be included unless they are known to be due to other causes.
IIIA	Involvement of the lower vagina but no extension onto pelvic sidewall.
IIIB	Extension onto the pelvic sidewall, or hydronephrosis/non-functioning kidney.
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has clinically involved the mucosa of the bladder and/or rectum.
IVA	Spread to adjacent pelvic organs.
IVB	Spread to distant organs.

^(a) The depth of invasion should not be more than 5 mm taken from the base of the epithelium, either surface of glandular, from which it originates. Vascular space invasion should not alter the staging.

สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

Protocol	Single agent therapy	Combination therapy
1. Concurrent chemo-radiation (CCRT)	Cisplatin Carboplatin	Cisplatin/ 5-FU
2. Neoadjuvant chemotherapy (NACT)	Cisplatin	Cisplatin/ 5-FU (ระดับที่ 2B)
3. First-line chemotherapy for advanced / recurrent cervical cancer	Cisplatin Carboplatin Paclitaxel	Cisplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1) Carboplatin / Paclitaxel Cisplatin/ Topotecan*** Cisplatin/ 5-FU (ระดับที่ 2B)
4. Second-line chemotherapy for advanced / recurrent cervical cancer (ระดับที่ 2B)	Mitomycin 5-FU Paclitaxel Ifosfamide*** Gemcitabine*** Topotecan***	

*** ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิระบบประกันสุขภาพได้

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer)

Protocol 1: Concurrent chemoradiation

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 7 days	Cisplatin	40 mg/m ² IV day 1	40	1	6	240
2	Cisplatin	q 21-28 days	Cisplatin	70-75 mg/m ² IV day 1	70-75	1	3	210-225
3	Cisplatin /5-FU	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	3	225
		q 21 days	5-fluorouracil**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		12,000
4	Carboplatin*	q 7 days	Carboplatin	AUC [#] 2 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 300 mg.	1	5-6	1,500-1,800 mg

Dose = AUC[#] (GFR + 25)

GFR = [(140-age) x body wt. / 72 x Cr] x 0.85

Cr = mg/ml

*Carboplatin ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยสูงอายุ renal insufficiency, หรือมี cardiac disease, หรือ hypertensive disorders

** Beware of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

Protocol 2: Neoadjuvant chemotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้ รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	1-2	75-150
2	Cisplatin /5-FU	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	3	225
		q 21 days	5-fluorouracil**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		12,000

** Beware of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

Protocol 3: First-line chemotherapy for Advanced / Recurrent cervical cancer

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Cisplatin	50-75 mg/m ² , IV day 1	50-75	1	6	300-450
		q 21-28 days	Paclitaxel	175 mg/m ² , IV day 1	175	1		1080
2	Carboplatin* / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 4-6 mg/mL/min, IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	6	4,500
		q 21-28 days	Paclitaxel	175 mg/m ² , IV day 1	175	1		1080
3	Cisplatin/5-FU	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	6	450
		q 21 days	5-fluorouracil**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		24,000
4	Cisplatin	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1		450
5	Carboplatin*	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 4-6 mg/mL/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500
6	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² , 3hr IV day 1	175	1	6	1,050

* Carboplatin ใช้ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุ renal insufficiency, หรือ มี cardiac disease, หรือhypertensive disorders

** Beware of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

Protocol 4: Second-line chemotherapy for Advanced / Recurrent cervical cancer

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้ รวม (mg/m ²)
1	Mitomycin	q 42-56 days	Mitomycin*	10 mg/m ² IV day 1	10	1	4	40
2	5-FU	q 28 days	5-fluorouracil**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4	6	24,000
3	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² , 3hr IV day 1	175	1	6	1,050

* Mitomycin พิจารณาให้ทุก 42-56 วัน ไม่เกิน 4 cycles จนกว่าจะมีข้อห้าม ได้แก่ severe bone marrow suppression

** Beware of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง เพื่อประกอบการเบิกจ่ายชดเชยค่าบริการทางการแพทย์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาล่าสุดและผ่านการพิจารณาโดย ความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon)

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ประกอบด้วย การผ่าตัดซึ่งถือเป็นการรักษาหลักและเสริมด้วยการให้ยาเคมีบำบัด และการให้รังสีรักษา โดยให้พิจารณาตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยและความเหมาะสม

1. มะเร็งลำไส้ใหญ่ Stage I (T1-2 No Mo)

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา

2. มะเร็งลำไส้ใหญ่ Stage II

การให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (High-risk stage II Colon cancer) แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

2.1 พิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy ร่วมด้วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (Stage II Colon cancer with high risk factors for Systemic recurrence) คือ **T3 หรือ T4 lesion Colon cancer (R₀)** ที่มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- a. Poorly differentiated หรือ Undifferentiated tumor
- b. Lymphatic หรือ Vascular หรือ Perineural invasion
- c. Bowel obstruction
- d. Localized perforation
- e. Resected lymph node less than 12 nodes

2.2 พิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy และอาจพิจารณาให้รังสีรักษาเฉพาะบางตำแหน่งที่มีความเสี่ยงสูงในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำ (Stage II Colon cancer with high risk for local recurrence) ได้แก่

- a. T3 or T4 with localized perforation
- b. Positive margin หรือ closed margin
- c. T4 lesion เฉพาะ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัด en bloc resection ได้หมด

สูตรยา

- สูตรที่1 5FU based regimen
- สูตรที่2 Tegafur+uracil/Leucovorin –
- สูตรที่3 capecitabine***

(Capecitabine*** ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชีหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2)

3. มะเร็งลำไส้ใหญ่ Stage III

Stage III A	T1-2 N1 M0
Stage III B	T3-4 N1 Mo
Stage III C	any T N2 M0

พิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy ทุกรายยกเว้นในกรณีที่มีข้อห้ามหรือสภาพร่างกายไม่เหมาะสม สอนรังสีรักษานั้นอาจพิจารณาในราย T4 lesion (Positive margin หรือ closed margin, T4 lesion เฉพาะ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัด en bloc resection ได้หมด)

สูตรยา

- สูตรที่1 5FU based regimen intravenous (IV)
- สูตรที่2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่3 capecitabine***+OX
- สูตรที่4 capecitabine***

หมายเหตุ Oxaliplatin พิจารณาใช้ในกรณีผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี โดยมีการประเมิน PS ก่อนใช้ เมื่อ ECOGPS = 0-1 โดยติดตามผลข้างเคียง peripheral neuropathy อย่างใกล้ชิด และแนะนำให้หยุดใช้ oxaliplatin เมื่อมี peripheral neuropathy grade 2 แนะนำพิจารณาใช้สูตร FOLFOX ก่อน แต่สามารถพิจารณาใช้สูตร Capecitabine+oxaliplatin

*** (Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชีหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3)

4. มะเร็งลำไส้ใหญ่ Stage IV, any T any N M1**4.1 Liver or Lung Metastasis**

4.1.1 ถ้าสามารถผ่าตัดส่วนของ Liver or Lung metastasis ออกได้หมด (Curative resection) ควรพิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy การผ่าตัด Liver metastasis นั้น อาจผ่าตัดพร้อมกับการผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือผ่าตัดภายหลัง (แนะนำให้ภายในระยะเวลา 12 สัปดาห์)

4.1.2 ถ้าไม่สามารถผ่าตัดส่วนของ Liver or Lung metastasis ออกได้ (Unresectable liver metastasis) อาจพิจารณาให้ chemotherapy ก่อนแล้วดูการตอบสนองของก้อนมะเร็งมีการตอบสนองหรือไม่ ถ้ามีการตอบสนองดีอาจทำการผ่าตัดได้ในภายหลังแล้วตามด้วย Adjuvant chemotherapy หรือ พิจารณาให้ Palliative care

สูตรยา

- สูตรที่1 5FU based regimen
- สูตรที่2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)***
- สูตรที่3 capecitabine+OX***
- สูตรที่4 capecitabine***

(ยา oxaliplatin อยู่ระหว่างรออนุมัติจากบัญชียาหลักแห่งชาติเพราะมีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษา)

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษา ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่ 4 ไม่แตกต่างกับยา 5FU)

4.1.3 การรักษาด้วย Radiofrequency ablation เป็นวิธีการรักษา Liver metastasis ที่ได้มาตรฐานอีกวิธีหนึ่ง (คำแนะนำระดับ 2B)

4.2 Metastasis ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้ Palliative chemotherapy หรือ Palliative radiotherapy โดยพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อ ปกติ การอุดกั้นอุ้งยวี่ที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง หลอดเลือดดำใหญ่อุดตัน ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย ความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจตนเอง

สูตรยา

- สูตรที่1 5FU based regimen
- สูตรที่2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่3 capecitabine + OX***
- สูตรที่4 capecitabine***

(ยา oxaliplatin อยู่ระหว่างรออนุมัติจากบัญชียาหลักแห่งชาติเพราะมีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษา)

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษา ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ไม่แตกต่างกับยา 5FU)

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีแกมมา หรือ รังสีเอกซ์ หรือ รังสีอิเล็กตรอนมีพลังสูงกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิคได้แก่ conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy),

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งลำไส้ตรง (Rectum)

นิยาม

มะเร็งลำไส้ตรง (Rectal cancer) หมายถึง ลำไส้ตรงที่มีความยาว 15 ซม. นับจาก anal verge มีผลทางพยาธิ สภาพเป็น adenocarcinoma

1. มะเร็งลำไส้ตรง Stage (cT1-2 No Mo)

การรักษามะเร็งลำไส้ตรงด้วยการผ่าตัดมี 2 วิธี คือ Transabdominal resection และ Local excision

การพิจารณาให้การรักษาสอดคล้องกับวิธีการผ่าตัดและผลทางพยาธิวิทยาดังนี้

1.1 การผ่าตัด แบบ Transabdominal resection

เมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น pT3 No Mo หรือ pT1-3 N1-2 Mo พิจารณาให้ Postoperative Chemoradiotherapy

1.2 การผ่าตัดแบบ Local excision

1.2.1 เมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น pT2Nx และ Margin negative พิจารณาทำการผ่าตัดเพิ่มเติมแบบ Transabdominal resection และถ้าผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด หรือไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ Chemoradiotherapy

1.2.2 เมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น pT2Nx และ มี Unfavorable feature ซึ่งได้แก่ Positive margin, Lymphovascular invasion และ Poorly differentiation พิจารณาทำการผ่าตัดเพิ่มเติมแบบ Transabdominal resection แล้วพิจารณาผลพยาธิวิทยาอีกครั้งและถ้าผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัดหรือไม่ สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ Chemoradiotherapy

2. มะเร็งลำไส้ตรง Stage cT3 No หรือ T-any N1-2 มีการรักษา 2 แบบ คือ

2.1 Preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy แล้วทำการผ่าตัดแบบ Transabdominal resection เมื่อผ่าตัดแล้วพิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy

2.2 ทำการผ่าตัดแบบ Transabdominal resection แล้วพิจารณาการรักษาเสริมเมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น pT3No Mo หรือ pT1-3 N1-2 Mo พิจารณาให้ Postoperative adjuvant chemoradiotherapy

สูตรยา

- สูตรที่1 5 Fluorouracil / Leucovorin

- สูตร2 capecitabine***

- สูตรที่3 capecitabine+OX***

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชีหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ตรง)

3. มะเร็งลำไส้ตรง Stage c T4

Potential resectable การรักษาพิจารณาให้ Preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy เมื่อสามารถผ่าตัดออกได้พิจารณาให้ Post-operative adjuvant chemotherapy unresectable อาจพิจารณาให้ Palliative chemotherapy หรือ Palliative radiotherapy หรือ concurrent chemoradiation
สูตรยา ได้แก่ 5Fluorouracil / Leucovorin หรือ 5FU alone

4. มะเร็งลำไส้ตรง Stage any T-any N-any M1

4.1 Resectable metastasis มีแนวทางการรักษา

4.1.1 การผ่าตัดแบบ Curative resection หลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ตรงออกก่อนแล้วผ่าตัด metastasis ภายหลังหรือผ่าตัดพร้อมกันจากนั้นควรพิจารณาการรักษาเสริมตามผลพยาธิวิทยาดังนี้

- T1-2 N0 M1 ให้ Postoperative adjuvant chemotherapy

- T3-4, N-any หรือ T-any, N1-2 ให้ Postoperative chemoradiotherapy

4.1.2 Preoperative Chemoradiotherapy เป็น Neoadjuvant therapy แล้วจึงทำการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งลำไส้ตรง (rectum) และ Metastasis ออก แบบ Curative resection หลังผ่าตัดพิจารณาให้ Postoperative adjuvant chemotherapy

4.1.3 Preoperative Chemotherapy ก่อน

4.1.3.1) ต่อด้วยการผ่าตัดหลังผ่าตัดพิจารณาให้ Postoperative adjuvant chemoradiotherapy หรือ

4.1.3.2) ต่อด้วย Preoperative Chemoradiotherapy แล้วพิจารณาผ่าตัด การรักษาด้วย Radiofrequency ablation เป็นวิธีการรักษา Liver metastasis ที่ได้มาตรฐานอีกวิธีหนึ่ง (คำแนะนำระดับ 2B)

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5FU based regimen
- สูตรที่ 2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)***
- สูตรที่ 3 capecitabine+OX***
- สูตรที่ 4 capecitabine***

(ยา oxaliplatin อยู่ระหว่างรออนุมัติจากบัญชียาหลักแห่งชาติ เพราะมีเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษา)

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่ 4 ไม่แตกต่างกับยา 5FU

(ไม่แนะนำให้ FOLFOX ใช้พร้อมกับรังสีรักษา)

4.2 Unresectable metastasis พิจารณาให้ Palliative chemotherapy หรือ Palliative radiotherapy

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5FU based regimen
- สูตรที่ 2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)***
- สูตรที่ 3 capecitabine+OX***
- สูตรที่ 4 capecitabine***

(ยา oxaliplatin อยู่ระหว่างรออนุมัติจากบัญชียาหลักแห่งชาติ เพราะมีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษา)

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่ 4 ไม่แตกต่างกับยา 5FU

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่แพร่กระจาย)

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Treatment of recurrence)

1. มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่รอยต่อ (Anastomotic recurrence) หรือในอุ้งเชิงกรานเพียงอย่างเดียว

1.1 CA colon ควรพิจารณาผ่าตัด ถ้าสามารถผ่าตัดได้ แล้วพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ Palliative treatment

1.2 CA rectum

1.2.1 ในรายที่ยังไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนควรพิจารณาให้ Preoperative chemoradiotherapy แล้วจึงพิจารณาผ่าตัด และหลังผ่าตัด พิจารณาให้ chemotherapy

1.2.2 ในรายที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนพิจารณา Palliative treatment

2. มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่นเพียงตำแหน่งเดียว (คำแนะนำ 2B)

2.1 ให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติม ถ้าไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปตำแหน่งอื่นที่ผ่าตัดไม่ได้ควรทำการผ่าตัดตามด้วย Adjuvant chemotherapy

2.2 พิจารณาให้ Neoadjuvant chemotherapy แล้วพิจารณาผ่าตัดแล้วตามด้วย Adjuvant chemotherapy แต่ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ ควรรักษาแบบเดียวกับ Unresectable disease

สูตรยา

- สูตรที่1 5FU based regimen
- สูตรที่2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)***
- สูตรที่3 capecitabine+OX ***
- สูตรที่4 capecitabine***

(ยา oxaliplatin อยู่ระหว่างรออนุมัติจากบัญชียาหลักแห่งชาติเพราะมีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษา)

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ไม่แตกต่างกับยา 5FU)

กรณีโรคกลับเป็นซ้ำหลังได้รับ adjuvant chemotherapy ภายใน 6 เดือน ไม่แนะนำให้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิม

3. มะเร็งกลับเป็นซ้ำหลายตำแหน่ง หรือ Unresectable disease

พิจารณาให้ Palliative chemotherapy หรือ Palliative radiotherapy โดยพิจารณาให้รังสีรักษาเพื่อบรรเทาความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อนกลาง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง

สูตรยา

- สูตรที่1 5FU based regimen
- สูตรที่2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)***
- สูตรที่3 capecitabine+OX ***
- สูตรที่4 capecitabine***

(ยา oxaliplatin อยู่ระหว่างรออนุมัติจากบัญชียาหลักแห่งชาติเพราะมีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษา)

(Capecitabine ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ว่า ได้ผลในการรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ไม่แตกต่างกับยา 5FU)

กรณีโรคกลับเป็นซ้ำหลังได้รับ adjuvant chemotherapy ภายใน 6 เดือน ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิม

.....

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชุดเคมีบำบัดผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง

Protocol 1.1 : Adjuvant Chemotherapy มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแรกหลังการผ่าตัด

ข้อพิจารณา

1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ II ที่มีปัจจัยเสี่ยง (สูตรที่1และ 2) และระยะที่ III (สูตรที่1และ 3)

ปัจจัยเสี่ยงสำหรับโรคระยะที่ II ได้แก่ poorly differentiation, lymphatic/vascular invasion, perinural invasion, bowel obstruction, < 12 lymph nodes examined) หรือ T4, N0, M0; หรือ T3 with localized perforation หรือ close, indeterminate หรือ positive margins

1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแรก หลังการผ่าตัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600
2	Tegafur uracil/ Leucovorin	q 5 wks	Tegafur uracil	300 mg/m ² /d PO day 1-28 (4 wks stop1 wk.)	300	28	5	42,000
			leucovorin	90 mg/d PO day 1-28 (4 wks stop1 wk.)	90	28	5	12,600
3	FOLFOX4	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1-2	400	2	12	9,600
			5-fluorouracil	600 mg/m ² /d IV drip in 22 hours day 1-2	600	2	12	14,400
			leucovorin	200 mg/m ² /d IV day 1-2	200	2	12	4,800
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1,020
4	mFOLFOX6	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1	400	1	12	4,800
			5-fluorouracil	2,400 mg/m ² /d IV drip in 46 hours	2,400	1	12	28,800
			leucovorin	400 mg/m ² /d IV day 1	400	1	12	4,800

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1,020

- หมายเหตุ 1. ควรพิจารณาเลือกสูตรที่ 3 ก่อนในกลุ่มผู้ป่วยระยะที่ III อายุต่ำกว่า 75 ปี
2. ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง (Grade3-4) ควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรยาเป็นอีกสูตรหนึ่ง
3. ในกรณีเมื่อใช้สูตรที่3หรือ4 ให้ติดตามผลข้างเคียง peripheral neuropathy อย่างใกล้ชิด และ แนะนำให้หยุดใช้ oxaliplatin เมื่อมี peripheral neuropathy grade 2 ขึ้นไป

Protocol 1.2 : Adjuvant Chemotherapy มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ที่มี lung, liver หรือother metastasis ที่ผ่าตัดออกได้หมด

ข้อพิจารณา

- 1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคลุกลามในระยะที่ IV (any T any N M1) และสามารถผ่าตัดสวนของ metastasis ออกได้หมด (Curative resection)
- 1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ที่มี lung, liver หรือother metastasis ที่ผ่าตัดออกได้หมด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	375-425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

Protocol 2: Adjuvant Chemotherapy มะเร็งลำไส้ตรงระยะแรก หลังการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

ข้อพิจารณา

2.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ I (pT3-4, N0, M0) และระยะที่ III (pT1-4, N1-2)

2.2 ผู้ป่วยต้องมีperformance status 0 หรือ 1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งลำไส้ตรงระยะแรกหลังผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil / leucovorin x 6 cycles	q 28 days*	5-fluorouracil	C1-2: 375-425 mg/m ² /d IV day 1-5,29-33	425	5	2	4,250
				C3-4: 400 mg/m ² /d IV day 1-4 and day 29-32 or last 3 days of RT	400	4	2	3,200
				C5-6: 380-400 mg/m ² /d IV day 1-5, 29-33	400	5	2	4,000
		q 28 days*	leucovorin	C1,2,5,6: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	4	400
				C3-4: 20 mg/m ² /d IV day 1-4 and day 29-32 or last 3 days of RT	20	4	2	160
2	5-fluorouracil	q 28 days*	5-fluorouracil	C1-2: 500 mg/m ² /d IV day 1-5, 29-33	500	5	2	5,000
				C3-4: 500 mg/m ² /d IV day 1-3, 29-31 of RT	500	3	2	3,000
				C5-6: 450 mg/m ² /d IV day 1-5, 29-33	450	5	2	4,500

* q 28 days นับday1 ห่างจากday 29

Protocol 3: Adjuvant Chemotherapy มะเร็งลำไส้ตรงระยะแรก ก่อนและหลังการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

ข้อพิจารณา

3.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ II (pT3-4,N0,M0) และระยะที่ III (pT1-4, N1-2)

3.2 ผู้ป่วยต้องมีperformance status 0 หรือ1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งลำไส้ตรงระยะแรกก่อนและหลังผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil / leucovorin (1) x 6 cycles	q 28 days	5-fluorouracil	C1-2: 350 mg/m ² /d IV day 1-5, 29-33 of RT*	350	5	2	3,500
				C3-6: 350 mg/m ² /d IV day 1-5	350	5	4	7,000
		q 28 days	leucovorin	C1-2: 20 mg/m ² /d IV day 1-5, 29-33 of RT*	20	5	2	200
				C3-6: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	4	400
2	5-fluorouracil x 6 cycles	q 28 days	5-fluorouracil	C1-2: 1,000 mg/m ² /d CIV day 1-5, 29-33 of RT*	1000	5	2	10,000
				C3-6: 500 mg/m ² /d IV day 1-5	500	5	4	10,000

* q 28 days นับday1 ห่างจากday 29

Protocol 4: Palliative Chemotherapy (First line drug) มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ V

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ IV หรือมีโรคกำเริบ

ข้อพิจารณา

- 4.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0 หรือ 1
- 4.2 สำหรับรายที่มี performance status 2 ให้พิจารณารักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นรายๆ ไป
- 4.3 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีโอกาสได้รับการผ่าตัดมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอดหรือตับ
- 4.4 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 6 เดือน

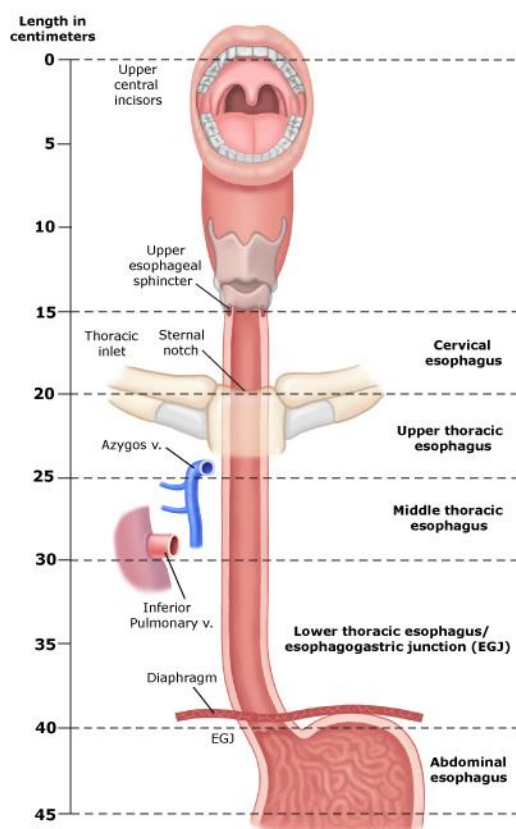
ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสูตรแรกสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil / leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	375-425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร
เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชุดเซยการบริการทางการแพทย์
ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

นิยาม

คือ มะเร็งที่เกิดในหลอดอาหาร เมื่อวินิจฉัยจากการส่องกล้อง จะเห็นก้อนเนื้อร้ายอยู่ในระยะ 15 ซม ถึง 40 ซม นับจากฟันซี่หน้า (incisors) (รูปที่ 1)เมื่อตรวจชิ้นเนื้อมะเร็งหลอดอาหาร ส่วนใหญ่เป็นชนิด squamous cell carcinoma หรือ adenocarcinoma ซึ่งมักพบในหลอดอาหารส่วนล่าง



รูปที่ 1

แนวทางวินิจฉัย

ผู้ป่วยมักมีอาการกลืนลำบาก กลืนอาหารแข็งแล้วติด เมื่อเป็นมากขึ้นจะกลืนของเหลวแล้วติด หรือสำลักด้วย น้ำหนักตัวลด อาการแสดงที่อาจพบได้คือ มีต่อมน้ำเหลืองที่คอ (supraclavicular lymph node) โต การตรวจเพื่อวินิจฉัยทำได้โดยการส่องกล้องหลอดอาหาร (esophagoscopy) หรือการตรวจทางรังสีด้วยวิธีกลืนแป้ง (Barium swallowing) พบก้อนเนื้ออกที่หลอดอาหาร การตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณที่มีก้อนเนื้อผิดปกติเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ระดับทรวงอก (Chest CT scan) ทำเพื่อให้ได้การวินิจฉัยระยะโรค (staging) ที่ถูกต้อง (ตารางที่ 1) เนื่องจากการรักษาในแต่ละระยะของโรคแตกต่างกัน

ตารางที่ 1 การแบ่งระยะของ esophageal cancer ตาม TNM staging (AJCC 7th edition)

T status

T _{is}	High-grade dysplasia
T1	Invasion into the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T2	Invasion into muscularis propria
T3	Invasion into adventitia
T4a	Invades resectable adjacent structures (pleura, pericardium, diaphragm)
T4b	Invades unresectable adjacent structures (aorta, vertebral body, trachea)

N status

N0	No regional lymph node metastases
N1	1 to 2 positive regional lymph nodes
N2	3 to 6 positive regional lymph nodes
N3	7 or more positive regional lymph nodes

M status

M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

Histologic grade

G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษานับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร (Squamous cell carcinoma)

ก่อนการรักษาทุกวิธีควรประเมินภาวะทุพโภชนาการและให้โภชนาบำบัดที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

1. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะที่ I –III (T1-T4a)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะ T₁-T_{4a}, resectable (N₀₋₃, M₀) (Non cervical esophagus) ในรายที่สภาพร่างกาย สมบูรณ์ทนต่อการรักษาโดยการผ่าตัดได้

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. การรักษาด้วยการผ่าตัด Esophagectomy (ชนิดคำแนะนำระดับ 1) T₁-T_{4a},N₀ และสามารถทำการผ่าตัดโดยได้ R₀ resection

ในกรณี Esophagectomy แบบ Transthoracic และมี R₁, R₂ resection ECOG Performance status 0-2 ให้ Post operative Concurrent chemoradiation โดยใช้สูตร 5FU based (Protocol 1.1) หาก ECOG Performance status >2 ใช้การรักษาประคับประคอง (Best supportive care)

2. Preoperative concurrent Chemoradiation T_{1b}, N+, T₂-T_{4a}, และ N₀₋₃ ใช้สูตรยา

Cisplatin+5FU หรือ Carboplatin+5FU หรือสูตร Paclitaxel+Carboplatin และ Radiation 45 -50.4 Gy (Protocol 1.2)

2.1 กรณี Complete response แนะนำให้ทำ Esophagectomy หากไม่ผ่าตัด อาจพิจารณา observe

2.2 กรณี Partial response or stable disease และ ผ่าตัดได้ควรทำ Esophagectomy

2.3 กรณี Progressive Disease หรือ Residual disease ที่ผ่าตัดไม่ได้ พิจารณาให้ Palliative Chemotherapy หรือ Palliative Radiation หรือ รักษาประคับประคอง

2. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะ I-III ที่ผ่าตัดไม่ได้

ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะ ดังนี้

2.1 T_{4b} lesion

2.2 T_{1b},N+ to T_{4b} ,any N Cervical esophageal tumor

2.3 ในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ที่จะรับการผ่าตัดหรือปฏิเสธการผ่าตัด

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. ECOG Performance status 0-2

- ใช้ Definitive concurrent chemoradiation สูตรยา Cisplatin+5FU (ชนิดคำแนะนำระดับ 1) และ Radiation (50 - 50.4Gy) (Protocol 2)

- Definitive radiation (50–70 Gy) แต่เพียงอย่างเดียว ในกรณีที่ไม่สามารถรับ Chemotherapy ได้

2. ECOG Performance status >2 รักษาแบบ ประคับประคอง

3. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะ 4 (Any T Any N M1)

ได้แก่ ผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย ระยะที่ 4 (Any T, Any N, M1)

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. กรณีในรายที่สภาพร่างกายสมบูรณ์ ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemotherapy (Protocol 3.1) ร่วมกับการรักษาประคับประคอง หรือ การรักษาประคับประคองเท่านั้นในรายที่ไม่สามารถหรือไม่ต้องการรับ Chemotherapy
2. กรณีในรายที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ECOG Performance status > 2 ให้การรักษาประคับประคองร่วมกับ Radiation
3. สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทา ความปวด, เลือดออกหรือเป็นแผล, การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ, การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง, การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ External beam radiotherapy หรือ Brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีในกรณีต่อไปนี้
 - 3.1 Palliative radiotherapy for unresectable primary tumor
 - 3.2 Palliative radiotherapy for distant metastatic sites such as bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue and others

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาด้วยรังสีรักษา

1. ต้องใช้ รังสีเอกซ์ หรือ รังสีแกมมา หรือ รังสีอิเล็กตรอน มีพลังงานสูง มากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) อาจพิจารณาให้ การรักษาเสริมด้วย Brachytherapy
2. Dose ขึ้นกับจุดประสงค์การรักษาร่วมกับ Chemoradiation หรือ Radiation alone หรือ Brachytherapy

เทคนิคการให้รังสีเพื่อบรรเทาอาการจากรอยโรคที่มาจากการแพร่กระจาย

- เป้าหมายเพื่อบรรเทา ความปวด, เลือดออกหรือเป็นแผล, การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ, การอุดกั้นของหลอดอาหาร, การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง
- ปริมาณของรังสี
 - 8-10 Gy ใน 1 ครั้งหรือ
 - 20-40 Gy ในเวลา 1-4 สัปดาห์
 โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรคและความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอ

เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ External beam radiotherapy หรือ Brachytherapy ก็ได้

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งหลอดอาหาร ชนิด Adenocarcinoma

มะเร็งหลอดอาหารชนิด Adenocarcinoma ที่ Esophagogastric junction ควรพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดเป็นหลัก

1. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะที่ I –III (T1-T4a) ให้การรักษาแบบมะเร็งหลอดอาหาร (Squamous cell carcinoma)
2. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะ I-III ที่ผ่าตัดไม่ได้ ให้การรักษาแบบมะเร็งหลอดอาหาร (Squamous cell carcinoma)
3. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะ 4 (Any T Any N M1)
ได้แก่ ผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย ระยะที่ 4 (Any T, Any N, M1)

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. กรณีในรายที่สภาพร่างกายสมบูรณ์ ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemotherapy (Protocol 3.2) ร่วมกับการรักษาประคับประคอง หรือ การรักษาประคับประคองเท่านั้นในรายที่ไม่สามารถหรือไม่ต้องการรับ Chemotherapy กรณีที่โรคติดต่อยาสูตรแรก แต่ผู้ป่วยยังมีร่างกายแข็งแรง (ECOG 0-2) อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดขนาดที่ 2 ได้แก่ Paclitaxel
2. กรณีในรายที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ECOG Performance status > 2 ให้การรักษาประคับประคองร่วมกับ Radiation
3. สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทา ความปวด, เลือดออกหรือเป็นแผล, การกดเบียด เนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ External beam radiotherapy หรือ Brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีในกรณีต่อไปนี้
 - 3.1 Palliative radiotherapy for unresectable primary tumor
 - 3.2 Palliative radiotherapy for distant metastatic sites such as bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue and others

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

Protocol 1.1 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหารหลังการผ่าตัด ร่วมกับรังสีรักษา (Postoperative concurrent chemoradiation)

ข้อพิจารณา

1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ I-IIb (T1-2, N0-1, M0 และ T3, N0, M0) และระยะที่ III (T3, N1, M0)

1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร ก่อนการผ่าตัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil x 2 cycles	q 28 days	Cisplatin*	75 mg/m ² /d IV day 1,29 of RT	75	1	2	150
			5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1000	4	2	6,000
2	Carboplatin /5-fluorouracil x 2 cycles	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	2	1,500 mg
			5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1000	4	2	3,000-4,000
3	5-fluorouracil / leucovorin x 5 cycles	q 28 days	5-fluorouracil	C1: 425 mg/m ² /d IV day 1- 5	425	5	1	2125
				C2: 400 mg/m ² /d IV day 1- 4 of RT	400	4	1	1600
				C3: 400 mg/m ² /d IV day 33-35 of RT	400	3	1	1200

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
		q 28 days	leucovorin	C4-5: 425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	2	4250
				C1: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	1	100
				C2: 20 mg/m ² /d IV day 1-4 of RT	20	4	1	80
				C3: 20 mg/m ² /d IV day 33-35 of RT	20	3	1	60
				C4-5: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	2	200

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 ml/min

** q 28 days นับ day1 ห่างจาก day 29

Protocol 1.2 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหารก่อนการผ่าตัด ร่วมกับรังสีรักษา (Preoperative concurrent chemoradiation)

ข้อพิจารณา

1.1 ให้เฉพาะในรายที่เป็น T1b, N+, T2-T4a, และ N0-3

1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร ก่อนการผ่าตัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil x 2 cycles	q 28 days	Cisplatin*	75 mg/m ² /d IV day 1,29 of RT	75	1	2	150
			5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1000	4	2	6,000
2	Carboplatin /5-fluorouracil x 2 cycles	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/mL/min day 1	Maximum total dose $\leq$ 750 mg.	1	2	1,500
			5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1000	4	2	3,000-4,000
3	Paclitaxel/Carbo***	q 7 days	Paclitaxel	40-50 mg/m ² day 1,8,15, 22, 29 of RT	40-50	1	5	200-250
			Carboplatin	AUC 2 mg/mL/min day 1,8,15, 22, 29 of RT	Maximum total dose $\leq$ 300 mg.	1	5	1,500

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/mL/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 mL/min

** q 28 days นับ day1 ห่างจาก day 29

***สูตรที่ 3 Paclitaxel/carbo สามารถพิจารณาใช้ได้ ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุ มากกว่า 65 ปีขึ้นไป หรือ ผู้ป่วยไม่สามารถรับยา cisplatin ได้

Protocol 2 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหารร่วมกับรังสีรักษาในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ (Definitive concurrent chemoradiation)

ข้อพิจารณา

2.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคลุกลามในระยะที่ III (T4, Any N, M0) cervicalEsophageal tumor หรือผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด

2.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารร่วมกับรังสีรักษาในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil x 4 cycles	q 28 days	Cisplatin*	C1-2: 75 mg/m ² /d IV day 1,29 of RT	75	1	2	150
				C3-4: 75 mg/m ² /d IV day 1	75	1	2	150
		q 28 days	5-fluorouracil	C1-2: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1,000	4	2	8,000
				C3-4: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	2	6,000
2	Carboplatin / 5-fluorouracil x 4 cycles	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	C1-2 AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	2	1,500 mg
				C3-4: AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	2	1,500 mg
		q 28 days	5-fluorouracil	C1-2: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1,000	4	2	8,000
				C3-4: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	2	6,000

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 ml/min

** q 28 days นับ day1 ห่างจาก day 29

Protocol 3.1 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหาร (Squamous cell carcinoma) ระยะ IV (Any T, Any N, M1) หรือมีโรคกำเริบ

ข้อพิจารณา

3.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0-2

3.2 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่

3.3 สูตรที่ 2 ควรใช้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารส่วนปลายชนิด adenocarcinoma เท่านั้น

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Cisplatin*	75-80 mg/m ² /d IV day 1	75	1	6	450
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	3,000-4,000
2	Carboplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/mL/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	3,000-4,000

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/mL/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 mL/min

Protocol 3.2 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหาร (Adenocarcinoma) ระยะ IV (Any T, Any N, M1) หรือมีโรคกำเริบ

ข้อพิจารณา

3.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0-2

3.2 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่

3.3 สูตรที่ 3 ควรใช้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารส่วนปลายชนิด adenocarcinoma เท่านั้น

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Cisplatin*	75-80 mg/m ² /d IV day 1	75	1	6	450
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	3,000-4,000
2	Carboplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/mL/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500 mg
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	3,000-4,000
3	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² /d IV	175	1	6	1,050

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/mL/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 mL/min

ภาคผนวก ข้อควรระวังเมื่อใช้ยาเคมีบำบัด

Cisplatin

เนื่องจากยานี้มีพิษต่อไต ควรตรวจระดับการทำงานของไต (GFR: Glomerular Filtration Rate) ควรลดขนาดยานี้ลงร้อยละ 50 ในรายที่มี GFR อยู่ระหว่าง 30-60 และไม่ควรใช้ยานี้ถ้าผู้ป่วยมี GFR น้อยกว่า 30 เพื่อป้องกันพิษต่อไต ควรให้น้ำเกลือก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดชนิดนี้ เช่น NSS 1000 ml + KCl 20 meq + 10% MgSO₄ 10 ml iv ขวดละ 6-8 ชั่วโมง 2 ขวด ก่อนให้ Cisplatin และ อีก 2 ขวดให้ต่อหลังจากยา Cisplatin หมดยก และให้ Manitol 100 ml iv drip ต่อจากการให้ยา Cisplatin

นอกจากนั้น ยา Cisplatin ก่ออาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงมากและอาจเกิดต่อเนื่องยาวนานได้ถึงห้าวัน จึงควรให้ Pre-medication ซึ่งประกอบไปด้วย Dexamethasone, Ondansetron, Lorazepam เป็นเวลาห้าวัน

Carboplatin

อาจเกิดภาวะ Hypersensitivity Reaction โดยผู้ป่วยอาจมีอาการแน่นหน้าอก หายใจลำบาก หรือมีหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ โดยอาจเกิดขึ้นในตอนให้ยาชุดหลังๆ ทั้งที่เมื่อให้ชุดแรกๆไม่มีอาการแพ้ก็พบได้ ยา Carboplatin มีพิษต่อไตน้อยกว่ายา Cisplatin ขนาดยา Carboplatin ที่จะให้กับผู้ป่วยคำนวณโดยใช้สูตรของ Calvert คือ

$$\text{ขนาดยา Carboplatin (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

5-FU

อาการข้างเคียงที่สำคัญ คือ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเจ็บและมีแผลในช่องปาก บางรายอาจมีอาการท้องเสีย บางรายอาจมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกแบบ Angina

ยากลุ่ม Taxane (Paclitaxel, Docetaxel)

อาจเกิดภาวะ Hypersensitivity Reaction เช่น ใจสั่น แน่นหน้าอก หรือ รู้สึกหายใจลำบากได้ ควรให้ Pre-medication ด้วยยา 4 ชนิด ประกอบด้วยยา Dexamethasone, Ondansetron, Antihistamin1 (CPM), Antihistamine 2 (Ranitidine) ก่อนให้ยานี้ ครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมง

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยการบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการแพทย์รักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีโดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษามะเร็งตับและท่อน้ำดีและการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาโรคมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)

1. การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด

1.1.การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดตัดตับแบบหวังหาย (curative liver resection)

การผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งตับ สามารถหวังผลหายขาด(curative)ได้ หากสภาพผู้ป่วยมีความเหมาะสม (ร้อยละ20 ของผู้ป่วยมะเร็งตับ) การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญที่สุดที่มีผลต่อการผ่าตัด ตั้งแต่การสืบค้นตำแหน่งและจำนวนก้อน การลุกลามและการประเมินสภาพการทำงานของตับ (Child-Pugh classification or indocyanine green (ICG) clearance test) รวมถึงสถานะของผู้ป่วย (performance status) เพื่อใช้ในการวางแผนการผ่าตัด

หลักการการผ่าตัดมะเร็งตับเพื่อหวังผลหายขาด (curative) พิจารณาดังนี้

1. พยายามให้ได้ขอบแนวตัดก้อนมะเร็ง (surgical resection margin) อย่างน้อยมีเนื้อตับ 1 เซนติเมตรรอบก้อน
2. พยายามตัดให้ได้ตามกายวิภาคของตับ (anatomical resection)
3. พยายามให้มีการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัดน้อยที่สุด โดยใช้เทคนิค hepatic vascular inflow occlusion, lowering central venous pressure เป็นต้น ทั้งนี้อาจรวมกับการใช้เครื่องมือช่วยในการผ่าตัด เช่น intraoperative ultrasound (เพื่อวางแผนการผ่าตัดหลีกเลี่ยงเลือดใหญ่สำคัญ) ultrasonic aspirator, argon beam coagulator, vascular stapler เป็นต้น

ข้อห้ามในการผ่าตัดมะเร็งตับได้แก่ Child's class C, ECOG scale = 3-4, มะเร็งตับที่มีการแพร่กระจายไปยังเส้นเลือดสำคัญ และมะเร็งที่แพร่ไปยังอวัยวะอื่นๆ (ชนิดคำแนะนำระดับ1)

1.2.การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)

หลักเกณฑ์ในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ มีดังนี้

1. มะเร็งตับก้อนเดี่ยวที่มีขนาดก้อนไม่เกิน 5 เซนติเมตร
2. มะเร็งตับไม่เกิน 3 ก้อน โดยแต่ละก้อนขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร
3. ไม่มีการลุกลามของมะเร็งสู่หลอดเลือดขนาดใหญ่
4. ไม่มีการกระจายหรือลุกลามของมะเร็งออกนอกตับ

2. การรักษาด้วยวิธีเฉพาะกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

2.1. Transarterial Chemoembolization (TACE)

การรักษาด้วย TACE เป็นวิธีการรักษาเฉพาะที่สำหรับ HCC ที่ใช้บ่อยมากที่สุดเป็นวิธีการฉีดยาเคมีบำบัด Mitomycin เช่น C, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Doxorubicin hydrochloride เป็นต้น ที่ผสมกับสาร Iodized oil ผ่านสายสวนเข้าไปทางHepatic artery ทำให้มีการฉีดยาเข้าก้อนโดยตรง นอกจากนี้ยังสามารถทำการอุดเส้นเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็งโดยการใช้ Gelatin sponge เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของ

ยาเคมีในก้อนมะเร็ง และติดค้างอยู่ในก้อนมะเร็งได้นานมากขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงของยาเคมีได้
ข้อบ่งชี้ในการทำ TACE ได้แก่

1. มะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้เนื่องจากขนาดของโรคใหญ่เกินไป (Unresectable HCC from extensive tumor)
2. ไม่มีเนื้อตับที่ดีเพียงพอถ้าต้องได้รับการผ่าตัด (Insufficient hepatic reserve postoperatively)
3. มีโรคประจำตัวที่ไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดได้ (Medically inoperable)
4. ใช้เพื่อลดขนาดของก้อนก่อนการผ่าตัด หรือ ก่อนการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (Tumor downsizing prepare for hepatic resection or liver transplantation)
5. มะเร็งตับที่มีการแตกของก้อนทำให้มีเลือดออกในช่องท้อง (Rupture HCC) (transarterial embolization)

ข้อห้ามในการทำ TACE ได้แก่

1. มีการอุดตันของเส้นเลือด portal (Main portal vein thrombosis)
 2. สภาพการทำงานของตับ อยู่ในระดับ Child-Pugh C (Major hepatic insufficiency (Child's class C)
 3. ภาวะไตวาย (Severe renal insufficiency)
 4. มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี (Biliary obstruction)
 5. มีการกระจายของโรคนอกตับหลายตำแหน่ง (Extensive Extrahepatic metastasis)
- 2.2. การทำลายก้อนมะเร็งด้วยสารต่างๆ

การรักษาเฉพาะที่โดยการฉีดสารเข้าไปที่ก้อนโดยตรง ไม่ว่าจะผ่านทางผิวหนัง (Percutaneous approach) หรือ ขนาะผ่าตัด(Laparoscopic or open surgery) มีการพัฒนาเครื่องมือ สารต่างๆ และ เทคโนโลยีไปอย่างมาก ข้อจำกัดโดยรวมของการรักษาคือจำนวนและขนาดของก้อน สภาพการทำงานของตับและความแข็งแรงของผู้ป่วย

ข้อบ่งชี้ในการรักษา

1. ขนาดของก้อนมะเร็งควรมีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร
2. ปริมาตรก้อนรวมกันไม่เกิน30%ของปริมาตรตับทั้งหมด

ข้อห้ามในการใช้ ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่าย (Uncorrectable coagulopathy)
2. ภาวะการติดเชื้อที่ควบคุมไม่ได้ (Sepsis)
3. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง ได้แก่ ECOG Performance Status 3 หรือ 4 หรือมี Major hepatic insufficiency (Child's class C)

ในปัจจุบันมีวิธีการรักษาต่างๆ ดังนี้

2.2.1 การฉีดแอลกอฮอล์เข้าก้อนมะเร็งตับ (Ethanol ablation)

ในการฉีดสารEthanol ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 95ไปที่ก้อนมะเร็งตับสามารถทำได้ง่าย ไม่มีความยุ่งยากในเรื่องเครื่องมือและสาร ได้ประสิทธิภาพในการรักษาดี

2.2.2 Radio-frequency ablation (RFA)

เป็นการรักษาโดยใช้พลังงานคลื่นวิทยุไปชักนำให้เกิดไฟฟ้า เปลี่ยนเป็นพลังงานความร้อนทำลายเซลล์มะเร็ง โดยในโรครีมีประมาณ 2-5cm มะเร็งที่เหมาะสม สำหรับการรักษาด้วยวิธีนี้ควรมีขนาดไม่เกิน 3 cm

นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยวิธีการอื่น ๆ เช่น Microwave ablation, Cryoablation (Liquid nitrogen) เป็นต้น

อนึ่งการทำ TACE สามารถทำร่วมกับการรักษาแบบอื่นๆ เช่น radio frequency ablation หรือ tumor ablation อื่นๆ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการรักษาทั้งสองชนิดจะเสริมกัน การรักษาดีกว่า การรักษาแบบหนึ่งแบบใดเพียงอย่างเดียว

2.2.3 การรักษาด้วยรังสีรักษาแบบรังสีศัลยกรรม (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)

คือการฉายรังสีก้ำวหน้าที่มีความถูกต้องแม่นยำสูงมาก โดยให้ปริมาณรังสีขนาดสูงต่อการฉายในแต่ละครั้ง จำนวนครั้งของการฉายประมาณ 1-10 ครั้ง ซึ่งการให้ปริมาณรังสีขนาดสูงต่อครั้งร่วมกับปริมาณรังสีโดยรวมที่สูงส่งผล

ข้อบ่งชี้ของการใช้รังสีรักษาแบบรังสีศัลยกรรมเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับการรักษา มะเร็งตับโต

1. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีจำนวนไม่เกิน 3 lesions หรือมีขนาดใหญ่ที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด, TACE, หรือ RFA
2. ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด, TACE, RFA เป็นต้น
3. ผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาโดยวิธีอื่น เช่น TACE, RFA เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่มี Pressure effect ที่ทำให้เกิด Portal vein thrombosis หรือมี obstructive jaundice

ข้อห้ามในการใช้รังสีรักษาแบบรังสีศัลยกรรมในผู้ป่วยมะเร็งตับโต

1. Child's class C
2. เมื่อวางแผนแล้วไม่สามารถให้ปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติอยู่ในระดับที่ปลอดภัยได้ โดยต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีโดยเฉลี่ยของตับ และปริมาณเนื้อตับปกติที่เหลืออยู่ (mean liver dose and normal liver volume)

ข้อบ่งชี้การรักษา มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma)

มะเร็งท่อน้ำดี แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. Intra-hepatic type (Peripheral type) มะเร็งจะเกิดที่ท่อน้ำดีภายในตับ และตับข้างๆ ทำให้อาจจะมีลักษณะเป็นก้อนมะเร็งคล้ายกับมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma
2. Extra-hepatic type (Central type) มะเร็งจะเกิดที่ท่อน้ำดีใหญ่ตั้งแต่ขั้วตับ (hepatic hilar) จนถึงท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) ส่วนปลาย ทั้งนี้ไม่รวมมะเร็งที่ ampula of Vater และมะเร็งถุงน้ำดี มะเร็งท่อน้ำดีตับในกลุ่มนี้มักจะทำให้เกิดการอุดตันท่อน้ำดี (obstructive jaundice)

การรักษาด้วยวิธีผ่าตัดแบบหวังหาย (curative resection)

1. การผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral Cholangiocarcinoma)

โดยการผ่าตัดตับซีกที่มีมะเร็งออก โดยตัดตามกายวิภาคของตับ (anatomical resection) ให้ได้ขอบเขตเพียงพอ เพื่อให้ได้ negative free margin รวมทั้งการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณขั้วตับออกทั้งหมด

(hepatoduodenal lymphadenectomy) และพยายามให้มีการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดน้อยที่สุด

2. การผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma)

2.1 ในกรณีที่เนื้องอกอยู่ proximal one third ของท่อน้ำดี การผ่าตัดต้องทำ hilar duct resection และ lymphadenectomy ซึ่งส่วนใหญ่ต้องทำ liver resection ด้วย เพราะการทำ hilar duct resection เพียงอย่างเดียวมักจะไม่เพียงพอ แต่ถ้าทำ frozen section proximal duct แล้ว ได้ free margin ก็อาจพิจารณาไม่ต้องทำ liver resection

อนึ่งหากมีข้อบ่งชี้ที่ต้องทำ liver resection ควรต้องทำ caudate lobe resection ร่วมด้วย เพราะจะทำให้ผลการรักษาดีกว่า

2.2 ในกรณีที่เนื้องอกที่อยู่ middle third ให้ทำ bile duct section และ frozen section ของทั้ง proximal duct และ distal duct โดย

- ถ้าพบเนื้องอกลุกลามไปทางด้าน proximal ให้ผ่าตัดรักษาเหมือน proximal one third tumor
- ถ้าเนื้องอกลุกลามไปด้าน distal ให้พิจารณาทำ pancreaticoduodenectomy ร่วมด้วย

2.3 ในกรณีที่เนื้องอกอยู่ที่ distal one third ต้องทำ pancreaticoduodenectomy และ lymphadenectomy

การรักษาแบบประคับประคองมะเร็งท่อน้ำดี

1. การแก้ไขทางเดินน้ำดีอุดตัน ไตแก

1.1 การผ่าตัดระบายทางเดินน้ำดี (surgical enterobiliary bypass) ในกรณีที่สามารถทำการผ่าตัดได้ไม่ยาก และผู้ป่วยแข็งแรงเพียงพอ การผ่าตัดเป็นทางเลือกที่ดีอย่างหนึ่ง ถ้าสามารถผ่าตัดทำ Roux-n-Y enterobiliary bypass ได้ เพราะโอกาสเกิดการติดเชื้อทางเดินน้ำดีในระยะยาวน้อยกว่าการใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านผิวหนังหรือผ่านกล้อง แต่อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงความเสี่ยงที่ต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีทั้งภาวะอุดตันของทางเดินอาหาร ส่วน duodenum ที่เกิดจากมะเร็งลุกลามแนะนำให้ผ่าตัดระบายทางเดินน้ำดี gastrojejunostomy และ เพื่อรักษาภาวะดังกล่าวได้ในครั้งเดียวกัน

1.2 การใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านผิวหนัง (Percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD) เหมาะสมในกรณีที่เป็น hilar cholangiocarcinoma หรือ intrahepatic Cholangiocarcinoma with hilar involvement ที่ไม่สามารถทำ curative resection ได้ หรือกรณีที่ต้องการทำ pre-operative biliary drainage เพื่อแก้ไขภาวะดีซ่านให้ดีขึ้นก่อนทำการผ่าตัด

1.3 การใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านกล้อง (Endoscopic biliary stent) เหมาะสมในกรณีที่ การอุดตันต่ำกว่าตำแหน่งขั้วตับลงมา เพราะมีโอกาสสำเร็จสูงในการระบายทางเดินน้ำดี และน้ำดีสามารถระบายลงไปทางเดินอาหารเพื่อใช้ประโยชน์ได้

การใส่ท่อน้ำดีผ่านผิวหนัง หรือผ่านกล้อง มีท่อพลาสติก (plastic stent) และท่อโลหะ (metallic stent) ข้อเสียของท่อพลาสติกระบายน้ำดีคือ อุดตันเร็วประมาณ 3-4 เดือน ส่วนท่อโลหะระบายจะอุดตันหลังใส่ประมาณ 6-9 เดือน และเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้มีระยะเวลาอยู่รอดเฉลี่ยประมาณ 140-147 วัน การใส่ท่อโลหะจึงอาจจะมีมูลค่ามากกว่าการใส่ท่อพลาสติก เนื่องจากอุดตันช้ากว่า ทำให้ไม่ต้องมาส่องกล้องเพื่อเปลี่ยนท่อระบายบ่อย ท่อโลหะระบายน้ำดีที่ใช้อาจใช้ชนิด covered metal stent เพื่อป้องกันเนื้องอกเจริญเติบโตเข้ามาท่อระบาย ทำให้ท่อระบายอุดตันช้ากว่า เทียบกับ non covered metal stent ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิตอยู่สั้นกว่า 4 เดือนการใส่ท่อระบาย

พลาสติกจะเหมาะสมกว่า

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วย MRCP หรือ CT เพื่อประเมินกายวิภาคของท่อน้ำดีที่อุดตันและวางแผนส่องกล้องเข้าไปประบายท่อน้ำดีขนาดใหญ่และมีการเชื่อมต่อกันมากที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดยาสารทึบแสงเข้าไปในท่อน้ำดีข้างที่อุดตันแต่ไม่สามารถระบายออกมาได้

2. การใช้รังสีรักษา (Radiotherapy)

สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทา ความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ ,การอุดตันอวัยวะที่เป็นท่อน้ำดี การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ external beam radiotherapy หรือbrachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษารังสีในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy for unresectable primary tumor
2. Palliative radiotherapy for distant metastatic sites such as bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue and others
3. พิจารณาให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมี (5U-based) เสริมหลังจากการผ่าตัด เมื่อพบว่ามี Positive margin, lymph node positive

3. แนวทางการใช้เคมีบำบัด (Systemic chemotherapy)

- 3.1 สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีระยะเริ่มต้นหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy for resectable Cholangiocarcinoma) ยังไม่มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำการใช้เคมีบำบัดในข้อบ่งชี้
- 3.2 สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และระยะแพร่กระจาย (locally advanced and metastatic Cholangiocarcinoma)

มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย palliative chemotherapy) กับ best supportive care ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีกลุ่มนี้พบว่าการรักษาด้วยpalliative chemotherapy ช่วยเพิ่ม overall survival ในผู้ป่วยที่มีร่างกายแข็งแรง โดยเฉพาะกลุ่มที่มี ECOG performance status (ECOGPS) 0 ถึง 2 โดยมีมะเร็งท่อน้ำดีมีอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดประมาณ 10-40% ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ 5-fluorouracil (5-FU), gemcitabine และยากในกลุ่ม platinum

สูตรยาที่ถือเป็นมาตรฐานในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และระยะแพร่กระจาย ได้แก่ 5-FU/cisplatin ซึ่งมีใช้กันมานาน

ต่อมามีความสนใจในการศึกษาการรักษามะเร็งท่อน้ำดีโดยใช้ยา gemcitabine ซึ่งมีผลการรักษาที่ดีกว่า 5-FU ในการรักษามะเร็งตับอ่อน โดยมีการศึกษาแบบสุ่มในระยะที่ 3 (phase III) เปรียบเทียบระหว่างการให้ gemcitabine เป็นยาเดี่ยว กับการให้ gemcitabine/cisplatin ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของทางเดินน้ำดี (ABC-02trial) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine/cisplatin มีoverall survival ที่ยาวกว่ากลุ่มที่ได้รับ gemcitabine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า median survival เท่ากับ 11.7 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับgemcitabine/cisplatin เทียบกับ 8.1 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ gemcitabine (hazard ratio = 0.64, 95% confidence interval, 0.52 to 0.80; p<0.001) จึงทำให้ gemcitabine/cisplatin เป็นสูตรยามาตรฐานอีกสูตรหนึ่งในการรักษามะเร็งทางเดินน้ำดี อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง 5-FU/cisplatin กับgemcitabine/cisplatin นอกจากการศึกษาแบบretrospective หลายๆ การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ป่วยที่ได้รับ 5FU/cisplatin

กับผู้ป่วยที่ได้รับ gemcitabine/cisplatin พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้าน survival ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

กล่าวโดยสรุป ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และระยะแพร่กระจายที่มีสภาพร่างกายแข็งแรง (ECOG PS < 2) และมีหน้าที่การทำงานของไตระดับ ต่ำ และได้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ผู้ป่วยที่มีภาวะเหลืองจากท่อน้ำดีอุดตันควรได้รับการแก้ไขจนระดับ bilirubin < 1.5 เท่าของค่า upper limit normal และระดับ creatinine clearance > 50 mL/min) สามารถพิจารณาให้รักษาด้วยยาเคมีบำบัดในสูตร 5-FU/cisplatin หรือ gemcitabine/cisplatin

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดี

Protocol 1: Postoperative Chemoradiation สำหรับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีหลังการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

ข้อพิจารณา

1.1 ให้เฉพาะในรายที่มี Positive margin, lymph node positive

1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดมะเร็งท่อน้ำดีหลังผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil / leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	C1-2: 400 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT	400	4	2	3,200
			leucovorin	C1-2: 20 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT	20	4	2	160
2	5-fluorouracil / leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	375-425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

Protocol 2 : สูตรเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/5-FU	q 28 days	Cisplatin	75 – 100 mg/m ² /d IV day 1	75 - 100	1	6	450 - 600
			5-fluorouracil	1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	1,000	4	6	24,000
2	Carboplatin/5-FU	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500 mg
			5-fluorouracil	1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	1,000	4	6	24,000
3	Cisplatin/ gemcitabine***	q 21 days	Cisplatin	25 mg/m ² /d IV day 1 and day 8	25	1,8	6	300
			gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1 and day 8	1,000	1,8	6	12,000
4	Cisplatin/ gemcitabine***	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² /d IV day 1	75	1	6	450
			gemcitabine	1,000-1,250 mg/m ² /d IV day 1 and day 8	1,000-1,250	1,8	6	12,000-15,000

***ไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิระบบประกันสุขภาพได้

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอด เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยค่าบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด โดยกำหนด protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาระดับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาโรคมะเร็งปอด ชนิด Non-small cell lung cancer (NSCLC)

การรักษาทางด้นศัลยกรรม

1. การผ่าตัดรักษามะเร็งปอดควรทำเป็น anatomic pulmonary resection
2. ในกรณีที่เนื้องอกอยู่ใกล้กับ orifice of bronchus (proximal tumor) ควรพิจารณาเลือกทำ sleeve lobectomy (มากกว่าทำ pneumonectomy) เมื่อสามารถทำได้และให้ได้ negative/free margin
3. Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) เป็นทางเลือกของการผ่าตัดรักษามะเร็งปอดที่ได้ผลเทียบเท่ากับหรือดีกว่าการผ่าตัดแบบ open thoracotomy ในแง่ความเจ็บปวดหลังผ่าตัด, การพักฟื้น, การอยู่โรงพยาบาลและการกลับไปใช้ชีวิตแบบปกติสั้นกว่า *ตราบเท่าที่สามารถคงมาตรฐานการผ่าตัดรักษามะเร็งปอดไว้ได้ทั้งหมด*
4. การเลาะต่อมน้ำเหลืองในการผ่าตัด ควรทำที่ตำแหน่ง N1 และ N2 โดยมี N2 อย่างน้อย 3 ตำแหน่ง หรือทำเป็น complete lymph node dissection
5. ในการผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายควรทำ formal ipsilateral mediastinal lymph node dissection แม้อยู่ในระยะ IIIA (N2) ก็ตาม
6. หลังการผ่าตัด ควรส่งปรึกษา oncologist ในผู้ป่วยทุกรายที่มี pathologic stage II ขึ้นไป

นิยาม

Complete resection (R0) หมายถึง การผ่าตัดที่ได้ free margin ร่วมกับการทำ systematic node dissection หรือ sampling และ highest mediastinal node negative for tumor Incomplete resection หมายถึง การผ่าตัดที่พบการลุกลามที่ resected margin มี positive node ที่ไม่ได้ตัดออก หรือ positive pleural or pericardial effusions โดยแบ่งเป็น R1: microscopically positive resection และ R2: macroscopic residual tumor

1. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ I (stage I)

- T1a N0M0
- T1b N0M0

การรักษาทางด้นศัลยกรรม สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ 1 (stage I)

Stage IA T1a-T1b N0 M0

Stage IB T2a N0 M0

1. พิจารณาทำ curative lung resection ร่วมกับ systematic lymph node dissection หรือ sampling กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามต่อการผ่าตัดและไม่จำเป็นต้องทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดในรายที่ mediastinal lymph node เล็กกว่า 1 เซนติเมตรจากการตรวจ CT scan พิจารณาผ่าตัดใหม่หรือให้ adjuvant radiation ในกรณี unfree surgical margin
2. การผ่าตัด sublobar resection แบบ (limited resection) ควรพิจารณาทำผ่าตัดในกรณี
 - 2.1 ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพของปอดไม่ดี และมีโรคร่วมที่ทำให้ไม่สามารถทำ lobectomy ได้
 - 2.2 ก้อนที่อยู่ชายปอด (peripheral nodule) ขนาด ≤ 2 เซนติเมตร ที่มีลักษณะอย่างน้อยหนึ่งข้อคือ
 - 1) Pure AIS histology
 - 2) ก้อนมีลักษณะของ ground glass appearance ≥ 50 % จาก CT
 - 3) การเฝ้าติดตามทางรังสีวิทยายืนยันว่ามี long doubling time (≥ 400 วัน)
 การผ่าตัด sublobar resection แบบ (segmentectomy หรือ wedge resection)
 - ควรตัดเนื้อปอดให้ได้ขอบเนื้อดี (margin) ≥ 2 เซนติเมตรหรือ $\geq$ ขนาดของเนื้องอก
 - ควรทำร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง N1 และ N2 ส่งตรวจ
 - ในกรณีที่มีการส่งต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อปอดที่มีเนื้องอกไปตรวจอย่างเร็วในระหว่างผ่าตัด (frozen section) และพบว่า N2 positive หรือ margin positive/unfree ควรทำเป็น lobectomy แทน

การใช้รังสีรักษา

1. Postoperative radiation ในรายที่ closed หรือ positive margin
 - a. เทคนิคที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)
2. Radical radiation โดย Stereotactic body radiotherapy (SBRT)/Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการผ่าตัด หรือปฏิเสธการผ่าตัด

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IA (T1N0M0) (คำแนะนำ 1)
 ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC IB (T2aN0M0) แต่อาจพิจารณาให้ในกรณีที่ high risk ได้แก่ T ≥ 4 cm., poorly differentiated, vascular invasion, visceral pleural involvement (คำแนะนำ 2A)

สูตรยา (Protocol ที่ 1)

- สูตรที่ 1 cisplatin* ร่วมกับ vinorelbine**
- สูตรที่ 2 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรง แม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

** vinorelbine ร่วมกับ cisplatin มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1 แต่ vinorelbine ไม่ได้เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิระบบประกันสุขภาพได้

2. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ II (stage II)

- T1 N1 M0
- T2 N1 M0
- T3 N0 M0

3. การรักษาด้วยเคมีบำบัด มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ II (stage II)

Stage IIA T1a-T1b N1 M0

T2a N1 M0

T2b N0 M0

Stage IIB T2b N1 M0

พิจารณาทำ curative lung resection ร่วมกับ systematic lymph node dissections และอาจพิจารณาทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัด

Stage IIB T3 N0 M0

พิจารณาผ่าตัดด้วย curative enbloc chest wall, diaphragm, phrenic nerve, parietal pericardium and lung resection with systematic lymph node dissection

การใช้รังสีรักษา

1. Postoperative radiation ในรายที่ closed/positive margin
2. Radical radiation หรือ definitive chemoradiation ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการผ่าตัดหรือปฏิเสธการผ่าตัด (Protocol ที่ 2)

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา

เทคนิคการฉายรังสี ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

แนะนำให้รักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant therapy) ภายหลังการผ่าตัด

ข้อพิจารณา

1. ให้เฉพาะในรายที่โรคอยู่ในระยะ II และ III ที่มีโรคในต่อมน้ำเหลืองหลังได้รับการผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อมะเร็งออก
2. ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1

สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาเสริม ได้แก่

- สูตรที่ 1 cisplatin* ร่วมกับ vinorelbine**
- สูตรที่ 2 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

** vinorelbine ร่วมกับ cisplatin มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1 แต่ยังไม่ถูกบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิระบบประกันสุขภาพได้

3. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ III (stage IIIA)

- T1 N2 M0
- T2 N2 M0
- T3 N1 M0
- T3 N2 M0
- T4 N0 M0
- T4 N1 M0

การรักษาตามศัลยกรรม มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIA (stage IIIA)

- T1a-T3 N2 M0 (IIIA N2)
- T3 N1 M0
- T4 N0-N1 M0

1. พิจารณาทำ mediastinal lymph node examination (EBUS=Endoscopic bronchial ultrasound, Mediastinoscopy) ก่อนผ่าตัดในสถานที่ที่สามารถทำได้ เพื่อหา true pathological N2 ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดได้ ให้ใช้ดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา และใช้ผลของ CT chest เป็นแนวทาง
2. ในกรณี N2 positive ก่อนผ่าตัดจาก imaging (CT scan, PET/CT) หรือ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัด พิจารณาให้ pre-op chemotherapy $\pm$ RT หรือ definitive chemotherapy/RT แล้วอาจพิจารณาผ่าตัดโดยหลีกเลี่ยงการตัดปอดออกทั้งข้าง เพราะพบว่าอัตราการตายจากการผ่าตัดสูง
3. กรณีระหว่างผ่าตัดพบว่า N2 positive ที่ตำแหน่งเดียว (single station N2) และประเมินว่าสามารถตัดออกได้หมด แนะนำให้ทำผ่าตัดตามที่ได้วางแผนไว้

การใช้รังสีรักษา

1. Postoperative radiotherapy หรือ chemoradiotherapy ในกรณีที่ เป็น N2 disease หรือมี closed/positive margin
 2. Preoperative chemoradiotherapy
 - borderline resectable case (T1-3 N2 หรือ T4 N0-1, M0)
 - superior sulcus tumor (T3 N0 or N1, M0)
 - chest wall tumor (T3 N0 or N1, M0)
 3. การใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (Definitive chemoradiotherapy) ในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้
 4. Definitive Radiotherapy ในรายที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วย chemotherapy ได้
- เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา

เทคนิคการฉายรังสี ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มะเร็งปอดลุกลามเฉพาะที่ระยะที่ III A

พิจารณา

1. ในกรณีที่ผ่าตัดได้พิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และตามด้วยการฉายรังสีในรายที่มี N2 positive
2. ในกรณีที่อาจผ่าตัดได้ (potentially resectable) อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Neoadjuvant chemotherapy) อย่างเดียว หรืออาจให้การฉายรังสี และพิจารณาการผ่าตัดอีกครั้ง ภายหลัง กรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ให้พิจารณาฉายรังสีเพิ่มเติม (ไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน)
3. ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือปฏิเสธการผ่าตัด แนะนำให้ definitive chemoradiation และอาจพิจารณาการผ่าตัดอีกครั้ง

สูตรยาเคมีบำบัด

1. สูตรยาที่ใช้เป็นการรักษาเสริม เช่นเดียวกับการรักษาเสริมในระยะที่ 2 (Protocol ที่1)
2. สูตรยาที่แนะนำให้ให้นำหน้าการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) (Protocol ที่3)
 - สูตรที่ 1 CbPac คือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel
 - สูตรที่ 2 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide
 - สูตรที่ 3 CG คือ cisplatin* ร่วมกับ gemcitabine
3. สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาร่วมกับการฉายรังสี (Protocol ที่2)
 - สูตรที่ 1 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide ร่วมกับการฉายรังสี 6-7 สัปดาห์
 - สูตรที่ 2 CbPac คือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ร่วมกับการฉายรังสี 6-7 สัปดาห์

หมายเหตุ * สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือ เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

4. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ III (stage IIIB) AnyT, 1-3 N3 M0

- T4 N2 M0

การรักษาด้วยเคมีบำบัด มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB (stage IIIB)

- T1-T4 N3 M0
- T4 N2 M0

พิจารณาการผ่าตัดในรายที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีเคมีบำบัดหรือฉายแสงแล้วระยะของโรค ลดลงภายใต้การประเมินร่วมกันแบบสหสาขาวิชาชีพ

การใช้รังสีรักษา

1. การใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (chemoradiotherapy)
 2. Radical radiotherapy ในรายที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมที่จะรับการรักษาด้วย chemotherapy ได้
- เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา

เทคนิคการฉายรังสี ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ให้ร่วมกับการฉายรังสี สูตรยาเช่นเดียวกับการรักษาในระยะ IIIA (Protocol ที่2)

5. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ IV (stage IV)

ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการแพร่กระจายของโรคไปเยื่อหุ้มปอด หรือไปยังปอดส่วนอื่นหลายจุด หรืออวัยวะอื่น และมี performance status 0 หรือ 1

- AnyT, AnyN M1

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ 4 (stage IV)

- Any T Any N M1a-M1b

พิจารณาการผ่าตัดในกรณีที่มีรอยโรคปอดสามารถตัดออกได้ เฉพาะผู้ป่วยที่มีการกระจายไปที่ต่อมหมวกไตหรือสมองที่มีรอยโรคสามารถควบคุมได้โดยดุลพินิจของแพทย์รังสีรักษาและไม่มีการกระจายไปที่อื่นภายใต้การประเมินร่วมกันแบบสหสาขาวิชาชีพ

การใช้รังสีรักษา

การใช้รังสีรักษาจะใช้ในการบรรเทาอาการเฉพาะที่ สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาอาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากก้อนมะเร็งทั้งในตำแหน่งของทรวงอกและนอกทรวงอก ได้แก่ อาการปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติเช่นที่สมอง หรือไขสันหลัง การอุดกั้นหรือกดเบียดอวัยวะที่เป็นท่อกลวง เช่น Airway obstruction หรือ Obstructive pneumonitis การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่เช่น SVC obstruction โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย โดยพิจารณาให้การรักษารังสีในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy for unresectable primary tumor
2. Palliative radiotherapy for distant metastatic sites such as bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue and others

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา

ในการให้รังสีแก่ผู้ป่วยในระยะนี้สามารถทำได้ทั้ง External beam radiotherapy หรือ Brachytherapy

- External beam radiotherapy สามารถวางลำรังสีได้โดย Conventional Radiotherapy หรือ 3-D Conformal Radiotherapy

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

1. การให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV สูตรแรก (First line drugs)

ข้อพิจารณา

- 1.1 ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ IV ที่มี performance status 0 หรือ 1 แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum ร่วมในการรักษา ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว
- 1.2 ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ IV ที่มี performance status 2 ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นรายๆ ไป โดยอาจพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียวในการรักษา โดยคำนึงถึงอายุของผู้ป่วยเป็นปัจจัยรองจาก performance status
- 1.3 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และไม่ให้ยาเคมีบำบัดมากกว่า 6 cycles

สูตรยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอดปอดระยะที่ IV สูตรแรก (first line drugs) (Protocol ที่ 4)

ให้เลือกสูตรใดสูตรหนึ่งเท่านั้น ดังนี้

- สูตรที่ 1 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide
- สูตรที่ 2 CG คือ cisplatin* ร่วมกับ gemcitabine
- สูตรที่ 3 CbPac คือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel
- สูตรที่ 4 กรณี EGFR mutation positive แนะนำให้ใช้ยา EGFR TKIs**

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือ เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่รุนแรง แม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

** ยา EGFR TKI มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1 แต่ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิระบบประกันสุขภาพได้

2. การให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV สูตรที่สอง (second line drugs)

ข้อพิจารณา

- 2.1 ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกไปแล้ว และยังมี performance status 0 หรือ 1 อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่สองได้
- 2.2 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยา ร่วมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่และให้ยาเคมีบำบัดได้ไม่เกิน 4-6 cycles
- 2.3 สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ คือ docetaxel (Protocol ที่ 5)
- 2.4 ในกรณีที่เคยได้รับการรักษาสูตรแรกที่มี docetaxel มาก่อน ไม่สามารถใช้ docetaxel เป็นยาสูตรที่สองได้ อาจพิจารณาใช้ pemetrexed และ EGFR TKIs กรณี EGFR mutation positive

สูตรยาสำหรับมะเร็งปอดระยะที่ IV สูตรที่สอง (second line drugs) ได้แก่

สูตรที่ 1 คือ Docetaxel

สูตรที่ 2 คือ Pemetrexed*

สูตรที่ 3 คือ EGFR TKIs* กรณี EGFR mutation positive และไม่เคยได้รับมาก่อน

หมายเหตุ * ยา Pemetrexed และ EGFR TKIs มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1 แต่ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิระบบประกันสุขภาพได้

สรุปการรักษาด้วยการผ่าตัด

กรณีที่ผ่าตัดแล้ว รายงานทางพยาธิวิทยา พบว่า ขอบเขตของการผ่าตัดยังมีรอยโรคอยู่ (margin positive – R1, R2) ให้พิจารณาเป็นกรณีดังนี้

1. Stage IA (T1ab N0) พิจารณาผ่าตัดซ้ำ (re-resection) เป็นวิธีที่แนะนำให้เลือก (preferred) หรือ การฉายรังสี
2. Stage IB (T2a N0) และ Stage IIA (T2b N0) พิจารณาผ่าตัดซ้ำ ± การให้เคมีบำบัด หรือการฉายรังสี ± การให้เคมีบำบัด

3. Stage IIA (T1ab-T2a N1) และ Stage IIB (T3 N0, T2b N1) พิจารณาผ่าตัดซ้ำร่วมกับการให้เคมีบำบัด หรือ การให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี + การให้เคมีบำบัด
4. Stage IIIA (T1-3 N2, T3 N1) พิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี + การให้เคมีบำบัด

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งปอด ชนิด small cell lung cancer (SCLC)

1. Limited disease

พิจารณาผ่าตัด lobectomy ร่วมกับ mediastinal node dissection or sampling ใน clinical stage I (T1,2 N0) หลังจากได้ตรวจ standard staging ซึ่งรวมทั้ง CT chest, upper abdomen และ brain ควรทำ mediastinoscopy หรือ endoscopic staging เพื่อ rule out occult nodal disease

- 1.1 พิจารณาให้รังสีรักษา (thoracic radiation) ร่วมกับยาเคมีบำบัด ได้แก่ combination cisplatin, etoposide (4-6 cycle)
- 1.2 พิจารณาการฉายรังสีที่สมองเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของโรค (prophylactic cranial irradiation) หลังการรักษาด้วย thoracic radiation และเคมีบำบัดเสร็จสิ้นแล้ว ได้ผลการรักษาแบบ complete or partial remission
- 1.3 พิจารณารังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับ chemoradiation ได้

2. Extensive disease

- 2.1 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ได้แก่ combination cisplatin* with etoposide (4-6 cycles)
 - 2.2 การใช้รังสีรักษาบรรเทาอาการเฉพาะที่ (palliative radiotherapy) ในรอยโรคที่มีการแพร่กระจาย เช่น สมอง, กระดูก เป็นต้น
 - 2.3 พิจารณาการฉายรังสีรอยโรคในทรวงอก ในรายที่มีการตอบสนองที่ดี ต่อการให้ยาเคมีบำบัด
 - 2.4 พิจารณาการฉายรังสีที่สมองเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของโรค (prophylactic cranial irradiation) หลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดเสร็จสิ้นแล้ว ได้ผลการรักษาแบบ complete หรือ partial response
- หมายเหตุ * สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้ แต่มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือ เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาด้านอาเจียนที่เหมาะสม

3. สำหรับมะเร็งปอดกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาและกลับมาเป็นซ้ำ (recurrent SCLC)

- 3.1 พิจารณารังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) ในรอยโรคที่มีการกลับมาเป็นซ้ำ การแพร่กระจาย เช่น สมอง, กระดูก เป็นต้น หรือรอยโรคในทรวงอก
- 3.2 หลังจากทรมานต่อการรักษาด้วย first line cisplatin และ etoposide หรือ carboplatin and etoposide ให้ต่อการรักษาด้วย CAV ได้แก่ combination cyclophosphamide, doxorubicin และ vincristine ซึ่งสามารถใช้เป็น second-line regimen
- 3.3 หลังจากทรมานต่อการรักษาด้วย first line CAV ได้แก่ combination cyclophosphamide, doxorubicin และ vincristine ให้ต่อการรักษาด้วย cisplatin* และ etoposide ซึ่งสามารถใช้เป็น second-line regimen

3.4 สามารถพิจารณาเลือกใช้สูตรยารักษาสูตรเดิมในการรักษา SCLC ที่กลับเป็นซ้ำโดยมีระยะเวลาที่โรคสงบนานกว่า 6 เดือนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก

หมายเหตุ * สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือ เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

4. การพิจารณาการผ่าตัดในกรณี

4.1 T1-2 N0 ทั้งกลุ่มที่วินิจฉัยได้ก่อนผ่าตัดและกลุ่มที่ไม่ได้ผลชิ้นเนื้อก่อนผ่าตัด (ในกลุ่มที่วินิจฉัยได้ก่อนผ่าตัดจะให้ยาเคมีบำบัดก่อน)

4.2 ระยะที่ II (stage II) จำเพาะบางรายที่มีการตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาผ่าตัดเพื่อกำจัดมะเร็งส่วนที่ยังตกค้าง

4.3 กรณีที่มี synchronous second primary lesion เริ่มด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อควบคุม SCLC แล้วผ่าตัดเพื่อรักษามะเร็งชนิดอื่นที่มีด้วย (second primary lesion)

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด Non-small cell Lung Cancer

Protocol 1: การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy)

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัด การรักษาเสริมหลังผ่าตัดมะเร็ง non-small cell lung cancer

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	PE	q 21 days	cisplatin*	75-80mg/m ² IV day 1	75-80	1	4	300-320
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	4	1,200
1B	Carboplatin/ etoposide	q 21 days	carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/mL/min in day 1	maximum total dose ≤ 750 mg	1	4	3,000 mg
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	4	1,200

* สามารถใช้ Carboplatin AUC 5-6 mg/mL/min ใน day 1 แทน Cisplatin ได้

Protocol 2 : การรักษาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี สำหรับมะเร็งปอดระยะที่ II ที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด และมะเร็งปอดระยะลุกลามเฉพาะที่ระยะ III
ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี มะเร็ง non-small cell lung cancer

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	PE STEP 1	q 42 days	cisplatin*	50mg/m ² IV day 1,8,29,36	50	4	1	200
			etoposide	50 mg/m ² IV day 1-5,29-33 ของการฉายรังสีระยะเวลา ประมาณ 6-7 สัปดาห์	50	10	1	500
	PE STEP 2***	q 21 days	cisplatin*	80 mg/m ² IV day 1	80	1	2	160
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	2	600
1B	PE STEP 1	q 42 days	carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/mL/min IV day 1,29	maximum total dose ≤ 750 mg	2	1	1,500 mg
			etoposide	50 mg/m ² IV day 1-5,29-33 ของการฉายรังสีระยะเวลา ประมาณ 6-7 สัปดาห์	50	10	1	500
	PE STEP 2***	q 21 days	carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/mL/min IV day 1	maximum total dose ≤ 750 mg	1	2	1,500 mg
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	2	600
2	CbPac STEP 1	q 7 days	carboplatin	AUC 2 mg/mL/min day 1	maximum total dose ≤ 300 mg	1	6	1,800 mg
			paclitaxel	50 mg/m ² IV , 6 wk พร้อมฉายรังสี	50	1	6	300

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
	CbPac STEP 2	q 21 days	carboplatin	AUC 5-6 mg/mL/min day 1	maximum total dose $\leq$ 750 mg	1	2	1,500 mg
			paclitaxel	200 mg/m ² IV in day1	200	1	2	400

* สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/mL/min ใน day 1 และ 29 แทน cisplatin ได้

** สามารถใช้ยาในสูตรที่มียาชนิดเดิมในการรักษาเสริม (Protocol 1) ให้เพิ่มเติมจากการให้ยาพร้อมกับการฉายรังสีได้อีก 2 cycle

*** PE STEP 2 อาจพิจารณาให้ในรายที่มีการตอบสนองดีและ residual tumor, PS = ECOG 0-2

หมายเหตุ 1) ขั้นตอนให้เลือกใช้ สูตรใดสูตรหนึ่ง ใน 1A, 1B, 2 2) STEP1 สามารถต่อด้วย STEP2 ของสูตรอื่นได้ (กรณีใช้ carboplatin แทน cisplatin)

Protocol 3: การรักษาเคมีบำบัดนำหน้าการผ่าตัดในมะเร็งปอดลุกลามเฉพาะที่ (potential resectable stage IIIA)

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	PE	q 21 days	cisplatin*	80mg/m ² IV day 1	80	1	3-4	240-320
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	3-4	900-1,200
1B	Carboplatin/ etoposide	q 21 days	carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min in day 1	maximum total dose ≤750 mg.	1	3-4	2,250-3,000
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	3-4	900-1,200
2A	CG	q 21 days	cisplatin*	80 mg./m ² IV day 1	80	1	3-4	240-320
			gemcitabine	1,000 mg./m ² IV day 1,8	1,000	2	3-4	6,000-8,000
2B	Carboplatin/ gemcitabine	q 21 days	carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min in day 1	maximum total dose ≤750 mg.	1	3-4	2,250-3,000
			gemcitabine	1,000mg./m ² IV day 1,8	1,000	2	3-4	6,000-8,000
3	CbPac	q 21 days	carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤750 mg.	1	3	1,800
			paclitaxel	200 mg/m ² IV day 1	200	1	3	600

* สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 แทน cisplatin ได้

Protocol 4: การรักษาเคมีบำบัด มะเร็งปอดที่ระยะแพร่กระจาย IIIB และ IV (First line drugs)

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดมะเร็ง non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจาย IIIB และ IV (First line drugs)

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	PE	q 21 days	cisplatin*	80 mg/m ² IV day 1	80	1	4-6	320-480
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	4-6	1,200-1,800
1B	Carboplatin/ etoposide	q 21 days	carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min in day 1	maximum total dose ≤750 mg.	1	4-6	3,000-4,500
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	4-6	1,200-1,800
2A	CG	q 21 days	cisplatin*	80 mg./m ² IV day 1	80	1	4-6	320-480
			gemcitabine	1,000 mg./m ² IV day 1,8	1,000	2	4-6	8,000-12,000
2B	Carboplatin/ gemcitabine	q 21 days	carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min in day 1	maximum total dose ≤750 mg.	1	4-6	3,000-4,500
			gemcitabine	1,000mg./m ² IV day 1,8	1,000	2	4-6	8,000-12,000
3	CbPac	q 21 days	carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤750 mg.	1	4-6	3,000-4,500
			paclitaxel	200 mg/m ² IV day 1	200	1	4-6	800-1,200

* สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 แทน cisplatin ได้

Protocol 5: การรักษาเคมีบำบัด มะเร็งปอดที่ระยะแพร่กระจาย IIIB และ IV (Second line drugs)

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดมะเร็ง non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจาย IIIB และ IV (Second line drugs)

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	docetaxel	q 21 days	docetaxel	60-75 mg/m ² IV day 1	60-75	1	4-6	300-450

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด small cell Lung Cancer

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็ง small cell lung cancer

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้ รวม (mg/m ²)
1	CAV	q 21 days	cyclophosphamide	800-1,000 mg/m ² IV day 1	800-1,000	1	4-6	4,000-6,000
			doxorubicin	40-50 mg/m ² IV day 1	40-50	1	4-6	200-300
			vincristine	1.4 mg/m ² IV (maximum total dose 2 mg per injection) day 1	2	1	4-6	8-12
2	PE 1	q 21 days	cisplatin	25 mg/m ² IV day 1-3	25	3	4-6	300-450
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1-3	100	3	4-6	1,200-1,800
3A	PE 2	q 21 days	cisplatin*	80 mg/m ² IV day 1	80	1	4-6	320-480
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1-3	100	3	4-6	1,200-1,800
3B	PE 2	q 21 days	carboplatin* (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/mL/min ใน day 1	maximum total dose ≤750 mg.	1	4-6	3,000-4,500
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	4-6	1,200-1,800

หมายเหตุ ใช้สูตรใดสูตรหนึ่ง ให้ 4-6 cycle

* สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/mL/min ใน day 1 แทน cisplatin ได้

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยการบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่องสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งโพรงหลังจมูก

การรักษาด้วยรังสีรักษา (Radiation Treatment)

รังสีรักษาคือเป็นการรักษามาตรฐานหลักของมะเร็งโพรงหลังจมูก โดยมีข้อบ่งชี้คือ

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

- 1.1 ในโรคระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 ที่ยังไม่มีการกระจายของโรคไปที่อื่น
 - 1.2 มีการกลับขึ้นมาใหม่เฉพาะที่โพรงหลังจมูกโดยมีระยะเวลาห่างจากการรักษาครั้งแรกมากกว่า 1 ปี
- เทคนิคการให้รังสีเพื่อรักษาหวังผลหายขาด

- เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของมะเร็งปฐภูมิ (Nasopharynx) ทิศทางการลุกลามเฉพาะที่ของโรค (Local tumor extension) และ ต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Lymphatic drainage of the neck)
- ปริมาณของรังสี
 - T1, T2 ใช้ปริมาณรังสี 65-70 Gy
 - T3, T4 ใช้ปริมาณรังสี 70 Gy

ในกรณีที่โรคมะเร็งโพรงหลังจมูกกลับมาเป็นซ้ำ การกำหนดปริมาณรังสีขึ้นกับหลายปัจจัยเช่น ปริมาณโรคที่กลับเป็นซ้ำ (Tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ

การวางแผนรังสีรักษา ต้องใช้ความระมัดระวังกำหนดขอบเขตของลำรังสีอย่างรัดกุมที่สุด

- เครื่องมือที่ใช้ในการรักษา ต้องใช้รังสีเอกซ์ หรือ รังสีแกมมา หรือรังสีอิเล็กตรอน มีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) อาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วย Brachytherapy หรือ Stereotactic radiosurgery, Stereotactic radiotherapy
- ควรใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาในระยะโรคที่ Stage II (T2N0M0, T1-2N1M0), III, IV (T3-4 or N1-3 M0) หรือกรณีโรคมะเร็งที่โพรงหลังจมูกกลับมาเป็นซ้ำ และยังไม่มีการกระจายของโรคไปอวัยวะอื่น

2. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ

- 2.1 โรคระยะที่ 4 ที่มีการกระจายของโรคไปที่อื่น

- 2.2 โรคที่กลับขึ้นมาใหม่

- 1) การกลับขึ้นมาใหม่เฉพาะที่โพรงหลังจมูกโดยมีระยะเวลาห่างจากการรักษา น้อยกว่า 1 ปี
- 2) มีการกลับขึ้นมาใหม่ที่มีการกระจายของโรคไปที่อื่น

เทคนิคการให้รังสีเพื่อบรรเทาอาการจาการรอยโรคที่โพรงหลังจมูกหรือลำคอ

1) เป้าหมายโดยทั่วไปจะครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

1.1) ปริมาณของรังสี

- 8-10 Gy ใน 1 ครั้งหรือ
- 20-40 Gy ในเวลา 1- 4 สัปดาห์
- ในผู้ป่วยที่มี ECOG Performance status 0-1

และสามารถควบคุมโรคที่มีการแพร่กระจายได้ร่วมกับมีอาการของโรคบริเวณโพรงหลังจมูกสามารถใช้ปริมาณของรังสีตามข้อ 1 และอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยได้

1.2) เครื่องมือที่ใช้ในการรักษา ต้องใช้รังสีเอกซ์ หรือรังสีแกมมา หรือรังสีอิเล็กตรอนที่มีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค เช่น 2-D Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), Brachytherapy, Stereotactic radiosurgery, Stereotactic radiotherapy

2) เป้าหมายเพื่อบรรเทา ความปวด,เลือดออกหรือเป็นแผล, การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ, การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง, การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง

2.1) ปริมาณของรังสี

- 8-10 Gy ใน 1 ครั้งหรือ
- 20-40 Gy ในเวลา 1-4 สัปดาห์

โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรคและความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ External beam radiotherapy หรือ Brachytherapy ก็ได้

การรักษาด้วยการผ่าตัด

1. Neck dissection ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีโรคในตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองของคออยู่ หลังการรักษาด้วยรังสีรักษาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ หรือภายหลังจบการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด โดยไม่พบการแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น และยังสามารถที่จะผ่าตัดออกได้
2. อาจพิจารณา Nasopharyngectomy ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ตำแหน่งโพรงหลังจมูกโดยมีข้อห้ามในกรณีที่มีการลุกลามเข้าไปยังกระดูก Base of skull

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

1. การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในสำหรับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ II-IV

ข้อพิจารณา

- 1.1 สำหรับผู้ป่วยมีโรคอยู่ในระยะ T2 หรือมากกว่า หรือมีการลุกลามของมะเร็งเข้าต่อมน้ำเหลือง บริเวณคอ โดยไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (Distant metastasis)
- 1.2 ผู้ป่วยควรมี Performance status ที่ดีมาก (ECOG0-1) และไม่มีภาวะโรคร่วมที่อาจเป็นอันตรายจากการให้ยารักษาาร่วมกัน

สูตรยาที่แนะนำในการรักษาร่วมกับการฉายรังสี ได้แก่

สูตรที่ 1 Cisplatin*

สูตรที่2 Weekly Cisplatin*

*ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา Cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า Creatinine clearance น้อยกว่า 50 mL/min ให้หยุดการให้ยา Cisplatin โดยฉายรังสีต่อจนครบตามแผน หรือให้ใช้ยา Carboplatin แทน

สูตรยาที่แนะนำในการรักษาเสริมภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี คือ

PF** = Cisplatin* ร่วมกับ 5FU

*ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา Cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า Creatinine clearance น้อยกว่า 50 mL/min ให้หยุดการให้ยาเคมีบำบัด หรือให้ใช้ Carboplatin แทน

** ใช้สูตรยารักษาเสริมภายหลังให้ยา Cisplatin ชนิดเดียวร่วมกับการฉายรังสี

2. การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีในสำหรับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะ II-IV

ข้อพิจารณา

ผู้ป่วยที่มี Performance status ดี (ECOG 0-1) และไม่มีภาวะโรคร่วมที่อาจเป็นอันตรายจากการให้ยาเคมีบำบัด เพื่อต้องการลดขนาดของก้อนมะเร็งก่อนการให้รังสี หรือไม่สามารถเริ่มการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกันกับการฉายรังสีได้

สูตรยาเคมีบำบัดสูตรแรกสำหรับมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ II-IV คือ

PF = Cisplatin* ร่วมกับ 5FU

*ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา Cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า Creatinine clearance น้อยกว่า 50 mL/min ให้หยุดการให้ยาเคมีบำบัด หรือใช้ Carboplatin แทน

3. การให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะแพร่กระจาย

ข้อพิจารณา

3.1 ยังไม่มีข้อมูลยืนยันจากการศึกษา Randomized control trial ว่าการให้ยาเคมีบำบัดในกรณีนี้ จะช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด แต่ข้อมูลในการศึกษาแบบ non-randomized control trials พบว่าอาจมีประโยชน์ด้าน Palliative

3.2 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ Performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดได้ไม่เกิน 6 ชุด

3.3 การให้ยาเคมีบำบัดให้ใช้ตามลำดับ ดังนี้

สูตรยาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำ ได้แก่

1) การให้ยาเคมีบำบัด สูตรแรก (first line) ให้เลือกใช้สูตรใดสูตรหนึ่ง ผู้ป่วยหนึ่งรายใช้ยาได้ไม่เกิน

2 สูตร และแต่ละสูตรใช้ได้ไม่เกิน 6 cycles

1. PF คือ Cisplatin* ร่วมกับ 5FU

2. Cisplatin* single agent

2) การให้ยาเคมีบำบัด สูตรสอง (second line) ให้เลือกใช้สูตรใดสูตรหนึ่ง ผู้ป่วยหนึ่งรายใช้ยาได้ไม่เกิน 2 สูตร และแต่ละสูตร ใช้ได้ไม่เกิน 6 cycles

1. Carboplatin ร่วมกับ Paclitaxel

2. Paclitaxel single agent

* สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/mL/min, day 1 แทน Cisplatin ได้ในการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก

Protocol 1.1 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีสำหรับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ II-IV

ข้อพิจารณา

- 1.1 สำหรับผู้ป่วยมีโรคอยู่ในระยะ T2 หรือมากกว่า หรือมีการลุกลามของมะเร็งเข้าต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ โดยไม่มีการแพร่กระจายไป อวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (Distant metastasis)
- 1.2 ผู้ป่วยควรมี Performance status ที่ดีมาก (ECOG 0-1) และไม่มีภาวะโรคร่วมที่อาจเป็นอันตรายจากการให้ยารักษาาร่วมกัน

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกร่วมกับการฉายรังสี

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	Cisplatin	q 21 days	Cisplatin*	100 mg/m ² day 1	100	1	3	300
1B	Carboplatin (แทน Cisplatin)	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5-6 mg/mL/min, IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	3	2,250 mg
2A	Weekly Cisplatin *	q 7 days	Cisplatin*	40 mg/m ² weekly ของการ ฉายรังสี ระยะเวลาประมาณ 8 สัปดาห์	40	1	8	320
2B	Carboplatin (แทน Cisplatin)	q 7 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 2 mg/mL/min, IV weekly ของการฉายรังสีระ ยะเวลาประมาณ 8 สัปดาห์	Maximum total dose ≤ 300 mg	1	8	2,400 mg

* ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา Cisplatin หรือ มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า Creatinine clearance น้อยกว่า 50 mL/min ให้หยุดการให้ยา Cisplatin โดยฉายรังสีต่อจนครบตามแผน หรือใช้ Carboplatin แทน สูตรที่ 1 ใช้ขนาด AUC 5-6 mg/mL/min, day 1, 3 cycles สูตรที่ 2 ใช้ขนาด AUC 2 mg/mL/min, IV weekly ของการฉายรังสีระยะเวลาประมาณ 8 สัปดาห์, 8 cycles

Protocol 1.2 การให้ยาเคมีบำบัดรักษาเสริมภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี สำหรับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ II-IV

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาเสริมภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	PF 1**	q 28 days	Cisplatin*	80 mg/m ² /day day 1	80	1	3	240
			5FU	1,000 mg/m ² /day day 1-4	1,000	4	3	12,000
2	PF 2	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/mL/min, IV day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	3	2,250 mg
			5FU	1,000 mg/m ² /day day 1-4	1,000	4	3	12,000

* ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา Cisplatin, มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 50 mL/min ให้หยุดการให้ยาเคมีบำบัด หรือใช้ Carboplatin แทน ขนาด AUC 5 mg/mL/min, day 1, 3 cycles

** ใช้สูตรยาการรักษาเสริมภายหลังให้ยา Cisplatin ชนิดเดียวร่วมกับการฉายรังสี

Protocol 2. การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีสำหรับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ II-IV

ข้อพิจารณา

- 2.1. สำหรับผู้ป่วยมีโรคอยู่ในระยะ T2 หรือมากกว่า หรือมีการลุกลามของมะเร็งเข้าต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอโดยไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (Distant metastasis)
- 2.2 ผู้ป่วยควรมี Performance status ดี (ECOG 0-1) และไม่มีภาวะโรคร่วมที่อาจเป็นอันตรายจากการให้ยาเคมีบำบัด ต้องการลดขนาดของก้อนมะเร็งก่อนการให้รังสี หรือไม่สามารถเริ่มการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกันกับการฉายรังสีได้

ขนาดและสูตรยาเคมีบำบัดสูตรแรกสำหรับมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ II-IV

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	PF 1	q 28 days	Cisplatin*	80-100 mg/m ² /day day 1	80-100	1	3	300
			5FU	1000 mg/m ² /day day 1-4	1,000	4	3	12,000
2	PF 2	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	3	2,250 mg
			5FU	1000 mg/m ² /day day 1-4	1,000	4	3	12,000

* ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา Cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา Cisplatin, มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า Creatinine clearance น้อยกว่า 50 ml/min ให้หยุดการให้ยาเคมีบำบัด หรือใช้ Carboplatin แทน ขนาด AUC 5 mg/ml/min, day 1, 3 cycles

Protocol 3. การให้ยาเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำ

ข้อพิจารณา

- 3.1 ยังไม่มีข้อมูลยืนยันจากการศึกษา Randomized control trial ว่าการให้ยาเคมีบำบัดในกรณีนี้จะช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด แต่ข้อมูลในการศึกษาแบบ Non-randomized control trials พบว่าอาจมีประโยชน์ด้าน Palliative
- 3.2 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ Performance status ของผู้ป่วย ว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดได้ไม่เกิน 6 ชุด
- 3.3 การให้ยาเคมีบำบัดให้เลือกใช้เพียงสูตรใดสูตรหนึ่งเท่านั้น ผู้ป่วยหนึ่งรายใช้ยาได้ไม่เกิน 2 สูตรและ แต่ละสูตร ใช้ได้ไม่เกิน 6 cycles
- ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำ

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	Cisplatin	q 21 days	Cisplatin*	80 mg/m ² /day day 1	80	1	6	480
1B	Carboplatin (แทน Cisplatin)	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	6	2,250 mg
2A	PF 1	q 28 days	Cisplatin*	80 mg/m ² /day day 1	80	1	6	480
			5FU	1000 mg/m ² /day day 1-4	1,000	4	6	24,000
2B	PF 2	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	6	2,250 mg
			5FU	1000 mg/m ² /day day 1-4	1,000	4	6	24,000
3A	Carboplatin/ Paclitaxel	q 21 days	Carboplatin	AUC 5 mg / ml / min day 1	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	6	4,500 mg
			Paclitaxel	175 mg/m ² day1	175	1	6	1,050
3B	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² day1	175	1	6	1,050

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min, day 1 แทน Cisplatin ได้ในการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยค่าบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่มีพยาธิวิทยาหลากหลาย แนวทางการรักษานี้จะได้นำเสนอเฉพาะการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ชนิด Epithelial Ovarian Cancer, Ovarian Low Malignant Potential (Borderline Epithelial Ovarian Tumors), Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT), Malignant Germ Cell Tumors และ Malignant Sex Cord-Stromal Tumors การเรียบเรียงในการนำเสนออาศัยข้อมูลทางวิชาการเชิงประจักษ์ (evidence-based) รวมทั้งความเหมาะสมที่จะนำมาปฏิบัติในประเทศไทย แนวทางการรักษาในเอกสารนี้ไม่ได้รวมถึงการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ไม่ทราบระยะของโรค และผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

หมายเหตุ: แนวทางการรักษานี้ใช้การแบ่งระยะของมะเร็งรังไข่ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2014 (ตารางที่ 1) และ คำแนะนำอยู่ที่ระดับ 2A นอกจากจะระบุระดับอื่นไว้ในวงเล็บ

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

1. มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. ผู้ป่วยกรณี Early disease (FIGO stage I) หลังจากทำผ่าตัด staging laparotomy (ตารางที่ 2)

- 1.1 ใน Stage IA หรือ IB Grade 1 ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
- 1.2 ใน Stage IA หรือ IB Grade 2-3 หรือ Stage IC Grade 1-3 ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based, chemotherapy, taxane/carboplatin preferred) 3-6 cycles (พยาธิวิทยาชนิด clear-cell ถือเป็น Grade 3)

2. ผู้ป่วยกรณี Advanced disease (FIGO Stage II, III, IV)

- 2.1 หลังจากทำผ่าตัด cytoreductive surgery
 - 2.1.1 ในรายที่สามารถผ่าตัดได้ optimal [รอยโรคที่เหลืออยู่ (residual disease) แต่ละจุดเส้นผ่าศูนย์กลาง <1.0 ซม.] พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based, chemotherapy, taxane/carboplatin preferred) 6-8 cycles (ระดับที่ 1)
 - 2.1.2 ในรายที่ผ่าตัดได้ suboptimal พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด platinum-based chemotherapy 3-6 cycles อาจจะพิจารณาทำ interval debulking surgery หลังผ่าตัดให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based chemotherapy) 4-6 cycles (ระดับที่ 1)
- 2.2 ในรายที่ได้การวินิจฉัย (จากเซลล์วิทยาของน้ำในช่องท้อง หรือจากพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ) และประเมินผู้ป่วยแล้วว่าไม่สามารถทำการผ่าตัด cytoreductive surgery ได้ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (neoadjuvant platinum-based chemotherapy) 2-4 cycles และตามด้วยการผ่าตัด cytoreductive surgery หลังผ่าตัดให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based

chemotherapy) 4-6 cycles

หมายเหตุ

- ก. ในกรณีผู้ป่วยมี partial response หรือ “stable disease” ต่อ first-line chemotherapy อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิมต่อ จนกว่ามี toxicities หรือมี progression of disease หรือพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy
- ข. ในกรณีผู้ป่วยมี progression of disease ต่อ first-line chemotherapy พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)-Salvage therapy

1. ในรายที่มี complete remission และโรคกลับมา (relapse) ≥ 6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด
 - 1.1 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด first-line platinum-based chemotherapy สูตรเดิม (ระดับที่ 1) หรือ
 - 1.2 พิจารณาผ่าตัด secondary cytoreductive surgery และให้ยาเคมีบำบัด first-line platinum-based chemotherapy สูตรเดิม
2. ในรายที่มี complete remission และโรคกลับมา (relapse) < 6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

ข้อบ่งชี้ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ด้วยการรักษา Palliative การให้ Radiation Therapy

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ FIGO Stage IV สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตัน หลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึง การพยากรณ์โรคผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าว อย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง external beam radiotherapy ซึ่งอาจจะใช้ หรือ brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy for unresectable primary tumor
2. Palliative radiotherapy for distant metastatic sites such as bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue and others

2. มะเร็งรังไข่ชนิด Ovarian Low Malignant Potential, LMP (Borderline Epithelial Ovarian Tumors)

การรักษาปฐมภูมิ(Primary treatment)

1. ในรายผู้ป่วยต้องการมีบุตร พิจารณาทำผ่าตัด conservative surgery ร่วมกับ comprehensive staging
 - 1.1 ใน FIGO Stage I- IV ที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 1.2 ใน FIGO Stage I-IV ที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer
2. ในรายผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร พิจารณาทำผ่าตัด complete staging surgery และหลังผ่าตัด
 - 2.1 ใน FIGO Stage I- IV ที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 2.2 ใน FIGO Stage I-IV ที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

พิจารณาทำการผ่าตัดเพื่อ debulk ในรายที่เหมาะสม และหลังผ่าตัด

- ในรายที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม

ในรายที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer

3. มะเร็งรังไข่ชนิด Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT) การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดและแบ่งระยะของโรค ตาม FIGO staging, 2014 (ตารางที่ 1) เช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ชนิดอื่นหลังการทำผ่าตัด (surgically staging / cytoreductive surgery) ผู้ป่วยทุกรายตั้งแต่ FIGO Stage I-IV จะต้องได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ (การให้ยาเคมีบำบัด การผ่าตัด) เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT)

First-line chemotherapy

- สูตรที่ 1 Carboplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1)
- สูตรที่ 2 Carboplatin/ Docetaxel*** (ระดับที่ 1)
- สูตรที่ 3 Carboplatin/ Cyclophosphamide
- สูตรที่ 4 Cisplatin/ Paclitaxel
- สูตรที่ 5 Carboplatin

Second-line chemotherapy

- สูตรที่ 1 Carboplatin
- สูตรที่ 2 Paclitaxel
- สูตรที่ 3 Gemcitabine
- สูตรที่ 4 Etoposide, oral
- สูตรที่ 5 Liposomal doxorubicin***
- สูตรที่ 6 Megestrol acetate, oral
- สูตรที่ 7 Carboplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1)
- สูตรที่ 8 Cisplatin หรือ Carboplatin/ Gemcitabine***
- สูตรที่ 9 Carboplatin/Liposomal doxorubicin ***

*** ไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิระบบประกันสุขภาพได้

4. มะเร็งรังไข่ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

หลังจากการทำผ่าตัด staging laparotomy (สามารถทำ fertility-sparing surgery ร่วมกับการทำ comprehensive staging ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร) (ตารางที่ 2)

1. ในรายที่เป็น Dysgerminoma
 - 1.1 FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 1.2 FIGO Stage IC, II-IV ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) หรือให้รังสีรักษาในผู้ป่วยบางราย
2. ในรายที่เป็น Non-Dysgerminomatous tumors [Yolk sac tumor (Endodermal sinus tumor ; EST), Embryonal tumor (ET), Immature teratoma (Im T)]
 - 2.1 FIGO Stage IA, Grade 1, Im T ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 2.2 FIGO Stage IA, Grade 2, 3 หรือ FIGO Stage IB, IC, II-IV, Im T ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy)
 - 2.3 FIGO Stage IA, EST, ET ให้ยาเคมีบำบัด หรืออาจพิจารณาให้ไม่มีการรักษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะในเด็กหรือวัยรุ่น (pediatric or young adult)
 - 2.4 FIGO Stage IB, IC, II-IV, EST, ET ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. พิจารณาทำผ่าตัดในรายที่ผลการตรวจ (investigations) พบว่ามีก้อน และ tumor markers อยู่ในเกณฑ์ปกติ และให้ยาเคมีบำบัดเมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น malignant germ cell tumor
2. พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด first-line chemotherapy สูตรเดิม โดยพบว่า tumor markers อยู่ในระดับสูงต่อเนื่อง ในรายที่เป็น Dysgerminoma ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้รังสีรักษา

5. มะเร็งรังไข่ชนิด Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. หลังจากการทำผ่าตัด fertility-sparing surgery ร่วมกับการทำ comprehensive staging ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตรในกรณีที่ เป็น FIGO Stage IA, IC ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
2. หลังจากการทำผ่าตัด staging laparotomy
 - 2.1 FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 2.2 FIGO Stage I, Grade 3 หรือ IC หรือ FIGO Stage II–IV พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based chemotherapy หรือ regimen เดียวกันกับที่ใช้ใน germ cell tumor) หรือให้รังสีรักษา (radiation therapy)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. พิจารณาผ่าตัด secondary cytoreductive surgery และ/หรือให้ยาเคมีบำบัด
2. พิจารณาให้รังสีรักษา หรือ
3. ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors & Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

First-line chemotherapy

- สูตรที่ 1 BEP [Bleomycin/ Etoposide/ Cisplatin] (1)
 สูตรที่ 2 BEP [Bleomycin/ Etoposide/ Cisplatin] (2)
 สูตรที่ 3 VBP [Vinblastine/ Bleomycin/ Cisplatin]
 สูตรที่ 4 VAC [Vincristine/ Dactinomycin/ Cyclophosphamide]

Second-line chemotherapy

- สูตรที่ 1 PE [Cisplatin or Carboplatin / Etoposide]
 สูตรที่ 2 VIP [Etoposide/ Ifosfamide/ Cisplatin or Carboplatin]
 สูตรที่ 3 Carboplatin/ Paclitaxel
 สูตรที่ 4 Paclitaxel

ตารางที่ 1: การแบ่งระยะ (staging) ของมะเร็งรังไข่ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2014

Stage	Description
I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)
IA	Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IC	

		Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:
	IC1	Surgical spill
	IC2	Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface
	IC3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings
II		Tumor involved 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer
	IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries
	IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
III		Tumor involved 1 or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
	IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis
	IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):
	IIIA1(1)	Metastasis up to 10 mm in greatest dimension
	IIIA1(2)	Metastasis more than 10 mm in greatest dimension
	IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
	IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
	IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
IV		Distant metastasis including peritoneal metastases

	Pleural effusion with positive cytology
IVA	
	Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs
IVB	(including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

ตารางที่ 2: แนวทางการผ่าตัดในการกำหนด surgical staging ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่

- ทำผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) ในแนว midline
- ส่งน้ำในช่องท้อง หรือ peritoneal washings ตรวจทางเซลล์วิทยา
- ประเมินพื้นผิว peritoneum และอวัยวะในช่องท้องโดยทั่วอย่างละเอียด
- ทำผ่าตัด infracolic omentectomy
- สุ่มตัด (sampling) ต่อม้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และ para-aorta
- ตัดชิ้นเนื้อ (biopsy และ/หรือ resection) จากก้อน เยื่อพังพืด และบริเวณสงสัย ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
- สุ่มตัดชิ้นเนื้อ (sampling biopsies) จากบริเวณ peritoneum ที่ดูปกติ รวมทั้งจากใต้กระบังลม, bladder reflection, cul-de-sac, paracolic และ pelvic sidewall ทั้งสองข้าง
- ทำผ่าตัด total abdominal hysterectomy ร่วมกับ bilateral salpingo-oophorectomy (TAH.BSO)*
- ทำผ่าตัด appendectomy ในกรณีที่สงสัยเป็น mucinous tumors หรือพบมีการกระจายของโรคที่ไส้ติ่ง

* ผู้ป่วยอายุน้อยที่ยังต้องการมีบุตร มีพยาธิสภาพที่รังไข่เพียงข้างเดียว และ/หรือเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด “good risk tumors” (epithelial cancers stage IA / ovarian low malignant potential (Borderline Epithelial Ovarian Tumors), malignant germ cell tumors, malignant sex-cord stromal tumors) อาจทำการผ่าตัดแบบ conservative หรือ fertility-sparing surgery; USO โดยเหลื่อมดลูกและรังไข่ที่ดูปกติได้ (ไม่ต้องทำ wedge biopsy) ร่วมกับการทำ comprehensive staging ได้แก่ ทำผ่าตัดประเมินการแพร่กระจายของโรค (staging laparotomy) ตามทุกขั้นตอนข้างต้นยกเว้น TAH.BSO

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

Protocol 1 : Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT)

Primary chemotherapy, Adjuvant chemotherapy & Neoadjuvant chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1.1	Carboplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	3-8	2,250-4,500
			Paclitaxel	175 mg/m ² , IV	175	1		525-1,400
1.2	Carboplatin / Paclitaxel	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV over 1 hr	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500
			Paclitaxel	80 mg/m ² , IV over 1 hr day 1, 8, 15	80	3		1,440
2	Carboplatin / Cyclophosphamide	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	3-6	2,250-6,000
			Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	600	1		1,800-3,600
3	Cisplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Cisplatin	75-100 mg/m ² , IV	75-100	1	3-6	225-600
			Paclitaxel	175 mg/m ² , IV	175	1		525-1,050
4	Carboplatin	q 28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	3-8	2,250-6,000

สูตรที่ 2 ใช้ในรายที่ไม่สามารถให้ Paclitaxel ในสูตร1 ได้

สูตรที่ 3 ใช้ในรายที่ไม่สามารถให้ Carboplatin ในสูตร1 ได้

สูตรที่ 4 ใช้ในผู้สูงอายุ หรือในรายที่มี Performance status (ECOG score) ไม่ดี

$$\text{Dose} = \text{AUC} (\text{GFR} + 25)$$

$$\text{GFR} = [(140 - \text{age}) \times \text{body wt.} / 72 \times \text{Cr}] \times 0.85$$

โดย Cr = mg/ml

Protocol 2 : Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma
(malignant mixed Mullerian tumor; MMMT)

Second-line chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Carboplatin	q 28 days	Carboplatin	AUC 6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500
2.1	Paclitaxel	q 21-28 days	Paclitaxel	175–200 mg/m ² , IV	175-200	1	6	1,050-1,200
2.2	Paclitaxel	q 28 days	Paclitaxel	80 mg/m ² , IV day 1,8,15	80	3	6	1,440
3.1	Gemcitabine **	q 21 days	Gemcitabine	800-1,250 mg/m ² , IV day 1,8	800-1250	2	6	9,600–15,000
3.2	Gemcitabine **	q 28 days	Gemcitabine	1,000 mg/m ² , IV day 1,8,15	1000	3	6	18,000
4	Etoposide	q 28 days	Etoposide	50 mg/m ² , PO day 1-21	50	21	6	6,300
5*	Carboplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	3-6	2,250-4,500
			Paclitaxel	175 mg/m ² , IV	175	1		525-1,050
6*	Cisplatin [#] / Gemcitabine	q 21-28 days	Cisplatin	75–100 mg/m ² , IV	75-100	1	3-6	225-600
			Gemcitabine	800-1,250 mg/m ² , IV day 1,8	800-1250	2		4,800–15,000

* สูตรที่ 5, 6 ใช้ในรายที่ Recurrent (Platinum – sensitive)

สูตรที่ 6 ในบางกรณีที่ไม่สามารถใช้ cisplatin ได้ พิจารณาใช้ให้ carboplatin (AUC 5-6, max. ≤ 750 mg.) แทน

** Gemcitabine ใช้เป็น subsequent line ใน Advanced ovarian cancer ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม Taxane

Protocol 3 : Chemotherapy in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors & Malignant Sex Cord-Stromal Tumors.

First-line/Adjuvant chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	BEP(1)	q 28 days	Bleomycin	12-15 U/d, IV day 1,2,3	12-15 U/d	3	3-6	108-270 U
			Etoposide	100 mg/m ² , IV day 1-5	100	5		1,500-3,000
			Cisplatin*	75-100 mg/m ² , IV	75-100	1		225 - 600
2	BEP(2)	q 7 days	Bleomycin	10-20 U/d, IV day1	10-20 U/d	1	12	120-240 U
		q 28 days	Etoposide	100 mg/m ² , IV day 1-5	100	5	3-6	1,500-3,000
			Cisplatin*	20 mg/m ² , IV day 1-5	20	5	3-6	300-600
3	VBP	q 21 days	Vinblastine	12 mg/m ² , IV	12	1	3-6	36-72
		q 7 days	Bleomycin	20 units/d, IV day1	20 U/d	1	12	240 U
		q 21 days	Cisplatin*	20 mg/m ² , IV day 1-5	20	5	3-6	300-600
4	VAC	q 28 days	Vincristine	1 mg/m ² , IV	1	1	3-6	3-6
			Dactinomycin	300 microgram/m ² , IV day 1-5	300 microgram	5		4,500-9,000 microgram
			Cyclophosphamide	150 mg/m ² , IV day 1-5	150	5		2,250-4,500

หมายเหตุ *ในบางกรณีที่ไม่สามารถใช้ cisplatin ได้ ให้พิจารณาใช้ carboplatin แทน

Protocol 4 : Chemotherapy in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors & Malignant Sex Cord-Stromal Tumors.

Second-line chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1.1	PE	q 28 days	Cisplatin *	20 mg/m ² IV day 1-5	20	5	6	600
			Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5		2,250 – 3,000
1.2	PE	q 28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500 mg
			Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5		2,250 – 3,000
2.1	VIP	q 28 days	Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5	6	2,250 – 3,000
			Ifosfamide	4 gm/m ² IV in 24 hrs	4,000	1		24,000
			Mesna	4 gm/m ² IV in 24 hrs day1,2	4,000	2		48,000
			Cisplatin*	20 mg/m ² IV day 1-5	20	5		600
2.2	VIP	q 28 days	Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5	6	2,250 – 3,000
			Ifosfamide	4 gm/m ² IV in 24 hrs	4,000	1		24,000
			Mesna	4 gm/m ² IV in 24 hrs day 1,2	4,000	2		48,000
			Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1		4,500
3	Carboplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg	1	6	4,500
			Paclitaxel	175 mg/m ² IV	175	1		1,050

4	Paclitaxel	q 21-28 days	Paclitaxel	175 – 200 mg/m ² IV	175-200	1	6	1,050 – 1,200

หมายเหตุ *ในบางกรณีที่ไม่สามารถใช้ cisplatin ได้ให้พิจารณาใช้ carboplatin แทน

**แนวทางการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก
เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยการบริการทางการแพทย์
ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ**

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวน ค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากโดยกำหนด Protocol เพื่อการ เบิกจ่ายตามแนวทาง การรักษาฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากโดยการผ่าตัด

เป็นวิธีการที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก Stage T1- T3 NoMo โดยพิจารณาการผ่าตัดต่อมลูกหมากออกจากร่างกายด้วยวิธีการต่างๆ ได้แก่ Retropubic Radical Prostatectomy (RRP) หรือ Laparoscopic Radical Prostatectomy ซึ่งแพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการผ่าตัดอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจเองได้

การผ่าตัดอวัยวะออกทั้งหมดเป็นการรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะสุดท้าย (Stage IV prostate cancer)

ข้อบ่งชี้การรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยยาต่อต้าน (ควบคุม) ฮอร์โมนเพศชาย

Type	Generic Name	Indication
Anti-Androgen	Flutamide 250 mg PO Tid	biochemical failure after castration <u>until progression</u>
	Bicalutamide 50 mg PO OD	biochemical failure after castration <u>until progression</u>
Ketoconazole	800-1,200 mg/day	Castration resistant Prostate cancer <u>until progression</u>
LHRH agonist	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triprorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษา เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ป่วยที่แบ่งกลุ่มระดับความเสี่ยงปานกลาง (Intermediate risk) ความเสี่ยงสูงและสูงมาก (High risk and very high risk)

ข้อบ่งชี้การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced Disease)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced) ได้แก่ Stage C - T4, N1 หรือ M1 ขึ้นไปซึ่งมีการลุกลามออกไปนอกต่อมลูกหมากพิจารณาใช้รังสีเพิ่มเติมจากการรักษาแบบการลด hormone เพศชาย Androgen deprivation therapy และ Chemotherapy

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่จากการที่มะเร็งลามไปบริเวณต่างๆ มีแนวทางการรักษาตามอาการ ได้แก่ การฉายรังสีบริเวณกระดูกเฉพาะที่เพื่อรักษากระดูกที่มีภาวะแทรกซ้อนและ systemic therapy ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่โรคลุกลามหลังจากที่ได้รับการรักษาโดย Androgen Deprivation Therapy มาแล้ว (Castrate Resistance Prostate Cancer)

ข้อบ่งชี้การใช้ Docetaxel ใน Castration resistant prostate cancer (CRPC)

1. CRPC ระยะแพร่กระจาย ที่มี clinical progression หรือ PSA progression (มีการเพิ่มขึ้นของ PSA 3 ครั้งติดต่อกัน ห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ โดยเพิ่มขึ้น $>50\%$ ของระดับต่ำสุดอย่างน้อย 2 ครั้ง และมีค่ามากกว่าค่าต่ำสุด 2 ng/ml) หรือมีการกระจายของโรคในกระดูกมากกว่า 2 จุด หรือมีการกระจายเพิ่มขึ้นใน Visceral organs
2. ต้องเคยได้ androgen deprivation therapy (bilateral orchidectomy or LHRH agonist) มาก่อน และระดับ testosterone น้อยกว่า 50 ng/dl กรณีที่ไม่ได้รักษาด้วย bilateral orchidectomy
3. ต้องเคยได้ antiandrogen มาก่อน
4. แนะนำให้ใช้ docetaxel 60-75 มก/ตร.ม. ทุก 3 สัปดาห์ เป็นจำนวนไม่เกิน 6 รอบ
5. ในกรณีที่เคยมีการตอบสนองดี (PSA ลดลง $> 50\%$) ระหว่างให้ยา และไม่มีความ Neuropathy $> \text{grade } 2$ ถ้าโรคกำเริบขึ้นใหม่หลังหยุดยาไปอย่างน้อย 3 เดือน อาจพิจารณาให้ได้อีก 1 คอร์ส (ไม่เกิน 6 รอบ)

ข้อบ่งชี้ในการใช้รังสีรักษา รักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

1. การฉายรังสีเป็นการรักษาหลักในการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก (Definite Radiotherapy)
 - 1.1 Localized early prostate cancer
 - 1) กลุ่ม very low risk ที่มี life expectancy ≥ 20 ปี (อายุ < 62 ปี)
 - 2) กลุ่ม low risk ที่มี life expectancy ≥ 10 ปี (อายุ < 77 ปี)
 - 1.2 Locally advanced prostate cancer

กลุ่ม Intermediate risk/ high risk/ very high risk ทั้งหมดยกเว้นกรณีมีข้อห้ามในการฉายรังสีโดยใช้ร่วมกับ LHRH agonist
 - 1.3 LN metastatic prostate cancer ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น
2. การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด Radical Prostatectomy (Adjuvant/ Salvage Radiotherapy)
 - 2.1 ผลชิ้นเนื้อพบ Extracapsular extension หรือ positive surgical margin หรือมีการลุกลามไปยัง seminal vesicles หรือ
 - 2.2 หลังการผ่าตัด PSA > 0.2 ng/ml. หรือ
 - 2.3 มีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA หลังการผ่าตัดอย่างต่อเนื่อง และมีนัยสำคัญ

3. การฉายรังสีเพื่อการประคับประคองอาการ (Palliative Radiotherapy)

พิจารณาให้ในกลุ่ม Advanced หรือ Metastases เพื่อบรรเทาอาการ ความปวด เลือดออก การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นท่อน้ำปัสสาวะหรืออวัยวะอื่นๆ การกดทับไขสันหลัง การแพร่กระจายไปยังสมอง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารับรักษาของผู้ป่วย

การใส่แร่ High Dose Rate Brachytherapy มีข้อบ่งชี้ในกรณี Intermediate to high risk group โดยใช้เป็นการเพิ่มปริมาณรังสี (boost dose) โดยให้ร่วมกับการฉายรังสี (External Radiotherapy) 40-50 Gy และสามารถพิจารณาใช้เป็น Monotherapy แทน Low Dose Rate Brachytherapy ใน Low risk และ Selected intermediate risk group

นอกจากนี้ High Dose Rate Brachytherapy สามารถใช้รักษากรณีมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ภายหลังการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือการฝังแร่

Protocol 1 การใช้ยา LHRH agonist ร่วมกับการฉายรังสีแบบ Definite radiotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1 * (intermediate risk of recurrence)	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) หรือ	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 2 cycles
			Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) หรือ					
			Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)					
2 ** (High risk of recurrence)	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) หรือ	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 8 cycles
			Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) หรือ					
			Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)					

*ข้อบ่งชี้ ใช้เป็น adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT2b ถึง cT2c ตาม TNM staging system หรือมีค่า Gleason score เท่ากับ 7 หรือมีค่า serum PSA เท่ากับ 10-20 ng/ml อย่างใดอย่างหนึ่ง

**ข้อบ่งชี้ ใช้เป็น adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีความเสี่ยงสูง (High risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT3a ตาม TNM staging system หรือมีค่า Gleason score เท่ากับ 8-10 หรือมีค่า serum PSA มากกว่า 20 ng/ml อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มมีความเสี่ยงสูงมาก (Very high risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT3b ถึง cT4

Protocol 2 การใช้ฮอร์โมนบำบัดในการรักษา Prostate cancer (ADT)

กลุ่มฮอร์โมน	ขนาดและวิธีใช้	Dose(mg/day) (mg/day)	จำนวนที่ใช้รวม (mg/visit)*
Anti-Androgen: Flutamide	250 mg per oral Tid (250mg/tab)	750	Maximum <67,500 mg/visit (<90 days/visit)
Ketoconazole PO ร่วมกับ Prednisolone 5 mg bid pc	800-1,200 mg/day	800-1,200 mg/day	

*การจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 3 เดือน
ระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมนจนกว่าโรคทุเลา

Protocol 3 การให้ยาเคมีบำบัดรักษาในCastration resistant prostate cancer (CRPC)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Docetaxel	q 21 days	docetaxel	60-75 mg/m ² IV	60-75	1	6	360-450

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยการบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

1. มะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ Locoregional (T3-4 N0-3 M0 หรือ T1-4 N1-3 M0)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบการกระจาย (Locoregional) T3-4 N0-3 M0 หรือ T1-4 N1-3 M0

การรักษาปฐมภูมิ (Primary Treatment)

การผ่าตัด

1. กรณีการตัดมะเร็งออกได้หมด (R0 resection)

1.1 กรณีที่ผ่าตัดแบบ D2 Resection ให้ Adjuvant chemotherapy เพียงอย่างเดียว (Protocol 1.1)

สูตร Capecitabine + oxaliplatin***

Capecitabine + cisplatin***

S-1*

5FU/leucovorin ระดับที่ 2B

หมายเหตุ: กรณี T1-2 N0 M0 ไม่จำเป็นต้องได้รับ adjuvant treatment

*(Capecitabine, Qxaliplatin*** ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ loco regional)*

(S1 ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าได้ผลในการรักษาในมะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ loco regional)*

1.2 กรณีที่ผ่าตัดน้อยกว่าแบบ D2 Resection

ถ้าผู้ป่วยสามารถรับ concurrent chemoradiotherapy ได้ ให้ adjuvant chemoradiotherapy

สูตร 5-FU + leucovorin (Protocol 1.2)

ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถรับ concurrent chemoradiotherapy ได้ ให้ adjuvant chemotherapy

สูตร 5-FU + leucovorin (Protocol 1.3)

2. กรณีการตัดมะเร็งออกไม่หมดจากการผ่าตัด (R2 resection) หรือยังพบเซลล์มะเร็งเหลืออยู่จากผลพยาธิ (R1 resection)

2.1 หาก ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemoradiation (Protocol 1.2) หรือ Chemotherapy (Protocol 1.3) (ประเมินความเป็นไปได้ในการผ่าตัด ในรายที่ยังไม่เคยผ่าตัด) หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง

2.2 หาก ECOG Performance status >2 ให้ การรักษาแบบประคับประคอง

3. หาก Unresectable gastric cancer (M0) หรือกรณี Resectable gastric cancer แต่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์พอที่จะรับการผ่าตัด
 - 3.1 หาก ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemoradiation (Protocol 1.2) หรือ Chemotherapy (Protocol 1.3) (ประเมินความเป็นไปได้ในการผ่าตัด ในรายที่ยังไม่เคยผ่าตัด) หรือให้การรักษแบบประคับประคอง
 - 3.2 หาก ECOG Performance status >2 ให้ การรักษแบบประคับประคอง ภายหลังการรักษาด้วย Chemotherapy $\pm$ Radiation
 - ถ้าได้ Complete response or Partial response ให้พิจารณาการผ่าตัดในรายที่เหมาะสมหรือการผ่าตัดติดตาม
 - แต่หาก ตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่า partial response หรือพบการกระจายเพิ่มให้การรักษาแบบประคับประคอง

2 . มะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ Stage IV (M1)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกระจาย(Stage IV (M1) ให้การรักษาแบบ Palliative chemotherapy การรักษา

1. ในรายที่สภาพร่างกายสมบูรณ์ ECOG Performance status 0-2 หรือ Kanorfsky 60-100% และสามารถรับการรักษาด้วย Chemotherapy ได้ ให้ยาเคมีบำบัด สูตร1 (Protocol 2) แต่หากไม่สามารถรับการรักษาด้วย Chemotherapy ได้ให้การรักษาแบบประคับประคอง (Best supportive care)
2. ในรายที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ECOG Performance status > 2 หรือ Kanorfsky < 60% ให้การรักษาแบบประคับประคอง (Best supportive care)
3. ในกรณีที่ โรคกำเริบหลังจากให้ยาเคมีบำบัด สูตร 1 นานกว่า 6 เดือน ให้พิจารณาใช้ยาสูตรเก่าได้ แต่หากโรคกำเริบอีก ภายใน 6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด สูตร 1 ให้พิจารณาใช้ยาเคมีบำบัด สูตร 2 (Protocol 3)

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยตำราการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

Protocol 1.1 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัดD2 resection (Adjuvant therapy)

ข้อพิจารณา

- 1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคอยู่ในระยะที่ IIA (T1N2, T2N1, T3N0), IIB (T1N3, T2N2, T3N1, T4aN0), IIIA (T2N3, T3N2, T4aN1), IIIB (T3N3, T4aN2, T4bN0-1) และ IIIC (T4aN3, T4bN2-3)
- 1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้ รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

*** อยู่ระหว่างพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ

Protocol 1.2 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัดน้อยกว่า D2 resection (Adjuvant chemoradiotherapy)

ข้อพิจารณา

1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ IIA (T1N2, T2N1, T3N0), IIB (T1N3, T2N2, T3N1, T4aN0), IIIA (T2N3, T3N2, T4aN1), IIIB (T3N3, T4aN2, T4bN0-1) และ IIIC (T4aN3, T4bN2-3)

1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemoradiotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1.	5-fluorouracil / leucovorin x 5 cycles	q 28 days	5-fluorouracil	C1: 425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	1	2,125
				C2: 400 mg/m ² /d IV day 1-4 of RT	400	4	1	1,600
				C3: 400 mg/m ² /d IV day 33-35 of RT	400	3	1	1,200
				C4-5: 425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	2	4,250
		q 28 days	leucovorin	C1: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	1	100
				C2: 20 mg/m ² /d IV day 1-4 of RT	20	4	1	80
				C3: 20 mg/m ² /d IV day 33-35 of RT	20	3	1	60
				C4-5: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	2	200

Protocol 1.3 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัดน้อยกว่า D2 resection แต่ไม่สามารถรับการรักษาด้วย concurrent chemoradiation ได้ ให้ Adjuvant chemotherapy อย่างเดียว

ข้อพิจารณา

- 1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคลุกลามอยู่ในระยะที่ Ib (T1 N1 M0), II (T1 N2 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0), III (T2 N2 M0, T3 N1-2 M0, T4 N0 M0) และ IV (T4 N1-3 M0, T1-3 N3 M0)
- 1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัด น้อยกว่า D2 resection แต่ไม่สามารถรับการรักษาด้วย concurrent chemoradiation ได้ ให้ Adjuvant chemotherapy อย่างเดียว

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

Protocol 2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย

ข้อพิจารณา

1.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0-2

1.2 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่
ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสูตรที่ 1 สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin*/ 5-fluorouracil	q 28 days	Cisplatin	75-100 mg/m ² /d IV day 1	100	1	6	600
		q 28 days	5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1000	5	6	15,000
2	Carboplatin / 5-fluorouracil	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 day 1	Maximum total dose ≤750 mg.	1	6	1,500
			5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1000	5	6	15,000
3	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/mL/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ในกรณีที่ GFR < 60 mL/min

Protocol 3. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร สอง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสูตรที่ 2 สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย (กรณีโรคกำเริบภายใน 6 เดือนหลังหยุดยาสูตรแรก)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้ รวม (mg/m ²)
1	Paclitaxel	q 28 days	Paclitaxel	80 mg/m ² /d IV day 1, 8,15, 22	80	4	4-6	1,920
2	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² /d IV day 1	175	1	4-6	1,050

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมดลูก (Uterine Cancer) เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยค่าบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมดลูก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งมดลูก (Uterine cancer) แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ตามพยาธิวิทยา ได้แก่

- I. Malignant Epithelial Tumors (Endometrial carcinoma):
 1. Pure Endometrioid carcinoma – grade 1-3 (G1, G2, G3)
 2. High-grade carcinoma ประกอบด้วย Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma, Carcinosarcoma [ชื่ออื่น Malignant mixed Mullerian tumor (MMMT)] ซึ่งทั้ง 3 ชนิด ในทางปฏิบัติให้ถือเป็น G3
- II. Uterine sarcomas:
 1. Endometrial stromal sarcoma (ESS)
 2. High-grade (undifferentiated) endometrial sarcoma (HGSS)
 3. Uterine leiomyosarcoma (uLMS)

Endometrial carcinoma (มะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุมดลูก)

A. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

ก. การรักษาปฐมภูมิในผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของมะเร็ง (surgically staging – ดูตารางที่ 1) ได้

การรักษาผู้ป่วยหลังจากการผ่าตัดเป็นการรักษาเพิ่มเติม (adjuvant treatment) ตามระยะของมะเร็งที่การแบ่งใช้ตาม FIGO staging, 2009 – Endometrial carcinoma (ดูตารางที่ 2)

• Stage IA

IA G1	ไม่มี risk factor	ไม่มีการรักษาต่อ (Observe)
	มี risk factor(s)*	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy)
IA G2	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy)
	มี risk factor(s)*	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy and/ or pelvic RT)
IA G3	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy)
	มี risk factor(s)*	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy and/ or pelvic RT)

หมายเหตุ : สำหรับผู้ป่วย Stage IA (no myometrial invasion) ที่มีมะเร็งมีพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma; การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด (surgically staging) จะต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป โดยอาจใช้วิธีการ observe หรือพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ± รังสีรักษา (RT) เป็น vaginal brachytherapy หรือ tumor-directed radiotherapy (TDRT)

• Stage IB

IB G1	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy)
	มี risk factor(s)*	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy and/ or pelvic RT)
IB G2	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy)
	มี risk factor(s)*	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy and/ or pelvic RT)
IB G3	ไม่มี risk factor	การรักษาให้ RT(brachytherapy and/ or pelvic) หรือ Observe (ระดับที่ 2B)
	มี risk factor(s)*	การรักษาให้ RT(pelvic and/ or brachytherapy) ± ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B สำหรับยาเคมีบำบัด)

*Risk factor(s): Age, positive lympho-vascular space invasion (LVSI), tumor size, lower uterine (cervical/glandular) segment involvement.

• Stage II

- II G1 การรักษาให้ RT (brachytherapy and/ or pelvic RT)
- II G2 การรักษาให้ RT(pelvic RT + brachytherapy)
- II G3 การรักษาให้ RT (pelvic RT + brachytherapy) ± ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B สำหรับยาเคมีบำบัด)

หมายเหตุ: สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด radical hysterectomy (type 3) ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน ± สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic การให้รังสีรักษาเพิ่มหลังผ่าตัด (adjuvant RT) จะพิจารณาเป็นรายๆไป ขึ้นกับ risk factors อันได้แก่: primary tumor size, depth of stromal invasion และ /หรือ มี LVSI (ระดับที่ 2B) และในกรณีที่มี lymph node involvement ให้รักษาเหมือน Stage IIIC

• Stage IIIA

- IIIA G1 การรักษาให้ยาเคมีบำบัด ± RT หรือให้ RT (TDRT) ± ยาเคมีบำบัด หรือให้ RT (pelvic RT ± brachytherapy)
- IIIA G2 การรักษาเหมือน stage IIIA G1
- IIIA G3 การรักษาเหมือน stage IIIA G1

• Stage IIIB การรักษาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือ RT(TDRT)

- **Stage IIIC**
 - IIIC1 การรักษาให้ยาเคมีบำบัด ± RT (TDRT)
 - IIIC2 การรักษาให้ยาเคมีบำบัด ± RT (TDRT)
- **Stage IVA** การรักษาให้ยาเคมีบำบัด + RT(TDRT)
- **Stage IVB** การรักษาให้ยาเคมีบำบัด + palliative RT

หมายเหตุ: สำหรับผู้ป่วย Stage IA(with myometrial invasion), IB, II, III, IV ที่มีมะเร็งมีพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma; การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด (surgically staging) พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ± tumor-directed radiotherapy (TDRT)

ข. การรักษาปฐมภูมิในผู้ป่วย (มะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุม้วน) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inoperable)

ผู้ป่วยบางรายที่ได้การวินิจฉัยเบื้องต้นจากผลพยาธิวิทยาจากการขูดมดลูก หรือร่วมกับหรือการตัดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูก (cervical biopsy) แล้วอาจมีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ (medically inoperable) หรือมีโรคที่ลุกลามไปมากทำให้ไม่เหมาะสมที่จะทำการรักษาโดยการผ่าตัด (surgically inoperable)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการสืบค้นหาโรคโดย radiologic imaging (X-ray, CT-scan, or MRI) เพิ่มเติม

- ในกรณีที่โรคอยู่เฉพาะภายในโพรงมดลูก แต่ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ (medically inoperable)
 - ผลพยาธิวิทยาเป็น Endometrioid carcinoma การรักษาพิจารณาให้ TDRT (pelvic RT + brachytherapy) หรือ brachytherapy alone หรือให้ Hormonal therapy หลังจากนั้นถ้าตัวโรคมีการตอบสนองต่อการรักษาและผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ อาจประเมินซ้ำเพื่อพิจารณาผ่าตัด TH+BSO
 - ผลพยาธิวิทยาเป็นชนิดรุนแรง(หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma การรักษาพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด +TDRT(pelvic RT + brachytherapy) หรือ brachytherapy alone
- ในกรณีที่โรคลามลงมาถึงปากมดลูก (cervical involvement) และไม่สามารถผ่าตัดได้ (medically/surgically inoperable)
 - ผลพยาธิวิทยาเป็น Endometrioid carcinoma การรักษาพิจารณาให้ TDRT(pelvic RT + brachytherapy) หลังจากนั้นถ้าตัวโรคมีการตอบสนองต่อรังสีรักษาอาจประเมินซ้ำ เพื่อพิจารณาผ่าตัด TH+BSO (ระดับที่ 2B)
 - ผลพยาธิวิทยาเป็นชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma การรักษาพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + TDRT (pelvic RT + brachytherapy)
- ในกรณีที่โรคอยู่นอกตัวมดลูก (extrauterine)
 - ผลพยาธิวิทยาเป็น Endometrioid carcinoma
 1. ในกรณีผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ (medically inoperable) การรักษาพิจารณาให้ TDRT(pelvic RT + brachytherapy) ±

ยาเคมีบำบัด ± Hormonal therapy หลังจากนั้นถ้าตัวโรคมียการตอบสนองดีต่อการรักษาและผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ อาจประเมินซ้ำเพื่อพิจารณาผ่าตัด (tailored surgery) หรือ ให้การรักษาแบบ Palliative care

2. ในกรณีที่ประเมินแล้วไม่สามารถผ่าตัดได้ (surgically inoperable) หรือไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด

2.1 โรคมียอยู่ในอุ้งเชิงกราน การรักษาพิจารณาให้ TDRT(pelvic RT+ brachytherapy) ± ยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นถ้าตัวโรคมียการตอบสนองดีต่อการรักษาอาจประเมินซ้ำเพื่อพิจารณาผ่าตัด (tailored surgery)

2.2 โรคมียกระจายไปนอกช่องท้อง/ตับ การรักษาพิจารณาให้ผ่าตัดเอามดลูกและรังไข่ออก (palliative TH + BSO) + ยาเคมีบำบัด ± RT ± Hormonal therapy

- ผลพยาธิวิทยาเป็นชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma การรักษาพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ± TDRT(pelvic RT ± brachytherapy) หรือ ให้การรักษาแบบ Palliative care

B. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิว เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ (Recurrence)

- **Local/ regional recurrence** (จากการตรวจทางรังสีวินิจฉัยไม่พบ distant metastasis)
 - ผู้ป่วยไม่เคยได้รับรังสีรักษาตรงตำแหน่งที่โรคกลับมา การรักษาอาจพิจารณาให้ RT + brachytherapy และ/ หรือผ่าตัด[#][resection]
 - [#] หลังผ่าตัด ตามด้วยการให้รังสีรักษา TDRT (pelvic RT ± brachytherapy) ± ยาเคมีบำบัด
 - ผู้ป่วยเคยได้รับรังสีรักษาตรงตำแหน่งที่โรคกลับมา
 - ก. เคยได้รับ brachytherapy มาก่อน การรักษาอาจพิจารณาให้ RT+ brachytherapyและ/ หรือผ่าตัด [resection] หลังผ่าตัด ตามด้วยการให้รังสีรักษา TDRT (pelvic RT ± brachytherapy) ± ยาเคมีบำบัด
 - ข. เคยได้รับ external beam มาก่อน การรักษาอาจพิจารณาผ่าตัด [resection] หรือ ให้ Hormone therapy หรือ ให้ยาเคมีบำบัด
- **Isolated metastasis**

พิจารณาทำการผ่าตัดเอาตัวโรคออก ± RT [ในกรณีผ่าตัดไม่ได้พิจารณาให้ local ablation or RT (including SBRT) หรือทำการรักษาเช่นเดียวกับ “Disseminated metastases”] หรือให้ Hormone therapy
- **Disseminated metastases**
 - ผู้ป่วยไม่มีอาการ หรือ มีพยาธิวิทยาเป็น Low grade (G1) หรือ ER/PR positive พิจารณาให้ Hormone therapy (ถ้าไม่ตอบสนอง พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด)
 - ผู้ป่วยมีอาการ หรือ มีพยาธิวิทยาเป็น G2, G3 หรือโรคมียขนาดใหญ่ (large volume) พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ± Palliative RT

Uterine sarcomas (มะเร็งมดลูกชนิด Sarcoma)

A. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

หลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด TH ± BSO ± resection of extrauterine disease การรักษาเพิ่มเติม (adjuvant treatment) จะตามพยาธิวิทยาของตัวโรค และระยะของมะเร็งที่การแบ่งใช้ตาม FIGO staging, 2009 – Uterine Sarcoma (ดูตารางที่ 4)

• Endometrial stromal sarcoma (ESS)*

* Endometrial stromal sarcomas มีลักษณะ low-grade malignancy, display morphologic features of proliferative phase endometrial stroma and showing any mitotic index (MI)

Stage I	การรักษาให้ Hormonal therapy (ระดับที่ 2B)
Stage II, III, IVA	การรักษาให้ Hormonal therapy ± RT (TDRT ระดับที่ 2B)
Stage IVB	การรักษาให้ Hormonal therapy ± Palliative RT

• High-grade (undifferentiated) endometrial sarcoma (HGSS)**

** HGSS มีลักษณะ pleomorphism or anaplasia, MI is almost always > 10 MF/ 10 HPF

Stage I	Observe หรือ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B)
Stage II, III	พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือให้ RT(TDRT)
Stage IVA	การรักษาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือให้ RT
Stage IVB	การรักษาให้ยาเคมีบำบัด ± Palliative RT

• Uterine leiomyosarcoma (uLMS)#

uLMS ไม่รวมถึง smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP), epithelioid smooth muscle tumor, benign metastasizing, diffuse leiomyomatosis. การรักษาเพิ่มเติมจะพิจารณาจาก clinico-pathologic prognostic factors e.g. size (5 cm), mitotic figure; MF (10 MF/ 10 HPF), age (50 years), lympho-vascular space invasion (LVSI)

Stage I	Observe หรือ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B)
Stage II, III	พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือให้ RT (TDRT)
Stage IVA	การรักษาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือ ให้ RT
Stage IVB	การรักษาให้ยาเคมีบำบัด ± Palliative RT

B. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิด Uterine sarcoma เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ (Recurrence)

- กลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local recurrence) ในช่องคลอด (ไม่พบรอยโรคจากภาพถ่ายรังสีปอด และ CT scan whole abdomen)
 - ไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน พิจารณาทำการผ่าตัด[#] ± preoperative RT หรือ พิจารณาให้รังสีรักษา(TDRT) ± ยาเคมีบำบัด หรือ Hormone therapy (ในราย ESS เท่านั้น)
 - [#] หลังผ่าตัดถ้าพบว่าโรคลุกลามเฉพาะที่ช่องคลอดหรือในอุ้งเชิงกรานเท่านั้นและ ไม่ได้รับ preoperative RT พิจารณาให้การรักษาต่อด้วย รังสีรักษา (TDRT) แต่ในกรณีที่พบว่าโรคลุกลามไปนอกอุ้งเชิงกราน พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือ Hormone therapy (เฉพาะ ESS)
 - เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน พิจารณาให้ทำการผ่าตัด ± ยาเคมีบำบัด หรือ ให้ยาเคมีบำบัด หรือ Hormone therapy (เฉพาะ ESS) หรือ ให้รังสีรักษา (Tumor-directed re-irradiation)
- กลับเป็นซ้ำแบบเฉพาะที่ (isolated metastases)
 - ทำผ่าตัดในรายที่สามารถทำได้ และ หลังผ่าตัดพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด หรือ ให้รังสีรักษา หรือ Hormone therapy (เฉพาะ ESS)
 - ถ้าผ่าตัดไม่ได้ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ± local ablation or RT (including SBRT) หรือ Hormone therapy (เฉพาะ ESS) หรือpalliative RT หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง
- กลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย (disseminated diseases)
 - ในราย ESS พิจารณาให้ Hormone therapy ± palliative RT หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง
 - Other sarcomas พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ± palliative RT หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง

ตารางที่1: การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรคในผู้ป่วยมะเร็งมดลูก (Surgical Staging for Uterine Cancer)

ผ่าตัดมดลูกและปีกมดลูกออกทั้ง 2 ข้าง (simple hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy: TH&BSO) * ในรายที่มะเร็งได้ลุกลามมาที่ปากมดลูกชัดเจนจากการตรวจทาง คลินิก อาจพิจารณาทำผ่าตัดมดลูกออกแบบกว้าง (radical hysterectomy) *

- เก็บน้ำล้างช่องท้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยา (peritoneal washing for cytology)
- ตัดแผ่นไขมันในช่องท้อง (omentectomy)
- เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกรานและข้างหลอดเลือดแดง aorta (pelvic and para-aortic lymphadenectomy) ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง** ต่อการแพร่กระจายของมะเร็งนอกมดลูก

* การผ่าตัดอาจทำได้โดยวิธีเปิดหน้าท้อง หรือผ่าตัดผ่านกล้อง (abdominal or laparoscopic)

**ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ 1.มะเร็งชนิด endometrioid, G 2-3 หรือมะเร็งที่มีพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง เช่น Serous carcinoma, Clear cell carcinoma, Carcinosarcoma 2. ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ >2 ซม. 3. มีการลุกลามของมะเร็งเข้ากล้ามเนื้อมดลูกหรือลงมาที่ปากมดลูก 4. มีการลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือดหรือน้ำเหลือง (lympho-vascular space invasion) 5. มะเร็งลุกลามไปที่ปีกมดลูกหรือภายในช่องท้อง

ตารางที่ 2: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Endometrial Cancer, 2009

FIGO Stages	Surgical-Pathologic Findings
I [*]	Tumor confined to the corpus uteri
IA [*]	No or less than half myometrial invasion
IB [*]	Invasion equal to or more than half of the myometrium
II	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus [#]
III	Local and/ or regional spread of the tumor
IIIA	Tumor invades the serosa of the corpus uteri and/ or adnexae ^{##}
IIIB	Vaginal and/ or parametrial involvement ^{##}
IIIC	Metastases to pelvic and/ or para-aortic lymph nodes ^{##}
IIIC1	Positive pelvic lymph nodes
IIIC2	Positive para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
IV	Tumor invades bladder and/ or bowel mucosa, and/ or distant metastases
IVA	Tumor invasion of bladder and/ or bowel mucosa
IVB	Distant metastases, including intra-abdominal metastases and/ or inguinal lymph nodes

^{*} Either G1, G2, or G3

[#] Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no longer as Stage II.

^{##} Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

ตารางที่ 3: ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิว (Endometrial carcinoma) ที่พยาธิวิทยาจัดเป็นพวกมีความเสี่ยงสูง (High-risk diseases) หรือที่มีการแพร่กระจายของโรค (Advanced diseases) หรือในรายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

• **Hormone therapy**

1. Progestational agents (medroxyprogesterone acetate; MPA, megestrol acetate)
2. Tamoxifen***
3. Aromatase inhibitors

• **Chemotherapy regimens**

Multi-agents (preferred)	Single agents
1. Carboplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1) or Carboplatin/ Docetaxel***	1. Paclitaxel
2. Cisplatin/ Doxorubicin (ระดับที่ 2B)	2. Carboplatin
3. Paclitaxel/ Ifosfamide (ระดับที่ 1)(for carcinosarcoma)	3. Cisplatin
4. Cisplatin/ Ifosfamide (for carcinosarcoma)	4. Doxorubicin
	5. Liposomal doxorubicin
	6. Ifosfamide (for carcinosarcoma)

*** ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ตารางที่ 4: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems **for Uterine Sarcomas** (includes Leiomyosarcomas and Endometrial Stromal Sarcoma)*, 2009

FIGO Stages	Definition
I	Tumor limited to the uterus
IA	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
IB	Tumor more than 5 cm
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Tumor involves adnexa
IIB	Tumor involves other pelvic tissues
III**	Tumor infiltrates abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Regional lymph node metastasis
IVA	Tumor invades bladder or rectum
IVB	Distant metastasis (including intraabdominal or inguinal lymph nodes; excluding adnexa, pelvic and abdominal tissues)

* Carcinosarcomas should be staged as carcinoma of the endometrium

**In this stage, lesions must infiltrate abdominal tissues and not just protrude into the abdominal cavity

ตารางที่ 5: ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด Uterine sarcomas

• **Chemotherapy regimens**

Combination regimens	Single agents
1. Docetaxel ^{***} / Gemcitabine (preferred for leiomyosarcoma)	1. Doxorubicin
2. Doxorubicin/ Ifosfamide	2. Gemcitabine
3. Carboplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 2B)	3. Ifosfamide
	4. Liposomal doxorubicin

^{***} ไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

• **Hormone therapy (ใช้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น ESS เท่านั้น)**

1. Medroxyprogesterone acetate
2. Megestrol acetate
3. Aromatase inhibitors
4. GnRH analogs (ระดับที่ 2B)

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูก

Protocol 1 : Chemotherapy and Hormone Therapy in Endometrial Carcinoma. ในรายที่พยาธิวิทยาของโรคจัดเป็นพวกมีความเสี่ยงสูง (High-risk diseases) หรือ ในรายที่มีการแพร่กระจายของโรค (Advanced diseases) หรือ ในรายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Carboplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750 mg.	1	6	4,500
			Paclitaxel	135-175 mg/m ² , IV	175	1		810-1,050
2	Cisplatin / Doxorubicin	q 21 days	Cisplatin	50 mg/m ² , IV	50	1	6	300
			Doxorubicin	60 mg/m ² , IV	60	1		360
3*	Cisplatin / Ifosfamide	q 21 days	Cisplatin	20 mg/m ² /d, IV days 1-5	20	5	6	600
			Ifosfamide	1.5 g/m ² /d, IV days 1-4	1,500	4		45,000
			mesna	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		24,000
4	Carboplatin	28 days	Carboplatin	300-400 mg/m ² , IV	300-400	1	6	1,800-2,400
5	Cisplatin	21-28 days	Cisplatin	50-100 mg/m ² , IV	50-100	1	6	300-600
6	Doxorubicin	21-28 days	Doxorubicin	60 mg/m ² , IV	60	1	6	360
7*	Ifosfamide	28 days	Ifosfamide	1.2 g/m ² , IV days 1-5	1,200	5	6	36,000
			mesna	800 mg/m ² , IV days 1-5	800	5		24,000
8	Megestrol acetate	daily	Megestrol acetate	160 mg/d, oral	160 mg/d	until disease progress		14,400**

* สูตรที่ 3,7 พิจารณาใช้ผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น carcinosarcoma

** การจ่ายยาฮอร์โมน ครั้งละไม่เกิน 3 เดือน

Protocol 2 : Chemotherapy and Hormone Therapy in Uterine Sarcomas.

• 2.1 Chemotherapy Regimens

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin/ Ifosfamide	q 21 days	Doxorubicin	50 mg/m ² , IV (over 15 min), before Ifosfamide	50	1	6	300 (Max total dose 450 mg/m ²)
			Ifosfamide	1.2 g/m ² , IV days 1-5	1,200	5		36,000
			mesna	800 mg/m ² , IV days 1-5	800	5		24,000
2	Doxorubicin	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m ² , IV	60	1	6	360
3	Ifosfamide	q 28 days	Ifosfamide	1.2 g/m ² IV, days 1-5	1,200	5	6	36,000
			mesna	800 mg/m ² IV, days 1-5	800	5		24,000

• 2.2 Hormone Therapy (ใช้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น ESS เท่านั้น)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Megestrol Acetate	daily	Megestrol Acetate	160 mg/d, oral	160 mg/ d	until progress		14,400*

* การจ่ายยาฮอร์โมน ครั้งละไม่เกิน 3 เดือน

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยการบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูกชนิด Osteosarcoma และกำหนด Protocol เพื่อประกอบการเบิกจ่ายชดเชยที่ผ่านการพิจารณาด้วย ความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

การตรวจเพื่อการวินิจฉัย

การตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อการวินิจฉัย (biopsy) มีความสำคัญมากจะต้องกระทำการผ่าตัดใดๆก็ตามและ การปรึกษาร่วมกันระหว่างศัลยแพทย์ (musculo skeletal oncologist), รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal radiologist) และพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องกระดูก (bone pathologist) เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการให้การวินิจฉัยตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อมี 2 แบบดังนี้

1. ไขเข็มขนาดใหญ่ตัดชิ้นเนื้อ (core needle biopsy)
2. หรือผ่าตัดตัดชิ้นเนื้อ (surgical biopsy)

นักวิชาชีพที่ให้การดูแลและรักษา

มะเร็งกระดูกและมะเร็งกระดูกที่แพร่กระจายควรได้รับการประเมินจากนักวิชาชีพสาขาต่างๆและรักษา รวมกัน (multidisciplinary team) นักวิชาชีพกลุ่มหลักควรประกอบไปด้วย

- ศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal oncologist)
- พยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องกระดูก (bone pathologist)
- อายุรแพทย์/กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็ง (medical/pediatric oncologist)
- แพทย์รังสีรักษาผู้เชี่ยวชาญเรื่องมะเร็ง (radiation oncologist)
- รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal radiologist)

การตรวจเพื่อการแยกระยะในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งกระดูก

1. ชักประวัติและตรวจร่างกาย
2. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และ/หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ตำแหน่งรอยโรค
3. การตรวจทางรังสีวิทยา (plain x-ray) ที่ปอดและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ปอด
4. การตรวจ bone scan
5. กรณีที่สงสัยมีการแพร่กระจาย (metastasis) ควรพิจารณาตรวจยืนยันด้วยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan)

6. ระดับLDH ในซีรัม
7. ระดับALP ในซีรัม
8. พิจารณาให้คำปรึกษาเรื่องภาวะเจริญพันธุ์

การแบ่งระยะของมะเร็งกระดูก

Stage	Grade	Site	Metastasis
IA	Low (G1)	Intracompartment (T1)	None (M0)
IB	Low (G1)	Extracompartment (T2)	None (M0)
IIA	High (G2)	Intracompartment (T1)	None (M0)
IIB	High (G2)	Extracompartment (T2)	None (M0)
III	Any	Any	Regional or Distant (M1)

การรักษาทางดามัลยกรรมกระดูก

การผ่าตัดรักษามะเร็งกระดูกควรทำเป็น wideresection เพื่อให้ได้ widemargin ในทุกกรณีแบ่งเป็น

1. การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บยางค์ (limb- sparing surgery)
 - พิจารณาในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดดี และ
 - สามารถทำการผ่าตัดแบบ wide margin resection ได้และ
 - มีเหตุผลที่ทำให้คาดว่ากรผ่าตัดแบบเก็บยางค์จะสามารถใช้การได้ดี
2. การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบตัดอวัยวะออก(amputation)

ไม่สามารถทำผ่าตัดแบบเก็บยางค์(limb-sparingsurgery) ได้

3. การผ่าตัดมะเร็งกระดูกที่แพร่(metastasectomy) กระจายพิจารณาทำผ่าตัดกรณีที่มีการกระจายไปที่ปอดและสามารถผ่าตัดออกได้หมด

การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์(limb-sparing surgery) คือการผ่าตัด ตัดกระดูกและข้อส่วนที่เป็นมะเร็งรวมถึงเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบๆเช่น เยื่อหุ้มกระดูก กล้ามเนื้อ เส้นเอ็น หลอดเลือด หรือ โกลบริเวณที่เป็นมะเร็งออกเพื่อให้ได้wide surgical marginและทดแทนกระดูกและข้อบริเวณนั้นด้วยวัสดุ ต่างๆ ขึ้นอยู่กับความเหมาะสม เช่น

- กระดูกและข้อโลหะ(endoprosthesis) -กระดูกบริจาค(allograft) -กระดูกส่วนอื่นของผู้ป่วยเอง (autograft)
- กระดูกที่เป็นมะเร็งที่ตัดออกมา หลังจากผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อมะเร็งด้วยกระบวนการต่างๆ (recycling autograft) เช่น ความร้อน(pasteurization) ความเย็น(liquid nitrogen treated) การฉายรังสี (radiation) และอื่นๆ
- การใช้วิธีผสมผสานเช่นallograft-prosthetic composite หรือ autograft-prosthetic composite และการยืดกระดูก(limb lengthening)

จากการศึกษาเปรียบเทียบรับว่าการผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์(limb-sparing surgery) ในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก osteosarcoma ชนิดhigh grade ที่ยังไม่มีการกระจาย จะได้ผลดีกว่าการผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบตัดอวัยวะออก(amputation) ในแง่ของการใช้งาน(functional outcome)

การรักษามะเร็งกระดูกตามระดับจากผลชิ้นเนื้อ

1. มะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (lowgrade)

- ชนิดในโพรงกระดูก(intramedullary)
- ชนิดพื้นผิว(surface)

การรักษาทางตันศัลยกรรม

ทำการผ่าตัดชิ้นมะเร็งกระดูกออกโดยให้ทำเป็นwide resection ให้ได้wide margin กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์

การรักษาทางดวยเคมีบำบัด

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (คำแนะนำระดับ2A)

การรักษาด้วยรังสี

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (คำแนะนำระดับ2A)และอาจพิจารณาฉายรังสีในกรณี ต่อไปนี้

1. ไม่สามารถผ่าตัดได้
2. ผ่าตัดออกไม่หมด และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้

2. มะเร็งกระดูกชนิดperiosteal

การรักษาทางดานศัลยกรรม

ทำการผ่าตัดชิ้นมะเร็งกระดูกออกโดยให้ทำเป็นwide resection ให้ได้wide margin กรณีที่ผู้ป่วย ไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัดแบบเก็บรักษาก้าง ให้พิจารณาทำการผ่าตัด

การรักษาทางดวยเคมีบำบัด

พิจารณาให้การรักษาเสริมเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิด periosteal (คำแนะนำระดับ 2A)

การรักษาด้วยรังสี

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (คำแนะนำระดับ2A)และอาจพิจารณาฉายรังสีในกรณี ต่อไปนี้

1. ไม่สามารถผ่าตัดได้
2. ผ่าตัดออกไม่หมด และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้

3. มะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงมาก(highgrade)

- ชนิดในโพรงกระดูก(intramedullary)
- ชนิดพื้นผิว(surface)

การรักษาทางดานศัลยกรรม

ทำการผ่าตัดชิ้นมะเร็งกระดูกออกโดยให้ทำเป็นwideresection ให้ได้ wide margin กรณีที่ผู้ป่วย ไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัดแบบเก็บรักษาก้าง ให้พิจารณาทำการผ่าตัด

การรักษาทางดวยเคมีบำบัด

- ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด(คำแนะนำระดับ1)
- ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด(คำแนะนำระดับ1)

การรักษาด้วยรังสี

มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยรังสีรักษาในกรณีต่อไปนี้

- ไม่สามารถผ่าตัดได้
- ผ่าตัดออกไม่หมด และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้

การประเมินผลขึ้นเนื้อหลังการผ่าตัด

- ผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงมากจากการผ่าตัดจำเป็นต้องนำมาประเมินซ้ำในผู้ป่วยทุกรายหลังการผ่าตัด
- กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยามีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดดี(goodresponse)โดยมี

tumor necrosis > 90%

- o ให้เคมีบำบัดหลังการผ่าตัดระดับ(คำแนะนำ1)
- o หลังให้การรักษาให้ทำการตรวจติดตามผู้ป่วย (คำแนะนำระดับ2A)
- กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา มีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดไม่ดี(poorresponse) โดยมี tumor necrosis < 90%
 - o พิจารณาเปลี่ยนสูตรเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด(คำแนะนำระดับ2A)
 - o หลังให้การรักษาให้ทำการตรวจติดตามผู้ป่วย (คำแนะนำระดับ2A)
- กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบว่ามีส่วนของมะเร็งกระดูกเหลืออยู่ในผู้ป่วย (Positive margin) ให้พิจารณาทางเลือกในการรักษาต่อไปนี้
 1. Reexcision ให้ negative ได้ margin
 2. Amputation
 3. Radiation

4. มะเร็งกระดูกที่ตรวจพบอยู่ในระยะแพร่กระจาย(metastatic disease at presentation) ในการวินิจฉัย ครั้งแรก

ให้แยกแยะมะเร็งกระดูกที่แพร่กระจายสามารถทำการผ่าตัดออกได้หรือไม่

- มะเร็งกระดูกที่แพร่กระจายและสามารถทำการผ่าตัดออกได้หมด(resectable) หรือมีแนวโน้มที่จะผ่าตัดออกได้หมด(Potentially resectable) ให้การรักษาเหมือนมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงมาก (high grade) (คำแนะนำระดับ2A)

- มะเร็งกระดูกที่แพร่และไม่กระจายสามารถทำการผ่าตัดออกได้หมด(unresectable)

- o ให้เคมีบำบัด(แนะนำระดับ2A)
- o ให้รังสีรักษา(คำแนะนำระดับ2A)

5. การตรวจติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยมะเร็งกระดูกหลังการผ่าตัดออกได้หมด(surveillance)

ให้ทำการตรวจติดตามผู้ป่วยดังนี้

- ปีที่1-2 ทุก3-4 เดือน
- ปีที่3-5 ทุก4-6 เดือน
- หลังจากนั้นติดตามทุก1ปี

โดยให้ทำการตรวจ ดังนี้(คำแนะนำระดับ2A)

- ตรวจร่างกาย
- ถ่ายภาพรังสี ที่ตำแหน่งมะเร็งกระดูกและที่ปอด

- พิจารณาตรวจด้วยbone scan, CT scan หรือMRI เมื่อสงสัยว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำหรือเกิดภาวะแทรกซ้อน
- ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

6. มะเร็งกระดูกที่กลับเป็นซ้ำหลังการรักษา (relapse)

- ให้เคมีบำบัดและ/หรือ(คำแนะนำระดับ2A)
 - ผ่าตัดมะเร็งกระดูกออกในกรณีที่สามารถทำได้(คำแนะนำระดับ2A)
- หลังทำการรักษาให้แยกว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับมาเป็นซ้ำอีก/เป็นมากขึ้น
- มะเร็งกระดูกที่กลับเป็นซ้ำหลังการรักษาที่ตอบสนองต่อการรักษา (response)
 - o หลังให้การรักษาให้ทำการตรวจติดตามผู้ป่วย
 - มะเร็งกระดูกที่กลับเป็นซ้ำหลังการรักษาที่กลับมาเป็นซ้ำอีก/เป็นมากขึ้น(relapse/progression)
 - o ผ่าตัดมะเร็งกระดูกออกในกรณีที่สามารถทำได้(คำแนะนำระดับ2A)หรือ
 - o การใช้รังสีรักษาแบบบรรเทาทุกข์(palliativeRT)(คำแนะนำระดับ2A)หรือ
 - o การรักษาแบบประคับประคองให้ดีที่สุด(best supportive care) (คำแนะนำระดับ2A)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งกระดูก (Osteosarcoma) การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด(neoadjuvanttherapy)

ข้อบ่งชี้

1. เป็น high grade osteosarcoma
2. มีแผนที่จะทำการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย PSECOG0-2
4. ยาเคมีบำบัดที่ใช้คือdoxorubicin,cisplatin
 - a. สูตรยาที่ใช้คือdoxorubicin(DOX) 60-75 mg/m² และ cisplatin (CDDP) 75-100 mg/m², ทุก 3 สัปดาห์3-4รอบของการให้ยาเคมีบำบัดโดยพิจารณาการให้ filgrastim 5 mcg/kg เป็น เวลา 7-10 วัน
5. หลังการผ่าตัดให้การรักษา โดยมีการประเมินผลการตอบสนองหลังได้ยาเคมีบำบัดโดยตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา
 - o ถ้าผลการตรวจทางพยาธิ พบว่ามี tumor necrosis มากกว่า90% ให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด(adjuvant therapy) โดยสูตรยาเคมีบำบัดเดิมโดยจำนวนยาเคมี สูตร doxorubicin และ cisplatin รวมจำนวนทั้งหมดไม่เกิน 6 รอบ
 - o ถ้าผลการตรวจทางพยาธิพบว่ามีtumor necrosis น้อยกว่า90%ให้พิจารณาการ รักษาเสริมหลังการผ่าตัด(adjuvant therapy) โดยสูตรยาเคมีบำบัดให้การรักษาด้วย สูตร doxorubicin และ cisplatin รวมจำนวนทั้งหมดไม่เกิน6รอบหรือ พิจารณาให้ยาเคมี

บำบัดสูตรใหม่ เช่น ifosfamide+etoposide โดยให้ etoposide 80-100 mg/m² วันที่1-5และ ifosfamide 1.2-1.5 g/m² วันที่ 1- 5 ทุก3สัปดาห์เป็นจำนวนไม่เกิน 6 รอบโดยพิจารณาการให้ filgrastim 5 mcg/kg เป็นเวลา7-10 วัน

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด(adjuvanttherapy)

ข้อบ่งชี้

1. เป็น high grade osteosarcoma
2. ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกหมด
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกายPSECOG0-1
4. ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvanttherapy)
5. ยาเคมีบำบัดที่ใช้คือdoxorubicin,cisplatin,
 - a. สูตรยาที่ใช้คือdoxorubicin(DOX) 60-75 mg/m² และ cisplatin (CDDP) 75-100 mg/m², ทุก3สัปดาห์3-4รอบของการให้ยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาการให้ filgrastim5mcg/kg เป็น เวลา 7-10 วัน จำนวน6รอบของการให้ยาเคมีบำบัด

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเมื่อเป็นระยะแพร่กระจาย(Metastaticstage) ข้อบ่งชี้

1. โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ที่ไม่สามารถรับการฉายรังสีเฉพาะที่ หรือการผ่าตัดได้
2. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกายPSECOG0-2
3. ในระยะแพร่กระจาย สามารถเลือกยาได้1สูตรเพียงโดยพิจารณาสูตรยา
 - doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ cisplatin 60-100 mg/m² IV on day 1 ทุก 3 สัปดาห์ การ รักษาไม่เกิน6รอบ
 - และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียงโดยไม่ใช้ ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)
4. ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หากมีการตอบสนองต่อยาดีและสามารถผ่าตัดและตำแหน่งแพร่กระจายออกได้หมด ให้ผู้พิจารณาการผ่าตัดร่วมด้วย

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ (recurrentosteosarcoma)

1. โรคมะเร็งมีการกลับเป็นซ้ำ โดยพบรอยโรคที่ไปยังอวัยวะที่ไม่สามารถการผ่าตัดได้
2. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกายPSECOG0-2
3. ในระยะกลับเป็นซ้ำ สามารถเลือกยาได้เพียง1สูตรโดยพิจารณาสูตรยา
 - 3.1 doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ cisplatin 60-100 mg/m² IV on day 1 ทุก3 สัปดาห์ กรณีที่เคยได้รับยาสูตรนี้ในการรักษามาก่อนไม่เกิน3รอบในการให้ยาครั้งนี้ต้องมีจำนวนการใช้ยาสูตรนี้รวมกับการรักษาที่เคยได้รับมาก่อนรวมทั้งหมด6รอบ เพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงของหัวใจ จากยา doxorubicin

3.2 กรณีที่เคยได้doxorubicinรับมาก่อนมากกว่า3 รอบ ให้พิจารณาเลือกใช้สูตร ifosfamide+ etoposide โดยให้ etoposide 80-100 mg/m² วันที่1-5และ ifosfamide 1.2-1.5 g/m² วันที่1-5 ทุก3สัปดาห์

- และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียงโดยไม่ใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1. Doxorubicin , Cisplatin	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² day 1-3 หรือ 60-75 mg/m ² day 1	20-25	3	6	360-450
		Cisplatin	75-100mg/m ² day 1	75-100	1		450-600
2. Etoposide Ifosfamide and Mesna	q 21 days	Etoposide	80 -100 mg/m ² day 1-5	80-100	3-5	6	2400-3000
		Ifosfamide	1.2-1.8 g/m ² day 1-5	1200-1800			36,000 - 54,000
		Mesna	60% of the ifosfamide dose day 1-5	720-1,080			21,600-32,400

High grade osteosarcoma

การรักษาด้วยการฉายรังสี

ข้อบ่งชี้

- 1 การฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (Definite RT) กรณีรักษามะเร็งกระดูกที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (Unresectable tumor)
- 2 การฉายรังสีหลังผ่าตัด(Post-operative RT) ในกรณีรักษามะเร็งกระดูก(primary tumor)
 - 2.1 ผ่าตัดออกไม่หมด(R2resection, subtotal resection)และไม่สามารถผ่าตัดออกเพิ่มเติมได้(Re-wide excision)
 - 2.2 ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบว่าขอบชิ้นเนื้อมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่(R1resection, positive margin) และไม่สามารถผ่าตัดออกเพิ่มเติมได้ (Re-wideexcision)
 - 2.3 ผลพยาธิวิทยาไม่สามารถประเมินขอบเขตการผ่าตัดได้(uncertain surgicalmargin)

- 3 การฉายรังสีขึ้นกระดูกทั้งชิ้นนอกร่างกาย(Extracorporeal irradiation)ในกรณีนำกระดูกของ
ผู้ป่วยกลับมาใช้ใหม่(Recycling autograft)
- 4 การรักษามะเร็งกระดูกที่แพร่(Metastasis)กระจาย
 - การฉายรังสีแบบประคับประคองเพื่อบรรเทาอาการ(palliative RT)
 - การฉายรังสีศัลยกรรม(stereotactic radiosurgery) ในกรณีที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน
ตำแหน่ง และมีขนาดก้อนเนื้อก้อนแต่ละก้อนไม่เกิน3เซนติเมตรทวนข้อบ่งชี้การเบิกจ่าย

เทคนิคการฉายรังสี

พิจารณาใช้เทคนิคConventional Radiotherapy หรือ3-D Conformal Radiotherapy เพื่อสามารถ
ให้ ปริมาณรังสีสูงแกก้อนเนื้อก้อนและเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงได้รับรังสีที่น้อย และการฉายรังสีควรทำหลังบำบัด
ครบแล้ว เพื่อไม่ให้เป็นการรบกวน หรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไป

- 1 กรณีไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) ให้ปริมาณรังสีรวม70เกรย์,2เกรย์ต่อครั้ง
- 2 กรณีR1 resection ให้ปริมาณรังสีรวม60-66 เกรย์,2 เกรย์ต่อครั้ง
- 3 กรณีR2 resection ให้ปริมาณรังสีทั้งหมด66-70เกรย์,2เกรย์ต่อครั้ง
- 4 กรณีฉายรังสีขึ้นกระดูกทั้งชิ้นนอกร่างกาย (Extracorporeal irradiation) ให้ปริมาณรังสี50-60 เกรย์
จำนวน 1ครั้ง(single fraction)

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก

พ.ศ. 2559

National protocol for the treatment of
childhood cancers 2016



ชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย
(The Thai Pediatric Oncology Group: ThaiPOG)

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย
(The Thai Society of Hematology)

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)
(National Health Security Office: NHSO)



ชื่อหนังสือ

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2559

National protocol for the treatment of childhood cancers 2016

เจ้าของ

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี เลขที่ 2 ชั้น 10 ซอยศูนย์วิจัย

ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

พิมพ์ครั้งที่ 1

มกราคม พ.ศ. 2559

จำนวน

1,500 เล่ม

พิมพ์ที่

บริษัท เอ็ม พรินต์ คอร์ปอเรชั่น จำกัด โทร. 02-508-1114

สงวนลิขสิทธิ์ตาม พ.ร.บ. ลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ :

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2559-กรุงเทพฯ : เอ็ม พรินต์ คอร์ปอเรชั่น : 330 หน้า

ISBN

978-616-91631-4-5

สารจากเลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

(.....)

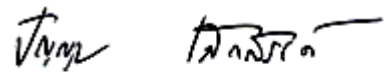
เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

สารจากประธานชมรมมะเร็งเด็ก

ชมรมมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology group) ได้จัดตั้งขึ้นเมื่อ 15 ปีที่แล้ว โดยแพทย์เฉพาะทางมะเร็งเด็กกลุ่มหนึ่ง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นศูนย์กลางของแพทย์และบุคลากรอื่นๆ ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็ก พัฒนาการดูแลรักษาให้ได้มาตรฐาน ประสานงานเพื่อรับการสนับสนุนจากหน่วยงานของรัฐ โดยมีเป้าหมายเพื่อให้มีผลการรักษาที่ดี ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาว และมีคุณภาพชีวิตที่ดี ในปัจจุบันชมรมมะเร็งเด็กมีสมาชิกประมาณ 100 ท่าน โดยองค์กรนี้ได้เป็นส่วนหนึ่งของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ในปี 2556 ชมรมมะเร็งเด็กฯ จัดทำแผนการรักษามะเร็งเด็ก 12 โรคขึ้น โดยได้รับการสนับสนุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยในการจัดประชุมคณะทำงานเพื่อจัดทำการรักษาให้ทันสมัย และได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ในการจัดทำรูปแบบตลอดจนเผยแพร่แก่บุคลากรทางการแพทย์ที่รักษามะเร็งเด็กทั่วประเทศ

ในปี 2558 นี้ชมรมมะเร็งเด็กฯ ได้มีการปรับปรุงแผนการรักษามะเร็งเด็กฉบับเดิมเพื่อแก้ไขข้อผิดพลาดและเพื่อปรับให้เกิดความเหมาะสมแก่การใช้งานในประเทศไทย ซึ่งได้รับความร่วมมือจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติอีกครั้งในการจัดพิมพ์เป็นรูปแบบดังที่ปรากฏนี้ ผมในนามของชมรมมะเร็งเด็กฯ จึงขอขอบพระคุณสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและคณะทำงานฯ ทุกท่านโดยเฉพาะบรรณาธิการทั้ง 2 ท่านที่ได้กรุณาสนับสนุนและดำเนินการจนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี หวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือฉบับแก้ไขนี้จะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเด็กในประเทศไทยต่อไป



นายแพทย์ปัญญา เสกสรรค์
ประธานชมรมมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย

คำนำ

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็กฉบับนี้เป็นการทบทวน แก้ไขปรับปรุงข้อบกพร่องและทำให้แนวทางการรักษาสมบูรณ์ยิ่งขึ้น หลังจากการใช้แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2557 เป็นเวลาประมาณหนึ่งปีเศษ ได้มีการประชุมคณะทำงานเพื่อวางแผนปรับปรุงและจัดทำแนวทางการรักษามะเร็งเด็กร่วมกับศัลยแพทย์และรังสีแพทย์ (รังสีรักษา) เพื่อติดตามการรักษาทั้งในแง่ของผลการรักษาและผลข้างเคียงที่พบ รวมถึงทำการปรับปรุงสูตรการรักษาเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีและมีผลข้างเคียงน้อยโดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาต่ำลง การปรับปรุงสูตรการรักษาในครั้งนี้เป็นการแก้ไขเพียงเล็กน้อย เพื่อให้แพทย์ผู้รักษาเข้าใจแนวทางการรักษาได้ง่ายขึ้นและสถาบันที่รักษาโรคมะเร็งในเด็กทุกแห่งสามารถปฏิบัติตามแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานได้เหมือนกัน โดยมีการปรับขนาดของยาเคมีบำบัดบางชนิด มีการจัดทำคำแนะนำในการให้ยาและการติดตามระดับยา methotrexate ขึ้นใหม่ในรูปแบบของแผนผัง เพื่อให้แพทย์สามารถปฏิบัติตามแนวทางการรักษาได้ง่ายขึ้น และปรับคำแนะนำการให้ยา methotrexate ในแต่ละกลุ่มโรคให้ไปในทิศทางเดียวกันเพื่อลดความสับสน แก้ไขช่วงเวลาของการรักษาด้วยการผ่าตัด และ/หรือการฉายรังสี รวมทั้งขนาดของรังสีให้เหมาะสม ซึ่งสูตรการรักษาที่มีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดได้แก่การรักษามะเร็งกระดูกและมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma) ทั้งนี้เพื่อให้แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเด็กมีความทันสมัย

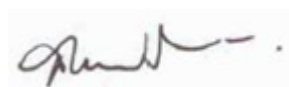
หลังจากที่คณะทำงานฯได้ปรับปรุงสูตรการรักษาแล้ว ได้มีการตรวจสอบสูตรการรักษานั้นๆ จากผู้เชี่ยวชาญอีกครั้ง และท้ายที่สุดก่อนการนำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็กฉบับ พ.ศ. 2559 ไปใช้ ได้จัดให้มีประชานิพนธ์อีกครั้งเมื่อเดือนสิงหาคม 2558 โดยการสนับสนุนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

คณะทำงานฯขอขอบคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่สนับสนุนการประชุมเพื่อการแก้ไขปรับปรุงสูตรการรักษาหลายครั้ง จนทำให้การปรับปรุงแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็กฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี

(ขาดลายเซ็น)

นายแพทย์กมล เผือกเพชร

เลขานุการคณะทำงานเพื่อวางแผนปรับปรุงและจัดทำแนวทางการรักษามะเร็งเด็ก



นายแพทย์สุรพล เวียงนัท

ประธานคณะทำงานเพื่อวางแผนปรับปรุงและจัดทำแนวทางการรักษามะเร็งเด็ก

รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายมะเร็งเด็ก

1. นายแพทย์วินัย สุวดี	ที่ปรึกษา
2. แพทย์หญิงทิพย์ ศรีไพศาล	ที่ปรึกษา
3. แพทย์หญิงวันดี นิงสานนท์	ที่ปรึกษา
4. นายแพทย์ปัญญา เสกสรรค์	ประธานอนุกรรมการ
5. นายแพทย์ไตรโรจน์ ครุฑเวโช	รองประธานอนุกรรมการ
6. แพทย์หญิงกสิบสไบ สรรพกิจ	อนุกรรมการ
7. นายแพทย์ธีรชิต โชติสัมพันธ์เจริญ	อนุกรรมการ
8. แพทย์หญิงสมใจ กาญจนพวงศ์กุล	อนุกรรมการ
9. นายแพทย์สามารถ ภคขมา	อนุกรรมการ
10. นายแพทย์สุรพล เวียงนนท์	อนุกรรมการ
11. นายแพทย์สุรเดช หงส์อิง	อนุกรรมการ
12. นายแพทย์รัชต์ ลำกุล	อนุกรรมการ
13. แพทย์หญิงกวิวัฒน์ วีรกุล	อนุกรรมการและเลขานุการ

รายนามคณะกรรมการเพื่อร่างแผนปรับปรุงและจัดทำ
แนวทางการรักษามะเร็งเด็ก

1. นายแพทย์ปัญญา เสกสรรค์	ที่ปรึกษาคณะกรรมการ
2. นายแพทย์สุรพล เวียงนนท์	ประธานคณะกรรมการ
3. นายแพทย์สามารถ ภคกษมา	รองประธานคณะกรรมการ
4. แพทย์หญิงกสิใบ สรรพกิจ	รองประธานคณะกรรมการ
5. นายแพทย์กรมณัฐ ศุภพิพัฒน์	
6. นายแพทย์ธีรชิต โชติสัมพันธ์เจริญ	
7. นายแพทย์ปิยะ รุกิจยานนท์	
8. นายแพทย์รัชต์ ลำกุล	
9. นายแพทย์วรุฒิ เขยประเสริฐ	
10. แพทย์หญิงสมใจ กาญจนางค์กุล	
11. นายแพทย์สุรเดช หงส์อิง	
12. แพทย์หญิงสุร ชัยนันท์สมิตย์	
13. นายแพทย์กมล เผือกเพชร	เลขานุการคณะกรรมการ
14. นายแพทย์ปิติ เตชะวิจิตร	ผู้ช่วยเลขานุการคณะกรรมการ

สารบัญ

สารจากเลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	ก
สารจากประธานชมรมมะเร็งเด็ก	ข
คำนำ	ค
รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายมะเร็งเด็ก	ง
รายนามคณะทำงานเพื่อร่างแผนปรับปรุงและจัดทำแนวทางการรักษามะเร็งเด็ก	จ
Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	1
Management guideline	1
Risk stratification for ALL	1
Risk stratification for infant ALL and relapsed ALL	2
Time to relapse	2
Treatment schema	3
Dose modification guidelines for chemotherapy toxicity	4
Methotrexate infusion guideline	9
HDMTX ($>2 \text{ gm/m}^2$) flow chart for leukemia protocol	11
Guideline for administration of HDMTX in ALL ($>2 \text{ gm/m}^2$)	12
Guideline for dose-modification of oral MTX and 6-MP in maintenance phase	13
Guidelines for Tyrosine Kinase Inhibitors administration	14
Supportive care guideline	15
Treatment protocol for standard risk acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1301]	17
Treatment protocol for high risk acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1302]	24
Treatment protocol for very high risk acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1303]	31
Treatment protocol for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1304]	41
Treatment protocol for relapsed acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1305]	54
Treatment protocol for low risk infant acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1306]	63
Treatment protocol for intermediate/high risk infant acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1307]	72
Acute Myeloid Leukemia (AML)	84
Risk stratification for AML	84
Treatment schema	85
Dose modification guidelines for chemotherapy toxicity	86
Supportive care guideline	89
Off therapy follow up guideline	90
Treatment protocol for low risk acute myeloid leukemia [ThaiPOG-AML-1301]	91
Treatment protocol for high risk acute myeloid leukemia [ThaiPOG-AML-1302]	96
Optional treatment protocol for acute myeloid leukemia [TPOG-AML-02-08]	101
Treatment protocol for acute promyelocytic leukemia [ThaiPOG-APL-01-06]	109
Lymphoma	114
Hodgkin disease	114
Risk stratification	114

Treatment schema	117
Dose modification guidelines for chemotherapy toxicity.....	118
High dose methotrexate infusion guideline	122
Off therapy follow up guideline	127
Treatment protocol for low risk Hodgkin disease [ThaiPOG-HOD-1301]	128
Treatment protocol for intermediate/high risk Hodgkin disease [ThaiPOG-HOD-1302]	134
ABVD protocol for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (ThaiPOG-REL-1502).....	142
Non-Hodgkin Lymphoma	144
Data entry form.....	144
Non-Hodgkin lymphoma (NHL) – Murphy stage	145
Treatment plan for patients with NHL	145
Treatment plan for patients with anaplastic large cell lymphoma	147
High dose Methotrexate (8 gm/m ²) flow chart for high risk B-cell lymphoma	148
Guideline for administration of HDMTX 8 gm/m ²	149
High dose Methotrexate (3 gm/m ²) flow chart for lymphoma (standard risk BL & high risk ALCL)	150
Guideline for administration of HDMTX 3 gm/m ²	151
MTX (1 gm/m ²) flow chart for anaplastic large cell lymphoma (LR & SR).....	152
Guideline for administration of MTX 1 gm/m ²	153
Evaluation for mature B cell lymphoma	154
Evaluation for Anaplastic Large Cell Lymphoma	155
Treatment protocol for low risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [ThaiPOG-BL-13LR].....	156
Treatment protocol for standard risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [ThaiPOG-BL-13SR]	157
Treatment protocol for high risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [ThaiPOG-BL-13HR].....	161
Treatment protocol for low risk anaplastic large cell lymphoma [ThaiPOG-ALCL-13LR].....	169
Treatment protocol for standard risk anaplastic large cell lymphoma [ThaiPOG-ALCL-13SR]	172
Treatment protocol for high risk anaplastic large cell lymphoma [ThaiPOG-ALCL-13HR]	175
CNS Germ Cell Tumor	178
Data entry form.....	178
Treatment protocol for CNS germinoma [ThaiPOG-BT-13GCT]	179
Treatment protocol for CNS non-germinoma [ThaiPOG-BT-13NGCT]	180
Medulloblastoma	182
Data entry form.....	182
Treatment protocol for average risk medulloblastoma [ThaiPOG-MB-13AVR]	183
Treatment protocol for high risk medulloblastoma [ThaiPOG-MB-13HR].....	185
Infant Brain Tumors (Age < 3 years old).....	187
Data entry form.....	187
Treatment protocol for infant brain tumors [ThaiPOG-BT-13IFB].....	188
Irradiation guideline	191

High dose methotrexate infusion guideline	192
Neuroblastoma.....	195
Data entry form.....	195
International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system.....	196
Pre-treatment risk classification modified by ThaiPOG	197
Schematic treatment	198
Recommended MIBG treatment	201
Treatment protocol for low risk neuroblastoma [ThaiPOG- NB-13LR]	202
Treatment protocol for standard risk neuroblastoma [ThaiPOG-NB-13SR].....	203
Treatment protocol for high risk neuroblastoma [ThaiPOG-NB-13HR]	205
Retinoblastoma	215
Staging system	215
Pathologic classification (pTNM).....	216
Investigations	217
Summary treatment strategy based on laterality and retinoblastoma grouping	218
Post-treatment evaluation	221
Data entry form.....	222
Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1301]	223
Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1302]	225
Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1303]	227
Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1304]	229
Treatment protocol for intrathecal in retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1305].....	231
Renal tumors	232
Staging system for renal tumors.....	232
Protocol assignment	233
การติดตามการรักษา (Recommended imaging studies for follow-up).....	233
Radiation therapy dosing guidelines (within 10-14 days after surgery).....	234
Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1301]	235
Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1302]	238
Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1303]	242
Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1304]	246
Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1305]	249
Hepatoblastoma.....	254
Data entry form for hepatoblastoma	254
PRETEXT (Pre-treatment extent of disease) staging system	255
High dose cisplatin (CDDP) administration protocol	256
Post-treatment evaluation	257
Treatment summary for very low risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13VLR]	258
Treatment summary for low risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13LR].....	260
Treatment summary for intermediate risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13IR].....	262

Treatment summary for high risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13HR].....	264
Treatment summary for very high risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13VHR]	266
Osteosarcoma.....	269
Data entry form.....	269
Treatment schema for osteosarcoma protocol.....	270
Treatment protocol for localized (non-metastatic) osteosarcoma [ThaiPOG-OS-13CD]	271
Treatment protocol for localized and metastatic osteosarcoma [ThaiPOG-OS-13MTX]	274
Ewing Sarcoma Family of Tumors	280
Data entry form.....	280
Treatment protocol for Ewing sarcoma [ThaiPOG-EWS-13SR].....	281
Follow up schedule after complete treatment	284
Anthracycline record sheet	285
Guideline for administration of high dose cyclophosphamide/ifosfamide	286
Rhabdomyosarcoma	287
Data entry form.....	287
Post-treatment evaluation	289
Treatment protocol for rhabdomyosarcoma [ThaiPOG-RMS-13LR].....	290
Treatment protocol for rhabdomyosarcoma [ThaiPOG-RMS-13SR]	292
Treatment protocol for rhabdomyosarcoma [ThaiPOG-RMS-13HR]	295
Extracranial Germ Cell Tumors	298
การวินิจฉัย และการรักษา extracranial germ cell tumor	298
Staging for extracranial germ cell tumor (COG)	299
Extracranial germ cell tumor risk groups	299
สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย extracranial germ cell tumors ตามตำแหน่งของก้อน, histology และ staging	300
ขนาดของยาเคมีบำบัด PEB และ JEB	300
Response criteria	300
Data entry form.....	301
Treatment protocol for extracranial germ cell tumors [ThaiPOG-GCT-1301].....	302
การให้ cisplatin (CDDP)	303
แนวทางติดตามการรักษาหลังหยุดยาเคมีบำบัดหรือหลังผ่าตัดแล้วไม่ได้ให้ยาเคมีบำบัด	303
Histiocytosis.....	304
Langerhans cell histiocytosis	304
Disease stratification.....	304
Definition of organ involvement	304
LCH treatment guideline	305
Data entry form.....	306
Treatment protocol for Langerhan cell histiocytosis.....	308
Hemophagocytic lymphohistiocytosis.....	312
Data entry form.....	312

Treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis	314
Solid tumor	316
Treatment protocol for relapsed/refractory solid tumors	316
Special investigations	318

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

Management guideline

Risk stratification for ALL

Standard Risk (SR)	High Risk (HR)	Very High Risk (VHR)
<u>Clinical criteria</u> ■ Pre-B ALL ○ Age 1-9 and ○ WBC <50,000 ■ Down Syndrome <u>Molecular criteria (optional)</u> ■ Day 29 BM MRD <0.01% ■ No unfavorable molecular feature	<u>Clinical criteria</u> ■ T-ALL ■ Pre-B ALL ○ Age 10-13 or ○ WBC ≥50,000 ■ Testicular disease ■ Steroid pretreatment <u>Molecular criteria (optional)</u> ■ Day 29 BM MRD ≥0.01% with favorable cytogenetic: ETV-6/RUNX-1 or double trisomy 4,10	<u>Clinical criteria</u> ■ Pre-B ALL ○ Age ≥14 ■ CNS-3 ■ Induction failure (M2 or M3 at day 29) <u>Molecular criteria (optional)</u> ■ Day 29 BM MRD ≥0.01 with no favorable cytogenetic ■ Unfavorable molecular feature ○ iAMP 21 ○ MLL rearrangement ○ Hypodiploidy (<44 chromosome or DNA index <0.81) ○ Ph-chromosome (follow Ph-ALL protocol)

*Patient with Burkitt leukemia (stage IV mature B cell lymphoma with bone marrow involvement >25%) will be treated with high risk mature B-cell lymphoma protocol (ThaiPOG-BL-13HR)

Definition:

- **Initial WBC:** The first WBC at the treating institution, or the WBC prior to intravenous fluids, whichever occurred first.
- **MRD:** Minimal residual disease
- **Steroid pretreatment:**
 - If steroids are given for more than 24 hours in the 2 weeks prior to diagnosis, the patient will be assigned to receive induction therapy on the HR protocol
 - Any amount of steroid pretreatment at any time prior to 2 weeks before diagnosis will not affect initial induction assignment.
 - Inhalational steroids are not considered as pretreatment.
- **CNS leukemia at diagnosis:**
 - CNS 1: CSF, absence of blasts on cytospin, regardless of the number of WBCs
 - CNS-2:
 - CSF, <5/μl WBCs and cytospin positive for blast.

- Traumatic LP with cytopsin positive for blasts but negative Steinherz/Bleyer algorithm.
 - CNS-3:
 - CSF, $\geq 5/\mu\text{l}$ WBCs and cytopsin positive for blast.
 - Traumatic LP with cytopsin positive for blasts and positive Steinherz/Bleyer algorithm.
 - Clinical signs of CNS leukemia such as facial nerve palsy, brain/eye involvement or hypothalamic syndrome.
 - Steinherz/Bleyer algorithm for traumatic lumbar puncture:
 - Positive if CSF WBC/CSF RBC $> 2 \times$ (Blood WBC/ Blood RBC)
- Testicular leukemia at diagnosis: unilateral or bilateral testiculomegaly. Biopsy is required if clinical finding are equivocal or suggestive of hydrocele or non-leukemia mass.
- Bone marrow status:
 - M1: $<5\%$ lymphoblasts
 - M2: $5\text{-}25\%$ lymphoblasts
 - M3: $>25\%$ lymphoblasts

Risk stratification for infant ALL and relapsed ALL

Infant ALL

Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
Age <1 y/o at diagnosis and No MLL rearrangement	Age ≥ 90 days to <1 y/o at diagnosis with MLL rearrangement	Age <90 days at diagnosis with MLL rearrangement

Relapsed ALL

Immunophenotype	Site of relapse	Very early	Early	Late
Non T-cell	Isolated extramedullary	High	Intermediate	Standard
	Isolated marrow	High	High	Intermediate
	Combined	High	Intermediate	Intermediate
T-cell	Isolated extramedullary	High	Intermediate	Standard
	Isolated marrow	High	High	High
	Combined	High	High	High

Time to relapse

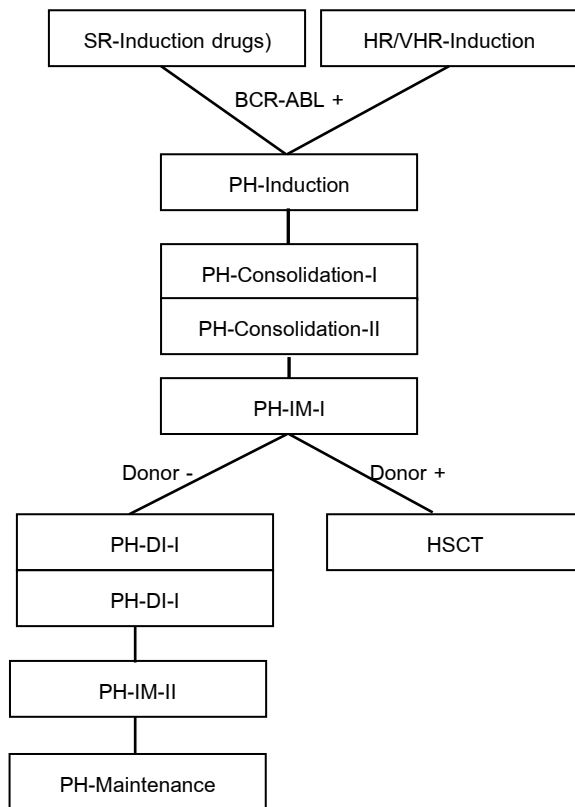
1. Very early: <18 months from first diagnosis
2. Early: ≥ 18 months after first diagnosis and <6 months from stopping therapy
3. Late: ≥ 6 months after stopping therapy

Protocol assignment and treatment schema for new ALL patient

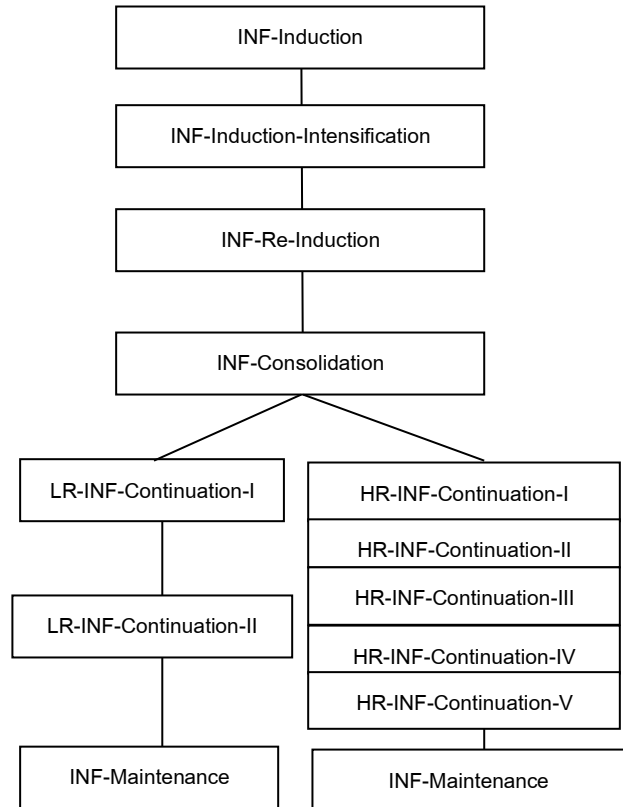


- ### Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Treatment schema

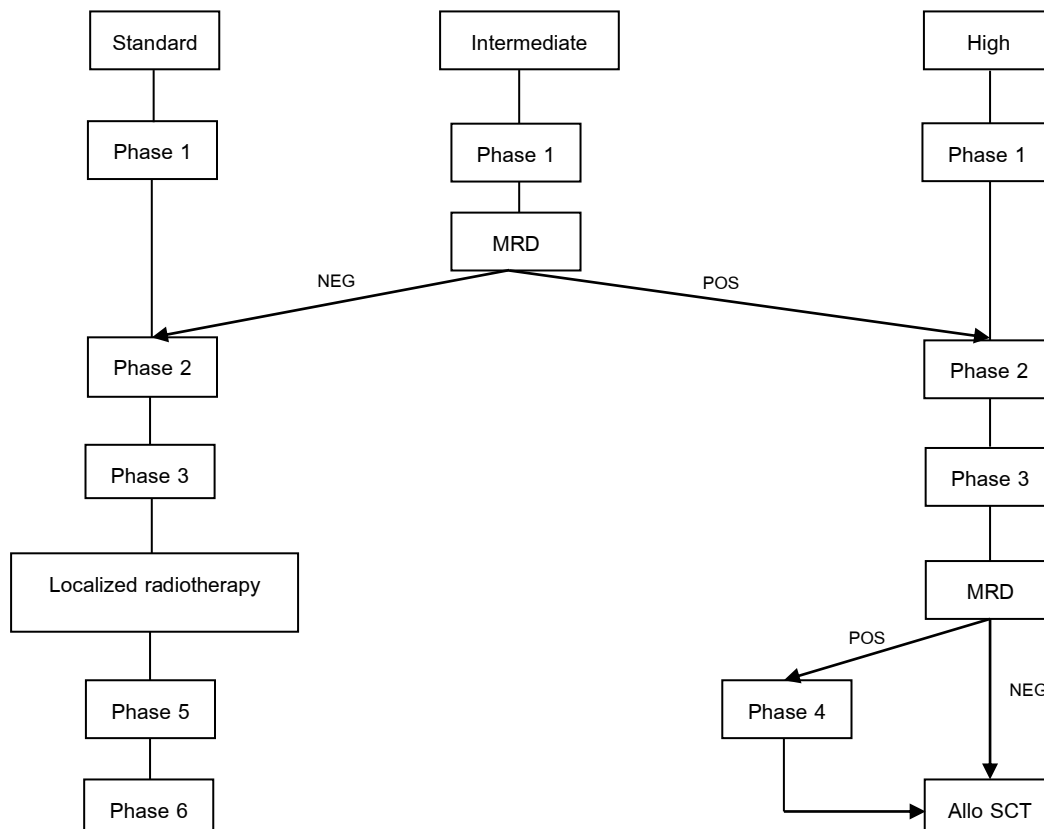
Treatment schema: Philadelphia-positive ALL



Treatment schema: Infant ALL



Schema for treatment of relapsed ALL (ThaiPOG-ALL-1305)



Dose modification guidelines for chemotherapy toxicity

Asparaginase

- Allergy:
 - Local allergic reactions (inflammation at injection site, swelling, transient flushing or rash, drug fever $<38^{\circ}\text{C}$): continue asparaginase administration.
 - Systemic allergic reactions: discontinue asparaginase administration.
 - Anaphylaxis (symptomatic bronchospasm with or without urticaria, allergy related angioedema, hypotension, parenteral intervention indicated): discontinue future asparaginase therapy. Supplement L-ASP with Erwinia ASP or escalate treatment to higher risk regimen without asparaginase and consider HSCT with matched sibling.
- Coagulopathy: If symptomatic, hold asparaginase until symptoms resolve, then resume with the next scheduled dose. Consider factor replacement. Do not withhold dose for abnormal lab finding without clinical symptoms.
- Hyperbilirubinemia: Consider withhold dose in patient with an elevated direct bilirubinemia. (no specific guideline available)
- Hyperglycemia: Do not modify dose. Treat hyperglycemia as medically indicated.
- Ketoacidosis: Hold asparaginase until blood glucose can be regulated by insulin.
- Hyperlipidemia: Do not modify dose.
- Pancreatitis:
 - Mild pancreatitis: Held dose until symptoms and signs subside and amylase level return to normal then resumed.
 - Severe or hemorrhagic pancreatitis: Discontinue future asparaginase therapy.
- Thrombosis: Withhold asparaginase until treat with appropriate antithrombotic therapy. Upon resolution of symptoms consider resume asparaginase while continuing LMWH or antithrombotic therapy. Do not withhold dose for abnormal lab finding.
- CNS event (bleed, thrombosis or infarction): Withhold asparaginase until treat with appropriate therapy. Resume full dose when all symptoms have resolved.

Cyclophosphamide/Ifosfamide

- Hematuria: Omit in the presence of macroscopic hematuria. If there is a history of significant hematuria, hydrate before cyclophosphamide until urine specific gravity is <1.010 and hydrate at $125\text{ ml/m}^2/\text{h}$ for 24 hours after dose. Monitor for adequate urine output. Give IV MESNA at 60-70% dose of cyclophosphamide dose divided to 3 doses. Give first dose MESNA 15 minutes before chemo dose and repeat 4 and 8 hours after the start chemo.
- Renal dysfunction: if $\text{GFR} <10\text{ ml/min/1.73 m}^2$, reduce dose of cyclophosphamide/Ifosfamide by 50%.

Cytarabine

- ARAC Syndrome: Do not withhold ARAC for fever if it is likely to have been caused by the ARAC. Obtain blood cultures. For rash or conjunctivitis, withhold for grade 3-4 toxicity until resolved. Make up missed doses and consider concurrent treatment with hydrocortisone or dexamethasone, and/or with

dexamethasone ophthalmic drops for conjunctivitis. Once Consolidation (C) or Delayed Intensification (DI) has started do not interrupt for uncomplicated myelosuppression; do hold for proven or presumed serious infection. Do make up missed doses.

Doxorubicin

- Cardiac toxicity: Discontinue for clinical or echocardiographic evidence of cardiomyopathy (SF <27% or EF <50%)
- Myelosuppression (beyond induction): Delay anthracycline if patient has severe infection or grade 3-4 mucositis and ANC <500/ μ L during phase other than induction.
- Extravasation: Discontinue IV administration of the drug. Apply cold compression for 20 minutes at least 4 times a day.
- Hyperbilirubinemia:

Direct Bili (mg/dL)	% Dose reduction
<1.2	Full dose
1.2-3.0	50%
3.1-5.0	75%
>5.0	Withhold dose and administer next scheduled dose if toxicity has resolved. Do not make up missed doses.

Etoposide

- Allergic reaction: Premedication with diphenhydramine 1-2 mg/kg IV push slowly (max dose 50 mg). If symptoms persist, add hydrocortisone 100-300 mg/m²/dose.
- Hypotension: If SBP or DBP fall $\geq$ 20 mm Hg during infusion, reduce infusion rate by 50%. Start simultaneous infusion of NSS 10 ml/kg if BP fail to recover or fall further. Stop infusion if BP does not recover and continue NSS. Prehydrate with 0.9% NSS at 10 ml/kg/hr for 2 hours if patient have prior episode of hypotension.
- Renal insufficiency: If CrCL 10-50 ml/min/1.73 m², decrease dose by 25%. If CrCl <10 ml/min/1.73 m², decrease dose by 50%.
- Hyperbilirubinemia: Direct bilirubinemia >2 mg/dl, decrease dose by 50%. Direct bilirubinemia >5 mg/dl, hold etoposide.

IT-Methotrexate

- Systemic toxicity: Do not reduce the dose of IT-MTX for systemic toxicity (myelosuppression, mucositis, etc.). Instead, leucovorin may be used at a dose of 5 mg/m²/dose at 24 and 30 hours after the IT-therapy.
- Down syndrome patient: give leucovorin at a dose of 5 mg/m²/dose at 24 and 30 hours after every IT-therapy.

IV-Methotrexate

- Please see MTX infusion guideline.

PO Methotrexate and 6-Mercaptopurine

- Interim Maintenance-I with HD MTX for HR/VHR

- Hold 6-MP if ANC $<750/\mu\text{L}$ and/or platelets $<75,000/\mu\text{L}$. Restart 6-MP at full dose with next HD MTX when ANC is $>750/\mu\text{L}$ and platelets $\geq 75,000/\mu\text{L}$. **Do not make up missed dose.** Consider a marrow evaluation for persistent cytopenias.
- Maintenance:
 - See PO-MTX and 6-MP dose modification guideline in maintenance.

Steroids (Dexamethasone and Prednisolone)

- Hypertension: Doses should not be reduced. Sodium restriction and anti-hypertensive should be employed. Avoid calcium channel blockers due to prohemorrhagic effect.
- Hyperglycemia: Dose should not be reduced for hyperglycemia. Insulin therapy should be employed to control blood sugar.
- Pancreatitis: Discontinue steroid in a presence of severe or hemorrhagic pancreatitis only.
- Osteonecrosis: Do not modify steroid therapy during induction or delayed intensification. Omit Maintenance steroid for OS grade 2 or greater. Consider resuming maintenance steroid after 6 months if joint symptoms resolved or MRI show significant improvement.
- Varicella: Steroid should be held during active infection except during induction.
- Inability to use oral doses:
 - Dexamethasone: substitute the IV preparation mg for mg
 - Prednisolone: Substitute IV methylprednisolone at 80% of oral prednisolone dose.
 - Severe infection: Do not hold or discontinue steroid during induction. Later in therapy, one may consider holding steroid treatment and give stress dose steroid instead, until patient cardiovascular stable.
 - Severe psychosis: Dexamethasone dose may reduce by 50% for severe psychosis. If symptoms persist, switch to prednisolone.

PO 6-Thioguanine (6-TG)

- Delayed intensification: Oral 6-TG should be held for suspected or serious infection.
- Liver dysfunction: For clinical jaundice, hepatomegaly or splenomegaly during or within 2 weeks of completing the 2 week course(s) of thioguanine, obtain an ALT/AST/total and direct bilirubin. Consider Doppler ultrasound with an assessment for ascites and portal blood flow to assess for possible sinusoidal obstruction syndrome (SOS; formerly veno-occlusive disease, VOD). Hold 6-TG for a direct bilirubin >2 mg/dL or for new onset hepatomegaly or splenomegaly until SOS is ruled out. SOS may also present with unexplained thrombocytopenia and splenomegaly. Consider Doppler ultrasound in the presence of these symptoms. **No further thioguanine should be administered in a patient with SOS.**

Vincristine

- Severe neuropathic pain (grade 3 or greater): Hold dose(s). When the symptoms subside, resume 50% previous calculated dose (Max: 1 mg) then escalate to full dose as tolerated. Severe peripheral neuropathies might suggest the need for evaluation to rule out Charcot Marie Tooth Disease.
- Vocal cord paralysis: Hold dose(s). When the symptoms subside, resume 50% previous calculated dose (Max: 1 mg) then escalate to full dose as tolerated. Consider work up for Charcot Marie Tooth Disease.

- Foot Drop, paresis: These toxicities are largely reversible over months to years. Consider hold or decrease dose of VCR but it won't result in rapid resolution of symptoms. Consider physical therapy evaluation.
- Jaw pain: Treat with analgesics; do not modify vincristine dose.
- Hyperbilirubinemia:

Direct Bili (mg/dL)	% Dose reduction
<3.1	Full dose (maximum dose: 2 mg)
3.1-5.0	50% (maximum dose: 1 mg)
5.1-6.0	75% (maximum dose: 0.5 mg)
>6.0	Withhold dose and administer next scheduled dose if toxicity has resolved. Do not make up missed doses.

- Constipation or ileus ($\geq$ grade 3) or typhilitis: Hold dose(s). Institute aggressive regimen to treat constipation. When the symptoms subside, resume 50% previous calculated dose (Max: 1 mg) then escalate to full dose as tolerated.
- Extravasation: Discontinue IV administration of the drug. Apply warm compression for 20 minutes at least 4 times a day for 1-2 days. Consider surgical consultation.

Modified ("Balis") Pediatric Scale of Peripheral Neuropathies

Peripheral Motor Neuropathy:

Grade 1 Subjective weakness, but no deficits detected on neurological exam, other than abnormal deep tendon reflexes.

Grade 2 Weakness that alters fine motor skills (buttoning shirt, coloring, writing or drawing, using eating utensils) or gait without abrogating ability to perform these tasks.

Grade 3 Unable to perform fine motor tasks (buttoning shirt, coloring, writing or drawing, using eating utensils) or unable to ambulate without assistance.

Grade 4 Paralysis.

Peripheral Sensory Neuropathy:

Grade 1 Paresthesias, pain, or numbness that do not require treatment or interfere with extremity function.

Grade 2 Paresthesias, pain, or numbness that are controlled by non-narcotic medications (without causing loss of function), or alteration of fine motor skills (buttoning shirt, writing or drawing, using eating utensils) or gait, without abrogating ability to perform these tasks.

Grade 3 Paresthesias or pain that are controlled by narcotics, or interfere with extremity function (gait, fine motor skills as outlined above), or quality of life (loss of sleep, ability to perform normal activities severely impaired).

Grade 4 Complete loss of sensation, or pain that is not controlled by narcotics.

Methotrexate infusion guideline

Hold bactrim, NSAID, penicillins, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion.

Dose modification:

- Nephrotoxicity: Postpone course if serum Creatinine $> 1.5 \times$ baseline or GFR < 65 ml/minute/ 1.73 m^2 . If renal function does not recovery, omit MTX.
- Liver dysfunction:

ALT	IV MTX
$< 10 \times \text{ULN}$	Continue therapy as scheduled.
$10-20 \times \text{ULN}$	Continue therapy as scheduled for 1 cycle
$10-20 \times \text{ULN}$ for 2 consecutive cycles	Discontinue Bactrim, switch to other PCP prophylaxis. Hold therapy until ALT $< 10 \times \text{ULN}$ then resume full dose. Do not skip dose.
$> 20 \times \text{ULN}$	Hold therapy until ALT $< 10 \times \text{ULN}$ then resume full dose. Do not skip dose.
$> 20 \times \text{ULN}$ for > 2 weeks	Evaluate AST, Billi, ALK, PT, Albumin, TP, Hepatitis A, B, C, CMV and EBV serology. Consider liver biopsy before additional therapy given.

■ Hold IV MTX for direct hyperbilirubinemia $> 2 \text{ mg/dl}$

- Mucositis: Hold IV MTX for grade 3-4 mucositis until resolved. Increase hydration to $200 \text{ ml/m}^2/\text{hr}$ and give leucovorin $15 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ q 3 hr for future methotrexate course. If mucositis recurs, decrease the dose of MTX by 25%. Should subsequent courses be well tolerated, use a stepwise approach to resuming full MTX dose.
- Myelosuppression: All chemotherapy should be held for ANC $< 750/\mu\text{l}$ and platelet $< 75,000/\mu\text{l}$

HD-MTX infusion:

- Prehydration: D5 $\frac{1}{4}\text{NS}$ + 40-60 mEq NaHCO_3/L at $125 \text{ ml/m}^2/\text{h}$ until urine spec ≤ 1.010 and pH is between 7-8. Adjust fluid volume or sodium bicarbonate to maintain urine spec and pH above. Bicarbonate bolus (25 mEq/m^2 in 15 min) can be given to raise urine pH quickly. Continue hydration and alkalization for minimum of 48 hours after complete infusion.
- Infusion: 10% of total MTX dose in 65 ml/m^2 D5 $\frac{1}{4}\text{NS}$ with 30 mEq NaHCO_3/L infuse over 30 min. Then follow immediately with 90% of total MTX dose in $2,935 \text{ ml/m}^2$ D5 $\frac{1}{4}\text{NS}$ with 30 mEq NaHCO_3/L over 23.5 hours at rate $125 \text{ ml/m}^2/\text{h}$. MTX infusion should complete in 24 hours. 26 hours infusion is acceptable but not encouraged.
- Monitor MTX level and Cr at 24 and 48 hours after start MTX infusion

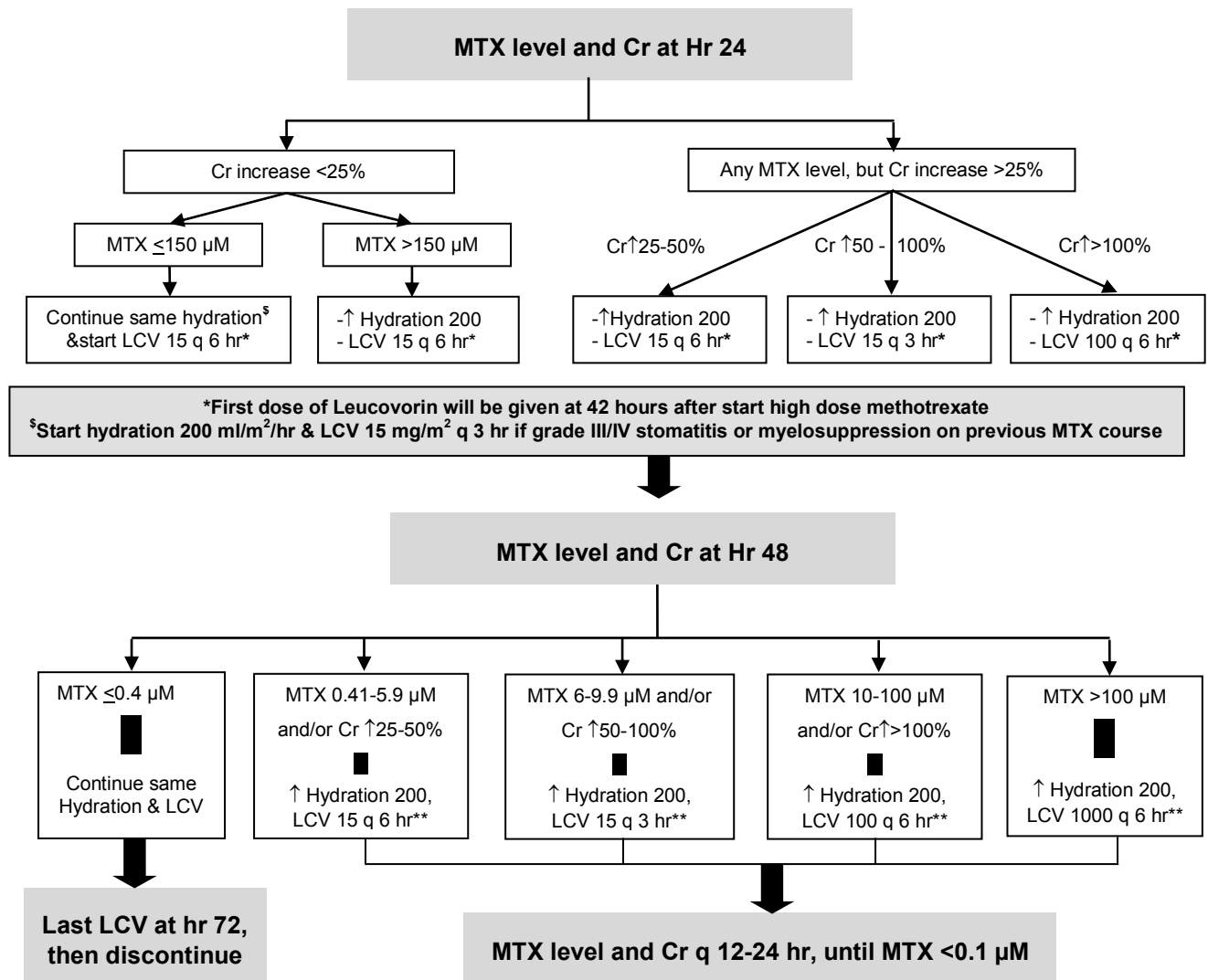
MTX toxicity- recommendation for management

- For elevated MTX level or delayed excretion monitor serum creatinine q 12-24 hours and MTX level q 24 hours.
- Doses of leucovorin >25 mg PO should be given IV due to saturation of absorption. Leucovorin contain calcium and should not be given at the rate faster than 160 mg per minute.
- During MTX administration maintain urine pH 7-8 at all times.
- Mucositis grading system

Severity	Stomatitis	Gastritis	Colitis
Grade I	Painless ulcers, erythema or mild soreness in the absence of lesion	-	-
Grade II	Painful erythema, edema or ulcers but can eat or swallow	Requiring medical management or non-surgical treatment	Abdominal pain with mucus and/or blood in stool
Grade III	Painful erythema, edema or ulcers requiring IV hydration	Bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management, requiring hospitalization or surgery	Abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs and radiographic or biopsy documentation
Grade IV	Severe ulceration or requires parenteral or enteral nutrition support or prophylactic intubation	Perforation or bleeding requiring emergency surgery	Perforation or requiring surgery or toxic megacolon

HDMTX (>2 gm/m²) flow chart for leukemia protocol

Reference: Modified from COG AALL1131 protocol



*First dose of Leucovorin will be given at 42 hours after start high dose methotrexate
[§]Start hydration 200 ml/m²/hr & LCV 15 mg/m² q 3 hr if grade III/IV stomatitis or myelosuppression on previous MTX course

Hydration in ml/m²/hr, and LCV dose in mg/m²/dose, if the LCV dosage >25 mg/dose → uses iv LCV only

continue LCV until MTX level <0.1 μM, **minimum 6 doses of LCV should be given

#Hold Bactrim, NSAID, penicillins, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion, and for at least 72 hours after start MTX infusion

[§]Start hydration 200 ml/m²/hr & LCV 15 mg/m² q 3 hr, if experience grade III/IV stomatitis or myelosuppression on previous MTX course

Guideline for administration of HDMTX in ALL (>2 gm/m²)

- Hold Bactrim, NSAID, penicillin, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

- **Hours -6 to 0 :** 5% D/N/_____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40–60 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr)

Titrate NaHCO₃ to keep urine pH ≥7, start HDMTX when urine Spgr<1.010

- **Hours 0-24 :** MTX _____ mg (10% of total dose) + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (30 mEq/L)
 + 5% D/N/_____ ml (65 ml/m²) IV drip in 30 min

Follow with MTX _____ mg (90% of total dose) + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (30 mEq/L)
 +5% D/N/_____ ml (2935 ml/m²)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr) (Total drip in 23.5 hr)

- **Hours 24-72 :** 5% D/N/_____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (30 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr) at least 48 hr

NaHCO₃ can be titrated to keep urine pH ≥7 for the whole period until MTX is cleared

- **Hours 42:** Start Leucovorin 15 mg/m² PO/IV q 6 hr (**at least 6 doses**). Continue LCV until serum **MTX is <0.1 µM** or until delayed excretion criteria is reached.
- **Consider 5%D/N/5 in children less than 30 kg (BSA 1 m²), and 5%D/N/2 in children over 30 kg (BSA >1 m²)**

*** Maximum dose of leucovorin = 1,500 mg/dose**

Guideline for dose-modification of oral MTX and 6-MP in maintenance phase

Keep ANC between 500-1,500

- For low blood count:
 - ANC <500 or Platelet <50,000: Hold 6-MP and MTX until recovery
 - For first episode of ANC <500 or Platelet <50,000; resume medication at same dose when ANC >500 and Platelet >50,000
 - For second episode of ANC <500 or Platelet <50,000;
 - Resume med at 50% dose when ANC >750 and Platelet >75,000 (consider changing bactrim to dapsone)
 - Increase 6-MP and MTX to 75% and 100% at 4 week interval provided ANC >750 and Platelet >75,000
 - Prolonged cytopenia defined as ANC <500 and/or Platelet <50,000 more than 4 weeks
 - Consider BM evaluation to rule out relapse
 - TPMT status evaluation in severe and unexpected myelosuppression
 - Prolonged cytopenia after rule out relapse
 - Don't tolerate 50% dose of 6-MP and MTX
- For persistent ANC ≥1,500
 - ANC ≥1,500 for 2 consecutive months; alternate increase dose of MTX or 6-MP by 25%
 - If both MTX and MP are increased once without fall in ANC consider non-compliance
 - Check TPMT status
 - Heterozygous or homozygous deficiency: consider increase MTX by 25% in 4 weeks interval
 - Homozygous wild type (no mutation): consider increase 6-MP alternate with MTX by 25% in 4 weeks interval
- 6-MP dosing base on TPMT status
 - Homozygous wild type (no mutation): 75 mg/m²/day
 - Heterozygous: 60 mg/m²/day
 - Homozygous deficiency: 10 mg/m²/day 3 day per week

Mucositis grade 3-4

- Grade 3: MTX should be reduce to 50%
- Grade 4: MTX should be withhold until recovery then resume at 50% dose then gradual escalation

Liver dysfunction

- If ASL or ALT >5 x ULN obtain TB/DB then follow level weekly
- Discontinue 6-MP and MTX if
 - DB >2
 - AST or ALT >20 x ULN on 2 determinations 1 week apart
- Consider infectious hepatitis (A,B,C) and other etiology (liver biopsy) if AST or ALT >5 x ULN for more than 4 weeks

Guidelines for Tyrosine Kinase Inhibitors administration

Available TKI in Thailand: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib

Hematologic side effect

TKI should be held when patient don't make a count criteria to begin next phase of therapy, then weekly CBC until patient make a count criteria for start the next phase. BM aspiration and biopsy should be considered if treatment delayed more than 3 weeks. **Do not hold TKI only for cytopenia during therapy.**

Edema and effusion

TKI should be held for the following condition

- Pericardial effusion: effusion with physiologic consequence required intervention
- Ascites: severe symptoms, unresponsive to diuresis or required therapeutic paracentesis
- Peripheral edema: symptomatic edema limiting function, >30% inter-limb discrepancy or unresponsive to therapy
- Pleural effusion: symptomatic, requiring oxygen, intubation or therapeutic thoracocentesis

Hepatic toxicity

TKI can cause elevation of AST/ALT to 5-20 x ULN. Do not hold TKI for isolate AST/ALT elevation.

TKI should be held for

- AST or ALT >20 x ULN
- Total bilirubin >3 x ULN
- Prothrombin time >2 x ULN

Cardiac toxicity

TKI should be held if

- Ejection fraction decline more than 20% from base line
- Shortening fraction <24%
- Clinical congestive heart failure

Supportive care guideline

Infection prophylaxis and treatment:

Antibiotic Prophylaxis

Infection related mortality continues to be high during induction and delayed intensification. Follow institutional policy for antimicrobial prophylaxis such as ciprofloxacin plus fluconazole during the high risk phase.

Pneumocystis prophylaxis

PCP prophylaxis should be started as soon as possible after diagnosis of ALL and continue until 6 months after all therapy is completed.

- First line: Trimethoprim-sulfamethoxazole at 150/750 mg/m²/day (Max: 320 mg of trimethoprim/day) in 2 divided doses on 3 consecutive days per week
- Second line options: Dapsone 2 mg/kg/day (Max: 100 mg/day) or aerosolized pentamidine 300 mg inhaled monthly or intravenous pentamidine 4 mg/kg/dose every 4 weeks

Fungal prophylaxis

Azole fungal agents given concurrently with vincristine may increase risk of neurotoxicity. Azole fungal agent is potent inhibitor of CYP3A4/5 which can cause increase systemic exposure of TKI such as imatinib and dasatinib.

Influenza immunization

Patient and household contacts should receive influenza immunization with trivalent inactivated influenza vaccine.

Varicella infection and prophylaxis

Patient should be treated promptly with **intravenous** acyclovir and monitor for the development of invasive systemic disease. Oral acyclovir for prophylaxis is recommended after completion of treatment.

Stress steroid support

If serious illnesses occur in close proximity to the completion of induction or delayed intensification, consider additional stress steroid support.

Mucositis

Moderate (Grade 3) or severe (Grade 4) mucositis requires vigorous treatment including IV fluids, hyperalimentation and strong consideration of broad spectrum antibiotics if febrile or appearing ill. Antiviral therapy should be considered based on culture results and clinical evaluation. Do not proceed further HD MTX or Doxorubicin until mucositis begin to heal.

Antiemetic protection

Antiemetic should be given as needed. The routine use of steroids should be avoided.

Radiation guideline:

Role of RT in CNS relapse (POG study) (Cancernet and POG study)

- Children who had not previously received radiation therapy and had initial remission of ≥ 18 months; give intensive systemic and intrathecal chemotherapy for 1 year followed by 18 Gy of cranial radiation only
- Children with an initial remission of < 18 months; also the same chemotherapy but give craniospinal radiation (24 Gy cranial and 15 Gy spinal RT)

Testicular disease

- Patient with testicular disease at diagnosis with clinical evidence of testicular disease at the end of induction will receive testicular XRT. Testicular XRT will be given at 2,400 cGy in 12 fractions during consolidation

Off therapy follow up guideline

End of therapy evaluation:

- Bone marrow aspiration, clot section or biopsy (optional)
- Echo or MUGA and EKG
- Electrolyte, calcium, magnesium, phosphate, BUN, Cr, LFT, U/A

1st year off therapy:

- Follow up Q 1-2 months with CBC c diff
- BUN/Cr, BMA and LP as clinically indicated
- Discontinue PCP prophylaxis at 6 months off therapy
- AST/ALT Q 2 months until normal
- Echo or MUGA/ EKG at the end of therapy then as indicated

2nd year off therapy:

- Follow up Q 2 months with CBC c diff

3rd year off therapy:

- Follow up Q 3 months with CBC c diff

4th year off therapy:

- Follow up Q 6 months with CBC c diff

5th year off therapy and afterward

- Follow up annually with CBC c diff
- Follow long term survivor guideline

Age at diagnosis	XRT	Anthracycline dose (mg/m ²)	ECHO(MUGA)/EKG interval (years)
1-4 y/o	Yes	< 300	1
		≥ 300	1
	No	< 100	5
		100-299	2
≥ 5 y/o	Yes	< 300	2
		≥ 300	1
	No	< 200	5
		200-299	2
		≥ 300	1

Treatment protocol for standard risk acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1301]

Page 1 of 7

Protocol name: ThaiPOG-ALL-1301

Protocol for: Standard Risk ALL

Reference: COG AALL 0932

Total Pages: 7

Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility: Precursor B-cell ALL with

- ☐ Age at diagnosis between 1-9 years old
- ☐ Initial WBC <50,000 cells/ μ l
- ☐ Down syndrome

Exclusion criteria: Burkitt leukemia

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Disease Status:

Initial WBC: _____

Immuno-phenotype (Flow):

CNS status (circle): CNS1 CNS2 CNS3

Testicular disease (circle one): Yes No

Steroid pretreatment (circle): Yes No

If yes, describe dose/duration: _____

Cytogenetics: _____

Day 29 Evaluation:

BMA (circle): M1 M2 M3

MRD (circle): Negative Positive

Post induction risk assignment (check one):

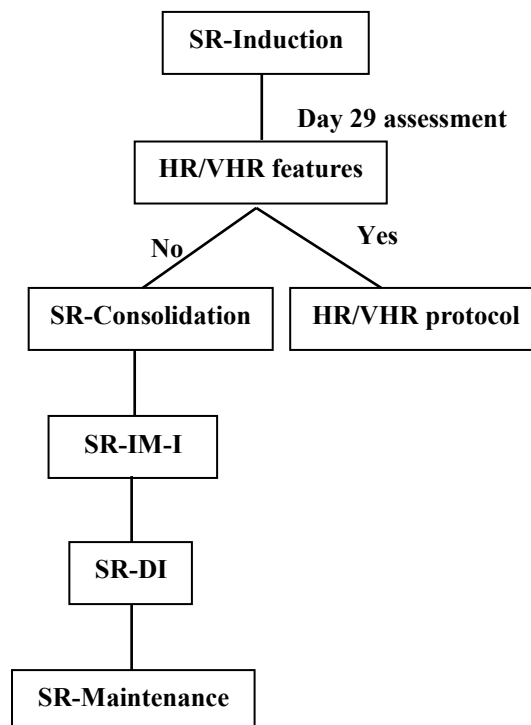
- ☐ Standard Risk
- ☐ High Risk: due to _____
- ☐ Very High Risk: due to _____

Date of start of IM-1: ____/____/____

Total dose of MTX during IM-I: _____

End of therapy date: ____/____/____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase I: SR-INDUCTION (5 weeks) Date start: _____

Week Day	1	2	3	4	5	6
	1	8	15	22	29	36
Date due						
Date given						
Medication:						Begin Consolidation on Day 36 or when CBC parameter was met (whichever occurs later). Patient with M2 and M3 marrow on day 29 should begin Consolidation therapy irrespective of hematologic values as soon as Day 29 marrow results are known except patient have active infection or life threatening organ dysfunctions.
VCR _____ mg IV	V	V	V	V		
PRED _____ mg po BID						
L-ASP _____ IU IM	A/A	A/A/A/A				
IT-MTX _____ mg	T	T	(T*)		T	
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	(+)		+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+	
BM Aspiration					+	
Biopsy and MRD (optional)					+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)					+	

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 8, 15, 22
Prednisolone (PRED)	30 mg/m ² /dose PO BID (No max dose)	Day 1-28
L-Asparaginase (L-ASP)	10,000 IU/m ² /dose IM	Day 4, 6, 8, 10, 12,14
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥9 (but <30 kg) ≥9	Dose 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg
		Day 1,8, 29 *Day 15 only for traumatic tap.

Note:

- Methylprednisolone IV can be use in patient who can't tolerate PO prednisolone at the dose of 24 mg/m²/dose IV Q 12 H
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase

End of induction evaluation and post induction risk assignment for SR-ALL:

BMA	MRD	Favorable Cytogenetic	Unfavorable molecular features	Post induction protocol	Favorable cytogenetic: ○ ETV-6/RUNX-1(TEL/AML-1) ○ Double trisomy 4,10 Unfavorable molecular features: ● iAMP21 ● MLL rearrangement ● Hypodiploidy (<44 chromosome) ● BCR-ABL (follow Ph+ ALL protocol)
M1	Not available	Not available	Not available	Standard Risk	
M1	Negative	Any	Negative	Standard risk	
M1	Negative	Any	Positive	Very High Risk	
M1	Positive	Positive	Negative	High Risk	
M1	Positive	Negative	Any	Very High Risk	
M2/M3	N/A	Any	Any	Very High Risk	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase II: SR-CONSOLIDATION (4 weeks) Date start _____

Start consolidation on Day 36 of Induction (7 days following day 29 LP) or when peripheral count recovery with ANC ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ whichever occurs later.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					Begin the Interim Maintenance-I on Day 29 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
Date given					
Medication:					
VCR _____ mg IV	V		V		
6-MP _____ mg po daily					
IT-MTX _____ mg	T		T		
Investigation:					
CBC/diff	+		+		
CSF cell count/ cytopsin	+		+		
BUN. Cr. TB.DB. AST. ALT	+				

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 15
Mercaptopurine (6-MP)	75 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-28
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) Dose	Day 1, 15
	1-1.99	8 mg
	2-2.99	10 mg
	3-8.99	12 mg
	≥ 9 (but < 30 kg)	12 mg
	≥ 9	15mg

Note:

- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase III: SR- INTERIM-MAINTENANCE-I (8 weeks) Date start _____

Start IM-I on Day 29 of consolidation or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occur later.

Week Day	1 1	3 15	5 29	7 43	9 57
Date due					Begin Delayed intensification on Day 57 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
Date given					
Medication:					
VCR _____ mg IV	V	V	V	V	
*HD MTX <u>xxxxxxx</u> mg IV	M	M	M	M	
*LCV <u>xxxxxxx</u> mg PO/IV	LLLLLL	LLLLLL	LLLLLL	LLLLLL	
IT-MTX _____ mg	T	T	T	T	
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	+	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	

Note:

* Week 1: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

* Week 3: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

* Week 5: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

* Week 7: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 15, 29, 43
High Dose Methotrexate (HD MTX)	2.5 gm/m ² /dose IV infusion in 24 hr (No max dose)	Day 1, 15, 29, 43
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose PO/IV at H 42, 48, 54, 60, 66,72 after each HD MTX infusion	
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) Dose	Day 1, 15, 29, 43
	1-1.99	8 mg
	2-2.99	10 mg
	3-8.99	12 mg
	≥ 9 (but <30 kg)	12 mg
	≥ 9	15 mg

Note:

- See MTX infusion and modification guideline/ Hold bactrim at least 72 H before and after HDMTX infusion
- Recommend post hydration IVF at least to 48 hours after start MTX infusion with 6 doses of leucovorin
- ANC must be ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ prior to each HD MTX dose.
- All therapy should be held for presumed or proven severe infection and resumed when sign of infection have abated. All chemotherapy should be held for ANC $<750/\mu\text{L}$ or Platelets $<75,000/\mu\text{L}$.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IV: SR-DELAYED-INTENSIFICATION (8 weeks) Date start _____

Start DI on Day 57 of IM-I or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	*5 *29	6 36	7 43	8 50	9 57
Date due									
Date given									
Medication:									Begin Maintenance on Day 57 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
VCR _____ mg IV	V	V	V						
DOXO _____ mg IV	D	D	D						
DEX _____ mg po BID									
L-ASP _____ IU IM		A	A						
CPM _____ mg IV									
6-TG _____ mg PO daily									
ARAC _____ mg IV									
IT-MTX _____ mg	T								
Investigation:									
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+				
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+								

Drug	Dosage	Days
Dexamethasone (DEX)	5 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-7, 15-21
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 8, 15
Doxorubicin (DOXO)	25 mg/m ² /dose IV over 15 min	Day 1, 8, 15
L-Asparaginase (L-Asp)	10,000 IU/m ² /dose IM	Day 8, 15
Cyclophosphamide (CPM)	1000 mg/m ² /dose IV over 30-60 min	Day 29
Thioguanine (TG)	60 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 29-42
Cytarabine (ARAC)	75 mg/m ² /dose IV over 15-30 min or SC daily	Day 29-32, 36-39
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (yrs)</u> 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but < 30 kg) ≥ 9	<u>Dose</u> 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15mg
		Day 1,29

Note:

- *Begin Day 29 of DI only when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase V: SR-MAINTENANCE (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 57 of DI or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$, whichever occurs later.

Repeat maintenance chemotherapy for the total duration of 20 months (female) and 32 months (male).

Date start maintenance _____ END of therapy date: _____

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Medication:													Repeat next cycle based on modification for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V				
PRED _____ mg po BID	PPPPP				PPPPP				PPPPP				
6-MP _____ mg PO daily													
MTX _____ mg PO	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
IT-MTX _____ mg	T												
Investigation:													
CBC/diff	+				+				+				
CSF cell count/ cytopsin	+												
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+												

Drug	Dosage	Days
Prednisolone (PRED)	20 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-5, 29-33, 57-61
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 29, 57
6-MP	50 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-84
Methotrexate (MTX)	20 mg/m ² /dose PO weekly	Day 1 then weekly until Day 78
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (yrs)</u> 1-1.99 8 mg 2-2.99 10 mg 3-8.99 12 mg ≥ 9 (but <30 kg) 12 mg ≥ 9 15 mg	Day 1, every 3 months

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and Plateletes more than 50,000
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisolone will be given as scheduled.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IV: Maintenance (12 weeks/cycle)

Date start maintenance: _____ End of therapy date: _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Treatment protocol for high risk acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1302]

Page 1 of 7

Protocol name: ThaiPOG-ALL-1302

Protocol for: High Risk ALL

Reference: COG AALL1131

Total Pages: 7

Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility:

☐ **Precursor B-cell ALL with**

☐ Age at diagnosis 10-13 years old

☐ Testicular disease

☐ Initial WBC $\geq 50,000$ cells/ μ l

☐ Steroid pretreatment

☐ Previous SR-ALL with Day 29 BM MRD $\geq 0.01\%$ with Favorable cytogenetic

☐ **T-cell ALL**

Exclusion criteria: Burkitt leukemia

Patient's name	Age	Sex
Hospital	HN	BW
	Ht	BSA

Disease Status:

Initial WBC: _____

Immunophenotype: _____

CNS status (circle one): CNS1 CNS2 CNS3

Testicular disease (circle one): Yes No

Steroid pretreatment (circle one): Yes No

If yes, describe dose/duration: _____

Cytogenetics: _____

Day 29 Evaluation:

BMA (circle): M1 M2 M3

MRD (circle): Negative Positive

Post induction risk assignment (check one):

☐ High Risk

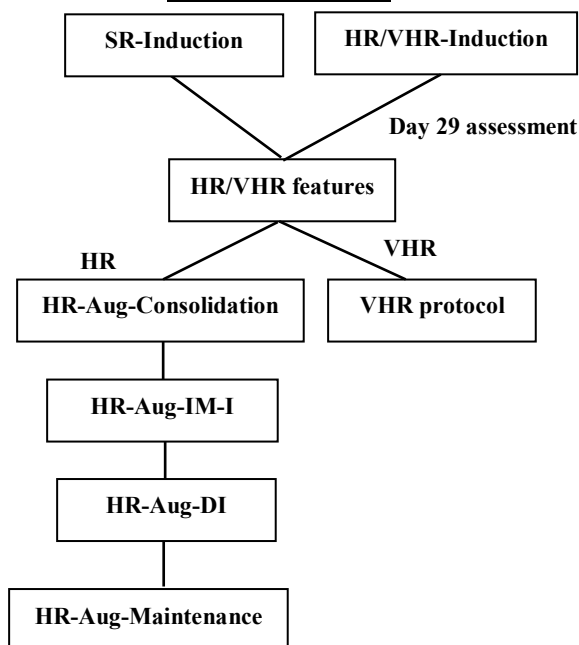
☐ Very High Risk: due to _____

Date of start of IM-1: ____/____/____

Total dose of MTX during IM-I: _____

End of therapy date: ____/____/____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase I: HR/VHR-INDUCTION (5 weeks) Date start: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36
Date due						
Date given						
Medication:						Begin Aug-Consolidation on Day 36 or when CBC parameter was met (whichever occurs later). Patient with M2 and M3 marrow on day 29 should begin Consolidation therapy irrespective of hematologic values as soon as Day 29 marrow results are known except patient have active infection or life threatening organ dysfunctions.
VCR _____ mg IV	V	V	V	V		
PRED _____ mg po BID						
DOX _____ mg IV	D	D	D	D		
L-ASP _____ IU IM	A/A	A/A/A/A				
IT-MTX _____ mg	T	T	(T)*	(T)*	T	
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	(+)	(+)	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+	
BM Aspiration					+	
Biopsy and MRD (optional)					+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)					+	

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 8, 15, 22
Prednisolone (PRED)	30 mg/m ² /dose PO BID (No max dose)	Day 1-28
Doxorubicin (DOX)	25 mg/m ² /dose IV push in 15 min	Day 1, 8, 15, 22
L-Asparaginase (L-ASP)	10,000 IU/m ² /dose IM	Day 4, 6, 8, 10, 12,14
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (yrs)</u> 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥9 (but <30 kg) ≥9	<u>Dose</u> 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg
		Day 1,8 and 29 *Day 15 and 22 only for CNS-3 and traumatic tap.

Note:

- Methylprednisolone IV can be use in patient who can't tolerate PO prednisolone at the dose of 24 mg/m²/dose IV Q 12 H
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

End of induction evaluation and post induction risk assignment for HR-ALL:

BMA	MRD	Favorable Cytogenetic	Unfavorable molecular features	Post induction protocol	<u>Favorable cytogenetic:</u> ○ ETV-6/RUNX-1(TEL/AML-1) ○ Double trisomy 4,10 <u>Unfavorable molecular features:</u> ● iAMP21 ● MLL rearrangement ● Hypodiploidy (<44 chromosome) ● BCR-ABL (follow Ph+ ALL protocol)
M1	Not available	Not available	Not available	High Risk	
M1	Negative	Any	Negative	High Risk	
M1	Negative	Any	Positive	Very High Risk	
M1	Positive	Positive	Negative	High Risk	
M1	Positive	Negative	Any	Very High Risk	
M2/M3	N/A	Any	Any	Very High Risk	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase II: HR-AUGMENTED-CONSOLIDATION (8 weeks)

Date start: _____

Start Aug Consolidation on Day 36 of Induction (7 days following day 29 LP) or when peripheral count recovery with ANC ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36	7 43	8 50	9 57
Date due									
Date given									
Medication:									Begin the Aug Interim Maintenance- I on Day 57 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
CPM _____ mg IV	C	AAAA			C	AAAA			
ARAC _____ mg IV	AAAA	AAAA			AAAA	AAAA			
6-MP _____ mg PO daily									
L-ASP _____ IU IM			A	A			A	A	
VCR _____ mg IV			V	V			V	V	
IT-MTX _____ mg	T	T	T	T					
Investigation:									
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	+	+					
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+			+	

Drug	Dosage	Days
Cyclophosphamide (CPM)	1,000 mg/m ² /dose IV over 30-60 min	Day 1 and 29
Mesna	250 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 4, 8 of CPM	
Cytarabine (ARAC)	75 mg/m ² /dose IV over 15-30 min or SC daily	Day 1-4, 8-11, 29-32, and 36-39
Mercaptopurine (6-MP)	60 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-14 and 29-42
L-Asparaginase (L-ASP)	25,000 IU/m ² /dose IM	Day 15,22, 43, 50
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 15, 22, 43, 50
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but <30 kg) ≥ 9	Dose 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15mg
		Day 1, 8, 15, 22

Note:

- Patient with testicular disease at diagnosis with clinical evidence of testicular disease at the end of induction will receive testicular XRT. Testicular XRT will be given at 2,400 cGy in 12 once daily fraction of 200 cGy during consolidation.
- Start day 29 of Augmented Consolidation only when ANC $>750/\mu\text{L}$ and platelet $>75,000/\mu\text{L}$
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase III: HR-AUGMENTED-INTERIM-MAINTENANCE-I (9 weeks) Date start _____

Start Aug IM-I on Day 57 of consolidation or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occur later.

Week Day	1	3	5	7	9	10
	1	15	29	43	57	64
Date due						Begin Aug Delayed intensification on Day 64 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
Date given						
Medication:						
VCR _____ mg IV	V	V	V	V		
HD MTX <u>xxxxxxx</u> mg IV	M	M	M	M		
LCV <u>xxxxxxx</u> mg PO/IV	LLLLLL	LLLLLL	LLLLLL	LLLLLL		
6-MP _____ mg PO daily						
IT-MTX _____ mg	T		T			
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	+	+		
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	+	
MTX level	+	+	+	+		

Note:

- * Week 1: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____
- * Week 3: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____
- * Week 5: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____
- * Week 7: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 15, 29, 43
High Dose Methotrexate (HD MTX)	5 gm/m ² /dose IV infusion in 24 hr (No max dose)	Day 1, 15, 29, 43
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose PO/IV at H 42,48,54,60,66,72 after each HD MTX infusion	
Mercaptopurine (6-MP)	25 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-56
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but <30 kg) ≥ 9	Dose 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg

Note:

- See MTX infusion and modification guideline/ Hold bactrim at least 72 H before and after HDMTX infusion
- ANC must be ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ prior to each HD MTX dose.
- All therapy should be held for presumed or proven severe infection and resumed when sign of infection have abated. All chemotherapy should be held for ANC $<750/\mu\text{L}$ or Platelets $<75,000/\mu\text{L}$
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IV: HR-AUGEMENTED-DELAY-INTENSIFICATION (8 weeks) Date start _____

Start Aug-DI on Day 64 of Aug-IM-I or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	*5 *29	6 36	7 43	8 50	9 57
Date due									
Date given									
Medication:									Begin Maintenance on Day 57 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
VCR _____ mg IV	V	V	V				V	V	
DOXO _____ mg IV	D	D	D						
DEX _____ mg po BID									
L-ASP _____ IU IM		A	A				A	A	
CPM _____ mg IV									
6-TG _____ mg PO daily									
ARAC _____ mg IV					*AAAA	AAAA			
IT-MTX _____ mg	T				*T	T			
Investigation:									
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				+	+			
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+				
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+								

Drug	Dosage	Days
Dexamethasone (DEX)	5 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-7, 15-21
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 8, 15, 43, 50
Doxorubicin (DOXO)	25 mg/m ² /dose IV over 15 min	Day 1, 8, 15
L-Asparaginase (L-Asp)	10,000 IU/m ² /dose IM	Day 8,15,43, 50
Cyclophosphamide (CPM)	1,000 mg/m ² /dose IV over 30-60 min	Day 29
Mesna	250 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 4, 8 of CPM	
Thioguanine (TG)	60 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 29-42
Cytarabine (ARAC)	75 mg/m ² /dose IV over 15-30 min or SC daily	Day 29-32, 36-39
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but < 30 kg) ≥ 9	Dose 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15mg

Note:

- *Begin Day 29 of DI only when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase V: HR-AUGMENTED-MAINTENANCE (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 57 of DI or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$, whichever occurs later.

Repeat maintenance chemotherapy for the total duration of 20 months (female) and 32 months (male)

Date start Maintenance _____ END of therapy date: _____

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Medication:													Repeat next cycle based on modification for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V				
PRED _____ mg po BID	PPPPP				PPPPP				PPPPP				
6-MP _____ mg PO daily													
MTX _____ mg PO	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
IT-MTX _____ mg	T				(T*)								
Investigation:													
CBC/diff	+				+				+				
CSF cell count/ cytopsin	+				(+)								
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+												

Drug	Dosage	Days
Prednisolone (PRED)	20 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-5, 29-33, 57-61
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 29, 57
6-MP	50 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-84
Methotrexate (MTX)	20 mg/m ² /dose PO weekly	Day 1, weekly until Day 78
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) Dose	Day 1 *Day 29 only in cycle 1-4
	1-1.99	8 mg
	2-2.99	10 mg
	3-8.99	12 mg
	≥ 9 (but <30 kg)	12 mg
	≥ 9	15 mg

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and platelets more than 50,000
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisone will be given as scheduled.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase V: Maintenance (12 weeks/cycle): continue

Date start maintenance: _____ End of therapy date: _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Treatment protocol for very high risk acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1303]

Protocol name: ThaiPOG-ALL-1303

Protocol for: Very High Risk ALL

Reference: COG AALL1131

Total Pages: 10

Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility:

☐ **Precursor B-cell ALL with**

- ☐ Age at diagnosis ≥ 14 years old
- ☐ CNS-3
- ☐ Induction failure ($\geq M2$ at day 29)
- ☐ Previous SR and HR with Day 29 BM MRD $\geq 0.01\%$ with no Favorable cytogenetic

☐ **Unfavorable molecular features:**

- ☐ iAMP 21
- ☐ MLL rearrangement
- ☐ Hypodiploidy (<44 chromosome)
- ☐ BCR-ABL (see Ph+ ALL protocol)

☐ **T-cell ALL with**

- ☐ CNS-3

- ☐ Day 29 BM MRD $\geq 0.01\%$

Exclusion criteria: Burkitt leukemia

Patient's name _____ **Age** _____ **Sex** _____

Hospital _____ **HN** _____ **BW** _____ **Ht** _____ **BSA** _____

Disease Status:

Initial WBC: _____

CNS status (circle one): CNS1 _____ CNS2 _____ CNS3 _____

Immuno-phenotype: _____

Testicular disease (circle one): Yes _____ No _____

Steroid pretreatment (circle one): Yes _____ No _____

If yes, describe dose/duration: _____

Cytogenetics: _____

Day 29 Evaluation:

BMA (circle): M1 _____ M2 _____ M3 _____

MRD (circle): Negative _____ Positive _____

Post induction Management (check one):

- ☐ Post induction VHR protocol
- ☐ Post consolidation HSCT: Hypodiploidy/Fail induction

Date of start of IM-1: ____/____/____

Total dose of MTX during IM-I: _____

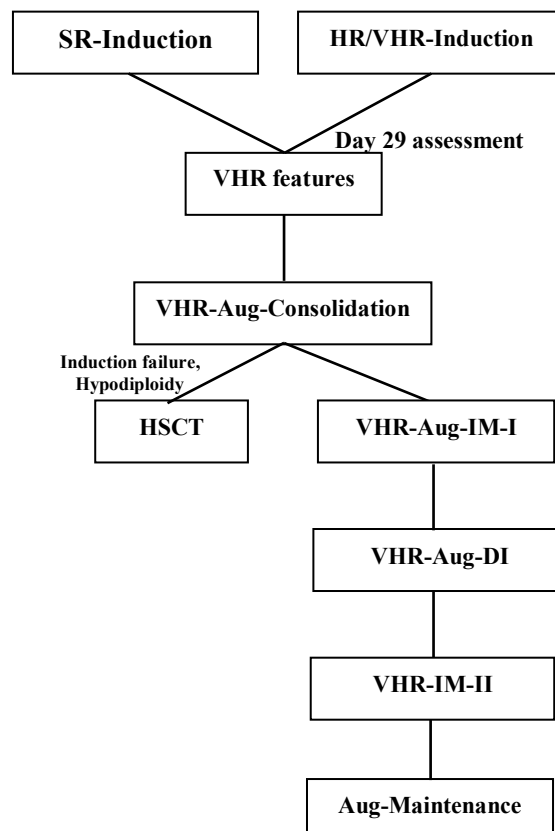
Total dose of MTX during IM-II: _____

Cranial radiation in Maintenance: Yes _____ No _____

- ☐ Cranial radiation only in CNS-3; Date: _____

- ☐ **End of therapy date:** ____/____/____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase I: HR/VHR-INDUCTION (5 weeks)

Date start: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36
Date due						
Date given						
Medication:						Begin Aug-Consolidation on Day 36 or when CBC parameter was met (whichever occurs later). Patient with M2 and M3 marrow on day 29 should begin Consolidation therapy irrespective of hematologic values as soon as Day 29 marrow results are known except patient have active infection or life threatening organ dysfunctions.
VCR _____ mg IV	V	V	V	V		
PRED _____ mg po BID						
DOX _____ mg IV	D	D	D	D		
L-ASP _____ IU IM	A/A	A/A/A/A				
IT-MTX _____ mg	T	T	(T*)	(T*)	T	
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	(+)	(+)	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+	
BM Aspiration					+	
Biopsy and MRD (optional)					+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)					+	

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 8, 15, 22
Prednisolone (PRED)	30 mg/m ² /dose PO BID (No max dose)	Day 1-28
Doxorubicin (DOX)	25 mg/m ² /dose IV push in 15 min	Day 1, 8, 15, 22
L-Asparaginase (L-ASP)	10,000 IU/m ² /dose IM	Day 4, 6, 8, 10, 12,14
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (yrs)</u> 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥9 (but <30 kg) ≥9	<u>Dose</u> 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg
		Day 1,8 and 29 *Day 15 and 22 only for CNS-3 and traumatic tap.

Note:

- Methylprednisolone IV can be use in patient who can't tolerate PO prednisolone at the dose of 24 mg/m²/dose IV Q 12 H
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

End of induction evaluation and post induction risk assignment for VHR-ALL:

Day 29 assessment	Post Induction management
○ Hypodiplody	Post consolidation HSCT with any available donor
○ Induction failure (M2, M3 BM at day 29)	Post consolidation HSCT with any available donor
○ Other High Risk features	Follow VHR ALL protocol

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase II: VHR-AUGMENTED-CONSOLIDATION (8 weeks)

Date start _____

Start Aug Consolidation on Day 36 of Induction (7 days following day 29 LP) or when peripheral count recovery with ANC ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	*5 *29	6 36	7 43	8 50	9 57
Date due									
Date given									
Medication:									Begin the Aug Interim Maintenance-I on Day 57 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
CPM _____ mg IV	C				CCCCC				
ARAC _____ mg IV	AAAA	AAAA							
6-MP _____ mg PO daily									
ETOP _____ mg IV					EEEEEE				
L-ASP _____ IU IM			A	A			A	A	
VCR _____ mg IV			V	V			V	V	
IT-MTX _____ mg	T	T	T	T					
Investigation:									
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+	+	+	+					
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+			+	

Drug	Dosage	Days
Cyclophosphamide (CPM)	1,000 mg/m ² /dose IV over 30-60 min	Day 1
Cytarabine (ARAC)	75 mg/m ² /dose/ IV over 15-30 min or SC daily	Day 1-4, 8-11
Mercaptopurine (6-MP)	60 mg/m ² /dose/ PO daily (hs)	Day 1-14
Cyclophosphamide (CPM)	440 mg/m ² IV over 15-30 min daily	Day 29-33
Etoposide (ETOP)	100 mg/m ² IV over 60-120 min daily	Day 29-33
L-Asparaginase (L-ASP)	25,000 IU/m ² /dose IM	Day 15,22, 43, 50
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 15, 22, 43, 50
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but <30 kg) ≥ 9	Dose 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15mg

Note:

- Start day#29 of augmented consolidation only when ANC ≥ 750 and PLT $\geq 75,000$
- Patient with testicular disease at diagnosis with clinical evidence of testicular disease at the end of induction will receive testicular XRT. Testicular XRT will be given at 2,400 cGy in 12 once daily fraction of 200 cGy during consolidation.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase III: VHR-AUGMENTED-INTERIM-MAINTENANCE-I (9 weeks) Date start _____

Start Aug IM-I on Day 57 of consolidation or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occur later.

Week Day	1 1	3 15	5 29	7 43	9 57	10 64
Date due						
Date given						
Medication:						Begin Aug Delayed intensification on Day 64 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
VCR _____ mg IV	V	V	V	V		
HD MTX xxxxxx mg IV	M	M	M	M		
LCV xxxxxx mg PO/ IV	LLLLLL	LLLLLL	LLLLLL	LLLLLL		
6-MP _____ mg PO daily						
IT-MTX _____ mg	T		T			
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	+	+		
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	+	
MTX level	+	+	+	+		

Note:

- * Week 1: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____
- * Week 3: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____
- * Week 5: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____
- * Week 7: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 15, 29, 43
High Dose Methotrexate (HD MTX)	5 gm/m ² /dose IV infusion in 24 hr (No max dose)	Day 1, 15, 29, 43
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose PO/IV at H 42,48,54,60,66,72 after each HD MTX infusion	
Mercaptopurine (6-MP)	25 mg/m ² PO daily (hs)	Day 1-56
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but <30 kg) ≥ 9	Dose 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg

Note:

- See MTX infusion and modification guideline/ Hold bactrim at least 72 H before and after HDMTX infusion
- ANC must be ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ prior to each HD MTX dose.
- All therapy should be held for presumed or proven severe infection and resumed when sign of infection have abated. All chemotherapy should be held for ANC $<750/\mu\text{L}$ or Platelets $<75,000/\mu\text{L}$
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IV: VHR-AUGEMENTED-DELAY-INTENSIFICATION (8 weeks)

Date start _____

Start Aug-DI on Day 64 of Aug-IM-I or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	*5 *29	6 36	7 43	8 50	9 57
Date due									
Date given									
Medication:									Begin IM-II on Day 57 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
VCR _____ mg IV	V	V	V				V	V	
DOXO _____ mg IV	D	D	D						
DEX _____ mg po BID									
L-ASP _____ IU IM		A	A				A	A	
CPM _____ mg IV					*CCCCC				
ETOP _____ mg IV					*EEEEEE				
IT-MTX _____ mg	T				*T	T			
Investigation:									
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+				+	+			
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				+				
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+								

Drug	Dosage	Days
Dexamethasone (DEX)	5 mg/m ² /dose PO BID	Day 1-7, 15-21
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 8, 15, 43, 50
Doxorubicin (DOXO)	25 mg/m ² /dose IV over 15 min	Day 1, 8, 15
L-Asparaginase (L-Asp)	10,000 IU/m ² /dose IM	Day 8, 15, 43, 50
Cyclophosphamide (CPM)	440 mg/m ² /dose IV over 30-60 min daily	Day 29-33
Etoposide (ETOP)	100 mg/m ² /dose IV over 60-120 min daily	Day 29-33
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (yrs) 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but < 30 kg) ≥ 9 Dose 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15mg	Day 1, 29, 36

Note:

- *Begin Day 29 of DI only when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase V: VHR-INTERIM-MAINTENANCE-II (8 weeks)

Date start _____

Start IM-II on Day 57 of Aug-DI or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week Day	1	3	5	7	9
	1	15	29	43	57
Date due					
Date given					
Medication:					Begin Aug Maintenance intensification on Day 57 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
VCR _____ mg IV	V	V	V	V	
MTX _____ mg IV	M	M	M	M	
IT-MTX _____ mg	T		T		
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+	+	+	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 15, 29, 43
IV Methotrexate (IV MTX)	250 mg/m ² /dose IV infusion in 15 min (No max dose)	Day 1, 15, 29, 43
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (yrs)</u> 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but <30 kg) ≥ 9	<u>Dose</u> 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg

Note:

- ANC must be ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ prior to each IV MTX dose.
- All therapy should be held for presumed or proven severe infection and resumed when sign of infection have abated. All chemotherapy should be held for ANC $<750/\mu\text{L}$ or Platelets $<75,000/\mu\text{L}$ and $\geq$ grade 3 mucositis.
- Resume MTX at 80% of the last dose if therapy was delayed from myelosuppression or $\geq$ grade 3 mucositis.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: VHR-AUGMENTED-MAINTENANCE (CNS 1-2 patient only) (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 57 of IM-II or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Repeat chemotherapy for the total duration of 20 months (female) and 32 months (male)

Date start maintenance: _____ **END of therapy date:** _____

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Medication:													Repeat next cycle based on modification for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V				
PRED _____ mg po BID	PPPPP				PPPPP				PPPPP				
6-MP _____ mg PO daily													
MTX _____ mg PO	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
IT-MTX _____ mg	T				(T*)								
Investigation:													
CBC/diff	+				+				+				
CSF cell count/ cytospin	+				(+)								
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+												

Drug	Dosage	Days
Prednisolone (PRED)	20 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-5, 29-33, 57-61
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 29, 57
6-MP	50 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-84
Methotrexate (MTX)	20 mg/m ² /dose PO weekly	Day 1, weekly until Day 78
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (yrs)</u> 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but <30 kg) ≥ 9	<u>Dose</u> 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg
		Day 1 *Day 29 only in cycle 1-4

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and Plateletes more than 50,000
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisone will be given as scheduled.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: AUGMENTED MAINTENANCE (12 weeks/cycle) (CNS 1-2 patient only):

Maintenance date: _____ End of therapy date: _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: VHR-AUGMENTED-MAINTENANCE (CNS 3 patient only) (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 57 of IM-II or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Repeat chemotherapy for the total duration of 20 months (female) and 32 months (male)

Date start maintenance: _____ **END of therapy date:** _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36	7 43	8 50	9 57	10 64	11 71	12 78	13 85
Medication:													Repeat next cycle based on modification for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V				
PRED _____ mg po BID	PPPPP				PPPPP				PPPPP				
6-MP _____ mg PO daily													
MTX _____ mg PO	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
IT-MTX _____ mg	T												
Cranial irradiation													
Investigation:													
CBC/diff	+				+				+				
CSF cell count/ cytospin	+												
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+												

Drug	Dosage	Days
Prednisolone (PRED)	20 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-5, 29-33, 57-61
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 29, 57
6-MP	50 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-84
Methotrexate (MTX)	20 mg/m ² /dose PO weekly	Day 1, weekly until Day 78
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (yrs)</u> 1-1.99 2-2.99 3-8.99 ≥ 9 (but <30 kg) ≥ 9	<u>Dose</u> 8 mg 10 mg 12 mg 12 mg 15 mg
		Day 1, then every 3 months

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and Plateletes more than 50,000
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisone will be given as scheduled.
- CNS Radiation therapy: CNS-3 patient will receive cranial irradiation 1,800 cGy in 10 fractions during the first 4 weeks of maintenance therapy and should be complete by day 29.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Cranial radiation should be complete by day 29
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: AUGMENTED-MAINTENANCE (CNS 3 patient only) (12 weeks/cycle):

Maintenance date: _____ End of therapy date: _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Treatment protocol for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia

[ThaiPOG-ALL-1304]

Protocol name: ThaiPOG-ALL-1304

Protocol for: Philadelphia Chromosome positive- ALL

Reference: COG AALL 0031, Es PhALL protocol

Total Pages: 13

Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility:

- ☐ Precursor B-cell ALL with BCR-ABL translocation by karyotype, FISH or RT-PCR
- ☐ Chronic Myeloid Leukemia with lymphoid blastic crisis

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Disease Status:

Initial WBC: _____

Immuno-phenotype: _____

Steroid pretreatment: Yes No

If yes, describe dose/duration: _____

CNS status (circle one): CNS1 CNS2 CNS3

Testicular disease (circle one): Yes No

Cytogenetics: _____

Day 29 Evaluation:

BMA (circle): M1 M2 M3

MRD (circle): Negative Positive

Post induction Management (check one):

- ☐ No donors: Follow PH-ALL protocol
- ☐ Any available donors: HSCT post IM-I

Date of start of IM-1: ____/____/____

Total dose of MTX during IM-I: _____

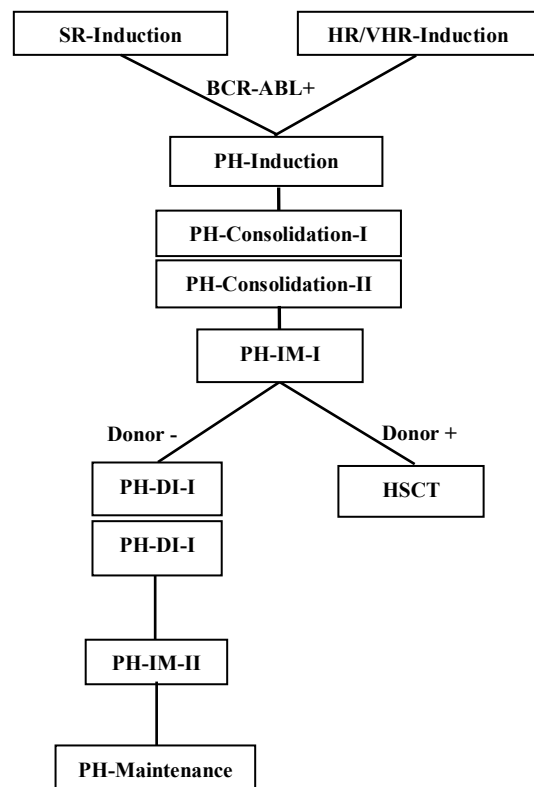
Total dose of MTX during IM-II: _____

Cranial radiation in Maintenance: Yes No

- ☐ Cranial radiation only in CNS-3 Date: _____

End of therapy date: ____/____/____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase I: PH-INDUCTION (5 weeks)

Date start: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36
Date due						
Date given						
Medication:						Begin Aug-Consolidation on Day 36 or when CBC parameter was met (whichever occurs later). Patient with M2 and M3 marrow on day 29 should begin Consolidation therapy irrespective of hematologic values as soon as Day 29 marrow results are known except patient have active infection or life threatening organ dysfunctions.
VCR _____ mg IV	Induction according to first 2 weeks of SR-ALL or HR/VHR-ALL protocol		V	V		
PRED _____ mg po BID						
DOX _____ mg IV			D	D		
IMAT _____ PO daily			(T)*	(T)*	T	
TIT _____ mg						
Investigation:						
CBC/diff			+	+	+	
CSF cell count/ cytospin			(+)	(+)	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT					+	
BM Aspiration					+	
Biopsy and MRD (optional)					+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)					+	

Drug	Dosage				Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)				Day 15, 22
Prednisolone (PRED)	30 mg/m ² /dose PO BID (No max dose)				Day 15-28
Doxorubicin (DOX)	25 mg/m ² /dose IV push in 15 min				Day 15, 22
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily				Day 15 -36
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs)	MTX: Dose	HDC: dose	Ara-C: dose	Day 29
	1-1.99	8 mg	8 mg	16 mg	*Day 15 and 22 only for CNS-3 and traumatic tap.
	2-2.99	10 mg	10 mg	20 mg	
	3-8.99	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥9 (but <30 kg)	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥9	15 mg	15 mg	30 mg	

Note:

- Methylprednisolone IV can be used in patient who can't tolerate PO prednisolone at the dose of 24 mg/m²/dose IV Q 12 H
- Imatinib should be hold if ANC <750/μL or Plt <75,000/μL on day 36. Repeat CBC weekly until patient is ready to start next phase. Recommend repeat BM aspiration if cytopenia persist more than 3 weeks.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase II: PH-CONSOLIDATION-I (4 weeks) Date start _____

Start Consolidation-I on Day 36 of Induction (7 days following day 29 LP) or when peripheral count recovery with ANC ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Date due					
Date given					
Medication:					Begin Consolidation-II on Day 29 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
CPM _____ mg IV	C				
ARAC _____ mg IV	Ä Ä Ä Ä	Ä Ä Ä Ä			
6-MP _____ mg PO daily					
L-ASP _____ IU IM			A	A	
VCR _____ mg IV			V	V	
IMAT _____ mg PO daily					
TIT _____ mg	T	T	T		
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	+	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				

Drug	Dosage				Days
Cyclophosphamide (CPM)	1,000 mg/m ² /dose IV over 30-60 min				Day 1
Mesna	250 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 4, 8, of CPM				
Cytarabine (ARAC)	75 mg/m ² /dose IV over 15-30 min or SC daily				Day 1-4, 8-11
Mercaptopurine (6-MP)	60 mg/m ² /dose PO daily (hs)				Day 1-14
L-Asparaginase (L-ASP)	25,000 IU/m ² /dose IM				Day 15, 22
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)				Day 15, 22
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily				Day 1-29
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs)	MTX: Dose	HDC: dose	Ara-C: dose	Day 1, 8, 15
	1-1.99	8 mg	8 mg	16 mg	
	2-2.99	10 mg	10 mg	20 mg	
	3-8.99	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥ 9 (but <30 kg)	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥ 9	15 mg	15 mg	30 mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase III: PH-CONSOLIDATION-II (4 weeks) Date start _____

Start Consolidation-II on Day 29 of Consolidation-I (at least 14 days after last TIT) or when peripheral count recovery with ANC ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ whichever occurs later.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					Begin IM-I on Day 29 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
Date given					
Medication:					
IFOS _____ mg IV	I I I I I				
ETOP _____ mg IV	E E E E E				
MESNA _____ mg IV	S S S S S				
L-ASP _____ IU IM			A	A	
VCR _____ mg IV			V	V	
IMAT _____ mg PO daily					
G-CSF _____ mcg SQ/IV	G →				
TIT _____ mg			T		
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin			+		
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				

Drug	Dosage				Days
Ifosfamide (IFOS)	800 mg/m ² /dose IV over 90 minutes daily				Day 1-5
MESNA	160 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 4, 8 of IFOS				
Etoposide (ETOP)	100 mg/m ² /dose IV over 60 minutes daily				Day 1-5
G-CSF	5 mcg/kg/dose SQ/IV daily start on day 6 then daily until ANC > 1,000				
L-Asparaginase (L-ASP)	25,000 IU/m ² /dose IM				Day 15, 22
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)				Day 15, 22
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily				Day 1-29
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs)	MTX: Dose	HDC: dose	Ara-C: dose	Day 15
	1-1.99	8 mg	8 mg	16 mg	
	2-2.99	10 mg	10 mg	20 mg	
	3-8.99	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥ 9 (but <30 kg)	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥ 9	15 mg	15 mg	30 mg	

Note:

- Imatinib should be hold if ANC <750/ μ L or Plt <75,000/ μ L on day 29. Repeat CBC weekly until patient is ready to start next phase. Recommend repeat BM aspiration if cytopenia persist more than 3 weeks.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IV: PH-INTERIM-MAINTENANCE-I (9 weeks) Date start _____

Start IM-I on Day 29 of Consolidation-II or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	3 15	5 29	7 43	9 57	10 64
Date due						
Date given						
Medication:						Begin next phase of Therapy (DI or HSCT) on Day 64 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
VCR _____ mg IV	V			V		
*HD MTX xxxxxx mg IV	M			M		
*LCV xxxxxx mg PO/IV	LLLLL			LLLLLL		
HD ARA-C _____ mg IV		AAAAA				
G-CSF _____ mcg SQ/IV			G →			
6-MP _____ mg PO daily						
IMAT _____ mg PO daily						
TIT _____ mg	T			T		
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+			+		
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	+	
MTX level	+			+		

Note:

* Week 1: HD MTX dose _____ gm ($\text{gm}/\text{m}^2/\text{dose}$) / LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

* Week 7: HD MTX dose _____ gm ($\text{gm}/\text{m}^2/\text{dose}$) / LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 43
High Dose Methotrexate (HD MTX)	5 $\text{gm}/\text{m}^2/\text{dose}$ IV infusion in 24 hr (No max dose)	Day 1, 43
Leucovorin (LCV)	15 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ PO/IV q 6 hr at least 6 doses, start at hr 42 after start MTX	
High Dose Cytarabine (HD-ARAC)	1,000 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ IV in 4 hr daily	Day 15-19
G-CSF	5 mcg/kg/dose SQ/IV daily start on day 20 then daily until ANC $>1,000$	
Mercaptopurine (6-MP)	25 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ PO daily (hs)	Day 1-56
Imatinib (IMAT)	340 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ PO daily	Day 1-63
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs) MTX: Dose HDC: dose Ara-C: dose 1-1.99 8 mg 8 mg 16 mg 2-2.99 10 mg 10 mg 20 mg 3-8.99 12 mg 12 mg 24 mg ≥ 9 (but <30 kg) 12 mg 12 mg 24 mg ≥ 9 15 mg 15 mg 30 mg	Day 1, 43

Note:

- See MTX infusion and modification guideline
- ANC must be ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ prior to each HD MTX and HD ARA-C dose. All chemotherapy should be held for ANC $<750/\mu\text{L}$ or Platelets $<75,000/\mu\text{L}$
- All therapy should be held for presumed or proven severe infection and resumed when sign of infection have abated.
- Imatinib should be hold if ANC $<750/\mu\text{L}$ or Plt $<75,000/\mu\text{L}$ on day 64. Repeat CBC weekly until patient is ready to start next phase. Recommend repeat BM aspiration if cytopenia persist more than 3 weeks.
- Important!!!:** Patient with any available HSCT donors will go to transplantation after day 64. Patient with no HSCT donors will continue with the rest of PH-ALL protocol
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase V: PH-DELAY-INTENSIFICATION-I (4 weeks)

Date start _____

Start DI-I on Day 64 of IM-I or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					Begin DI-II on Day 29 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
Date given					
Medication:					
VCR _____ mg IV	V	V	V		
DOXO _____ mg IV	D	D	D		
DEX _____ mg po BID					
L-ASP _____ IU IM		A A A	A A A		
IMAT _____ mg PO daily					
TIT _____ mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+				
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				

Drug	Dosage				Days
Dexametasone (DEX)	5 mg/m ² /dose PO BID				Days 1-7, 15-21
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)				Day 1, 8, 15
Doxorubicin (DOXO)	25 mg/m ² /dose IV over 15 min				Day 1, 8, 15
L-Asparaginase (L-Asp)	10,000 IU/m ² /dose IM				Day 8, 10, 12, 15, 17, 19
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily				Day 1-28
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs)	MTX: Dose	HDC: dose	Ara-C: dose	Day 1
	1-1.99	8 mg	8 mg	16 mg	
	2-2.99	10 mg	10 mg	20 mg	
	3-8.99	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥9 (but <30 kg)	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥9	15 mg	15 mg	30 mg	

Note:

- Imatinib should be hold if ANC $<750/\mu\text{L}$ or Plt $<75,000/\mu\text{L}$ on day 29. Repeat CBC weekly until patient is ready to start next phase. Recommend repeat BM aspiration if cytopenia persist more than 3 weeks.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
 Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: PH-DELAY-INTENSIFICATION-II (4 weeks)

Date start _____

Start DI-I on Day 64 of IM-I or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Date due					
Date given					
Medication:					Begin IM-II on Day 29 or when CBC parameter was met whichever occurs later.
CPM _____ mg IV	CCCCC				
ETOP _____ mg IV	EEEE				
VCR _____ mg IV			V	V	
L-ASP _____ IU IM			A A A	A A A	
IMAT _____ mg PO daily					
TIT _____ mg	T	T			
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+	+			
BUN, Cr, TB, DB, AST, ALT	+				
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+				

Drug	Dosage				Days
Cyclophosphamide (CPM)	440 mg/m ² /dose IV over 15 minutes daily				Day 1-5
Etoposide (ETOP)	100 mg/m ² /dose IV over 60 minutes daily				Day 1-5
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max: 2 mg)				Day 15, 22
L-Asparaginase (L-Asp)	10,000 IU/m ² /dose IM				Day 15, 17, 19, 22, 24, 26
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily				Day 1-28
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs)	MTX: Dose	HDC: dose	Ara-C: dose	Day 1, 8
	1-1.99	8 mg	8 mg	16 mg	
	2-2.99	10 mg	10 mg	20 mg	
	3-8.99	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥ 9 (but <30 kg)	12 mg	12 mg	24 mg	
	≥ 9	15 mg	15 mg	30 mg	

Note:

- Imatinib should be hold if ANC $<750/\mu\text{L}$ or Plt $<75,000/\mu\text{L}$ on day 29. Repeat CBC weekly until patient is ready to start next phase. Recommend repeat BM aspiration if cytopenia persist more than 3 weeks.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VII: INTERIM-MAINTENANCE-II (9 weeks)

Date start _____

Start IM-II on Day 29 of DI-II or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Week	1	3	5	7	9	10
Day	1	15	29	43	57	64
Date due						
Date given						
Medication:						Begin next Maintenance on Day 64 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
VCR _____ mg IV	V			V		
*HD MTX xxxxxx mg IV	M			M		
*LCV xxxxxx mg PO/IV	LLL			LLL		
HD ARA-C _____ mg IV		AAAAA				
G-CSF _____ mcg SQ/IV		G				
IMAT _____ mg PO daily						
TIT _____ mg	T			T		
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+			+		
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	+	
MTX level	+			+		

Note:

* Week 1: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

* Week 7: HD MTX dose _____ gm (_____ gm/m²/dose)/ LCV _____ mg x _____ doses / Complications: _____

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push over 1 min (Max 2 mg)	Day 1, 43
High Dose Methotrexate (HD MTX)	5 gm/m ² /dose IV infusion in 24 hr (No max dose)	Day 1, 43
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose PO/IV q 6hr at least 6 doses, start at hr 42 after start MTX	Day 3-4, 45-46
High Dose Cytarabine (HD-ARAC)	1,000 mg/m ² /dose IV over 4 hr daily	Day 15-19
G-CSF	5 mcg/kg/day start on day 20 then daily until ANC >1,000/ μL post nadir	
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily	Day 1-63
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs) MTX: Dose HDC: dose Ara-C: dose	Day 1, 43
	1-1.99 8 mg 8 mg 16 mg	
	2-2.99 10 mg 10 mg 20 mg	
	3-8.99 12 mg 12 mg 24 mg	
	≥ 9 (but <30 kg) 12 mg 12 mg 24 mg	
	≥ 9 15 mg 15 mg 30 mg	

Note:

- See MTX infusion and modification guideline\ Hold bactrim atleast 72 H before and after MTX infusion
- ANC must be ≥ 750 and Plt $\geq 75,000$ prior to each HD MTX and HD ARA-C dose. All chemotherapy should be held for ANC <750/ μL or Platelets <75,000/ μL
- All therapy should be held for presumed or proven severe infection and resumed when sign of infection have abated. Imatinib should be hold if ANC <750/ μL or Plt <75,000/ μL on day 64. Repeat CBC weekly until patient is ready to start next phase. Recommend repeat BM aspiration if cytopenia persist more than 3 weeks.
- Trimetoprim-Sulfamethoxazole 150/750 mg/m²/day (Max 320 mg) po bid 3 consecutive days/week as soon as possible

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VIII: PH-MAINTENANCE (CNS 1-2 patient only) (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 64 of IM-II or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

All patients need 12 cycle of Maintenance therapy (36 months)

Date start maintenance: _____

END of therapy date: _____

Week Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Medication:													Repeat next cycle based on modifica tion for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V				
PRED _____ mg po BID	PPPPP				PPPPP				PPPPP				
6-MP _____ mg PO daily													
MTX _____ mg PO	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
IMAT _____ mcg PO daily													
TIT _____ mg	T				(T*)								
Investigation:													
CBC/diff	+				+				+				
CSF cell count/ cytospin	+				(+)								
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+												

Drug	Dosage	Days
Prednisolone (PRED)	20 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-5, 29-33, 57-61
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 29, 57
6-MP	50 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-84
Methotrexate (MTX)	20 mg/m ² /dose PO weekly	Day 1, weekly until Day 78
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily	Day 1-84
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs) MTX: Dose HDC: dose Ara-C: dose	Day 1 *Day 29 only in cycle 1-4
	1-1.99	8 mg
	2-2.99	10 mg
	3-8.99	12 mg
	≥ 9 (but < 30 kg)	12 mg
	≥ 9	15 mg

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and Plateletes more than 75,000; If ANC $< 500/\mu\text{L}$ and Plt $< 75,000/\mu\text{L}$ more than 7 days after stop 6-MP and MTX, consider withheld Imatinib.
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisone will be given as scheduled.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/D ose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VIII: Maintenance (12 weeks/cycle):

Date start maintenance: _____

End of therapy date: _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VIII: AUGMENTED-MAINTENANCE (CNS 3 patient only) (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 64 of IM-II or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

All patients need 12 cycle of Maintenance therapy (36 months).

Date start maintenance: _____

END of therapy date: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36	7 43	8 50	9 57	10 64	11 71	12 78	13 85	
Medication:														Repeat next cycle based on modification for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V					
PRED _____ mg po BID	PPPPP				PPPPP				PPPPP					
6-MP _____ mg PO daily														
MTX _____ mg PO	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M		
IMAT _____ mg PO daily														
TIT _____ mg	T													
Cranial irradiation														
Investigation:														
CBC/diff	+				+				+					
CSF cell count/ cytopsin	+													
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+													

Drug	Dosage	Days
Prednisolone (PRED)	20 mg/m ² /dose PO BID	Days 1-5, 29-33, 57-61
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² /dose IV push (Max 2 mg)	Day 1, 29, 57
6-MP	50 mg/m ² /dose PO daily (hs)	Day 1-84
Methotrexate (MTX)	20 mg/m ² /dose PO weekly	Day 1, weekly until Day 78
Imatinib (IMAT)	340 mg/m ² /dose PO daily	Day 1-84
Triple Intrathecal (TIT)	Age (yrs) MTX: Dose HDC: dose Ara-C: dose	Day 1
	1-1.99 8 mg 8 mg 16 mg	
	2-2.99 10 mg 10 mg 20 mg	
	3-8.99 12 mg 12 mg 24 mg	
	≥ 9 (but <30 kg) 12 mg 12 mg 24 mg	
	≥ 9 15 mg 15 mg 30 mg	

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and Plateletes more than 75,000. ; If ANC $<500/\mu\text{L}$ and Plt $<75,000/\mu\text{L}$ more than 7 days after stop 6-MP and MTX, consider withheld Imatinib.
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisone will be given as scheduled.
- CNS Radiation therapy: CNS-3 patient will receive cranial irradiation 1,800 cGy in 10 fractions during the first 4 weeks of maintenance therapy and should be complete by day 29.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Cranial radiation should be complete by day 29
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VIII: Maintenance (12 weeks/cycle):

Date start maintenance: _____

End of therapy date: _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg ² BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg PRED ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Guideline for Imatinib dosing:

DOSES OF IMATIBNIB (340 mg/m²/dose)			
BSA (m²)	Daily dosage	100 mg tab	Range of actual dose given (mg/m²)
<0.37	100 mg/day	1	xxx-278
0.37 -0.51	150 mg/day	1.5	405-294
0.52-0.66	200 mg/day	2	385-303
0.67-0.80	250 mg/day	2.5	373-313
0.81-1.02	300 mg/day	3	370-300
1.03-1.32	400 mg/day	4	388-303
1.33-1.61	500 mg/day	5	376-311
1.62-1.91	600 mg/day	6	370-314
1.92-2.20	700 mg/day	7	365-318
2.21-2.50	800 mg/day	8	362-320

Treatment protocol for relapsed acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1305]

Protocol name ThaiPOG-ALL-1305

Protocol for Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia

Reference Lancet 2010; 376(9757):2009–2017

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility:

- ☐ Relapsed acute lymphoblastic leukemia

Patient's name	Age	Sex
Hospital	HN	BW
	Ht	BSA

Disease Status:

Initial WBC (at relapse): _____

Immuno-phenotype: _____

BM status (circle one): BM1 BM2 BM3 BM4

CNS status (circle one): CNS1 CNS2 CNS3

Testicular disease (circle one): Yes No

Cytogenetics: _____

Risk stratification (circle one): Standard Intermediate High

Day 29 Evaluation:

BMA (circle): M1 M2 M3

MRD (circle): Negative Positive

Post induction Management (check one):

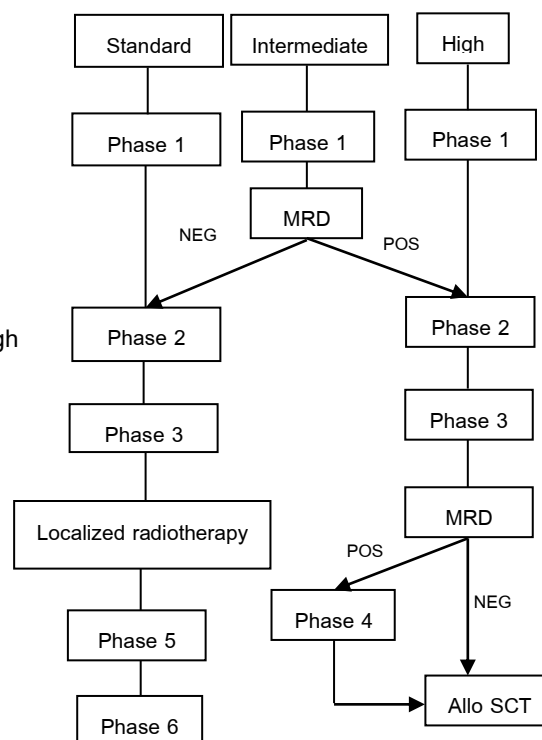
- ☐ Standard risk
- ☐ High risk
- ☐ No donors
- ☐ Any available donors

Date of start of localized radiotherapy: ____/____/____

Date of HSCT: ____/____/____

End of therapy date: ____/____/____

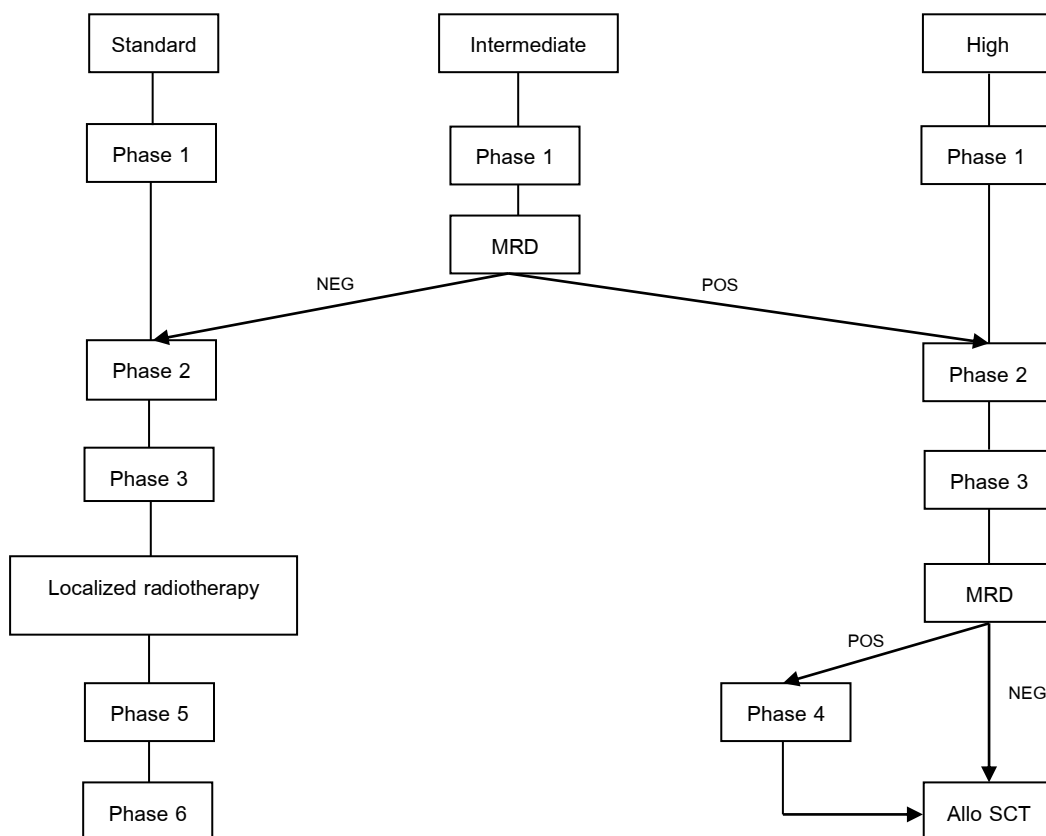
Treatment schema



Risk stratification

Immunophenotype	Site of relapse	Very early	Early	Late
Non T-cell	Isolated extramedullary	High	Intermediate	Standard
	Isolated marrow	High	High	Intermediate
	Combined	High	Intermediate	Intermediate
T-cell	Isolated extramedullary	High	Intermediate	Standard
	Isolated marrow	High	High	High
	Combined	High	High	High

Schema for treatment of relapsed ALL (ThaiPOG-ALL-13-REL)



Treatment Protocol for Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia [ThaiPOG-ALL-1305]

Protocol name ThaiPOG-ALL-1305

Protocol for Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia

Reference Lancet 2010; 376(9757):2009–2017

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg Ht..... cm BSA..... m²

Phase I INDUCTION (weeks 1-4)

Date start...../...../.....

week day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Date given					
Dexamethasone tab PO TID					
Mitoxantrone mg IV	▽▽				
Vincristine mg IV	△	△	△	△	
L-asparaginase U IM	↓↓↓		↓↓↓		
MTX..... mg IT	T	T	(T [#])	(T [#])	
BM aspiration → ☐ remission ☐ not remission			(■)		■
MRD D29 ☐ Positive ☐ Negative ☐ Not done			(■)		■

For CNS 3 disease, intrathecal chemotherapy will be given weekly until CSF –ve for 2 consecutive times (at least 4 doses)

Drug	Dosage	Day
Dexamethasone	20 mg/m ² /day PO/IV TID	1-5 and 15-19
Mitoxantrone	10 mg/m ² IV	1, 2
Vincristine	1.5 mg/m ² IV push (max 2 mg)	3, 10, 17, 24
L-asparaginase	10,000 unit/m ² IM	3, 5, 7, 17, 19, 21
MTX IT	age adjusted dose intrathecal	1, 8

age adjusted dose intrathecal chemotherapy for Methotrexate

Age (year)	1-1.9	2-2.9	>3
Methotrexate (mg)	8	10	12

Note:

- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg Ht..... cm BSA..... m²

Phase II CONSOLIDATION PHASE (weeks 5-8)

Date start...../...../.....

Start consolidation phase on day 31, or when ANC >750 and platelet >75,000 (whichever occurs later)

week day	5 1	6 8	7 15	8 22
Date given				
Dexamethasone tab PO BID				
Vincristine mg IV push	Δ			
Methotrexate mg IV drip 24 hr		◆		
Leucovorin mg IV Q 6 hr		IIIII		
L-asparaginase unit IM		↓↓↓		
Cyclophosphamide mg IV			xxxxx	
Etoposide mg IV			+++++	
MTX mg		T		

Drug	Dosage	Day
Dexamethasone	6 mg/m ² day PO BID	1-5
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² IV push (max 2 mg)	3
Methotrexate	1,000 mg/m ² IV drip in 24 hr	8
Leucovorin	15 mg/m ² IV q 6 hr for 6 doses (start at hr 42 of MTX)	9
L-Asparaginase	10,000 unit/m ² IM	9, 11, 13
Cyclophosphamide	440 mg/m ² IV drip in 30 min	15-19
Etoposide	100 mg/m ² IV drip in 1-2 hr	15-19
MTX IT	age adjusted dose intrathecal	8

age adjusted dose intrathecal chemotherapy for Methotrexate

Age (year)	1-1.9	2-2.9	>3
Methotrexate (mg)	8	10	12

Note:

- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg Ht..... cm BSA..... m²

Phase III INTENSIFICATION (weeks 9-12)

Date start...../...../.....

Start intensification phase on day 29, or when ANC >750 and platelet >75,000 (whichever occurs later)

week	9	10	11	12	14
day	1	8	15	22	36
Date given					
Dexamethasone tab PO BID					
Vincristine mg IV push	Δ				
Cytarabine mg IV Q 12 hr	✓✓✓✓	✓✓✓✓			
L-asparaginase unit IM	↓↓	↓↓		↓	
Methotrexate mg IV drip 24 hr				◆	
Leucovorin mg IV Q 6 hr				IIIIII	
MTX mg*	T			T	
# BMA with MRD at week 14 th					☐ BMA ☐ MRD

Drug	Dosage	Day
Dexamethasone	6 mg/m ² /day PO BID	1-5
Vincristine	1.5 mg/m ² IV push (max 2 mg)	3
Cytarabine	3,000 mg IV drip in 3 hr Q 12 hr	1,2 and 8, 9
Dexamethasone eye drop	2 drops Q 6 hr both eyes, start 6 hr before cytarabine	1-3 and 8-10
L-Asparaginase	10,000 unit/m ² IM	2, 4, 9, 11, 23
Methotrexate	1,000 mg/m ² IV drip in 24 hr	22
Leucovorin	15 mg/m ² IV q 6 hr for 6 doses (start at hr 42 of MTX)	23
MTX IT	age adjusted dose intrathecal	1, 22

age adjusted dose intrathecal chemotherapy for Methotrexate

Age (year)	1-1.9	2-2.9	>3
Methotrexate (mg)	8	10	12

Note:

- Consider hydration post L-asparaginase (optional)
- For standard risk patient, and intermediate risk with Post-induction MRD negative → proceed to phase V-VI-VII
- # For High risk patient, and intermediate risk with Post-induction MRD positive, evaluate BMA & MRD
 - if MRD +ve → proceed to phase IV before allo SCT
 - if MRD -ve → proceed to allo SCT

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg Ht..... cm BSA..... m²

Phase IV Before SCT

Date start...../...../.....

For High risk and intermediate risk patient with Post-intensification MRD positive

Start phase IV when ANC >750 and platelet >75,000

day	1	2	3	4	5
Date given					
Fludarabine mg IV drip daily	↓	↓	↓	↓	↓
Cytarabine mg IV Q 12 hr	✓	✓	✓	✓	✓
Idarubicin mg IV	✓				

Drug	Dosage	Day
Fludarabine	25 mg/m ² IV drip 1 hr OD	1-5
Cytarabine	1,000 mg/m ² IV drip 3 hr OD	1-5
Dexamethasone eye drop	2 drops Q 6 hr both eyes, start 6 hr before cytarabine	1-6
Idarubicin	10 mg/m ² IV drip in 30 minutes	1

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg Ht..... cm BSA..... m²

Phase V Before continuation I (weeks 14-21)

Date start...../...../.....

For standard risk patient, and intermediate risk with Post-induction MRD negative

Start this phase on day 36 of intensification phase, when ANC >750 and platelet >75,000 (whichever occurs later)

week	14	15	16	17	18	19	20	21
day	1	8	15	22	29	36	43	50
Date given								
Dexamethasone tab PO BID								
6-MP tab PO hs								
Vincristine mg IV push	Δ							
Methotrexate tab PO hs		◆	◆		◆	◆		
Methotrexate tab PO Q 6 hr				◆				
Cyclophosphamide mg IV						x	x	
Etoposide mg IV						+	+	
Cytarabine mg IV/SC daily							✓✓✓✓	✓✓✓✓
MTX mg	T					T		

Drug	Dosage	Day
Dexamethasone	6 mg/m ² /day PO BID	1-5
6-mercaptopurine	75 mg/m ² PO hs	1-42
Vincristine	1.5 mg /m ² IV push (max 2 mg)	3
Methotrexate	20 mg/m ² PO hs	10, 17, 31, 38
Methotrexate	25 mg/m ² /dose PO Q 6 hr (x 4 doses)	22
Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV drip in 1 hr	42, 49
Etoposide	150 mg/m ² IV drip in 1 hr	42, 49
Cytarabine	50 mg/m ² IV/SC OD	43-46, 50-53
MTX IT	age adjusted dose intrathecal	1, 43

age adjusted dose intrathecal chemotherapy for Methotrexate

Age (year)	1-1.9	2-2.9	>3
Methotrexate (mg)	8	10	12

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg Ht..... cm BSA..... m²

Phase V Before continuation II (weeks 22-29)

Date start...../...../.....

For standard risk patient, and intermediate risk with Post-induction MRD negative

Start this phase on day 57 of before continuation I, when ANC >750 and platelet >75,000 (whichever occurs later)

week	22	23	24	25	26	27	28	29
day	57	64	71	78	85	92	99	106
Date given								
Dexamethasone tab PO BID								
6-MP tab PO hs								
Vincristine mg IV push	Δ							
Methotrexate tab PO hs		◆	◆		◆	◆		
Methotrexate tab PO Q 6 hr				◆				
Cyclophosphamide mg IV							x	x
Etoposide mg IV							+	+
Cytarabine mg IV/SC daily							✓✓✓✓	✓✓✓✓
MTX mg	T						T	

Drug	Dosage	Day
Dexamethasone	6 mg/m ² /day PO BID	57-61
6-mercaptopurine	75 mg/m ² PO hs	57-98
Vincristine	1.5 mg/m ² IV push (max 2 mg)	59
Methotrexate	20 mg/m ² PO hs	67, 74, 88, 95
Methotrexate	25 mg/m ² /dose PO Q 6 hr (x 4 doses)	78
Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV drip in 1 hr	99, 106
Etoposide	150 mg/m ² IV drip in 1 hr	99, 106
Cytarabine	50 mg/m ² IV/SC OD	100-103, 107-110
MTX IT	age adjusted dose intrathecal	57, 99

age adjusted dose intrathecal chemotherapy for Methotrexate

Age (year)	1-1.9	2-2.9	>3
Methotrexate (mg)	8	10	12

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg Ht..... cm BSA..... m²

Phase VI CONTINUATION TREATMENT (weeks 30-104)

Date start...../...../.....

Start continuation treatment on day 113 of before continuation II, when ANC >750 and platelet >75,000 (whichever occurs later)

week	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
Date given												
Dexamethasone tab PO BID												
Vincristine mg IV push	Δ				Δ				Δ			
6-mercaptopurine tab PO hs												
Methotrexate tab PO hs	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
MTX mg	T											

Drug	Dosage	Day
Dexamethasone	6 mg/m ² /day PO BID every 4 weeks	1-5 of each cycle
Vincristine	1.5 mg/m ² IV push (max 2 mg) every 4 weeks	1 of each cycle
6-mercaptopurine	75 mg/m ² PO hs daily	Daily
Methotrexate	20 mg/m ² PO hs weekly	Weekly
MTX IT	age adjusted dose Intrathecal	Every 12 weeks

age adjusted dose intrathecal chemotherapy for Methotrexate

Age (year)	1-1.9	2-2.9	>3
Methotrexate (mg)	8	10	12

Treatment protocol for low risk infant acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1306]

Page 1 of 9

Protocol name: ThaiPOG-ALL-1306
Protocol for: Low Risk Infant ALL
Reference: COG AALL 0631
Open date: January 2015

Total Pages: 9

Patient eligibility:

- ☐ **Low risk Infant ALL:**
 - ☐ Age at diagnosis <1 years old and no MLL gene rearrangement

Patient's name				Age	Sex
Hospital	HN	BW	Ht	BSA	

Disease Status:

Initial WBC: _____

Immuno-phenotype: _____

CNS status (circle one): CNS1 CNS2 CNS3

Testicular disease (circle one): Yes No

Cytogenetics: _____

End of Re-Induction evaluation (Consolidation D1):

BMA (circle): M1 M2 M3

Post Re-Induction treatment assignment (check one):

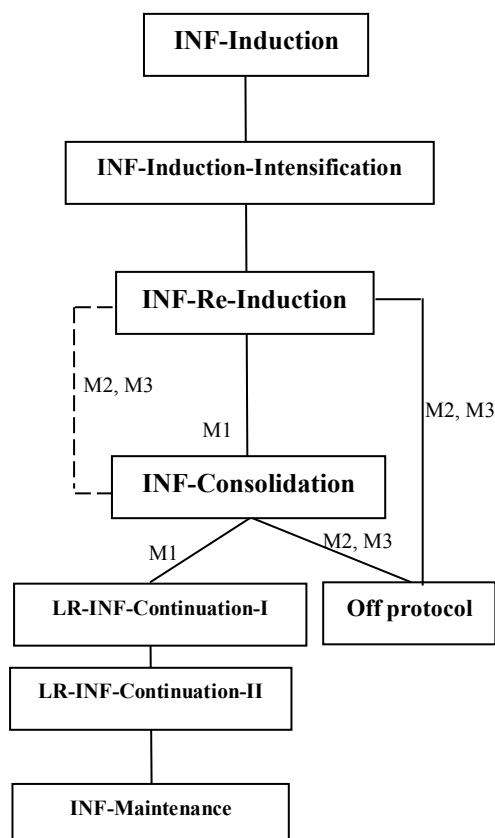
- ☐ Remission: Continue on INF-ALL protocol
- ☐ M2-M3: Institutional protocol **or** Consolidation with INF-ALL protocol then reassess at the end of Consolidation.
 - ☐ M1: Continue on INF-ALL protocol
 - ☐ M2-M3: off protocol

Date of Diagnosis: ____/____/____

แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย Infant leukemia ทุกรายที่มี match related donor

End of therapy date: ____/____/____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase I: INF-INDUCTION: for all Infant ALL patient (5 weeks) Date start: _____

Week	1	2	3	4	5	6
Day	1	8	15	22	29	36
Date due						Begin Induction Intensification on Day 36 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
Date given						
Medication:						
VCR _____ mg IV		V	V	V	V	
PRED _____ mg PO TID						
DEX _____ PO/IV TID						
DOX _____ mg IV		DD				
L-ASP _____ IU IM			A A	A A	A A	
ARAC _____ mg IV						
IT _____ mg	T		T		T	
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+		+		+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+					
BM Aspiration/ Biopsy	+					
Serum IgG	+					
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+					

Drug	Route	Dosage (Mg/kg/day)			Days
		<7 days	7 days – 6 mo	≥6 mo	
Vincristine (VCR)	IV push over 1 min daily	0.025	0.033	0.0375	8, 15, 22, 29
Doxorubicin (DOXO)	IV over 30 min daily	0.5	0.67	0.75	8, 9
Prednisolone (PRED)	PO/NG divided TID	1	1.33	1.5	1-7
Dexamethasone (DEX)	PO/NG divided TID	0.1	0.13	0.15	8-28
L-Asparaginase (L-ASP)	IM daily	166.7 (IU)	222.5 (IU)	250 (IU)	15, 18, 22
Cytarabine (ARAC)	IV over 30 min	1.25	1.67	1.88	8-21
Intrathecal therapy:		MTX IT			1
		HC + ARAC IT			15
		MTX+HC IT			25
		(see intratrecal dosage guideline)			
Intrathecal dosage guideline					
Age	MTX	HC		ARA-C	
<1 year	6 mg	12 mg		15 mg	
≥1 year	8 mg	16 mg		20 mg	

Note:

- Patient with persistent peripheral blast by day 29, Begin Induction-Intensification on Day 36 after mucositis/diaper rash improved to grade 2 or less regardless of count.
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase II: INF-INDUCTION-INTENSIFICATION: for all Infant ALL patient (4 weeks) Date start _____

Begin Induction-Intensification when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and mucositis/diaper area skin ulceration improved to grade 2 or less.

Start day 15 of induction-intensification only when ANC >500/ μ L and platelet >50,000/ μ L

Week Day	1	2	3	4	5
	1	8	15	22	29
Date due					
Date given					
Medication:					Begin Re-Induction on Day 29 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
HD MTX _____ mg IV	M	M			
LCV _____ mg IV/PO	LLL	LLL			
ETOP _____ mg IV			EEEE		
CPM _____ mg IV			CCCC		
MESNA _____ mg IV			S S S S S		
G-CSF _____ mcg IV/SQ			G	→	
TIT _____ mg	T	T			
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+	+	+	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+		
Serum IgG	+				
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+				

Drug	Dosage	Days
High Dose Methotrexate (HD MTX)	6.67 mg/kg IV over 20 min then 126.7 mg/kg over remainder 24 hours	D 1,8
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose IV/PO q 6 hr at least 6 doses, start at hr 42 after start MTX	D2,9
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV in 2 hours daily	D15-19
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV in 30 min daily	D 15-19
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then 5 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours daily	D 15-19
Filgastrim (G-CSF)	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily, begin on day 20 until ANC >1,500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	Age (years)	Dose
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	≥1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note :

- See HD MTX infusion and LCV rescue guideline
- In order to start D8 HD MTX, mucositis or diaper area ulceration must improved to grade 2 or less.
- Patient with persistent peripheral blast by day 22, Begin Re-Induction on Day 36 after mucositis/diaper rash improved to grade 2 or less regardless of blood count.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase III: NF-REINDUCTION (3 weeks): for all Infant ALL patient Date start _____

Begin Re-Induction when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and have been off G-CSF for at least 48 hours. Patient must also recovered from mucositis/diaper area skin ulceration to grade 2 or less.

Week	1	2	3	4
Day	1	8	15	22
Date due				Begin Consolidation and BMA on Day 22 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
Date given				
Medication:				
VCR _____ mg IV	V	V	V	
DEX _____ PO/IV TID				
DOX _____ mg IV	D D			
L-ASP _____ IU IM	A A	A A A	A	
CPM _____ mg IV	C C			
MESNA _____ mg IV	S S			
G-CSF _____ mcg IV/SQ				
IT _____ mg	T		T	
Investigation:				
CBC/diff	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+		+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+		+	
Serum IgG	+			
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+			

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push on day 1 and 15 AND 0.03 mg/kg/dose IV push on day 8	D 1, 8, 15
Doxorubicin (DOXO)	Age at Dx: <6 mos = 1.7 mg/kg/dose IV in 30 min; 6-8.99 mos = 2.1 mg/kg/dose IV in 30 min; ≥9 mos = 2.6 mg/kg/dose IV in 30 min	D 1, 2
Cyclophosphamide (CPM)	8.3 mg/kg/dose IV in 30 min q 12 hrs x 4 doses	D 3, 4
Mesna	4.16 mg/kg/dose concurrent with CPM, followed by 4.16 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours	D 3, 4
L-ASParaginase (L-ASP)	166.7 IU/kg/dose IM	D 4, 6, 8, 10, 12, 15
Dexamethasone (Dex)	0.16 mg/kg/dose BID PO/NG/IV	D 1-7 and 15-21
Filgastrim (G-CSF)	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin on day 5 until ANC >1500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	Age (years)	Dose
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	≥1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note:

- Patient with persistent peripheral blast by day 15, Begin Consolidation on Day 22 after mucositis/diaper rash improved to grade 2 or less regardless of blood count.
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IV: NF-CONSOLIDATION (7 weeks) Date start _____

Begin consolidation when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and have been off G-CSF for at least 48 hours. Patient must also recovered from mucositis/diaper area skin ulceration to grade 2 or less.

Week Day	1 1	2 *8	3 *15	4 22	5 *29	6 36	7 43	8 50	
Date due									
Date given									
Medication:									Begin-Continuation-I on Day 50 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
HD MTX _____ mg IV	M	M							
LCV _____ mg IV/PO	LLL	LLL							
ETOP _____ mg IV			EEEE						
CPM _____ mg IV			CCCC						
MESNA _____ mg IV			SS SSS						
G-CSF _____ mcg IV/SQ			G		G				
HD ARA-C _____ mg IV Q 12 H					Ä Ä				
ASP _____ IU IM					A A	A A	A A		
TIT _____ mg	T								
Investigation:									
CBC/diff	+	+	+	+	+				
CSF cell count/ cytopsin	+								
BUN, Cr, TB, DB, AST, ALT	+	+	+	+					
Serum IgG	+								
BM aspiration	+								
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+							(+)	

Drug	Dosage	Days
High Dose Methotrexate (HD MTX)	6.67 mg/kg IV over 20 min then 126.7 mg/kg IV over remainder 24 hours	D 1, 8
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose IV/PO q 6 hr at least 6 doses, start at hr 42 after start MTX	D 2, 9
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV in 2 hours daily	D 15-19
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV in 30 min daily	D 15-19
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then 5 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours daily	D 15-19
High dose Cytarabine (HD ARAC)	100 mg/kg/dose IV in 3 hours q 12 hours x 4 doses, begin 48 hrs after G-CSF	D 29-30
L-Asparaginase (L-ASP)	166.7 IU/kg/dose IM	D 30, 33, 37, 40, 43, 46
Filgrastim (G-CSF)	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin on day 20 and 31 until ANC >1,500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	Age (years)	Dose
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	≥1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note:

- For D8 chemo mucositis and diaper rash need to decrease to grade 2 or less
- To start D15 and 29: need ANC >500/ μ L, Plt >50,000/ μ L and off G-CSF >48 h
- If D1 BMA = M1, no need for D50 BMA → continue on the rest of infant ALL protocol.
- If D1 BMA = M2 or M3, continue Consolidation then do D50 BMA or consider institutional protocol: If D50 BM = M1 → continue on the rest of infant ALL protocol. However, if D50 BM = M2 or M3, take patient off protocol consider palliative care or refractory regimen.
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase V: LR-INF-CONTINUATION-I (11 weeks): For LR infant ALL patient only Date start _____

Begin Continuation-I on Day 50 of Consolidation or when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and patient has been off G-CSF for at least 48 hrs, whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	*5 29	6 36	7 43	8 50	*9 57	10 64	11 71	12 78
Medication:												
VCR _____ mg IV	V				V							
DEX _____ mg po BID	DDDDD				DDDDD							
6-MP _____ mg PO daily												
MTX _____ mg IV		M	M	M		M	M	M				
ETOP _____ mg IV									EEEE			
CPM _____ mg IV									CCCC			
MESNA _____ mg IV									SSSSS			
G-CSF _____ mcg IV/SQ									G			
TIT _____ mg	T				T							
Investigation:												
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+				+							
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT, E'lyte	+								+			
Serum IgG (optional)	+											
CRCL or GFR	+											

Start Continuation-II on day 78 or when patient is off G-CSF for at least 48 Hr

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1,29
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5 and 29-33
Methotrexate (MTX)	0.67 mg/kg/dose IV push	D 8, 15, 22, 36, 43, 50
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-28 and 36-56
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV over 2 hours daily	D 57-61
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV over 30 min daily	D 57-61
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then 5 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours daily	D 57-61
Filgrastim G-CSF	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin day 62 until ANC >1,500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	Age (years)	Dose
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	$\geq$ 1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note :

- For IV MTX/6-MP: skip entire week if ANC <500/ μ L or Platelet <50,000/ μ L (Week 2, 3, 4, 6, 7, 8), do not make up dose
- Begin Week 5 at 4 weeks after week 1 regardless of count
- Begin Week 9 when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: LR-INF-CONTINUATION-II (11 weeks): For LR infant ALL patient only

Date start _____

Begin Continuation-II on Day 78 of Continuation-I or when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and patient has been off G-CSF for at least 48 hrs, whichever occurs later.

Week	1	2	3	4	*5	6	7	8	*9	10	11	12
Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78
Medication:												
VCR _____ mg IV	V				V							
DEX _____ mg po BID	DDDDD				DDDDD							
6-MP _____ mg PO daily												
MTX _____ mg IV		M	M	M		M	M	M				
ETOP _____ mg IV									EEEE			
CPM _____ mg IV									CCCC			
MESNA _____ mg IV									SSSS			
G-CSF _____ mcg IV/SQ									G			
TIT _____ mg	T				T							
Investigation:												
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+				+							
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT, E'lyte	+								+			
Serum IgG (optional)	+											
CRCL or GFR	+											

Start Maintenance on day 78 or when patient is off G-CSF for at least 48 Hr

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1, 29
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5 and 29-33
Methotrexate (MTX)	0.67 mg/kg/dose IV push	D 8, 15, 22, 36, 43, 50
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-28 and 36-56
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV over 2 hours daily	D 57-61
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV over 30 min daily	D 57-61
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then 5 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours daily	D 57-61
Filgastrim G-CSF	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin day 62 until ANC >1,500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	<u>Age (years)</u>	<u>Dose</u>
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	$\geq$ 1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note :

- For IV MTX/6-MP: skip entire week if ANC <500/ μ L or Platelet <50,000/ μ L (Week 2, 3, 4, 6, 7, 8), do not make up dose
- Begin Week 5 at 4 weeks after week 1 regardless of count
- Begin Week 9 when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VII: INF-MAINTENANCE (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 78 of Continuation-II or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ and off G-CSF for at least 48 hours, whichever occurs later.

Repeat each cycle for the total duration of 16 months

Date start maintenance _____ END of therapy date: _____

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Medication:													Repeat next cycle based on modifica tion for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V				
DEX _____ mg po BID	DDDDD				DDDDD				DDDDD				
6-MP _____ mg PO daily													
MTX _____ mg PO													
IT-MTX _____ mg	T												
Investigation:													
CBC/diff	+				+				+				
CSF cell count/ cytopsin	+												
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+												
Serum IgG	+												

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1, 29, 57
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5, 29-33 and 57-61
Methotrexate (PO MTX)	0.67 mg/kg/dose PO/NG weekly	D 8, 15, 22, 36, 43, 50, 64, 71, 78
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-28, 36-56, 64-84
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	Age (years) Dose	D 1
	<1 year 7.5 mg	
	1-<2 8 mg	
	≥ 2 year 10 mg	

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and Plateletes >75,000
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisone will be given as scheduled.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: Maintenance (12 weeks/cycle): Total duration 16 months

Date start maintenance: _____ End of therapy date : _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX ____/____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Treatment protocol for intermediate/high risk infant acute lymphoblastic leukemia [ThaiPOG-ALL-1307]

Protocol name: ThaiPOG-ALL-1307

Total Pages: 12

Protocol for: Intermediate and High risk Infant ALL

Reference: COG AALL 0631

Open date January 2015

Patient eligibility:

☐ **Intermediate risk Infant ALL:**

☐ Age at diagnosis ≥ 90 days but < 1 years old,
with MLL gene rearrangement

☐ **High risk Infant ALL**

☐ Age at diagnosis < 90 days with MLL
gene rearrangement

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Disease Status:

Initial WBC: _____

Immuno-phenotype: _____

CNS status (circle one): CNS1 CNS2 CNS3

Testicular disease (circle one): Yes No

Cytogenetics: _____

End of Re-Induction evaluation (Consolidation D1):

BMA (circle): M1 M2 M3

Post Re-Induction treatment assignment (check one):

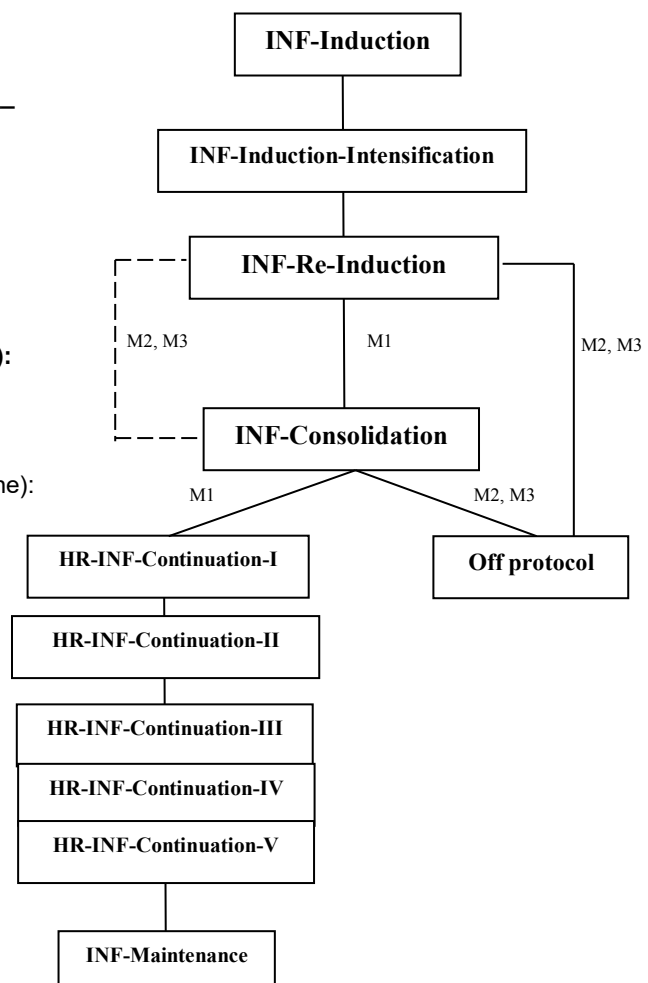
☐ Remission: Continue on INF-ALL protocol

☐ M2-M3: Institutional protocol **or** Consolidation
with INF-ALL protocol then reassess at the end
of Consolidation.

☐ M1: Continue on INF-ALL protocol

☐ M2-M3: off protocol

Treatment schema:



Date of Diagnosis: ____/____/____

แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย Infant leukemia ทุกรายที่มี match related donor

End of therapy date: ____/____/____

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase I: INF-INDUCTION: for all Infant ALL patient (5 weeks) Date start: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36
Date due						Begin Induction Intensification on Day 36 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
Date given						
Medication:						
VCR _____ mg IV		V	V	V	V	
PRED _____ mg PO TID						
DEX _____ PO/IV TID						
DOX _____ mg IV		DD				
L-ASP _____ IU IM			A A	A A	A A	
ARAC _____ mg IV						
IT _____ mg	T		T		T	
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+		+		+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+					
BM Aspiration/ Biopsy	+					
Serum IgG	+					
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+					

Drug	Route	Dosage (Mg/kg/day)			Days
		<7 days	7 days – 6 mo	≥6 mo	
Vincristine (VCR)	IV push over 1 min daily	0.025	0.033	0.0375	8, 15, 22, 29
Doxorubicin (DOXO)	IV over 30 min daily	0.5	0.67	0.75	8, 9
Prednisolone (PRED)	PO/NG divided TID	1	1.33	1.5	1-7
Dexamethasone (DEX)	PO/NG divided TID	0.1	0.13	0.15	8-28
L-Asparaginase (L-ASP)	IM daily	166.7 (IU)	222.5 (IU)	250 (IU)	15, 18, 22
Cytarabine (ARAC)	IV over 30 min	1.25	1.67	1.88	8-21
Intrathecal therapy:		MTX IT			1
		HC + ARAC IT			15
		MTX+HC IT			25
		(see intratrecal dosage guideline)			
Intrathecal dosage guideline					
Age	MTX	HC		ARA-C	
<1 year	6 mg	12 mg		15 mg	
≥1 year	8 mg	16 mg		20 mg	

Note:

- Patient with persistent peripheral blast by day 29, Begin Induction-Intensification on Day 36 after mucositis/diaper rash improved to grade 2 or less regardless of count.
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase II: INF-INDUCTION-INTENSIFICATION: for all Infant ALL patient (4 weeks) Date start _____

Begin Induction-Intensification when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and mucositis/diaper area skin ulceration improved to grade 2 or less.

Start day 15 of induction-intensification only when ANC >500/ μ L and platelet >50,000/ μ L

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Date due					
Date given					
Medication:					
HD MTX _____ mg IV	M	M			Begin Re-Induction on Day 29 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
LCV _____ mg IV/PO	LLL	LLL			
ETOP _____ mg IV			EEEE		
CPM _____ mg IV			CCCC		
MESNA _____ mg IV			S S S S S		
G-CSF _____ mcg IV/SQ			G		
TIT _____ mg	T	T			
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	+
CSF cell count/ cyto-spin	+	+	+		
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+		
Serum IgG	+				
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+				

Drug	Dosage	Days
High Dose Methotrexate (HD MTX)	6.67 mg/kg IV over 20 min then 126.7 mg/kg over remainder 24 hours	D 1,8
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose IV/PO q 6 hr at least 6 doses, start at hr 42 after start MTX	D2,9
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV in 2 hours daily	D15-19
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV in 30 min daily	D 15-19
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then 5 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours daily	D 15-19
Filgastrim (G-CSF)	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily, begin on day 20 until ANC >1,500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	Age (years)	Dose
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	$\geq$ 1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note :

- See HD MTX infusion and LCV rescue guideline
- In order to start D8 HD MTX, mucositis or diaper area ulceration must improved to grade 2 or less.
- Patient with persistent peripheral blast by day 22, Begin Re-Induction on Day 36 after mucositis/diaper rash improved to grade 2 or less regardless of blood count.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase III: NF-REINDUCTION (3 weeks): for all Infant ALL patient Date start _____

Begin Re-Induction when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and have been off G-CSF for atleast 48 hours. Patient must also recovered from mucositis/diaper area skin ulceration to grade 2 or less.

Week Day	1	2	3	4
	1	8	15	22
Date due				Begin Consolidation on Day 22 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
Date given				
Medication:				
VCR _____ mg IV	V	V	V	
DEX _____ PO/IV TID				
DOX _____ mg IV	D D			
L-ASP _____ IU IM	A A	A A A	A	
CPM _____ mg IV	C C			
MESNA _____ mg IV	S S			
G-CSF _____ mcg IV/SQ	G	→		
TIT _____ mg	T		T	
Investigation:				
CBC/diff	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+		+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+		+	
Serum IgG	+			
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+			

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push on day 1 and 15 AND 0.03 mg/kg/dose IV push on day 8	D 1, 8, 15
Doxorubicin (DOXO)	Age at Dx: <6 mos = 1.7 mg/kg/dose IV in 30 min; 6-8.99 mos = 2.1 mg/kg/dose IV in 30 min; $\geq$ 9 mos = 2.6 mg/kg/dose IV in 30 min	D 1, 2
Cyclophosphamide (CPM)	8.3 mg/kg/dose IV in 30 min q 12 hrs x 4 doses	D 3, 4
Mesna	4.16 mg/kg/dose concurrent with CPM, followed by 4.16 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours	D 3, 4
L-ASParaginase (L-ASP)	166.7 IU/kg/dose IM	D 4, 6, 8, 10, 12, 15
Dexamethasone (Dex)	0.16 mg/kg/dose BID PO/NG/IV	D 1-7 and 15-21
Filgastrim (G-CSF)	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin on day 5 until ANC >1500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	Age (years)	Dose
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	$\geq$ 1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note:

- Patient with persistent peripheral blast by day 15, Begin Consolidation on Day 22 after mucositis/diaper rash improved to grade 2 or less regardless of blood count.
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IV: NF-CONSOLIDATION (7 weeks): for all infant ALL patient

Date start _____

Begin consolidation when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and have been off G-CSF for at least 48 hours. Patient must also recovered from mucositis/diaper area skin ulceration to grade 2 or less.

Week	1	2	3	4	5	6	7	8
Day	1	*8	*15	22	*29	36	43	50
Date due								
Date given								
Medication:								Begin-Continuation-I on Day 50 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
HD MTX _____ mg IV	M	M						
LCV _____ mg IV/PO	LLL	LLL						
ETOP _____ mg IV			EEEE					
CPM _____ mg IV			CCCC					
MESNA _____ mg IV			SS SSS					Begin-Continuation-I on Day 50 or when CBC parameter was met (whichever occurs later).
G-CSF _____ mcg IV/SQ				G →	G →			
HD ARA-C _____ mg IV Q 12 H					Ä Ä			
L-ASP _____ IU IM					A A	A A	A A	
TIT _____ mg	T							
Investigation:								(+)
CBC/diff	+	+	+	+	+			
CSF cell count/ cytopsin	+							
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+				
Serum IgG	+							
BM aspiration	+							(+)
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+							

Drug	Dosage	Days
High Dose Methotrexate (HD MTX)	6.67 mg/kg IV over 20 min then 126.6 mg/kg over remainder 24 hours	D 1, 8
Leucovorin (LCV)	15 mg/m ² /dose IV/PO q 6 hr at least 6 doses, start at hr 42 after start MTX	D 2, 9
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV in 2 hours daily	D 15-19
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV in 30 min daily	D 15-19
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then 5 mg/kg/dose continuous drip over 4 hours daily	D 15-19
High dose Cytarabine (HD ARAC)	100 mg/kg/dose IV in 3 hours q 12 hours x 4 dose, begin 48 hrs after G-CSF	D 29-30
L-asparaginase (L-ASP)	166.67 IU/kg/dose IM	D 30, 33, 37, 40, 43, 46
Filgrastim (G-CSF)	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin on day 20 and 31 until ANC >1,500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
Intrathecal therapy:	Age (years)	D 1
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	≥1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note:

- For D8 chemo mucositis and diaper rash need to decrease to grade 2 or less
- To start D15 and 29: need ANC >500/ μ L, Plt >50,000/ μ L and off G-CSF >48 h
- If D1 BMA = M1, no need for D50 BMA → continue on the rest of infant ALL protocol.
- If D1 BMA = M2 or M3, continue Consolidation then do D50 BMA or consider institutional protocol: If D50 BM = M1 → continue on the rest of infant ALL protocol. However, if D50 BM = M2 or M3, take patient off protocol consider palliative care or refractory regimen.
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase V: HR-INF-CONTINUATION-I (4 weeks): For IR/HR infant ALL patient only Date start _____

Begin Continuation-I on Day 50 of Consolidation or when ANC >750/ μ L and Platelets >75,000/ μ L and patient has been off G-CSF for at least 48 hrs, whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Medication:					Start Continuation-II on day 29 regardless of blood count count (4 weeks after week1)
VCR _____ mg IV	V DDDDD T				
DEX _____ mg po BID					
6-MP _____ mg PO daily					
MTX _____ mg IV		M	M	M	
TIT _____ mg					
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT, E'lyte	+				
Serum IgG (optional)	+				
CRCL or GFR	+				

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1, 29
Dexamethasone (DEX)	0.1mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5
Methotrexate (MTX)	0.67 mg/kg/dose IV push	D 8, 15, 22
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-28
Intrathecal therapy:	<u>Age (years)</u>	<u>Dose</u>
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	≥1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note :

- For IV MTX/6-MP: skip entire week if ANC <500/ μ L or Platelet <50,000/ μ L (Week 2, 3, 4), Do not make up dose
- Begin Week 5 at 4 weeks after week 1 regardless of count

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VI: HR-INF-CONTINUATION-II (9 weeks): For IR/HR infant ALL patient only Date start _____

Begin Continuation-II on Day 29 of Continuation-I regardless of blood count.

Week	1	2	3	*4	5	6	*7	8	9	10
Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64
Medication:										
VCR _____ mg IV	V									
DEX _____ mg po BID	DDDDD									
6-MP _____ mg PO daily										
MTX _____ mg IV		M	M							
ETOP _____ mg IV				E E E E E						
CPM _____ mg IV				C C C C C						
MESNA _____ mg IV				S S S S S						
G-CSF _____ mcg IV/SQ				G				G		
HD ARAC _____ mg IV Q 12 H							ÄÄ			
ASP _____ IU IM							A			
TIT _____ mg	T									
Investigation:										
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+									
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT, E'lyte	+									
Serum IgG (optional)	+									
CRCL or GFR	+									

Start Continuation-III on day 64 or when off G-CSF for at least 48 hours whichever occurs later

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5
Methotrexate (MTX)	0.67 mg/kg/dose IV push	D 8, 15
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-21
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV over 2 hours daily	D 22-26
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV over 30 min daily	D 22-26
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then continuous drip 5 mg /kg/dose over 4 hours daily	D 22-26
Filgrastim G-CSF	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin day 27 and 45 until ANC >1,500/ μ L x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
High Dose Cytarabine (HD ARAC)	100 mg/kg/dose IV in 3 hours q 12 hours x 4 doses, begin 48 hrs after G-CSF	D 43, 44
L-Asparaginase (ASP)	166.7 IU/kg/dose IM	D 44
Intrathecal therapy:	Age (years)	D 1
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	$\geq$ 1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note:

- For IV MTX/6-MP: skip entire week if ANC <500/ μ L or Platelet <50,000/ μ L (Week 2, 3), do not make up dose
- Begin week 4 (day 22) only when ANC >750/ μ L and platelets >75,000/ μ L
- Before start D 43 (HD ARAC), patient must have ANC >750/ μ L and Platelet >75,000/ μ L and has been off G-CSF for at least 48 hrs.
- Consider hydration post L-asparaginase (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VII: HR-INF-CONTINUATION-III (4 weeks): For IR/HR infant ALL patient only Date start _____

Begin Continuation-III on Day 64 of Continuation-II or when patient has been off G-CSF for at least 48 hrs, whichever occurs later.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Medication:					Start Continuation-IV on day 29 regardless of blood count count (4 weeks after week1)
VCR _____ mg IV	V				
DEX _____ mg po BID	DDDDD				
6-MP _____ mg PO daily					
MTX _____ mg IV					
TIT _____ mg	T	M	M	M	
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT, E'lyte	+				
Serum IgG (optional)	+				
CRCL or GFR	+				

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1, 29
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5
Methotrexate (MTX)	0.67 mg/kg/dose IV push	D 8, 15, 22
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-28
Intrathecal therapy:	<u>Age (years)</u> <u>Dose</u>	D 1, 29
Methotrexate (MTX)	<1 year MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg	
Hydrocortisone (HC)	≥1 year MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg	
Cytarabine (ARAC)		

Note :

- For IV MTX/6-MP: skip entire week if ANC <500/ μ L or Platelet <50,000/ μ L (Week 2, 3, 4), Do not make up dose
- Begin Week 5 at 4 weeks after week 1 regardless of count

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase VIII: HR-INF-CONTINUATION-IV (9 weeks): For IR/HR infant ALL patient only Date start _____

Begin Continuation-IV on Day 29 of Continuation-III regardless of blood count.

Week Day	1	2	3	*4	5	6	*7	8	9	10
	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64
Medication:										
VCR _____ mg IV	V									
DEX _____ mg po BID	DDDDD									
6-MP _____ mg PO daily										
MTX _____ mg IV		M	M							
ETOP _____ mg IV				E E E E E						
CPM _____ mg IV				C C C C C						
MESNA _____ mg IV				S S S S S						
G-CSF _____ mcg IV/SQ					G			G		
HD ARAC _____ mg IV Q 12 H							ÄÄ			
ASP _____ IU IM							A			
TIT _____ mg	T									
Investigation:										
CBC/diff	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+									
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT, E'lyte	+									
Serum IgG (optional)	+									
CRCL or GFR	+									

Start
Continuation-V
on day 64 or
when off G-CSF
for at least 48
hours whichever
occurs later

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5
Methotrexate (IV MTX)	0.67 mg/kg/dose IV push	D 8, 15
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-21
Etoposide (ETOP)	3.33 mg/kg/dose IV over 2 hours daily	D 22-26
Cyclophosphamide (CPM)	10 mg/kg/dose IV over 30 min daily	D 22-26
Mesna	5 mg/kg/dose concurrent with CPM, then 5 mg /kg/dose continuous drip over 4 hours daily	D 22-26
Filgastrim G-CSF	5 mcg/kg/dose SubQ/IV daily begin day 27, 45 until ANC >1,500/μL x 2 days post nadir. Stop at least 48 hours before next course.	
High Dose Cytarabine (HD ARAC)	100 mg/kg/dose IV in 3 hours q 12 hours x 4 doses, begin 48 hrs after G-CSF	D 43, 44
L-Asparaginase (ASP)	166.7 IU/kg/dose IM	D 44
Intrathecal therapy:	Age (years)	Dose
Methotrexate (MTX)	<1 year	MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg
Hydrocortisone (HC)	≥1 year	MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg
Cytarabine (ARAC)		

Note:

- For IV MTX/6-MP: skip entire week if ANC <500/μL or Platelet <50,000/μL (Week 2, 3). Do not make up dose
- Begin week 4 (day 22) only when ANC >750/μL and platelets >75,000/μL
- Before start D 43 (HD ARAC), patient must have ANC >750/μL and Platelet >75,000/μL and has been off G-CSF for at least 48 hrs
- Consider hydration post L-asparaginase. (optional)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase IX: HR-INF-CONTINUATION-V (4 weeks): For IR/HR infant ALL patient only Date start _____

Begin Continuation-V on Day 64 of Continuation-IV or when patient has been off G-CSF for at least 48 hrs whichever occurs later.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Medication:					Start Maintenance on day 29 or when blood count parameters are met whichever occurs later.
VCR _____ mg IV	V DDDDD T				
DEX _____ mg po BID					
6-MP _____ mg PO daily					
MTX _____ mg IV		M	M	M	
TIT _____ mg					
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT, E'lyte	+				
Serum IgG (optional)	+				
CRCL or GFR	+				

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1, 29
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5
Methotrexate (MTX)	0.67 mg/kg/dose IV push	D 8, 15, 22
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-28
Intrathecal therapy:	<u>Age (years)</u> <u>Dose</u>	D 1, 29
Methotrexate (MTX)	<1 year MTX: 7.5 mg, HC 7.5 mg, ARAC: 15 mg	
Hydrocortisone (HC)	≥ 1 year MTX: 8 mg, HC 8 mg, ARAC: 16 mg	
Cytarabine (ARAC)		

Note :

- For IV MTX/6-MP: skip entire week if ANC < 500/ μ L or Platelet < 50,000/ μ L (Week 2, 3, 4), Do not make up dose

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase X: INF-MAINTENANCE (12 weeks/cycle)

Start Maintenance cycle I on Day 29 of Continuation-V or when ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Plt $\geq 75,000/\mu\text{L}$ whichever occurs later.

Repeat each cycle for the total duration of 14 months

Date start maintenance _____					END of therapy date: _____								
Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Day	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Medication:													Repeat next cycle based on modifica tion for low blood counts
VCR _____ mg IV	V				V				V				
DEX _____ mg po BID	DDDDD				DDDDD				DDDDD				
6-MP _____ mg PO daily													
MTX _____ mg PO		M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
IT-MTX _____ mg	T												
Investigation:													
CBC/diff	+				+				+				
CSF cell count/ cytopsin	+												
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+												
Serum IgG	+												

Drug	Dosage	Days
Vincristine (VCR)	0.05 mg/kg/dose IV push over 1 min	D 1, 29, 57
Dexamethasone (DEX)	0.1 mg/kg/dose PO/NG/IV BID	D 1-5, 29-33 and 57-61
Methotrexate (PO MTX)	0.67 mg/kg/dose PO/NG	D 8, 15, 22, 36, 43, 50, 64, 71, 78
Mercaptopurine (6-MP)	2.5 mg/kg/dose PO/NG daily (hs)	D 8-28, 36-56, 64-84
Intrathecal Methotrexate (IT MTX)	<u>Age (years)</u> < 1 year 7.5 mg 1-2 8 mg ≥ 2 year 10 mg	D 1

Note:

- No dose escalation of 6-MP and MTX during cycle#1
- See dose escalation and withhold guideline for 6-MP and MTX to keep ANC between 500-1,500 and Plateletes $>75,000$
- Only 6-MP and MTX will be interrupted for myelosuppression. VCR and prednisone will be given as scheduled.

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
1	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
2	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
3	Ht _____ cm Wt _____ kg BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ Ht _____ BSA _____

Phase X: Maintenance (12 weeks/cycle): total duration 14 months

Date start maintenance: _____ End of therapy date: _____

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
4	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
5	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
6	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
7	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
8	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
9	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Cycle	Growth	Week 1	Week 5	Week 9	Complications/ Dose changes
10	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
11	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	
12	Ht _____ cm Wt _____ kg ₂ BSA _____ m ²	Date _____ (IT) VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	Date _____ VCR _____ mg DEX _____ / _____ mg 6-MP _____ mg MTX _____ mg	

Acute Myeloid Leukemia (AML)

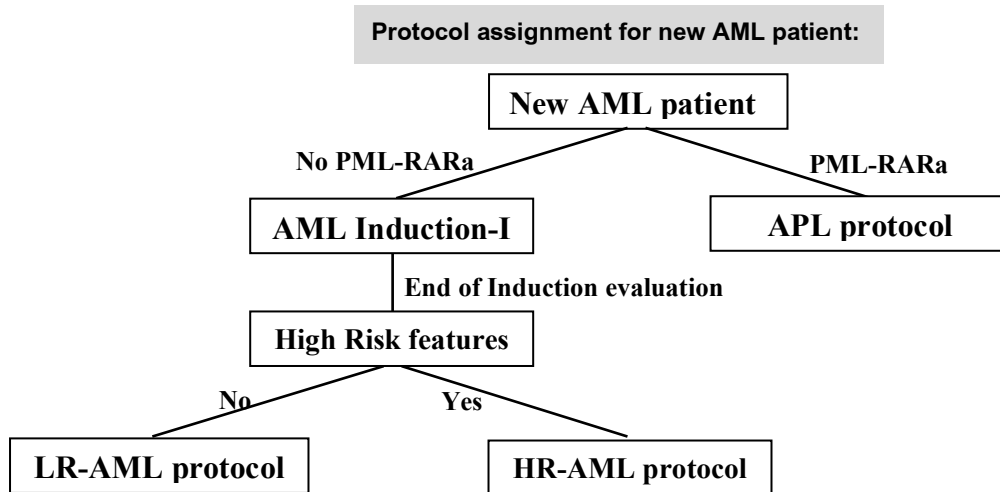
Risk stratification for AML

Low Risk (LR)	High Risk (HR)
■ Presence of low risk molecular marker: Inv 16 or t(8,21) regardless of monosomy 5, monosomy 7, -5q, MLL-gene rearrangement or MRD status at the end of induction-I ■ Normal cytogenetic with MRD < 0.1% at the end of induction-I ■ AML patient who has no molecular marker and cytogenetic information available	■ FLT3/ITD positive with high allelic ratio > 0.4 regardless of low risk feature ■ Presence of monosomy 5, monosomy 7, -5q or MLL rearrangement without low risk molecular features ■ Normal cytogenetic with MRD ≥ 0.1% at the end of induction-I ■ Induction failure (M2, M3 at the end of induction-I)

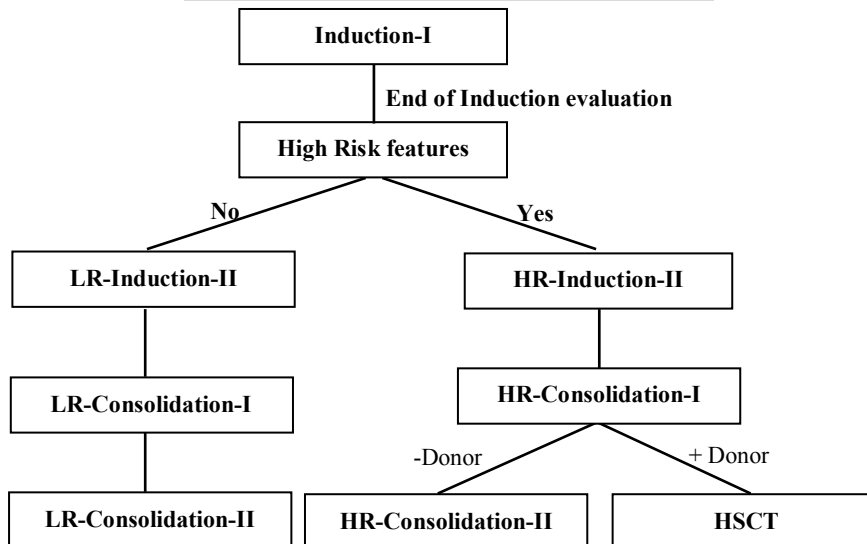
Definition:

- Initial WBC: The first WBC at the treating institution, or the WBC prior to intravenous fluids, whichever occurred first.
- MRD: Minimal Residual Disease
- AML diagnosis:
 - BM show myeloblasts ≥ 20%, if clinically prohibited for BM aspiration or biopsy, peripheral blood with myeloblasts ≥ 20% with adequate flow cytometry and cytogenetic can be substituted for BM exam.
 - BM show myeloblast < 20% with karyotypic abnormality characteristic for de novo AML such as t(8;21), Inv(16), t(16;16) or 11q23 abnormalities or unequivocal presence of megakaryoblasts
 - Biopsy proved isolated myeloid sarcoma such as myeloblastoma, chloroma, leukemic cutis
- CNS leukemia at diagnosis:
 - Any number of blasts on cytospin prep in atraumatic (< 100 RBCs) lumbar puncture
 - Clinical signs of CNS leukemia such as facial palsy, brain/eye involvement or hypothalamic syndrome. Extra-ocular orbital masses are not considered CNS leukemia
 - Radiographic evidences of intracranial, intradural mass consistent with chloroma
 - Blasts in traumatic tap in which the WBC/RBC ratio in CSF is 2X more in the peripheral blood
 - Steinherz/Bleyer algorithm for traumatic lumbar puncture:
 - Positive if CSF WBC/CSF RBC > 2 X Blood WBC/ Blood RBC
- Bone marrow status:
 - M1: < 5% myeloblasts
 - M2: 5-19% myeloblasts
 - M3: ≥ 20% myeloblasts

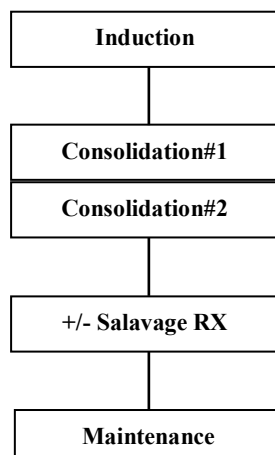
Treatment schema



Treatment schema for AML protocol:



Treatment schema for APL protocol:



Dose modification guidelines for chemotherapy toxicity

Allergy

Etoposide

- Etoposide allergic reaction can be managed with pre-medication such as diphenhydramine 1 mg/kg IV (max: 50 mg), ranitidine 1 mg/kg IV (max: 50 mg), hydrocortisone 1-4 mg/kg IV and by slowing the infusion rate. Etoposide phosphate can be used as a substituted with the same dose and route.

Asparaginase

- Local reaction (Inflammation at injection site, swelling)
 - Continue administration in a presence of grade 1 allergic reaction such as transient flushing or rash; drug fever < 38°C. Do not premedicate with anti-histamine; Premedication with antihistamine may mask the appearance of anaphylactic reactions.
- Anaphylaxis/Systemic allergic reaction (urticarial, wheezing, laryngospasm, hypotension, etc.)
 - Discontinue asparaginase administration. Withdraw any subsequent asparaginase in the protocol.

Cardiac toxicity

Idarubicin and Mitoxantrone

- Anthracyclines will be withheld if there is a significant evidence of cardiac disease by ECHO or MUGA (SF < 27%)
- Do not restart anthracyclines if held for LV dysfunction which not associated with bacteremia or sepsis. If LV dysfunction causes by bacteremia or sepsis, anthracyclines may be reinstituted once SF returned to $\geq 27\%$

Hepatic toxicity

Asparaginase

- L-Asparaginase is associated with hepatotoxicity but dosing guidelines for hepatic toxicity is not available. Asparaginase administration during hepatic toxicity is at clinician discretion.

Idarubicin, Mitoxantrone, Etoposide

- Dosing guideline for hepatic toxicity.
- Resume full dose when direct bilirubin < 1.2 mg/dl

DB (mg/dl)	Idarubicin	Mitoxantrone	Etoposide
2-2.9	50% of calculated dose	50% of calculated dose	50% of calculated dose
3-4.9	25% of calculated dose	25% of calculated dose	25% of calculated dose
≥ 5	Hold dose	Hold dose	Hold dose

Neurotoxicity

Cytarabine

- If patient have severe neurologic symptoms that interfere with daily life ($\geq$ grade 3 CTCAE) from high dose cytarabine, omit further high dose cytarabine. The most common nervous system disorder is an acute cerebellar syndrome with manifest as ataxia, nystagmus, dysarthria or dysmetria. However, seizures and encephalopathy have also occurred following high dose cytarabine.

Pancreatitis

Asparaginase

- Discontinue asparaginase in the presence of hemorrhagic pancreatitis or severe pancreatitis (Pain > 72 hours and amylase > 20 x ULN). Withhold further dose of asparaginase
- Asparaginase can be given after mild pancreatitis only if symptoms and signs subside and amylase level return to normal.

Renal toxicity

Cytarabine

- Check CrCl before any high dose cytarabine (doses of 1,000 mg/m² or greater)
- If serum creatinine > 2 mg/dl or > 2 x normal of age, patient should be hydrated. After hydration, patient must have CrCL $\geq$ 60 ml/min/1.73m² to proceed with high dose cytarabine
- If CrCl < 60 ml/min/1.73 m², High dose cytarabine should be reduced from twice daily to once daily dosing.

Etoposide

- CrCl > 60 ml/min/1.73 m² give full dose
- CrCl 15-60 ml/min/1.73 m² give 75% of calculated dose
- CrCl < 15 ml/min/1.73 m² consult nephrology.

Thrombosis

Asparaginase

- Treat with appropriate antithrombotic therapy as indicated. For significant thrombosis which not line related, consider evaluation for inherited predisposition to thrombosis.

APL differentiation syndrome

Clinical manifestation: patient usually present with cardiopulmonary distress which may develop progressive cardiopulmonary failure

- At least 3 of the following criteria to diagnose APL differentiation syndrome
 - Respiratory distress
 - Hypoxemia
 - Fever
 - Erythematous rash
 - Pulmonary infiltration

- Pleural or pericardial effusion
- Congestive heart failure with impaired myocardial contractility
- Episodic hypotension

Management

- Discontinue ATRA
- Dexamethasone 0.25 mg/kg/dose (max 10 mg) IV or PO BID for 3 days, continue Dexamethasone if sign and symptom still persist.
- Resume ATRA once all signs and symptoms resolve.

ATRA dose modification

Hepatotoxicity

- Hold ATRA if AST or ALT $\geq 5 \times$ ULN or bilirubin $\geq 3 \times$ ULN
- Restart ATRA at 75% of original dose when toxicity resolved. If toxicity reoccurred, hold ATRA as above then resume at 50% of original dose. If toxicity recurred again discontinue ATRA and switch to other therapy.
 - Dose escalation to 75% dose and 100% dose may be attempted with during the next course of therapy if there is no recurrence of toxicity

Pseudotumor cerebri (PTC)

- Hold ATRA until symptoms improved
- Restart ATRA at 75% of original dose when toxicity resolved. If PTC reoccurred, hold ATRA as above then resume at 50% of original dose. If PTC recurred again discontinue ATRA and switch to other therapy.
 - Dose escalation to 75% dose and 100% dose may be attempted with during the next course of therapy if there is no recurrence of toxicity

Skin

- Hold ATRA if patient develop symptomatic generalized erythroderma or macular, papular or vesicle eruption or desquamation covering $\geq 50\%$ of body surface area.
- Restart ATRA at 75% of original dose when toxicity resolved. If toxicity reoccurred, hold ATRA as above then resume at 50% of original dose. If toxicity recurred again discontinue ATRA and switch to other therapy.
 - Dose escalation to 75% dose and 100% dose may be attempted with during the next course of therapy if there is no recurrence of toxicity

Supportive care guideline

Antiemetics

Corticosteroids should not be used as antiemetics or to prevent infusional toxicity of amphotericin B.

Mucosal evaluation and care

Mucositis is expected to be severe, liberal use of pain medication is encouraged. Dental evaluation before therapy is recommended.

Suppression of menstruation

Menstruating females may receive depo-provera during the entire course of therapy. Suppression of menses should be continued until platelet is 50,000 without transfusion support.

Infection prophylaxis

Pneumocystis prophylaxis

PCP prophylaxis should be started as soon as possible after diagnosis of AML and continue until 6 months after all therapy is completed.

- First line: Trimethoprim-sulfamethoxazole at 150/750 mg/m²/day (Max: 320 mg/day of trimethoprim) in 2 divided doses on 3 consecutive days per week
- Second line options: Dapsone 2 mg/kg/day (Max: 100 mg/day) or aerosolized pentamidine 300 mg inhaled monthly or intravenous pentamidine 4 mg/kg/dose every 4 weeks

Prevention of viral infection

Uses of leukoreduced blood product are strongly encouraged.

Prophylactic acyclovir can reduce recurrence of mucocutaneous HSV infection.

Prevention of bacteria and invasive fungal infection

Infection related mortality continues to be high during induction and consolidation. Follow institutional policy for antimicrobial prophylaxis such as ciprofloxacin plus fluconazole (voriconazole, itraconazole or posaconazole) during neutropenic phase after each chemotherapy cycle.

Off therapy follow up guideline

End of therapy evaluation:

- Bone marrow aspiration, clot section or biopsy (optional)
- Echo or MUGA and EKG
- UA
- Electrolyte, calcium, magnesium, phosphate, BUN, Cr
- LFT

1st year off therapy:

- Follow up Q 1 month for the first 6 months then Q 2 months for month 6-12 with CBC c diff
- Discontinue PCP prophylaxis at 6 months off therapy
- Echo or MUGA/ EKG at the end of therapy and month 7 then as indicated
- AST/ALT Q 2 months until normal
- BUN/Cr, BMA and LP as clinically indicated

2nd year off therapy:

- Follow up Q 4 months with CBC c diff

3rd year off therapy:

- Follow up Q 6 months with CBC c diff

4th year off therapy and afterward

- Follow up annually with CBC c diff
- Follow long term survivor guideline

Age at diagnosis	XRT	Anthracycline dose (mg/m ²)	ECHO(MUGA)/EKG interval (years)
1-4 y/o	Yes	< 300	1
		≥ 300	1
	No	< 100	5
		100-299	2
≥ 5 y/o	Yes	< 300	2
		≥ 300	1
	No	< 200	5
		200-299	2
		≥300	1

Treatment protocol for low risk acute myeloid leukemia [ThaiPOG-AML-1301]

Protocol name: ThaiPOG-AML-1301

Reference: COG AAML1031

Protocol for: Low Risk AML

Total Pages: 5

Open date: January 2014

Patient eligibility: Acute Myeloid Leukemia with

- ☐ Presence of low risk molecular marker: Inv 16, t(8,21) regardless of Monosomy 5, 7, -5q, MLL-gene rearrangement or MRD status at the end of induction
- ☐ Normal cytogenetic with MRD < 0.1% at the end of induction-I
- ☐ AML patients with no molecular marker and cytogenetic information available.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Disease Status:

Initial WBC: _____

FAB Morphology (M0-M7): _____

Immuno-phenotype: _____

CNS status (circle one): Positive Negative

Isolated Myeloid sarcoma (circle one): Yes No

If yes, describe: _____

Cytogenetics: _____ **FISH:** _____

Mutation Status: FLT3 _____ NPM1 _____ CEBP-A _____

End of Induction evaluation:

BMA (circle): M1 M2 M3

MRD (circle): Negative Positive

Imaging: _____

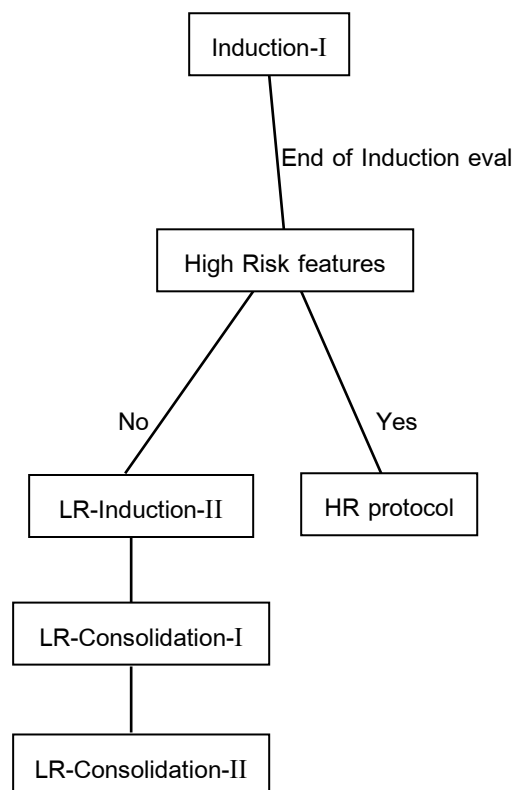
Post induction risk assignment (check one):

☐ Low Risk

☐ High Risk: due to _____

End of therapy date: ____ / ____ / ____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I: INDUCTION-I (5 weeks)

Date start: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 28	6 29
Date due						
Date given						
Medication:						Start next course (Induction-II) on day 29 or when blood count parameters are met
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCCCCCC	CCC				
IDA _____ mg IV	I I I					
IT-ARA-C _____ mg	T (T) [#]	(T) [#] (T) [#]	(T) [#] (T) [#]			
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	(+)	+	(+)		
BUN, Cr, TB, DB, AST, ALT	+	+	+			
BM Aspiration				+	+	
Biopsy and MRD (optional)					+	
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+				+	

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 30 minutes	100 mg/m ² /dose Q 12 hours or 3.3 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-10
Idarubicin (IDA)	IV drip in 4 hours	12 mg/m ² /dose once a day or 0.4 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 1,3,5
Intrathecal Cytarabine (IT ARA-C)	IT	<u>Age(yrs)</u> 0-0.99 1-1.99 2-2.99 ≥3	<u>Dose</u> 20 mg 30 mg 50 mg 70 mg

Note

- [#] For CNS 3 patient: give twice weekly IT cytarabine until CNS is clear for 2 consecutive times. Patient with refractory CNS leukemia following 6 doses of therapy will be managed according to institutional protocol
- For low risk patient: No need for HLA-typing
- For patient with no molecular or cytogenetics information available who were treated according to LR-AML protocol: If patient have available sibling(s), send HLA-typing from patient and all siblings as soon as ANC > 500 and no visible peripheral blasts and consider HSCT after consolidation-I if there is available match related donor

End of induction evaluation and post induction risk assignment for AML:

Low Risk	High Risk
■ Presence of low risk molecular marker: Inv 16, t(8,21) regardless of Monosomy 5, 7, -5q or MRD status at the end of induction ■ Normal cytogenetic with MRD < 0.1% at the end of induction-I	■ FLT3/ITD + with high allelic ratio > 0.4 regardless of low risk feature ■ Presence of monosomy 5, 7, -5q without low risk molecular marker ■ Normal cytogenetic with MRD ≥ 0.1% at the end of Induction-I ■ Induction failure (M2, M3 at the end of Induction)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II: LR-INDUCTION- II (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Induction-I. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					Start next course (Consolidation-I) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCCCCCC	C			
IDA _____ mg IV	I I I				
IT-ARA-C _____ mg	T (T) [#]	(T) [#] (T) [#]	(T) [#] (T) [#]		
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	+	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
BM Aspiration					
Biopsy and MRD (optional)					
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 30 minutes	100 mg/m ² /dose Q 12 hours or 3.3 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-8
Idarubicin (IDA)	IV drip in 4 hours	12 mg/m ² /dose once a day or 0.4 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 1,3,5
Intrathecal Cytarabine (IT ARA-C)	IT	<u>Age (yrs)</u> 0-0.99 1-1.99 2-2.99 ≥3	<u>Dose</u> 20 mg 30 mg 50 mg 70 mg
			Day 1

Note

- [#]For patient with CNS negative at diagnosis but develop CNS disease at the beginning of induction-II: give twice weekly IT cytarabine until CNS is clear for 2 consecutive times. Patient with refractory CNS leukemia following 6 dose of therapy will be managed according to institutional protocol
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC >1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase III: LR- CONSOLIDATION -I (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Induction-II. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ L and Platelets > 75,000 cells/ μ L.

Week Day	1	2	3	4	5
	1	8	15	22	29
Date due					Start next course (Consolidation- II) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCCCC				
ETOP _____ mg IV	EEEE				
IT-ARA-C _____mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 1-3 hours	1,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 33 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-5
Etoposide (ETOP)	IV over 60 -120 minutes	150 mg/m ² /dose once a day or 5 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 1-5
Intrathecal Cytarabine (IT ARA-C)	IT	<u>Age (yrs)</u> 0-0.99 1-1.99 2-2.99 ≥ 3	<u>Dose</u> 20 mg 30 mg 50 mg 70 mg
			Day 1

Note

- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC > 1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า
- For patient with CNS negative at diagnosis but develop CNS disease at the beginning of consolidation-I is considered CNS relapse.
- For patient with no molecular or cytogenetics information available who were treated according to LR-AML protocol with available matched related donor:
 - Consider HSCT after consolidation-I

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase IV: LR- CONSOLIDATION - II (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Consolidation-I. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Date due					End of therapy evaluation.
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCCC				
MITOX _____ mg IV	MM				
IT-ARA-C _____ mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage		Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 1-3 hours	1,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 33 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²		Days 1-4
Mitoxantrone (MITOX)	IV over 15-30 minutes	12 mg/m ² /dose once a day or 0.4 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²		Days 3-4
Intrathecal Cytarabine (IT ARA-C)	IT	<u>Age(yrs)</u>	<u>Dose</u>	Day 1
		0-0.99	20 mg	
		1-1.99	30 mg	
		2-2.99	50 mg	
		≥3	70 mg	

Note

- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- End of therapy evaluation: CBC, MUGA/ECHO, UA, E'lyte, CA, Phos, BUN, Cr, AST/ALT, TB/DB, $\pm$ BMA.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC > 1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า

Treatment protocol for high risk acute myeloid leukemia [ThaiPOG-AML-1302]

Protocol name: ThaiPOG-AML-1302

Reference: COG AAML1031

Protocol for: High Risk AML

Total Pages: 5

Open date: January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility: Acute Myeloid Leukemia with

- ☐ FLT3/ITD + with high allelic ratio > 0.4 regardless of low risk feature
- ☐ Presence of monosomy 5, 7, -5q or MLL rearrangement without low risk molecular marker
- ☐ Normal cytogenetic with MRD $\geq$ 0.1% at the end of Induction-I
- ☐ Induction failure (M2, M3 at the end of Induction-I)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Disease Status:

Initial WBC: _____ **Morphology: FAB (M0-M7):** _____

CNS status (circle one): Positive Negative **Immuno-phenotype:** _____

Isolated Myeloid sarcoma (circle one): Yes No

If yes, describe: _____

Cytogenetics: _____ **FISH** _____

Mutation Status: FLT3 _____ NPM1 _____ CEBP-A _____

End of Induction evaluation:

BMA (circle): M1 M2 M3

MRD (circle): Negative Positive

Imaging: _____

Post induction Management (check one):

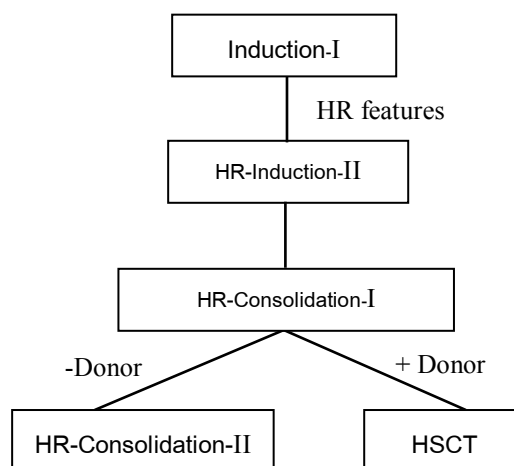
☐ **HSCT donor available: HSCT after HR-Consolidation I**

▪ **Donor type:** (circle one) MRD MUD MUCB MMRD Haplo

☐ **HSCT donor not available: HR protocol chemotherapy**

End of therapy date: ____/____/____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I: INDUCTION - I (5 weeks)

Date start: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 28	5 29
Date due						
Date given						
Medication:						Start next course (Induction-II) on day 29 or when blood count parameters are met
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCCCCCC	CCC				
IDA _____ mg IV	I I I					
IT-ARA-C _____ mg	T (T) [#]	(T) [#] (T) [#]	(T) [#] (T) [#]			
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+	+	+	+	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	+	
BM Aspiration					+	
Biopsy and MRD (optional)					+	
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+					

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 30 minutes	100 mg/m ² /dose Q 12 hours or 3.3 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-10
Idarubicin (IDA)	IV drip in 4 hours	12 mg/m ² /dose once a day or 0.4 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 1,3,5
Intrathecal Cytarabine (IT ARA-C)	IT	<u>Age(yrs)</u> 0-0.99 1-1.99 2-2.99 ≥3	<u>Dose</u> 20 mg 30 mg 50 mg 70 mg

Note

- [#] For CNS 3 patient: give twice weekly IT cytarabine until CNS is clear for 2 consecutive times. Patient with refractory CNS leukemia following 6 doses of therapy will be managed according to institutional protocol
- In all High risk patients: HLA typing should be done from the patient and all available siblings as soon as patient's ANC > 500 and no evidence of peripheral blast. Activate donor search as soon as possible in patient who have no match related donor to find any available donor for HSCT after consolidation-I

End of induction evaluation and post induction risk assignment for AML:

Low Risk	High Risk
- Presence of low risk molecular marker: Inv 16, t(8,21) regardless of Monosomy 5, 7, -5q or MRD status at the end of induction - Normal cytogenetic with MRD < 0.1% at the end of induction-I	- FLT3/ITD + with high allelic ratio > 0.4 regardless of low risk feature - Presence of monosomy 5, 7, -5q without low risk molecular marker - Normal cytogenetic with MRD ≥ 0.1% at the end of Induction-I - Induction failure (M2, M3 at the end of Induction)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II: HR-INDUCTION - II (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Induction-I. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29
Date due					Start next course (Consolidation-I) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCCC				
MITOX _____ mg IV	MMMM				
IT-ARA-C _____ mg	T (T) [#]	(T) [#] (T) [#]	(T) [#] (T) [#]		
Investigation:					
CBC/diff					
CSF cell count/ cytopsin					
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT					
BM Aspiration					
Biopsy and MRD (optional)					
ECHOor MUGA and EKG optional)					

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 30 minutes	1,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 33 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-4
Mitoxantrone (MITOX)	IV drip over 15-30 minutes	12 mg/m ² /dose once a day or 0.4 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 3-6
Intrathecal Cytarabine (IT ARA-C)	IT	<u>Age (yrs)</u> 0-0.99 1-1.99 2-2.99 ≥ 3	<u>Dose</u> 20 mg 30 mg 50 mg 70 mg
			Day 1

Note

- [#] For patient with CNS negative at diagnosis but develop CNS disease at the beginning of induction-II: give twice weekly IT cytarabine until CNS is clear for 2 consecutive times. Patient with refractory CNS leukemia following 6 doses of therapy will be managed according to institutional protocol
- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC > 1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase III: HR- CONSOLIDATION - I (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Induction-II. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week Day	1	2	3	4	5
	1	8	15	22	29
Date due					Start next course (Consolidation-II or HSCT) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCCCC				
ETOP _____ mg IV	EEEEEE				
IT-ARA-C _____ mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 1-3 hours	1,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 33 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-5
Etoposide (ETOP)	IV over 60 -120 minutes	150 mg/m ² /dose once a day or 5 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 1-5
Intrathecal Cytarabine (IT ARA-C)	IT	<u>Age (yrs)</u> 0-0.99 1-1.99 2-2.99 ≥ 3	<u>Dose</u> 20 mg 30 mg 50 mg 70 mg
			Day 1

Note

- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC > 1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า
- For patient with CNS negative at diagnosis but develop CNS disease at the beginning of consolidation-I is considered CNS relapse.
- Post Consolidation-I treatment assignment:
 - Any available HSCT donor: Proceed to HSCT
 - No available HSCT donor: Continue consolidation-II

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase IV: HR- CONSOLIDATION - II (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Consolidation-I. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					End of therapy evaluation.
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CC	CC			
L-ASP _____ IU IM	A	A			
Investigation:					
CBC/diff					
CSF cell count/ cytospin					
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT					
BM Aspiration					
Biopsy and MRD (optional)					
ECHOor MUGA and EKG (optional)					
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN					

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 3 hours	3,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 100 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1,2 and 8,9
L-Asparaginase (L-ASP)	IM	6,000 IU/m ² /dose once a day or 200 IU/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 2 and 9. To be given 6 hours after the start of 4 th and 8 th dose of ARA-C

Note

- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- End of therapy evaluation: CBC, MUGA/ECHO, UA, E'lyte, CA, Phos, BUN, Cr, AST/ALT, TB/DB, $\pm$ BMA.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC > 1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า

Optional treatment protocol for acute myeloid leukemia [TPOG-AML-02-08]

Protocol name: TPOG-AML-02-08

Protocol for: Optional protocol for new patient diagnosed with AML

Total Pages: 8

Open date: MAY 2008

Patient eligibility:

☐ De novo Acute Myeloid Leukemia

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Disease Status:

Initial WBC: _____ Morphology: FAB (M0-M7): _____

CNS status (circle one): Positive Negative Immuno-phenotype: _____

Isolated Myeloid sarcoma (circle one): Yes No

If yes, describe: _____

Cytogenetics: _____ FISH _____

End of Induction evaluation:

BMA (circle): M1 M2 M3

Imaging: _____

Post Induction Management (check one):

☐ Match related HSCT donor available:

☐ HSCT after Consolidation-II

☐ No Match related HSCT donor not available:

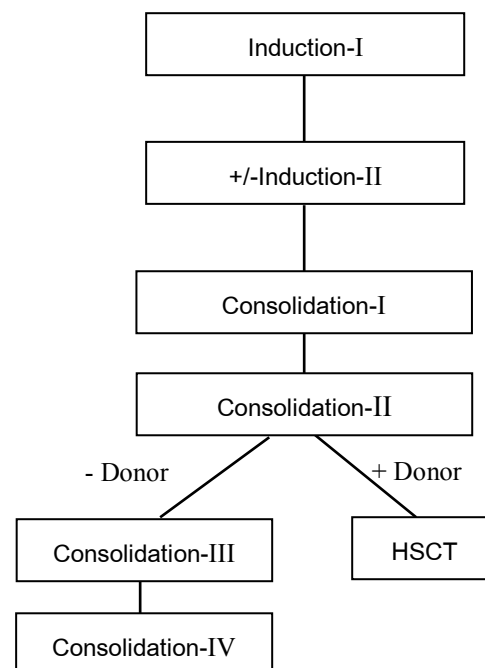
☐ Complete AML chemotherapy

CNS treatment program: YES NO

Describe: _____

End of therapy date: ____/____/____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I: INDUCTION (5 weeks)

Date start: _____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	28	5 29
Date due						Start next course on day 29 or when blood count parameters are met
Date given						
Medication:						
ARA-C ____ mg Q 24 H IV	CCCCCCC					
IDA _____ mg IV	III					
TIT _____ mg	T	(T) [#]	(T) [#]	(T) [#]		
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+					
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	+	
BM Aspiration					+	
Biopsy and MRD (optional)					+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+					

Drug	Route	Dosage				Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 24 hours	100 mg/m ² /dose Q 24 hours or 3.3 mg/kg/dose Q 24 hours if BSA < 0.6 m ²				Days 1-7
Idarubicin (IDA)	IV drip in 4 hours	12 mg/m ² /dose once a day or 0.4 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²				Days 1-3
Intrathecal Therapy	IT	<u>Age(yrs)</u>	<u>MTX</u>	<u>Ara-C</u>	<u>HC</u>	Day 1
		0-0.99	6 mg	15 mg	6 mg	
		1-1.99	8 mg	20 mg	8 mg	
		2-2.99	10 mg	30 mg	10 mg	
		≥3	12 mg	50 mg	12 mg	

Note

- [#] For CNS 3 patient: give weekly TIT until CSF is clear for 2 consecutive times. CNS therapy (cranial radiation 1,800 cGy and spinal radiation 1,200 cGy) will be started at the end of consolidation IV.
- If patient have available sibling(s), send HLA-typing from patient and all siblings as soon as ANC >500 and no visible peripheral blasts to find possible match related donor

End of induction treatment assignment for AML:

BM aspiration on day 28:

- ☐ M1 → start Consolidation-I
- ☐ M2-M3 → start Induction-II

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I/II: INDUCTION-II (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Induction-I regardless of blood count

Week Day	1	2	3	4	5
	1	8	15	22	29
Date due					Start next course (Consolidation-I) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 24 H IV	CCCCCCC				
IDA _____ mg IV	I I I				
TIT _____ mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
BM Aspiration				+	
Biopsy and MRD (optional)				+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				

Drug	Route	Dosage				Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 24 hours	100 mg/m ² /dose Q 24 hours or 3.3 mg/kg/dose Q 24 hours if BSA < 0.6 m ²				Days 1-7
Idarubicin (IDA)	IV drip in 4 hours	12 mg/m ² /dose once a day or 0.4 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²				Days 1-3
Intrathecal Therapy	IT	<u>Age (yrs)</u>	<u>MTX</u>	<u>Ara-C</u>	<u>HC</u>	Day 1
		0-0.99	6 mg	15 mg	6 mg	
		1-1.99	8 mg	20 mg	8 mg	
		2-2.99	10 mg	30 mg	10 mg	
		≥3	12 mg	50 mg	12 mg	

Note

- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC >1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า
- BM evaluation on day 28
 - M1: start next course of therapy (Consolidation-I) on day 29 or when blood parameters are met
 - M2, M3: off protocol. Consider salvage therapy.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II: CONSOLIDATION-I (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Induction-I or II. It is suggested but not required to have ANC > 500 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					Start next course (Consolidation-II) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCC				
ETOP_____mg IV	EEEE				
TIT _____mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage				Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 1-3 hours	3,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 100 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²				Days 1-3
Etoposide (ETOP)	IV over 60 -120 minutes	125 mg/m ² /dose once a day or 4.2 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²				Days 2-5
Intrathecal Therapy	IT	<u>Age (yrs)</u>	<u>MTX</u>	<u>Ara-C</u>	<u>HC</u>	Day 1
		0-0.99	6 mg	15 mg	6 mg	
		1-1.99	8 mg	20 mg	8 mg	
		2-2.99	10 mg	30 mg	10 mg	
		≥3	12 mg	50 mg	12 mg	

Note

- For patient with CNS negative at diagnosis but develop CNS disease at the beginning of consolidation-I is considered CNS relapse.
- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC >1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase III: CONSOLIDATION-II (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Consolidation-I. It is suggested but not required to have ANC > 500 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week Day	1	2	3	4	5
	1	8	15	22	29
Date due					Start next course (Consolidation- III or HSCT) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CC	CC			
L-ASP _____ IU IM	A	A			
TIT_____ mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage				Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 3 hours	3,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 100 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²				Days 1,2 and 8,9
L-Asparaginase (L-ASP)	IM	6,000 IU/m ² /dose once a day or 200 IU/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²				Days 2 and 9. To be given 6 hours after the start of 4 th and 8 th dose of ARA-C
Intrathecal Therapy	IT	<u>Age(yrs)</u>	<u>MTX</u>	<u>Ara-C</u>	<u>HC</u>	Day 1
		0-0.99	6 mg	15 mg	6 mg	
		1-1.99	8 mg	20 mg	8 mg	
		2-2.99	10 mg	30 mg	10 mg	
		≥3	12 mg	50 mg	12 mg	

Note

- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC > 1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า
- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- End of consolidation-II treatment assignment:
 - Available match related donor → HSCT
 - No available match related donor → continue consolidation-III

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase IV: CONSOLIDATION-III (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Consolidation-II. It is suggested but not required to have ANC > 500 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					Start next course (Consolidation-IV) on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCC				
ETOP _____ mg IV	EEEE				
TIT _____ mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytospin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage	Days																				
Cytarabine (ARA-C)	IV over 1-3 hours	3,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 100 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-3																				
Etoposide (ETOP)	IV over 60 -120 minutes	125 mg/m ² /dose once a day or 4.2 mg/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²	Days 2-5																				
Intrathecal Therapy	IT	<table> <tr> <th>Age (yrs)</th><th>MTX</th><th>Ara-C</th><th>HC</th></tr> <tr> <td>0-0.99</td><td>6 mg</td><td>15 mg</td><td>6 mg</td></tr> <tr> <td>1-1.99</td><td>8 mg</td><td>20 mg</td><td>8 mg</td></tr> <tr> <td>2-2.99</td><td>10 mg</td><td>30 mg</td><td>10 mg</td></tr> <tr> <td>≥3</td><td>12 mg</td><td>50 mg</td><td>12 mg</td></tr> </table>	Age (yrs)	MTX	Ara-C	HC	0-0.99	6 mg	15 mg	6 mg	1-1.99	8 mg	20 mg	8 mg	2-2.99	10 mg	30 mg	10 mg	≥3	12 mg	50 mg	12 mg	Day 1
Age (yrs)	MTX	Ara-C	HC																				
0-0.99	6 mg	15 mg	6 mg																				
1-1.99	8 mg	20 mg	8 mg																				
2-2.99	10 mg	30 mg	10 mg																				
≥3	12 mg	50 mg	12 mg																				

Note

- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC > 1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase V: CONSOLIDATION-IV (4 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Consolidation-III. It is suggested but not required to have ANC > 500 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					End of therapy evaluation or CNS treatment program for CNS disease patient
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CC	CC			
L-ASP _____ IU IM	A	A			
TIT _____ mg	T				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
CSF cell count/ cytopsin	+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
BM Aspiration					
Biopsy and MRD (optional)					
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage			Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 3 hours	3,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 100 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²			Days 1,2 and 8,9
L-Asparaginase (L-ASP)	IM	6,000 IU/m ² /dose once a day or 200 IU/kg/dose once a day if BSA < 0.6 m ²			Days 2 and 9. To be given 6 hours after the start of 4 th and 8 th dose of ARA-C
Intrathecal Therapy	IT	<u>Age (yrs)</u>	<u>MTX</u>	<u>Ara-C</u>	<u>HC</u>
		0-0.99	6 mg	15 mg	6 mg
		1-1.99	8 mg	20 mg	8 mg
		2-2.99	10 mg	30 mg	10 mg
		≥3	12 mg	50 mg	12 mg

Note

- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- End of therapy evaluation: CBC, MUGA/ECHO, UA, E'lyte, CA, Phos, BUN, Cr, AST/ALT, TB/DB, $\pm$ BMA.
- อาจพิจารณาให้ G-CSF prophylaxis 5 mcg/kg/day SQ or IV daily until ANC >1,500 for 2 consecutive days ได้หากผู้ป่วยมีประวัติ prolonged neutropenia มากกว่า 30 วัน หรือ มีประวัติ severe infection ใน cycle ก่อนหน้า

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase VI: CNS- Treatment program (for CNS disease patient only) Date start: _____

Begin on Day 29 of Consolidation-III. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ l and Platelets >75,000 cells/ μ l.

Radiation field : (_____)

Total radiation dose : (_____)

Number of fractions : (_____)

Date start : (_____)

Last day of radiation : (_____)

CT date : (_____)

Note

- End of therapy evaluation should be done 8 weeks after complete radiation therapy: CBC, MUGA/ECHO, UA, E'lyte, CA, Phos, BUN, Cr, AST/ALT, TB/DB, CT or MRI brain for intracranial choleoma patient.
-

Treatment protocol for acute promyelocytic leukemia [ThaiPOG-APL-01-06]

Protocol name: ThaiPOG-APL-01-06

Reference: PETHEMA LPA-99 study

Protocol for: Acute Promyelocytic Leukemia

Total Pages: 5

Patient eligibility: Acute Myeloid Leukemia with

☐ PML/RARa fusion gene from PCR, FISH or cytogenetic

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Disease Status:

Initial WBC: _____ **FAB Morpholgy (M0-M7):** _____

Immuno-phenotype: _____

CNS status (circle one): Positive Negative N

Isolated Myeloid sarcoma (circle one): Yes No

If yes, describe: _____

Cytogenetics: _____ **FISH:** _____

End of Induction evaluation:

Day 45 BMA (circle): M1 M2 M3

Imaging: _____

Duration of ATRA _____ days

Remission status from day 45-90: _____

Post Consolidation treatment assignment (check one):

☐ PML/RARa negative → Maintenance: date _____

☐ PML/RARa positive → Salvage therapy: date _____

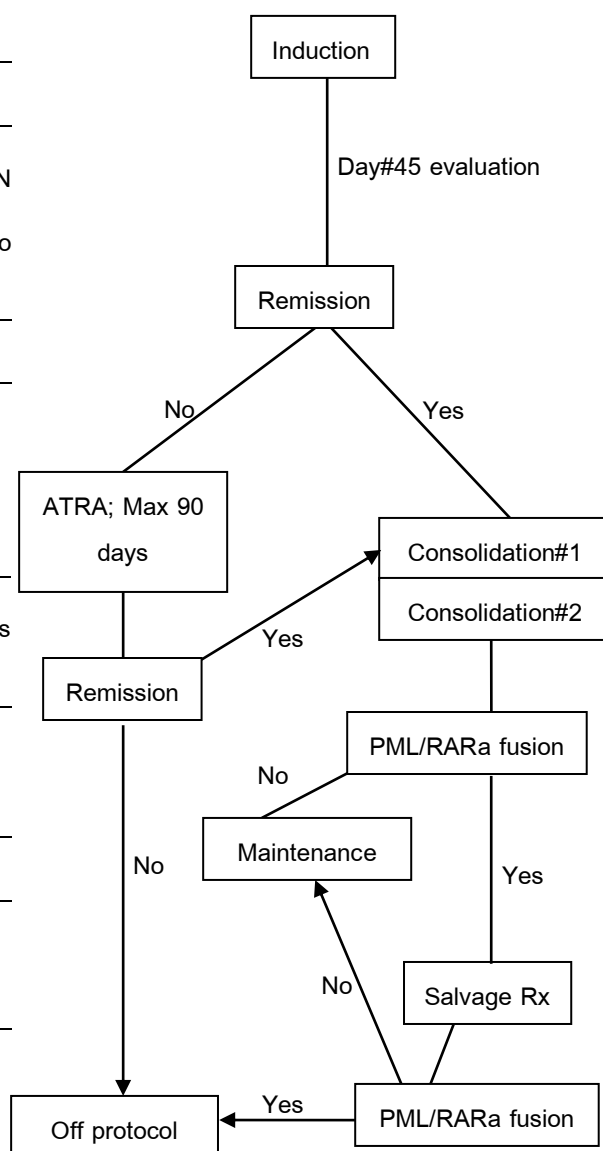
Post Salvage therapy

☐ PML/RARa negative → Maintenance: date _____

☐ PML/RARa positive → Off protocol

End of therapy date: ____ / ____ / ____

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I: INDUCTION (6-13 weeks)

Date start: _____

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Day	1		15			36	45		57			78	90
Date due													
Date given													
Medication:													Start next course (consolidation) on day 46 or when BM show remission or when blood count parameters are met
ATRA _____ mg Q 12 H PO													
IDA _____ mg IV	1	1	1										
Investigation:													
CBC/diff	+		+		+	+			+	+		+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+		+		+	+			+	+		+	
BM Aspiration						+						+	
Biopsy and MRD (optional)						+						+	
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+											+	

Drug	Route	Dosage	Days
All-Trans-Retinoic-Acid (ATRA)	PO	25 mg/m ² /day BID	Days 1-Remission
Idarubicin (IDA)	IV drip in 4 hours	10 mg/m ² /dose once a day	Days 1,2,3

Note

- Continue ATRA until morphologic remission, maximum duration of 90 days
- Bone marrow aspiration on day 45
 - ☐ In remission → start consolidation therapy
 - ☐ Not in remission → continue ATRA and repeat BMA periodically until remission (no more than 90 days) then start consolidation after remission
 - ☐ If patient is not in remission after 90 days, consider switching to Arsenic – containing protocol.
- Keep fibrinogen > 150 mg/dl and platelet count > 30,000-50,000/mm³ if patients develop sign of coagulopathy
- Please see APL differentiating syndrome (ATRA syndrome) criteria for diagnosis and management guideline in ThaiPOG AML management guideline

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II: Consolidation (8 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 46 of Induction or when in remission. It is suggested but not required to have ANC > 1,000 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week	1	2	3	3	4	5
Day	1	8	15	16	22	29
Date due	Cycle 1/ Cycle 2					Start consolidation cycle 2 on day 29 of consolidation cycle 1. Start Next course (Salvage therapy or maintenance) on day 29 of consolidation cycle 2
Date given	/					
Medication:						
ATRA _____ mg Q 12 H PO						
IDA _____ mg IV	I I I					
Investigation:						
CBC/diff	+	+	+		+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+		+			
BM Aspiration						
Biopsy and MRD (optional)						
ECHOor MUGA and EKG (optional)	+					

Drug	Route	Dosage	Days
All-Trans-Retinoic-Acid (ATRA)	PO	25 mg/m ² /day BID	Days 1-15
Idarubicin (IDA)	IV drip in 4 hours	10 mg/m ² /dose once a day	Days 1-3

Note

- Consolidation therapy consists of 2 cycles. Each cycle should be given every 4 weeks
- Evaluate PML/RARa fusion gene after the end of Consolidation cycle#2
 - PML-RARa negative → start maintenance phase
 - PML-RARa positive → Start Salvage therapy

■ Cycle#1 date start ____/____/____

■ Cycle#2 date start ____/____/____

■ Post consolidation PML/RARa fusion gene (circle one): ☐ Positive ☐ Negative

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase III: Salvage Therapy (4 weeks)

Date start: _____

For patient whose PML/RARa fusion gene still positive after the end of consolidation phase only

Begin after Day 29 of Consolidation cycle#2. It is suggested but not required to have ANC > 750 cells/ μ l and Platelets > 75,000 cells/ μ l.

Week	1	2	3	4	5
Day	1	8	15	22	29
Date due					Start next course Maintenance on day 29 or when blood count parameters are met
Date given					
Medication:					
ARA-C _____ mg Q 12 H IV	CCC				
Investigation:					
CBC/diff	+	+	+	+	
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+	+	+	+	
BM Aspiration					
Biopsy and MRD (optional)					
ECHO or MUGA and EKG (optional)	+				
CrCl if Cr> 2 mg/dl or 2 xULN	+				

Drug	Route	Dosage	Days
Cytarabine (ARA-C)	IV over 1-3 hours	3,000 mg/m ² /dose Q 12 hours or 100 mg/kg/dose Q 12 hours if BSA < 0.6 m ²	Days 1-3

Note

- Steroid eye drop 2 drops each eye Q 6 hours begins immediately before the first dose of HD-ARAC and continues for 24 hours after the last dose.
- Salvage therapy is given only in patient whose PML/RARa fusion gene still positive after the end of consolidation phase
- Evaluate PML/RARa fusion gene after complete salvage therapy
 - PML/RARa negative → start maintenance phase
 - PML/RARa positive → off protocol. Consider other salvage regimen.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase IV: Maintenance (12 weeks)

Date start: _____

Begin on Day 29 of Consolidation cycle#2 or Salvage therapy. It is suggested but not required to have ANC > 750 cells/ μ l and Platelets>75,000 cells/ μ l. Repeat maintenance therapy for total of 8 cycle.

Week Day	1	2	3	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	8	15	16	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Medication:														
ATRA _____ mg po BID														
6-MP _____ mg PO daily														
MTX _____ mg PO	M	M	M		M	M	M	M	M	M	M	M	M	
Investigation:														
CBC/diff	+					+				+				
BUN, Cr, TB,DB, AST, ALT	+													

Repeat
next cycle
for total of
8 cycles

Drug	Route	Dosage	Days
All-Trans-Retinoic-Acid (ATRA)	PO	25 mg/m ² /day BID	Days 1-15, every 12 weeks
6-Mercaptopurine (6-MP)	PO	50 mg/m ² /dose	Day 1-84
Methotrexate (MTX)	PO	20 mg/m ² /dose	Day 1 then weekly until Day 78

Note

- 6-MP and MTX should be hold when ANC < 500 or Plt < 50,000.
- 6-MP and MTX should be restarted when ANC > 750 and Plt > 75,000
 - First time discontinuation: restart at full dose
 - Second time discontinuation and after: restart at 50% dose reduction. Slowly escalate dose by 25% in 2-4 week interval until reach original dose if ANC > 750 and Plt > 75,000
- Recommend BM evaluation and TPMT gene mutation evaluation for patient with prolonged cytopenia more than 4 weeks

Cycle	Date given	BSA	Medication dosage	Note:
1		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	
2		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	
3		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	
4		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	
5		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	
6		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	
7		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	
8		BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m ²	ATRA _____ mg po BID 6-MP _____ mg po daily MTX _____ mg po weekly	

Lymphoma

Hodgkin disease

Risk stratification

Low risk (LR)	Intermediate Risk (IR)	High Risk (HR)
Stage I-A with no bulk Stage II-A with no bulk	Stage I-E, I-B and I-A with bulk Stage II-E, II-B and II-A with bulk Stage III-A Stage IV-A	Stage III-B Stage IV-B

Definition:

Stage grouping

Stage I Involvement of single lymph node region (I) or localized involvement of a single extra lymphatic organ or site (IE)

Stage II Involvement of 2 or more lymph node regions on the same side of diaphragm (II) or localized contiguous involvement of a single extralymphatic organ or site and its regional lymph nodes(s) with involvement of 1 or more lymph node regions on the same side of the diaphragm (IIE).

Stage III Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may also accompanied by localized contiguous involvement of an extralymphatic organ or site (IIIE), by involvement of the spleen (IIIS) or both (IIIE+S).

Stage IV Disseminated involvement of 1 or more extralymphatic organs or tissues, with or without associated lymph node involvement, or isolated extralymphatic organ involvement with distant nodal involvement

Symptoms and presentation

“A” Symptoms: lack of “B” symptoms.

“B” Symptoms: At least one of the following:

Unexplained weight loss > 10% in the preceding 6 months;

Unexplained recurrent fever > 38 °C in the preceding months;

Recurrent drenching night sweats in the preceding month

Bulk disease

Large mediastinal mass: Tumor diameter > 1/3 of thoracic diameter on upright PA CXR.

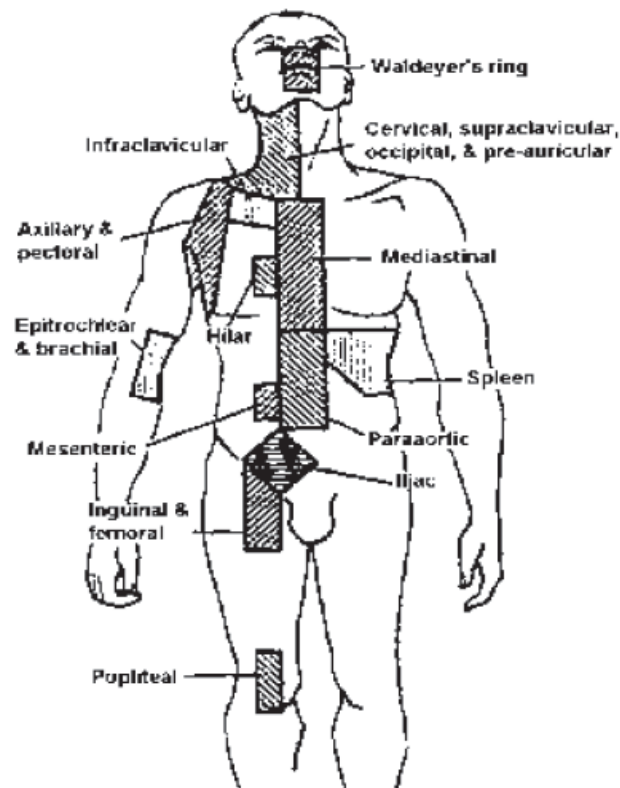
Large extra-mediastinal nodal aggregate: A continuous aggregate of nodal tissue that measures > 6 cm in the longest transverse diameter in the axial plane in any nodal area.

Macroscopic splenic nodules: focal defect in the spleen seen on CT, PET or MRI imaging studies consistent with Hodgkin lymphoma will be deemed to be bulk disease

Number of regions of nodal involvement

Each of these 20 regions is counted separately for purpose of determining clinical group.

Peripheral regions	Central regions	Lower regions
■ Rt neck; cervical, supraclavicular, occipital, pre-auricular ■ Lt neck; cervical, supraclavicular, occipital, pre-auricular ■ Rt infraclavicular ■ Lt infraclavicular ■ Rt axilla and pectoral ■ Lt axilla and pectoral ■ Rt epitrochlear and brachial ■ Lt epitrochlear and brachial	■ Waldeyer's ring (include base of tongue) ■ Mediastinum (include paratracheal) ■ Hilar ■ Mesenteric ■ Paraaortic (include retrocrural, portal and celiac) ■ Splenic/splenic hilar	■ Rt iliac ■ Lt iliac ■ Rt inguinal and femoral ■ Lt inguinal and femoral ■ Rt popliteal ■ Lt popliteal



Anatomical Regions for the Staging of Hodgkin's Disease

Clinical criteria for nodal involvement

Upper torso

- Any node with longest transverse diameter > 1.5 cm
- Cervical or axillary node may reach ≥ 2 cm in the longest diameter on physical exam, USG, CT or MRI before being considered if reactive hyperplasia is considered possible
- Any cluster of matted or adherent nodes
- Any enlarged supraclavicular nodes
- Any mediastinal adenopathy
- Any FDG-positive nodes

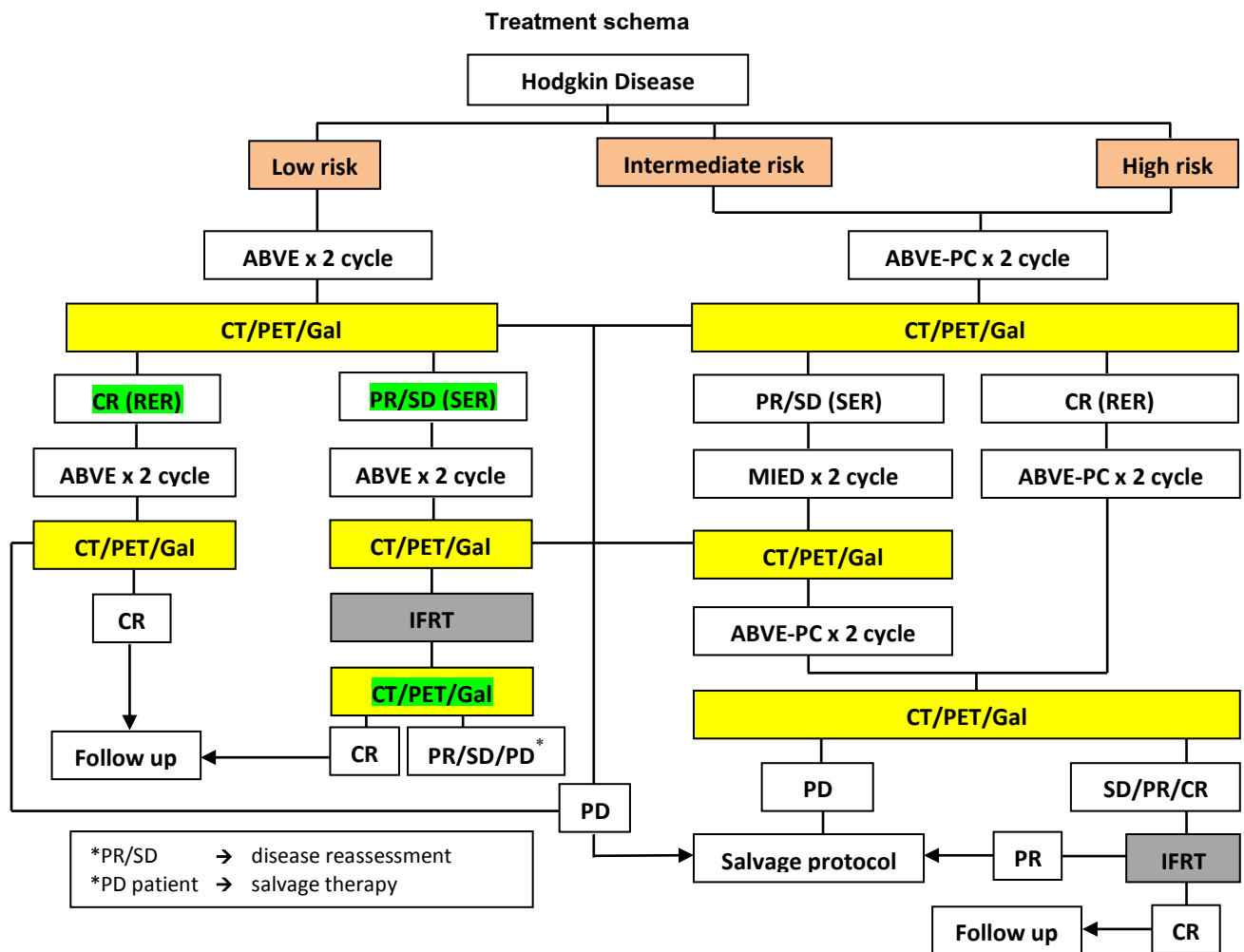
Lower torso

- Any node with longest transverse diameter > 1.5 cm
- Inguinal and mesenteric node may reach ≥ 2 cm in the longest diameter on physical exam, USG, CT or MRI before being considered if reactive hyperplasia is considered possible
- Any FDG-positive nodes, liver or spleen
- A spleen or liver that has focal defect on imaging

Response criteria

- Measurable lesions up to the maximum of 6 lesions in total will be measured as a target lesion at base line and followed for response
- Lesion size is expressed as the product of perpendicular diameter (PPD)
- PPD is obtained by multiply the longest diameter of the lesion by maximal diameter perpendicular to the longest diameter (multiply of the two longest diameter from imaging)
- $PPD = \text{surrogate measurement with dimension of cm}^2$

PET result	CT result	Nodular splenic involvement	RESPONSE
Negative	-Complete disappear of all target nodal mass or mass of any size -At least 80% reduction in sum of PPD of up to 6 largest nodal mass including mediastinum and return to normal size with no residual mass greater than 2 cm	Negative	Complete Response
Negative	-Complete disappear of all target nodal mass or mass of any size -At least 80% reduction in sum of PPD of up to 6 largest nodal mass including mediastinum and return to normal size with no residual mass greater than 2 cm	Positive	Partial response
Positive	-At least 80% reduction in sum of PPD of up to 6 largest nodal mass including mediastinum and return to normal size with no residual mass greater than 2 cm	Not applicable	Partial Response
Any	Less than 80% reduction but greater than 50% reduction in sum of PPD of up to 6 of largest nodal masses.	Not applicable	Partial Response
Any	Less than 50% reduction or less than 50% increase in sum of PPD of up to 6 of largest nodal masses with no new lesions.	Not applicable	Stable Disease
Any	Greater than 50% increase in PPD of any of the nodal masses or development of new measurable lesion	Not applicable	Progressive Disease



Note

- CR = complete remission, PR= partial remission, SD = stable disease, PD = progressive disease
- ABVE = Doxorubicin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide
- ABVE-PC = Doxorubicin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide – Prednisolone + Cyclophosphamide
- MIED = High dose methotrexate + Etoposide + Ifosfamide + dexamethasone
- IFRT = Involved field irradiation therapy
- Gal: Gallium scan
- CT is a standard for re-evaluation imaging, PET and Gal are optional for re-evaluation imaging
- RER = rapid early response (= CR after ABVE or ABVE-PC x 2 cycles)
- SER = slow early response ($\leq$ CR)

Dose modification guidelines for chemotherapy toxicity

ABVE and ABVE-PC regimen:

- Hematologic Toxicity
 - Full dose of chemotherapy should begin on day 22 if ANC $\geq 750/\mu\text{l}$ (with patient off G-CSF for at least 2 days before next cycle) and platelets are $\geq 75,000/\mu\text{L}$. If patient has not recovered by day 21, check CBC twice weekly and begin chemotherapy as soon as hematologic recovery.
- Hepatic toxicity
 - If bilirubin $> 1.5 \times \text{ULN}$ when chemotherapy is due to be given, hold chemotherapy and check bilirubin twice weekly until it is $< 1.5 \times \text{ULN}$.
- Microscopic hematuria
 - Transient microscopic hematuria (≤ 2 abnormal UA on 2 separate days during cycle of chemotherapy): Do not modify cyclophosphamide dose. Increase hydration ($3,500\text{-}4,000 \text{ ml/m}^2/\text{day}$) and use total daily MESNA dose equal to 60% of daily cyclophosphamide dose.
 - Persistent microscopic hematuria (> 2 abnormal UA during a cycle of therapy): Do not modify the cyclophosphamide dose. Increase hydration ($3,500\text{-}4,000 \text{ ml/m}^2/\text{day}$) and use total daily MESNA dose equal to 100% of daily cyclophosphamide dose.
- Gross hematuria
 - All episode of gross hematuria should be evaluated in conjunction with pediatric urology consultation.
 - Transient gross hematuria (only 1 episode which clear to less than gross hematuria): During or following a cycle of therapy, Hold cyclophosphamide until hematuria clears. When hematuria clears, restarted at 50% of previous cyclophosphamide dose. Use hydration $3,500\text{-}4,000 \text{ ml/m}^2/\text{day}$ and MESNA at 100% of cyclophosphamide dose as a continuous drip over 24 hours. The cyclophosphamide dose may be escalated back to 100%, if tolerated, and mesna give at 100% as continuous drip.
 - Persistent gross hematuria: after completion of a cycle of therapy, hold subsequent cyclophosphamide doses until the urine clears to less than gross hematuria. When hematuria clears, restarted at 50% of previous cyclophosphamide dose. Use hydration $3,500\text{-}4,000 \text{ ml/m}^2/\text{day}$ and MESNA at 100% of cyclophosphamide dose as a continuous drip over 24 hours. The cyclophosphamide dose may be escalated back to 100%, if tolerated, and mesna give at 100% as continuous drip.
 - For persistent or recurrent gross hematuria on the mesna continuous drip: Discontinue subsequent cyclophosphamide dose.
- Pulmonary
 - If DLCO in any diffusion capacity test is $< 50\%$ of the initial value or predicted value or if both DLCO and FEV/FVC show rapid parallel decrease, obtain blood gases, discontinue further bleomycin.

○ Cardiac

- If SF < 28% or EF < 50% on 2 studies at least 1 week apart, then doxorubicin should be held
- If patient develop sign and symptom of congestive heart failure or prolong QTc which are not attributed to other causes such as sepsis or renal failure, hold doxorubicin and perform ECHO/MUGA and EKG prior to next planned dose.

○ Peripheral neurotoxicity

- Vincristine should be held or reduced only for incapacitating peripheral neurotoxicity. Vincristine can be resumed when the symptoms have improved or completely resolved. If held, the subsequent dose will be given at 25% dose reduction (Max: 2.1 mg)

○ Hypersensitivity reaction to Etoposide

- Discontinue Etoposide infusion if patient exhibit hypersensitivity reaction relate to infusion.
- If additional dose of etoposide are scheduled to complete therapy
 - Consider Etoposide phosphate substitution with premedication. If Etoposide phosphate is not available, continue further therapy with Etoposide with lower rate of infusion.
 - Premedication:
 - Prednisolone 1 mg/kg/dose
 - Diphenhydramine 1 mg/kg/dose (Max: 50 mg)

○ Hypersensitivity reaction to Bleomycin

- Discontinue Bleomycin infusion if patient exhibit hypersensitivity reaction relate to infusion
- If additional dose of Bleomycin are scheduled to complete therapy
 - Continue further therapy with Bleomycin with lower rate of infusion.
 - Premedication:
 - Prednisolone 1 mg/kg/dose
 - Diphenhydramine 1 mg/kg/dose

MIED regimen:

Methotrexate

Toxicity	Grade	Action
Myelosuppression	On day 1 of each cycle: ANC < 750 or Plt < 75,000	Delayed until recovery
Mucositis, Severe abdominal pain, Diarrhea	-Grade 3 (painful erythema, edema or ulcers requiring IV) -Grade 4 (severe ulceration, required parenteral nutrition or intubation) or diarrhea	Consider Leucovorin rescue adjustment: see MTX infusion guideline
Renal toxicity	GFR < 70 ml/min/1.73m ²	Delay until recovery

Toxicity	Grade	Action
Abnormal LFTs	<u>Not MTX induced</u>	
	LFT elevated	Delayed 1 week. Give if ALT < 10x ULN
	<u>MTX induced (up to 3 weeks after MTX)</u>	High dose MTX can cause hyperbilirubinemia and transaminitis that last up to 2 weeks that will not be consider toxicity required discontinuation of the drug
	<u>Bilirubin > 1.5x ULN</u>	Persistent hyperbilirubinemia for longer than 3 weeks will result in discontinuation of MTX

Ifosfamide/Etoposide

Toxicity	Grade	Action
Myelosuppression	On day 1 of cycle: ANC < 750 or Plt < 75,000	Delayed until recovery
Mucositis	-Grade 3 (painful erythema, edema or ulcer requiring IV) -Grade 4 (severe ulceration, require TPN or intubation) after previous cycle or repeated	Reduce ETOP by 50%
Renal toxicity - Glomerular	Serum Cr > 1.5 x baseline or GFR < 70 ml/min/1.73 m ²	Delay for 1 week. If renal function does not improve, discontinue IFOS, confirm GFR and consider substituting Cyclophosphamide at 500 mg/m ² x 5 days with MESNA
	GFR 10-50 ml/min/1.73 m ²	Reduce ETOP by 25%
	GFR < 10 ml/min/1.73 m ²	Reduce ETOP by 50%
Renal toxicity - Tubular	Grade 1 (asymptomatic)	No change
	Grade 2 (mild, reversible, manageable with oral replacement)	Consider reduction of IFOS by 20%
	Grade 3 (reversible but require IV replacement) or grade 4 (irreversible require continued replacement)	No further IFOS. Consider substituting cyclophosphamide at 500 mg/m ² x 5 days with MESNA

Toxicity	Grade	Action
Hematuria	Dipstick positive prior to IFOS	Give additional MESNA bolus of 600 mg/m ² then continuous infusion at double dose
	Microscopic during IFOS ≥ 2 episode (> 50 RBC/HPF)	No further IFOS. If hematuria resolves completely, IFOS with double dose MESNA could be considered with the next cycle or consider substituting cyclophosphamide at 500 mg/m ² x 5 days with MESNA
	≥ Grade 2 (intermittent gross hematuria with no clot); excludes other cause	Discontinue IFOS, give double dose MESNA and hydration for 24 hours after IFOS. For the next cycle consider substituting cyclophosphamide at 500 mg/m ² x 5 days with MESNA
Neurological toxicity -Confusion, alteration of level of consciousness	Grade 2 (confusion or disorientation or attention deficit or somnolence or sedate interfering function but not daily living)	No change unless persistent or distressing. Then decrease IFOS by 20%. If persists, reduce by a further 20%.
	Grade 3 (confusion or delirium or obtundation or stupor; difficult to arouse, interfering with daily living)	Stop IFOS for this cycle. Decrease IFOS by 20% during next cycle. If persists, reduce by a further 20%.
	Grade 4 (harmful to others or self, require hospitalization or coma)	Stop IFOS for this cycle and no further IFOS. Give methylene blue at 2 mg/kg (Max: 50 mg). The dose can be repeated at 4 hours and 8 hours after. Hypersensitivity, renal impairment and G-6PD deficiency are contraindications for methylene blue. Substituting next cycle IFOS with cyclophosphamide at 500 mg/m ² x 5 days with MESNA.
Neurological toxicity -Seizure	Grade 2 (self-limited and consciousness is preserved)	Stop IFOS for this cycle. Continue future cycle at the same dose.
	Grade 3 (consciousness is altered)	Stop IFOS for this cycle. Continue future cycle at the same dose with anticonvulsant coverage.
	Grade 4 (prolong, repetitive or difficult to control)	Stop IFOS for this cycle and no further IFOS. Give methylene blue at 2 mg/kg (Max: 50 mg). The dose can be repeated at 4 hours and 8 hours after. Hypersensitivity, renal impairment and G-6PD

Toxicity	Grade	Action
		deficiency are contraindications for methylene blue. Substituting next cycle IFOS with cyclophosphamide at $500 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ days}$ with MESNA.
Neurological toxicity -Peripheral neuropathy	$\geq$ Grade 2 (objective weakness or sensory loss or paresthesia but not interfere with daily living)	Omit further IFOS. For the next cycle consider cyclophosphamide at $500 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ days}$ with MESNA.

Dexamethasone

Hypertension: Doses should not be reduced. Sodium restriction and anti-hypertensive should be employed. Avoid calcium channel blockers due to prohemorrhagic effect.

Hyperglycemia: Dose should not be reduced for hyperglycemia. Insulin therapy should be employed to control blood sugar.

Pancreatitis: Discontinue steroid in a presence of severe or hemorrhagic pancreatitis.

Osteonecrosis: Do not modify steroid therapy during treatment.

Varicella: Steroids should be held during active infection except during induction.

Inability to use oral doses:

- Dexamethasone: substitute the IV preparation mg for mg
- Prednisolone: Substitute IV methylprednisone at 80% of oral prednisone dose.
 - **Severe infection:** Do not hold or discontinue steroid during induction. Later in therapy, one may consider holding steroid until patient cardiovascular stability. Except stress doses.
 - **Sever psychosis:** Dexamethasone dose may reduce by 50% for severe psychosis. If symptoms persist, switch to prednisone.

High dose methotrexate infusion guideline

HD MTX administration

- Hold bactrim, NSAID, penicillins, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion.
- Hours -6 to 0: D5W+40-60 mEq $\text{NaHCO}_3/\text{L} + 10 \text{ mEq KCL/L}$ at $200 \text{ ml/m}^2/\text{h}$ to achieve urine pH 7-8
- Hours 0 to 4: Methotrexate 8 g/m^2 (Max: 20 grams) in 500 ml/m^2 D5W +40 mEq $\text{NaHCO}_3/\text{L} + 10 \text{ mEq KCL/L}$ at $125 \text{ ml/m}^2/\text{h}$ IV over 4 hours. All doses should be round up to the next highest full gram value.
- Hours 4 to 72: Post-hydration with D5W +40 mEq $\text{NaHCO}_3/\text{L} + 10 \text{ mEq KCL/L}$ at $125 \text{ ml/m}^2/\text{h}$.
- Hour 24: Begin leucovorin 15 mg/m^2 PO/IV Q 6 hours. Beginning at T= 24 h (from the beginning of MTX infusion) and continue until serum MTX is $< 0.1 \text{ uM}$ or until delayed excretion criteria is reached.

Laboratory monitoring

- MTX level and serum Cr should be obtained at T= 24 H, 48H, 72H then Q 24H if delayed excretion

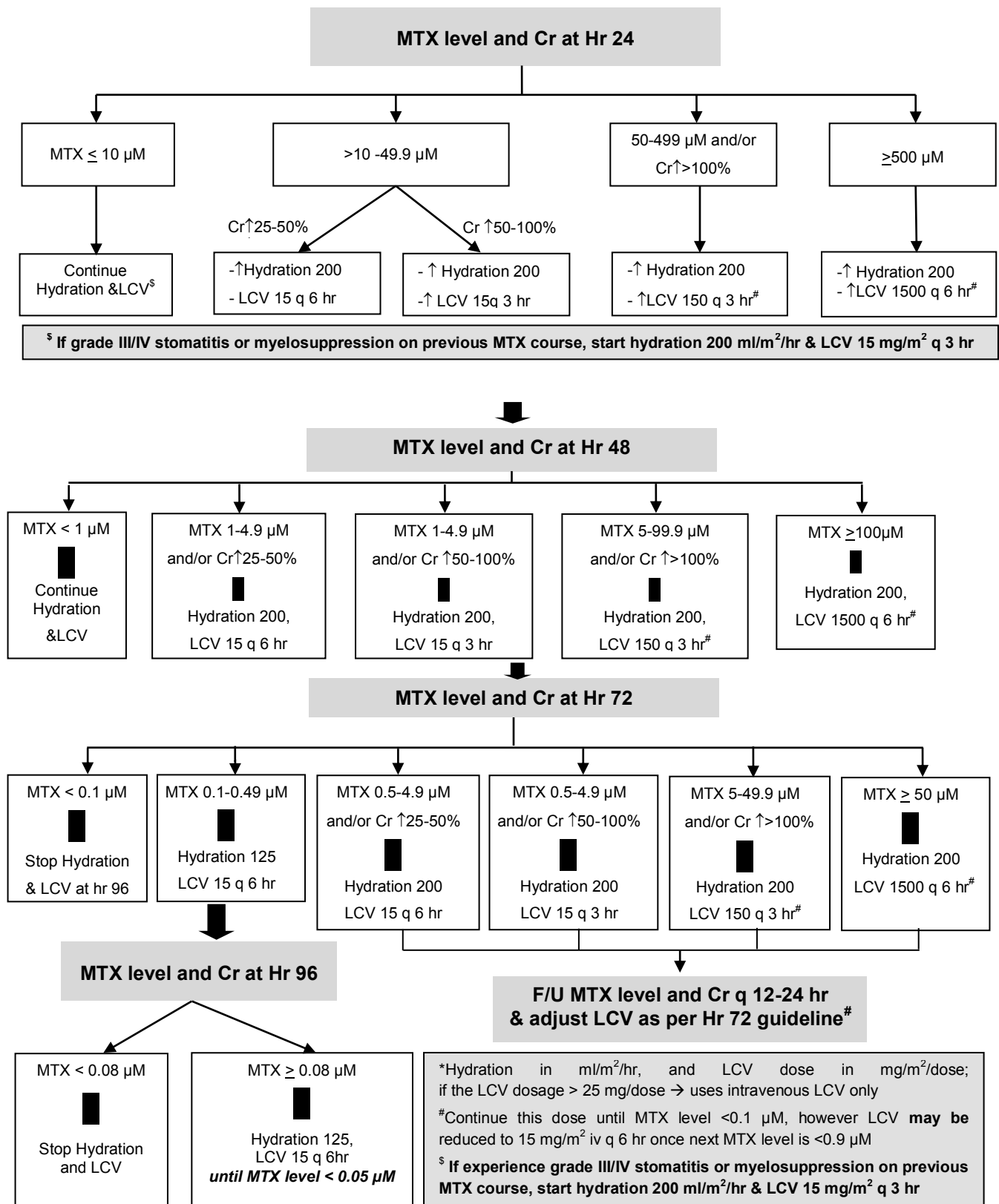
MTX toxicity- recommendation for management

- For elevated MTX level or delayed excretion monitor serum creatinine q 12-24 hours and MTX level q 24 hours.
- Doses of leucovorin > 25 mg should be given IV due to saturation of absorption.
- Leucovorin contain calcium and should not be given at the rate faster than 160 mg per minute.
- During MTX administration maintain urine pH 7-8 at all times.
- Mucositis grading system

Severity	Stomatitis	Gastritis	Colitis
Grade I	Painless ulcers, erythema or mild soreness in the absence of lesion	-	-
Grade II	Painful erythema, edema or ulcers but can eat or swallow	Requiring medical management or non-surgical treatment	Abdominal pain with mucus and/or blood in stool
Grade III	Painful erythema, edema or ulcers requiring IV hydration	Bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management, requiring hospitalization or surgery	Abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs and radiographic or biopsy documentation
Grade IV	Severe ulceration or requires parenteral or enteral nutrition support or prophylactic intubation	Perforation or bleeding requiring emergency surgery	Perforation or requiring surgery or toxic megacolon

High dose Methotrexate (8 gm/m²) flow chart for high risk Hodgkin Lymphoma

Reference: Modified from St.Jude's MIED protocol



Guideline for administration of HDMTX 8 gm/m² (High Risk Hodgkin Lymphoma)

- Hold Bactrim, NSAID, penicillin, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

- **Hours -6 to 0 :** 5% D/N _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40–60 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (200 ml/m²/hr)

Titrate NaHCO₃ to keep urine pH ≥7, start HDMTX when urine Spgr<1.010

- **Hours 0-4 :** MTX _____ mg (8 gm/m², max 20 gm)
 in 5% D/N _____ ml (500 ml/m²)
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr) (Total drip in 4 hr)

- **Hours 4-72 :** 5% D/N _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ml (40 mEq/L) +KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr)

NaHCO₃ can be titrated to keep urine pH ≥7 for the whole period until MTX is cleared

- **Hours 24:** Start Leucovorin 15 mg/m² PO/IV q 6 hr (**at least 12 doses**). Continue LCV until serum **MTX is** **≤ 0.1 μM** or until delayed excretion criteria is reached.

- Consider 5%D/N/5 in children less than 30 kg (BSA 1 m²), and 5%D/N/2 in children over 30 kg (BSA>1m²)

*** Maximum dose of leucovorin = 1,500 mg/dose**

Supportive care guideline

- Venous access
 - Placement of central venous access device is strongly recommended but not required.
- Prophylactic antibiotics
 - All patient should receive prophylaxis for PCP
 - First line: Bactrim 5 mgTMP/kg/day PO divided BID (Max: 320 mg TMP/day) given 3 consecutive days per week
 - Second line: Dapsone 2 mg/kg/day po daily (Max: 100 mg/day)
- Splenectomy or splenic irradiation
 - All patients undergoing splenectomy or splenic irradiation should be immunized with polyvalent pneumococcal, HIB and meningococcal (unless received previously). Irradiated spleen left in situ may not be fully functional. For patients who are to have splenectomy, give vaccines 10-14 days prior to splenectomy. Penicillin prophylaxis also recommended for splenectomized patients.
- HSV prophylaxis
 - Herpes prophylaxis (such as acyclovir 10 mg/kg BID day 5-15) should be administered for those with past history of herpetic stomatitis. Patient with mucositis on therapy should have viral culture performed and treatment started (acyclovir 750 mg/m²/day IV) if herpes is documented.
- General guidelines
 - The uses of antiemetic and/or analgesics are allowable and encouraged as appropriate during therapy. Additional corticosteroid should be avoided as an antiemetic or pre-medication.

Off therapy follow up guideline

Months	PE	Lab	CXR	CT/PET	ECHO/EKG	Pul Fx	Sex/Bone	Renal	T4/TSH	Breast
0	X	X		X			X	X	X	X
3	X	X			X	X				
6	X	X		X					X	
9	X	X								
12	X	X		X	X	X	X	X	X	X
15	X									
18	X	X	X	X						
21	X									
24	X	X	X					X	X	X
30	X									
36	X	X	X		X	X	X	X	X	X
42	X									
48	X	X						X	X	X
54	X									
60	X	X			X	X		X	X	X
72	X						X		X	X
84	X				X	X			X	X
96	X								X	X
108	X								X	X
120	X				X	X	X		X	X

- PE: physical exam to include BP, growth, Tanner staging (for all patient > 10 y/o) and closely exam irradiated areas for sign of skin and secondary cancer.
- Lab: CBC and ESR every visit. ALT/AST, BUN, Cr, Bilirubin and ferritin at 12 months post chemo, then annually for 5 years.
- CXR: chest x-ray at 18, 24 and 36 months off therapy is suggested.
- CT/PET: off therapy CT or PET scan should be limited to the original site of disease involvement for Stage I and II, CT neck/chest/abdomen/pelvis should be done for Stage III and IV.
- ECHO/EKG: LV function evaluation by ECHO or MUGA with EKG.
- Sex/Bone: Begin sex hormone monitoring once patient is greater than 12 y/o including LH, FSH, Estradiol/Testosterone. Bone density should be done at the end of therapy then 5 and 10 years off therapy.
- Renal: for patient who received cisplatin or abdominopelvic radiation only. Checks UA, BUN, Cr if abnormal obtain Cr clearance.
- T4/TSH: serum T4 and TSH level at 0 and 6 months off therapy, then yearly for patient receiving mantel or cervical XRT.
- Breast: begin semiannual breast exam at puberty and instruct in monthly self-exam.

Treatment protocol for low risk Hodgkin disease [ThaiPOG-HOD-1301]

Protocol name: ThaiPOG-HOD-1301

Reference: COG AHOD 0431

Protocol for: Low Risk Hodgkin Disease

Total Pages: 6

Patient eligibility:

● **Low Risk Hodgkin's Disease:**

- ☐ Stage I-A Hodgkin Lymphoma with no bulk disease.
- ☐ Stage II-A Hodgkin Lymphoma with no bulk disease.

Patient's name	Age	Sex
Hospital	HN	BW
kg	Ht	cm
BSA	m ²	

Disease Status:

Stage: (circle one) I II III IV

Extranodal involvement: (circle one) Yes No

Systemic symptoms: (circle one) A B

LDH: _____

Bulk disease: (circle one) Yes No

Primary site: _____

Pathologic subtype: _____

Post Induction Evaluation: (circle one)

CR PR SD PD

Post Induction risk group: RER SER

Post Consolidation Evaluation: (circle one)

CR PR SD PD

IFRT: (circle one) Yes No

If yes, Total dose _____

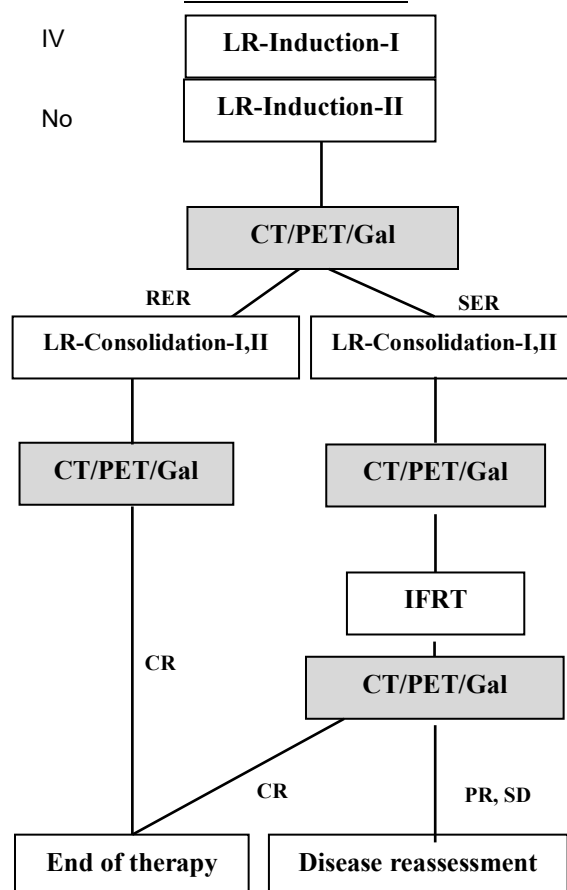
Post IFRT evaluation : (circle one)

CR PR SD PD

End of therapy date: _____

* Please see definition on next page

Treatment schema:



Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I: LR-INDUCTION-I (3 weeks)

Date Start: _____

Week	1							2			3	4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	22
Date due												
Date given												
Medication:												Start Induction-II on day 22 or when blood count parameters are met.
DOX _____ mg IV	D	D										
BLEO _____ / _____ unit IV	B							B*				
VCR _____ mg IV	V							V				
ETOP _____ mg IV	E	E	E									
Investigation:												
CBC/diff	+							+			+	
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+	
ECHO or MUGA and EKG	+											
PFT	+											

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose	1
		10 Units/m ² /dose*	8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 1 - 2 hours	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3

**no max dose for vincristine

Abbreviation

CR = complete remission, PR= partial remission, SD = stable disease, PD = progressive disease

RER = rapid early response, SER = slow early response

ABVE = Doxorubicin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide

ABVE-PC = Doxorubicin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide – Prednisolone + Cyclophosphamide

MIED = High dose methotrexate + Etoposide + Ifosfamide + dexamethasone

IFRT = Involved field irradiation therapy

Gal: Gallium scan

CT is a standard for re-evaluation imaging, PET and Gal are optional for re-evaluation imaging

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II: LR-INDUCTION-II (3 weeks)

Date Start: _____

Start Induction-II on Day 22 of Induction-I when ANC $\geq$ 750/ μ l and PLT $\geq$ 75,000/ μ l, whichever occurs later.

Week	1							2			3			4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15		21	22
Date due														
Date given														
Medication:														Start Next course Consolidation-I on day 22 or when blood count parameters are met.
DOX _____ mg IV	D	D												
BLEO _____ / _____ unit IV	B							B*						
VCR _____ mg IV	V							V						
ETOP _____ mg IV	E	E	E											
Investigation:														
CBC/diff	+							+			+			
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+			
CT C/A/P or PET CT											+			

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose	1
		10 Units/m ² /dose*	8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 1 – 2 hours	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3

**no max dose for vincristine

Note

- CT Chest/Abdomen/Pelvis or PET CT should be done between day 15-18 of Induction-II

Post Induction treatment assignment:

Treatment response	Post induction risk group	Post Induction regimen
☐ Complete Response	RER	☐ Consolidation-I and II
☐ Partial response or Stable disease	SER	☐ Consolidation-I and II then IFRT
☐ Progressive disease	Progression	☐ Salvage protocol

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase III: LR- CONSOLIDATION -I (3 weeks)

Date Start: _____

Start Consolidation-I on Day 22 of Induction-II when ANC $\geq 750/\mu\text{l}$ and PLT $\geq 75,000/\mu\text{l}$, whichever occurs later.

Week	1							2			3	4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	22
Date due												
Date given												
Medication:												Start Consolidation-II on day 22 or when blood count parameters are met.
DOX _____ mg IV	D	D										
BLEO _____ / _____ unit IV	B							B*				
VCR _____ mg IV	V							V				
ETOP _____ mg IV	E	E	E									
Investigation:												
CBC/diff	+							+			+	
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+	
Echo or MUGA and EKG	+											
PFT	+											

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose	1
		10 Units/m ² /dose*	8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 1 – 2 hours	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3

**no max dose for vincristine

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase IV: LR- CONSOLIDATION -II (3 weeks)

Date Start: _____

Start Consolidation-II on Day 22 of Consolidation-I when ANC $\geq$ 750/ μ l and PLT $\geq$ 75,000/ μ l, whichever occurs later.

Week	1							2			3			4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15		21	22
Date due														
Date given														
Medication:														Proceed to next phase of therapy (IFRT or End of therapy) according to End of Induction disease status
DOX _____ mg IV	D	D												
BLEO _____ / _____ unit IV	B							B*						
VCR _____ mg IV	V							V						
ETOP _____ mg IV	E	E	E											
Investigation:														
CBC/diff	+							+			+			
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+			
CT C/A/P or PET CT											+			

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose 10 Units/m ² /dose*	1 8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 1 – 2 hours	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3

**no max dose for vincristine

Note

- CT Chest/Abdomen/Pelvis or PET CT should be done between day 15-18 of Induction-II

Post Induction treatment assignment:

End of Consolidation treatment response	End of Induction disease Status	Post Consolidation management
Complete response	RER	☐ End of therapy evaluation
	SER	☐ IFRT
Partial response, Stable disease	SER	☐ IFRT
Progression	Any	☐ Salvage protocol

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase V: INVOLVED FIELD RADIATION THERAPY (IFRT): For SER patient only

Date Start: _____

Radiation field : (_____)

Total radiation dose : (_____)

Number of fractions : (_____)

Date start : (_____)

Last day of radiation : (_____)

CT date : (_____)

Note

- IFRT should be done within 6 weeks after start consolidation-II when ANC >1,000/ μ l and Platelets > 100,000/ μ l
- CT chest abdomen and pelvis should be done 6-8 weeks after complete radiation

Post IFRT treatment assignment:

Post radiation treatment response	Post IFRT management
Complete response	☐ End of therapy evaluation
Partial response, Stable disease	☐ Disease reassessment: repeat biopsy or PET scan to evaluate residual disease
Progression	☐ Salvage protocol

Treatment protocol for intermediate/high risk Hodgkin disease [ThaiPOG-HOD-1302]

Protocol name: ThaiPOG-HOD-1302

Reference: COG AHOD0831, St. Jude's MIED

Protocol for: Intermediate Risk/High Risk Hodgkin Disease **Total Pages:** 8

Patient eligibility:

• **Intermediate Risk Hodgkin Disease:**

- ☐ Stage I-E, I-B and I-A Hodgkin Lymphoma with bulk disease.
- ☐ Stage II-E-, II-B and II-A Hodgkin Lymphoma with bulk disease.
- ☐ Stage III-A Hodgkin Lymphoma.
- ☐ Stage IV-A Hodgkin Lymphoma.

• **High Risk Hodgkin Disease:**

- ☐ Stage III-B Hodgkin Lymphoma.
- ☐ Stage IV-B Hodgkin Lymphoma.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____

Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ BSA _____

Disease Status:

Stage: (circle one) I II III IV

Extranodal involvement: (circle one) Yes No

Systemic symptoms: (circle one) A B

LDH: _____

Bulk disease: (circle one) Yes No

BMA and Biopsy (only ≥ II-B): _____

Site involvement: _____

Pathologic subtype: _____

Disease stage: _____ **Risk group:** _____

Post Induction Evaluation: CR PR SD PD

Post induction risk group: RER SER

Post Intensification Evaluation: *SER only**

CR PR SD PD

Post Consolidation Evaluation:

CR PR SD PD

IFRT Date: _____

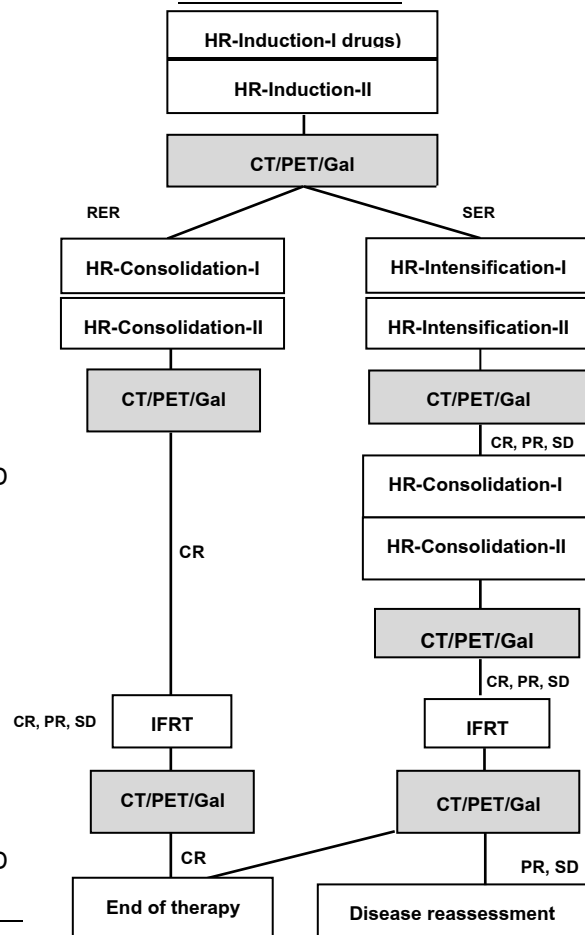
Total dose _____

Post IFRT evaluation: (circle one) CR PR SD PD

End of therapy date: _____

* Please see definition on the next page

Treatment schema:



PD patients will go to salvage protocol at any point of Rx

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I: HR-INDUCTION-I (3 weeks)

Date Start: _____

Week	1							2			3	4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	22
Date due												
Date given												
Medication:												
DOX _____ mg IV	D	D										
BLEO _____ / _____ unit IV	B							B*				
VCR _____ mg IV	V							V				
ETOP _____ mg IV	E	E	E									
PRED _____ mg PO BID												
CPM _____ mg IV	C	C										
G-CSF _____ mcg SQ/IV							G →					
Investigation:												
CBC/diff	+							+			+	
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+	
ECHO or MUGA and EKG	+											
PFT	+											

**Start
Induction-II
on day 22 or
when blood
count
parameters
are met.**

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose 10 Units/m ² /dose*	1 8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 60-120 minutes	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3
Prednisolone (PRED)	PO	20 mg/m ² /dose BID	1-7
Cyclophosphamide (CPM)	IV over 1 – 2 hours	600 mg/m ² /dose	1, 2
G-CSF	SQ or IV	5 mcg/kg/dose	Daily begin on day 4 Hold on day 8

**no max dose for vincristine

Note

- Begin G-CSF 24 hours after completion of last dose of Etoposide and continue until ANC > 1,000/ μ l post nadir. Do not give on day 8.

Abbreviation

- CR = complete remission, PR= partial remission, SD = stable disease, PD = progressive disease
- RER = rapid early response, SER = slow early response
- ABVE = Doxorubicin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide
- ABVE-PC = Doxorubicin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide – Prednisolone + Cyclophosphamide
- MIED = High dose methotrexate + Etoposide + Ifosfamide + dexamethasone
- IFRT = Involved field irradiation therapy
- Gal: Gallium scan
- CT is a standard for re-evaluation imaging, PET and Gal are optional for re-evaluation imaging

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II: HR-INDUCTION-II (3 weeks)

Date Start: _____

Last day of G-CSF: _____

Start Induction-II on Day 22 of Induction-I when ANC $\geq 750/\mu\text{l}$ at least 2 days after stop G-CSF and PLT $\geq 75,000/\mu\text{l}$, whichever occurs later.

Week	1							2			3		4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	21	22
Date due													
Date given													
Medication:													
DOX _____ mg IV	D	D											
BLEO _____ / _____ unit IV	B							B*					
VCR _____ mg IV	V							V					
ETOP _____ mg IV	E	E	E										
PRED _____ mg PO BID													
CPM _____ mg IV	C	C											
G-CSF _____ mcg SQ/IV							G →			G →			
Investigation:													
CBC/diff	+							+			+		
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+		
CT C/A/P or PET CT											+		
BM aspiration and biopsy												(+)	

**Start Next course
(Intensification-I or
Consolidation-I) on
day 22 or when blood
count parameters are
met.**

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose 10 Units/m ² /dose*	1 8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 1 – 2 hours	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3
Prednisolone (PRED)	PO	20 mg/m ² /dose BID	1-7
Cyclophosphamide (CPM)	IV over 30-60 minutes	600 mg/m ² /dose	1, 2
G-CSF	SQ or IV	5 mcg/kg/dose	Daily begin on day 4 Hold on day 8

**no max dose for vincristine

Note

- Begin G-CSF 24 hours after completion of last dose of Etoposide and continue until ANC $> 1,000/\mu\text{l}$ post nadir. Do not give on day 8.
- CT Chest/Abdomen/Pelvis or PET CT should be done between day 15-18 of Induction-II
- BM aspiration and biopsy only in stage IV patient with positive bone marrow involvement at diagnosis

Post Induction treatment assignment:

Treatment response	Disease Status	Post Induction regimen
☐ Complete Response	RER	☐ Consolidation-I and II
☐ Partial response or Stable disease	SER	☐ Intensification-I and II then Consolidation-I and II
☐ Progressive disease	Progression	☐ Salvage protocol

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase III: HR-INTENSIFICATION-I (3 weeks):

Only for SER: start after Induction-II

Date Start: _____

Start Intensification-I on Day 22 of Induction-II when ANC $\geq 750/\mu\text{l}$ at least 2 days after stop G-CSF and PLT $\geq 75,000/\mu\text{l}$, whichever occurs later.

Week	1							2			3	4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	22
Date due												
Date given												
Medication:												
HD-MTX _____ mg IV	M											
LCV _____ mg IV/PO		LLLLLLLLLLLL										
ETOP _____ mg IV		E	E	E								
IFOS _____ mg IV		I	I	I								
MESNA _____ mg IV		SSS SSS SSS										
DEX _____ mg IV	DDD DDD DDD											
G-CSF _____ mcg SQ/IV					G							
Investigation:												
CBC/diff	+							+			+	
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+	
Echo or MUGA and EKG	+											
PFT	+											

**Start
Intensification-II
on day 22 or
when blood
count parameters
are met.**

Drug	Route	Dosage	Days
High-dose Methotrexate (HD-MTX)	IV drip in 4 hours	8,000 mg/m ² /day	1
Leucovorin (LCV)	IV/PO	15 mg/m ² /dose q 6 hours	2, 3, 4
Etoposide (ETOP)	IV over 1- 2 hours	200 mg/m ² /day	2, 3, 4
Ifosfamide (IFOS)	IV over 3 hours	2,000 mg/m ² /day	2, 3, 4
Mesna	IV drip in 15 minutes	500 mg/m ² /dose	2, 3, 4
			At hour 0, 3, 6, 9 of IFOS
Dexamethasone (DEX)	IV	40 mg/m ² day divided in 3 dose q 8 hours	1, 2, 3
G-CSF	SQ or IV	5 mcg/kg/day	Daily, start on day 5

Note:

- Begin G-CSF 24 hours after completion of last dose of chemotherapy and continue until ANC > 1,000/ μl post nadir.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase IV: HR-INTENSIFICATION-II (3 weeks) Date Start: _____ Last day of G-CSF: _____

For SER patient only: start after intensification-I

Start Consolidation-II on Day 22 of Intensification-I when ANC $\geq 750/\mu\text{l}$ at least 2 days after stop G-CSF and PLT $\geq 75,000/\mu\text{l}$, whichever occurs later.

Week	1							2	3	4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	15	21
Date due										
Date given										
Medication:										
HD-MTX _____ mg IV	M									
LCV _____ mg IV/PO		LLLLLLLLLLLL								
ETOP _____ mg IV		E	E	E						
IFOS _____ mg IV		I	I	I						
MESNA _____ mg IV		SSS SSS SSS								
DEX _____ mg IV		DDD DDD DDD								
G-CSF _____ mcg SQ/IV					G					
Investigation:										
CBC/diff	+							+	+	
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+	+	
CT C/A/P or PET CT									+	
BM aspiration and biopsy										(+)

**Start next phase
(Consolidation-I or
Salvage) on day 22
or when blood count
parameters are met.**

Drug	Route	Dosage	Days
High-dose Methotrexate (HD-MTX)	IV drip in 4 hours	8,000 mg/m ² /day	1
Leucovorin (LCV)	IV/PO	15 mg/m ² /dose q 6 hours	2, 3, 4
Etoposide (ETOP)	IV over 1 – 2 hours	200 mg/m ² /day	2, 3, 4
Ifosfamide (IFOS)	IV over 3 hours	2,000 mg/m ² /day	2, 3, 4
Mesna	IV	500 mg/m ² /dose	2, 3, 4 At hour 0, 3, 6, 9 of IFOS
Dexamethasone (DEX)	IV	40 mg/m ² /day divided in 3 dose q 8 hours	1, 2, 3
G-CSF	SQ or IV	5 mcg/kg/day	Daily, start on day 5

Note:

- Begin G-CSF 24 hours after completion of last dose of chemotherapy and continue until ANC > 1,000/ μl post nadir.
- CT Chest/Abdomen/Pelvis or PET CT should be done between day 15-18 of Intensification-II
- BM aspiration and biopsy only in stage IV patient with positive bone marrow involvement at diagnosis

Post Intensification treatment assignment:

Treatment response	Post Intensification Management
☐ Complete Response/ Partial Response/ Stable disease	☐ Consolidation I and II
☐ Progressive disease	☐ Salvage protocol

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase V: HR-CONSOLIDATION-I (3 weeks):

Date Start: _____

Start Consolidation-I on Day 22 of previous course when ANC $\geq 750/\mu\text{l}$ at least 2 days after stop G-CSF and PLT $\geq 75,000/\mu\text{l}$, whichever occurs later.

Week	1							2			3	4
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	22
Date due												
Date given												
Medication:												
DOX _____ mg IV	D	D										
BLEO _____/_____ unit IV	B							B*				
VCR _____ mg IV	V							V				
ETOP _____ mg IV	E	E	E									
PRED _____ mg PO BID												
CPM _____ mg IV	C	C										
G-CSF _____ mcg SQ/IV							G →			G →		
Investigation:												
CBC/diff	+							+			+	
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB,DB	+							+			+	
Echo or MUGA and EKG	+											
PFT	+											

Start Consolidation-II on day 22 or when blood count parameters are met.

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose 10 Units/m ² /dose*	1 8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 1 – 2 hours	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3
Prednisolone (PRED)	PO	20 mg/m ² /dose BID	1-7
Cyclophosphamide (CPM)	IV over 30-60 minutes	600 mg/m ² /dose	1, 2
G-CSF	SubQ or IV	5 mcg/kg/dose	Daily begin on day 4 Hold on day 8

**no max dose for vincristine

Note

- Begin G-CSF 24 hours after completion of last dose of Etoposide and continue until ANC > 1,000/ μl post nadir. Do not give on day 8.

Patient's name _____ Age _____ Sex _____
Hospital _____ HN _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase VI: HR-Consolidation-II (3 weeks) Date Start: _____ Last day of G-CSF: _____

Start Consolidation-II on Day 22 of Consolidation-I when ANC $\geq 750/\mu\text{l}$ at least 2 days after stop G-CSF and PLT $\geq 75,000/\mu\text{l}$, whichever occurs later.

Week	1							2			3	4	
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	21	22
Date due													
Date given													
Medication:													Proceed to next phase of therapy (IFRT or salvage protocol) according to End of Consolidation evaluation
DOX _____ mg IV	D	D											
BLEO _____ / _____ unit IV	B							B*					
VCR _____ mg IV	V							V					
ETOP _____ mg IV	E	E	E										
PRED _____ mg PO BID													
CPM _____ mg IV	C	C											
G-CSF _____ mcg SQ/IV							G			G			
Investigation:													
CBC/diff	+							+			+		
ESR, E'Lyte, BUN, Cr, AST, ALT, TB, DB	+							+			+		
CT C/A/P or PET CT													
BM aspiration and biopsy												(+)	

Drug	Route	Dosage	Days
Doxorubicin (DOX)	IV push over 5 minutes	25 mg/m ² /dose	1, 2
Bleomycin (BLEO)	IV over 10 minutes	5 Units/m ² /dose 10 Units/m ² /dose*	1 8*
Vincristine (VCR)	IV push over 1 minute	1.4 mg/m ² /dose**	1, 8
Etoposide (ETOP)	IV over 1 – 2 hours	125 mg/m ² /dose	1, 2, 3
Prednisolone (PRED)	PO	20 mg/m ² /dose BID	1-7
Cyclophosphamide (CPM)	IV over 30-60 minutes	600 mg/m ² /dose	1, 2
G-CSF	SubQ or IV	5 mcg/kg/dose	Daily begin on day 4 Hold on day 8

**no max dose for vincristine

Note

- Begin G-CSF 24 hours after completion of last dose of Etoposide and continue until ANC > 1,000/ μl post nadir. Do not give on day 8.
- CT Chest/Abdomen/Pelvis or PET CT should be done between day 15-18 of Consolidation-II
- BM aspiration and biopsy only in stage IV patient with positive bone marrow involvement at diagnosis

Post Induction treatment assignment:

Treatment response	Post Consolidation management
☐ Complete Response/ Partial Response/ Stable disease	☐ IFRT
☐ Progressive disease	☐ Salvage protocol

Patient's name		Age		Sex	
Hospital	HN	BW	kg Ht	cm BSA	m ²

Phase V: INVOLVED FIELD RADIATION THERAPY (IFRT):

For all IR and HR Hodgkin lymphoma patients

Radiation field : ()

Total radiation dose : ()

Number of fractions : ()

Date start : ()

Last day of radiation : () **CT date:** ()

Note

- IFRT should be done within 6 weeks after start consolidation-II with ANC > 1,000/ μ l and Platelets > 100,000/ μ l
- CT chest abdomen and pelvis should be done 6-8 weeks after complete radiation

Post IFRT treatment assignment:

Post radiation treatment response	Post IFRT management
Complete response	☐ End off therapy evaluation
Partial response, Stable disease	☐ Disease reassessment: repeat biopsy or PET scan to evaluate residual disease
Progression	☐ Salvage protocol

ABVD protocol for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (ThaiPOG-REL-1502)

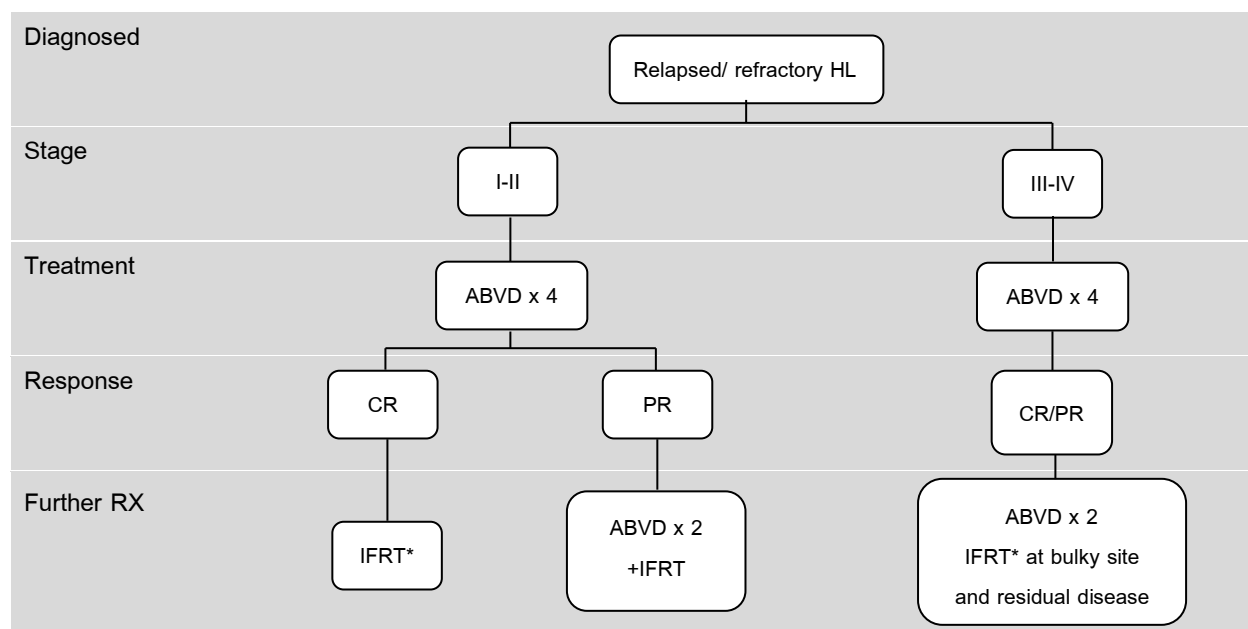
Protocol name ThaiPOG-REL-1502
Protocol for Relapsed/ Refractory Hodgkin Lymphoma
Open date March 2015
Modify from N Engl J Med. 1992;327(21):1478-84

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
BW _____ Ht _____ BSA _____ Date enter protocol _____
Pathological diagnosis _____ Stage _____ Site _____

Drug	Dosage	Given dose	Day
Doxorubicin	25 mg/m ² IV drip in 30 min	_____	1,15
Vinblastine	6 mg/m ² IV push (max 10 mg/dose)	_____	1,15
Bleomycin	10 unit/m ² IV push	_____	1,15
Dacarbazine	375 mg/m ² IV drip in 30 min	_____	1,15

- ☐ Give CMT q 4 weeks, keep ANC >1,000 and platelet >100,000 before each course of CMT
- ☐ If BW < 12 kg, calculate chemotherapeutic agent dose per kg [(desired dose/ 30) x BW
- ☐ CMT to be given for 4-6 courses in stage I & II, and 6 course in stage III & IV (see diagram)
- ☐ Check echocardiography and pulmonary function test after the 4th course of ABVD
- ☐ Consider autologous stem cell transplantation in transplant eligible patient who achieve CR/PR

Treatment plan for Hodgkin lymphoma



*Discuss role of re-radiation in each patient with radio-oncologist

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
BW _____ Ht _____ BSA _____ Date enter protocol _____

Course	Day 1	Day 15	Remark
I	___/___/___	___/___/___	
II	___/___/___	___/___/___	
III	___/___/___	___/___/___	
IV	___/___/___	___/___/___	
V	___/___/___	___/___/___	
VI	___/___/___	___/___/___	

Radiation (if applied) _____
Radiation field _____ Radiation dose _____
Date start radiation _____ Date stop radiation _____

Evaluation after 4th course

☐ CT/MRI primary lesion _____

☐ CT/MRI metastatic site _____

☐ Gallium/PET scan _____

Result ☐ CR ☐ PR ☐ SD ☐ PD

Post-Off treatment evaluation

☐ CT/MRI primary lesion _____

☐ CT/MRI metastatic site _____

☐ Gallium/PET scan _____

Result ☐ CR ☐ PR ☐ SD ☐ PD

Non-Hodgkin Lymphoma

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
 Contact person..... Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัณฑิตประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC
 BUN Creatinine Na K Cl HCO₃
 Ca P Mg..... AST ALT TB
 DB..... ALP..... GGT LDH
 CSF (...../...../.....) WBC RBC.....
 Cytospin ☐ positive ☐ negative for malignancy
 GFR (...../...../.....) ☐ calculated / ☐ measured) ml/min/1.73m²
 Coagulogram (...../...../.....) aPTT.....PT.....INR.....fibrinogen.....

B. Imaging studies

CT neck (...../...../.....)
 CT chest (...../...../.....)
 CT abdomen/ pelvis (...../...../.....)
 Chest X-Ray (...../...../.....)
 Bone scan (...../...../.....)
 Gallium scan (optional, .../...../.....)
 PET scan (optional, .../...../.....).....

C. Bone marrow for metastatic work up

Bone marrow aspiration (...../...../.....).....
 BM biopsy (...../...../.....)

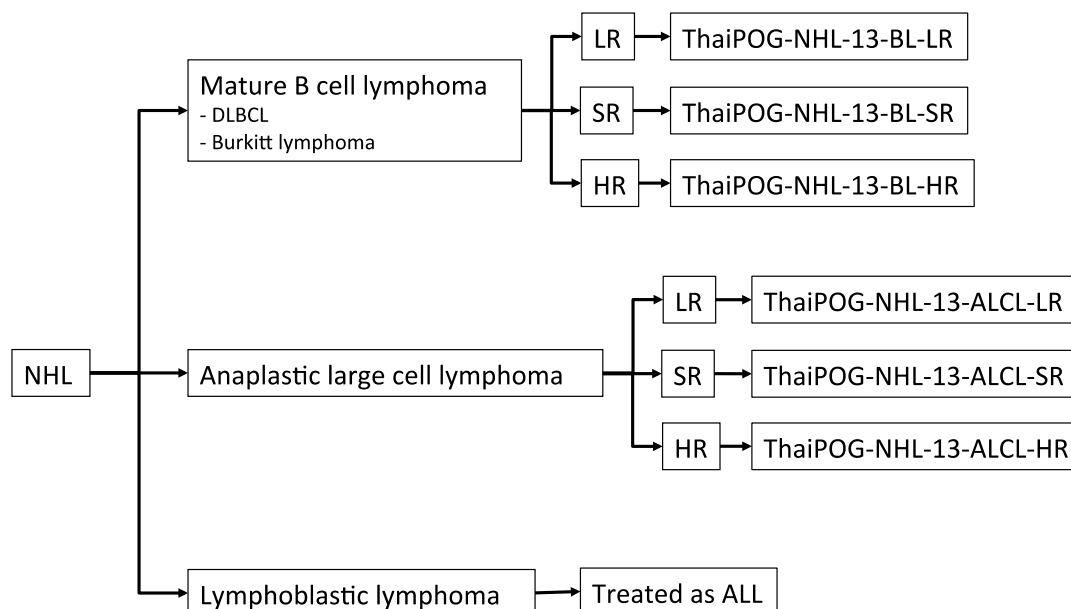
D. Others

Audiogram (...../...../.....).....
 EKG (...../...../.....)
 Echo (...../...../.....)
 Other (...../...../.....)

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) – Murphy stage

Stage I	A single tumor (extranodal) or single anatomic area (nodal) with the exclusion of mediastinum or abdomen
Stage II	A single tumor (extranodal) with regional lymph node involvement Two or more nodal areas on the same side of the diaphragm Two single (extranodal) tumors with or without regional LN involvement on the same side of the diaphragm A primary GI tract tumor, usually in the ileocecal area, with or without involvement of associated mesenteric nodes only, grossly completely resected
Stage III	Two single tumors (extranodal) on the opposite sides of (above and below) the diaphragm All primary intrathoracic (mediastinal, pleural, thymic) tumors All extensive primary intra-abdominal disease, unresectable All paraspinal or epidural tumors, regardless of other tumor site(s)
Stage IV	Any of the above with initial involvement of CNS or BM (<25% replacement of marrow elements without circulating blast cells)

Treatment plan for patients with NHL



Treatment plan for patients with mature B-cell lymphoma

- Burkitt lymphoma/leukemia
- Atypical Burkitt lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma
- Mediastinal large B-cell lymphoma
- Mature B-cell lymphoma NOS

Risk stratification

Low Risk	Completely resected stage I or completely resected abdominal stage II lesions.
Standard Risk	All cases not eligible for low or high risk. (Murphy Stage III and non- CNS Stage IV)
High Risk	Any CNS involvement and/or bone marrow involvement, including Burkitt leukemia CNS involvement is defined by one or more of the following: (1) Any L3 blasts in CSF (2) Cranial nerve palsy (if not explained by extracranial tumor) (3) Clinical spinal cord compression (4) Isolated intracerebral mass (5) Parameningeal extension: cranial and/or spinal

Treatment plan

Risk group	Pre-Phase	Induction X2	Consolidation X2	Continuation
Low risk	-	COPAD	-	-
Standard risk	COP	COPAD-M3	CYM	-
High risk	COP	COPAD-M8	CYVE	Seq. No 1,2,3,4

Intrathecal treatment

Age	Methotrexate	Hydrocortisone	Ara-C
<1	8 mg	8 mg	16 mg
1-2	10 mg	10 mg	20 mg
2-3	12 mg	12 mg	24 mg
>3	15 mg	15 mg	30 mg

Treatment plan for patients with anaplastic large cell lymphoma

Risk stratification

Low Risk	Stage I disease completely resected
Standard Risk	• No skin involvement • No mediastinal involvement • No liver, spleen or lung involvement
High Risk	Includes patients with any of the following features: • Presence of biopsy proven skin lesions (except skin lesions overlying an involved node or isolated skin disease*) • Presence of mediastinal involvement • Presence of liver (liver enlargement ≥ 5 cm and / or nodular liver), spleen (spleen enlargement and / or nodular spleen) or lung involvement (biopsy is not necessary for obvious lesions)

**Isolated skin lesions is not considered a high risk factor. ALCL confined to skin is extremely rare in childhood and may represent a distinct form of the disease. Currently it is not clear whether patients with isolated skin disease and no extracutaneous manifestations need chemotherapy at all. Such patients should have careful staging, central pathology review of histology and discussed with the study coordinator before adopting a “wait and see” approach.*

Treatment plan

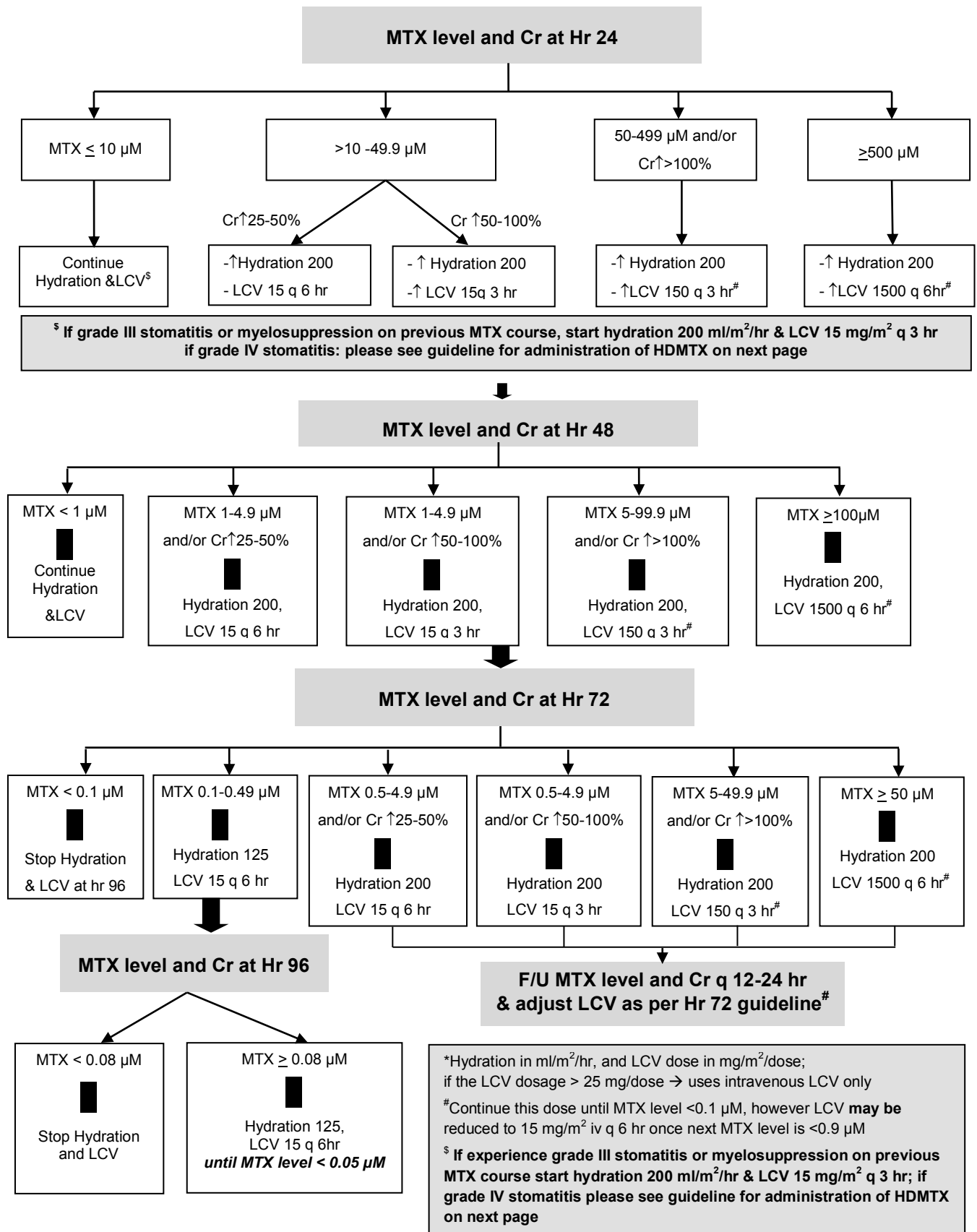
Risk group	Pre-Phase	Intensive phase
Low risk	COP	A1 → B1 → A2
Standard risk	COP	A1 → B1 → A2 → B2 → A3 → B3
High risk	COP	AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3

Intrathecal Treatment

Age	Methotrexate	Hydrocortisone	Ara-C
<1	6 mg	4 mg	16 mg
1-2	8 mg	6 mg	20 mg
2-3	10 mg	8 mg	24 mg
>3	12 mg	10 mg	30 mg

High dose Methotrexate (8 gm/m²) flow chart for high risk B-cell lymphoma

Reference: Modified from SJBC protocol



Guideline for administration of HDMTX 8 gm/m²

(High risk mature B-cell Lymphoma, COPADM8 regimen)

- Hold Bactrim, NSAID, penicillin, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

- **Hours -6 to 0 :** 5% D/N _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40–60 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (200 ml/m²/hr)

Titrate NaHCO₃ to keep urine pH ≥7, start HDMTX when urine Spgr<1.010

- **Hours 0-4 :** MTX _____ mg (8 gm/m², max 20 gm)
 in 5% D/N _____ ml (500 ml/m²)
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr) (Total drip in 4 hr)

- **Hours 4-72 :** 5% D/N _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ ml (40 mEq/L) +KCl ml (10 mEq/L)
 IV drip ml/hr (125 ml/m²/hr)

NaHCO₃ can be titrated to keep urine pH ≥7 for the whole period until MTX is cleared

- **Hours 24:** Start Leucovorin 15 mg/m² PO/IV q 6 hr (**at least 12 doses**). Continue LCV until serum **MTX is < 0.1 µM** or until delayed excretion criteria is reached.

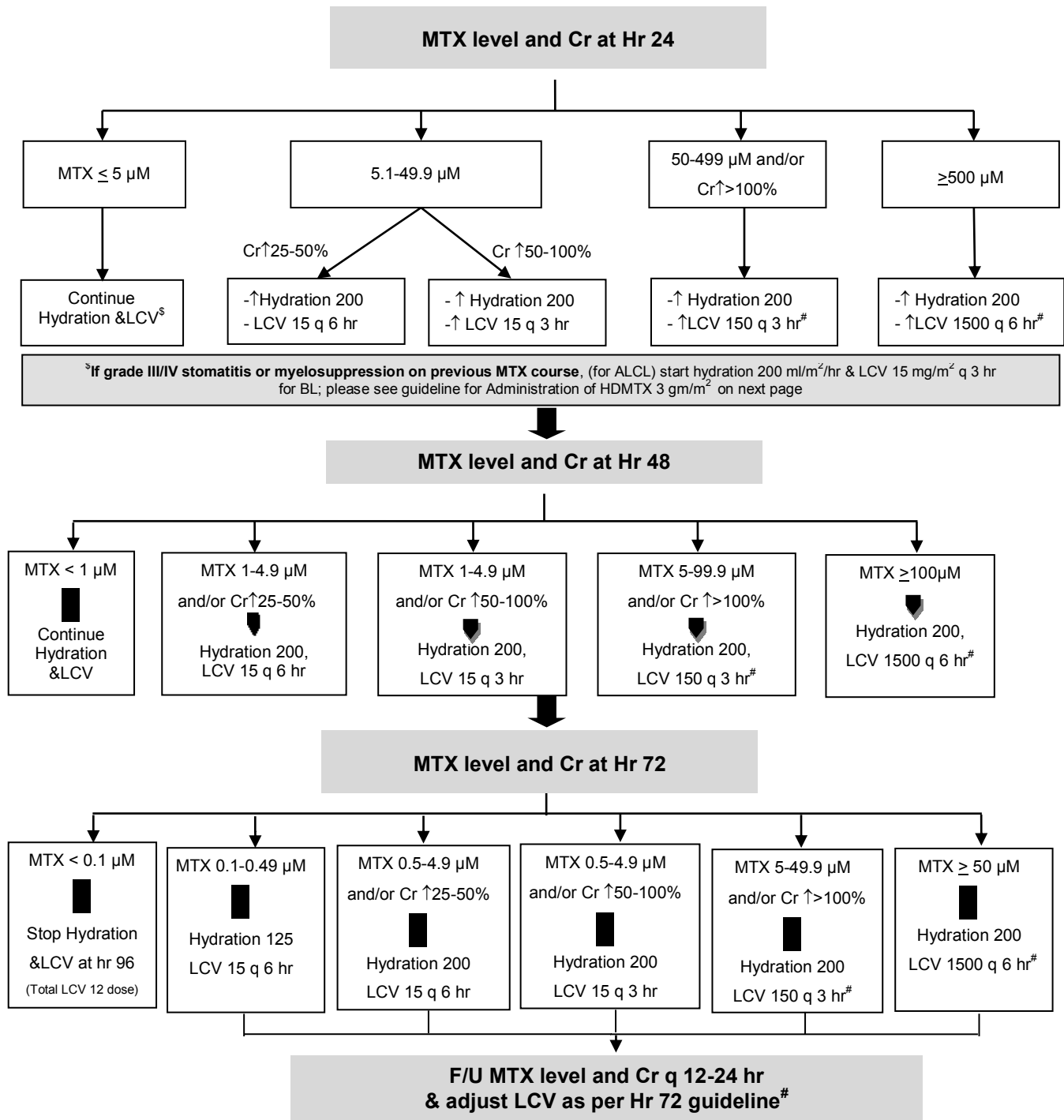
- Consider 5%D/N/5 in children less than 30 kg (BSA 1 m²), and 5%D/N/2 in children over 30 kg (BSA >1m²)

- Mature B cell lymphoma patients who experience grade IV GI toxicity after COPADM8 #1 will receive COPADM3 for the remaining course. Patients who experience grade IV GI toxicity after COPAM3#1 will begin leucovorin at hour 18 instead of hour 24.

*** Maximum dose of leucovorin = 1,500 mg/dose**

High dose Methotrexate (3 gm/m²) flow chart for lymphoma (standard risk BL & high risk ALCL)

Reference: Modified from AIEOP ALCL99 & SJBC protocol



*Hydration in ml/m²/hr, and LCV dose in mg/m²/dose; if the LCV dosage > 25 mg/dose → uses intravenous LCV only.

**LCV will be given at least 12 doses.

[#]Continue this dose until MTX level < 0.1 µM, however LCV may be reduced to 15 mg/m² iv q 6hr once next MTX level < 0.9 µM

[§] If grade III/IV stomatitis or myelosuppression on previous MTX course, (for ALCL) start hydration 200 ml/m²/hr & LCV 15 mg/m² q 3 hr; (for BL) please see guideline for Administration of HDMTX 3 gm/m² on next page

Guideline for administration of HDMTX 3 gm/m²

(Standard risk Mature B-cell Lymphoma, COPADM3 regimen)

(Anaplastic Large Cell Lymphoma, High risk protocol)

- Hold Bactrim, NSAID, penicillin, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

- **Hours -6 to 0 :** 5% D/N/ _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40–60 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (200 ml/m²/hr)

Titrate NaHCO₃ to keep urine pH ≥7, start HDMTX when urine Spgr <1.010

- **Hours 0-3 :** MTX _____ mg (3000 mg/m²)
 in 5% D/N/ _____ ml (375 ml/m²)
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr) (Total drip in 3 hr)
- **Hours 3-96 :** 5% D/N/ _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr)

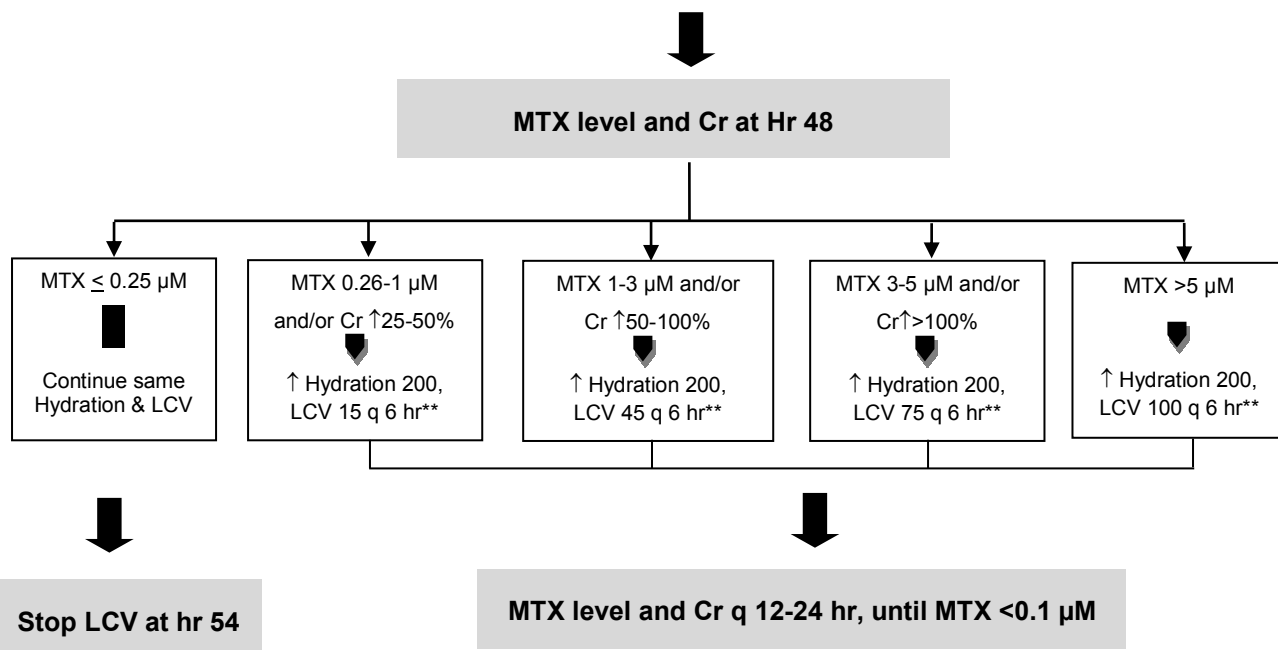
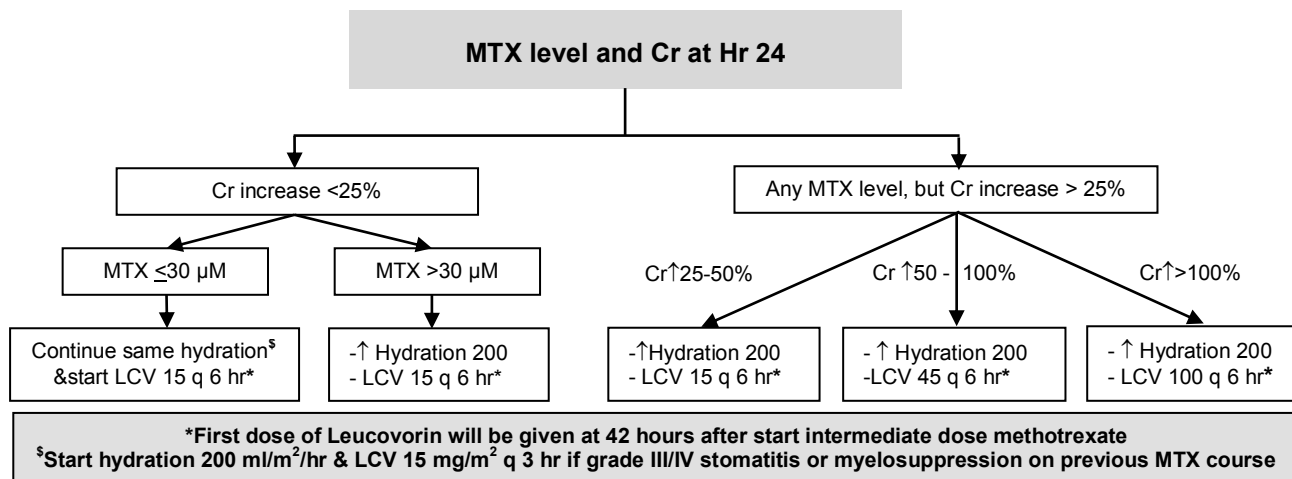
NaHCO₃ can be titrated to keep urine pH ≥7 for the whole period until MTX is cleared

- **Hours 24:** Start Leucovorin 15 mg/m² PO/IV q 6 hr (**at least 12 doses**). Continue LCV until serum **MTX is < 0.1 µM** or until delayed excretion criteria is reached.
- Consider 5%D/N/5 in children less than 30 kg (BSA 1 m²), and 5%D/N/2 in children over 30 kg (BSA >1 m²)
- Mature B cell lymphoma patients who experience grade IV GI toxicity after COPAM3 #1 will begin leucovorin at hour 18 instead of hour 24.

** Maximum dose of leucovorin = 1,500 mg/dose*

MTX (1 gm/m²) flow chart for anaplastic large cell lymphoma (LR & SR)

Reference: Modified from AIEOP ALCL99 & SJBC protocol



Hydration in ml/m²/hr, and LCV dose in mg/m²/dose, if the LCV dosage > 25 mg/dose → uses iv LCV only

continue LCV until MTX level <0.1 µM, **minimum 6 doses of LCV should be given

#Hold Bactrim, NSAID, penicillins, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion, and for at least 72 hours after start MTX infusion

[§]Start hydration 200 ml/m²/hr & LCV 15 mg/m² q 3 hr, if experience grade III/IV stomatitis or myelosuppression on previous MTX course

Guideline for administration of MTX 1 gm/m²
(Anaplastic Large Cell Lymphoma, Low & Standard risk protocol)

- Hold Bactrim, NSAID, penicillin, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

- **Hours -6 to 0 :** 5% D/N/_____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40–60 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr)

Titrate NaHCO₃ to keep urine pH ≥7, start HDMTX when urine Spgr <1.010

- **Hours 0-24 :** MTX mg (100mg/m²) + 7.5% NaHCO₃ ml (30 mEq/L)
 + 5% D/N/_____ml (65 ml/m²) IV drip in 30 min
Follow with MTX mg (900 mg/m²) + 7.5% NaHCO₃ ml (30 mEq/L)
 +5% D/N/3 ml (2935 ml/m²)
 IV drip ml/hr (125 ml/m²/hr) (Total drip in 23.5 hr)

- **Hours 24-72 :** 5% D/N/_____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ ml (30 mEq/L)
 + KCl ml (10 mEq/L)
 IV drip ml/hr (125 ml/m²/hr) at least 48 hr

NaHCO₃ can be titrated to keep urine pH ≥7 for the whole period until MTX is cleared

- **Hours 42:** Start Leucovorin 15 mg/m² PO/IV q 6 hr (**at least 3 doses**). Continue LCV until serum **MTX is < 0.1 µM** or until delayed excretion criteria is reached.
- **Consider 5%D/N/5 in children less than 30 kg (BSA 1 m²), and 5%D/N/2 in children over 30 kg (BSA >1 m²)**

*** Maximum dose of leucovorin = 1,500 mg/dose**

Evaluation for mature B cell lymphoma

Tests	Pre-treatment	COP	Induction	Consolidation	Maintenance	End of therapy
CBC	✓	To do prior to each course of therapy				
Chemistries	✓	To do prior to each course of therapy				
PT/PTT, INR, fibrinogen, ESR	✓					
UA	✓	to do prior to each course of therapy				
Surgical Bx of lesion	✓		See CR Eval (LR)	See CR Eval (SR and HR)		
BMA/Bx	✓		See CR Eval (LR)	See CR Eval (SR and HR)		✓
CSF	✓	To do with all IT treatments				
Imaging study (eg. CT neck, chest, abdomen, pelvis)	✓	CT on D7 of COP	See CR Eval (LR)	See CR Eval (SR and HR)		✓
Bone scan	✓	To follow up as indicated				
Gallium scan / PET (optional)	✓	To follow up as indicated				
EKG/Echo	✓		Prior to each course of Doxorubicin if clinically indicated			✓

CR Evaluation: Includes BM exam (not required if BM negative at diagnosis), surgical biopsy of lesion (if having residual tumor) and imaging studies of primary tumor sites. The time of evaluation varies with risk group:

- Low risk (LR) – after completion of COPAD#2
- Standard risk (SR) – after completion of CYM#1
- High risk (HR) – after completion of CYVE#2

Evaluation for Anaplastic Large Cell Lymphoma

Tests	Pre-treatment	Pre-phase	Intensive phase	End of therapy
CBC	✓	To do prior to each course of therapy		
Chemistries	✓	To do prior to each course of therapy		
PT/PTT, INR, fibrinogen, ESR	✓			
UA	✓	To do prior to each course of therapy		
Surgical Bx of lesion	✓			
BMA/Bx	✓			
CSF	✓	To do with all IT treatments		
Imaging study (eg. CT neck, chest, abdomen, pelvis)	✓		After the 3rd course in intensive phase	✓
Bone scan	✓	To follow up as indicated		
Gallium scan / PET (optional)	✓	To follow up as indicated		
EKG/Echo	✓	Prior to each course of Doxorubicin if clinically indicated		✓

Treatment protocol for low risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [ThaiPOG-BL-13LR]

Protocol name ThaiPOG-BL-13LR

Protocol for Low risk Mature B-cell Lymphoma

Reference: SJBC3 Protocol

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion Criteria ☐ Stage I B-cell lymphoma ☐ Completely resected abdominal stage II lesion

Days	1	2	3	4	5	6	7
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Vincristine	•					•	
Cyclophosphamide	• •	• •	• •				
Doxorubicin	•						
G-CSF							•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Vincristine	2 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1,6
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
.....mg	Cyclophosphamide	250 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes q 12 hr (500 mg/m ² /day). The first dose should be given prior to the start of the doxorubicin infusion. Continue hydration at a rate of 3,000 mL/m ² /day (125 mL/m ² /hr) until 12 hours after the last dose of cyclophosphamide.	1-3
.....mg	Doxorubicin	60 mg/m ² IV drip in 6 hr, start after the first dose of cyclophosphamide	1
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously, G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ , even if prior to day 21.	7-21

Low Risk Group	Date	Remarks
COPAD Course 1		
COPAD Course 2		

Treatment protocol for standard risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [ThaiPOG-BL-13SR]

Protocol name ThaiPOG-BL-13SR

Protocol for Standard Risk Mature B-cell Lymphoma

Reference: SJBC3 protocol

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Standard Risk treatment Plan: COP → COPADM3(x2) → CYM(x2)

Standard Risk: Pre-phase: COP

Days	1	2	3	4	5	6	7
Cyclophosphamide	•						
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Triple-IT	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV drip in 15 minutes	1
.....mg	Vincristine	1 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
	IT medications	See Intrathecal Treatment for dosing (If blasts identified on this LP, patients will be moved to high risk group)	

- Tumor response evaluation should be performed on day 7 before proceeding with COPADM3 course1
- Non-responding patients (<20% reduction in size; calculate by multiply the two largest diameters from imaging) will be treated with high risk group protocol (start with COPADM8 course1)

Intrathecal treatment

Age	Methotrexate	Hydrocortisone	Ara-C
<1	8 mg	8 mg	16 mg
1-2	10 mg	10 mg	20 mg
2-3	12 mg	12 mg	24 mg
>3	15 mg	15 mg	30 mg

Standard Risk Group – Pre-phase	Date	Remarks
COP		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Standard Risk: Induction (COPADM3 x 2 courses)

The first COPADM3 course starts on Day 8 as long as clinical condition permits. Please note that COPADM3 course 1 and 2 are **identical**.

Days	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•						
Leucovorin		••••••••••••					
Cyclophosphamide		• •	• •	• •			
Doxorubicin		•					
IT MTX		•				•	
IT HC		•				•	
G-CSF							•
Rituximab	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Vincristine	2 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
.....mg	Methotrexate	3,000 mg/m ² IV infusion over 3 hours	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² PO or IV q 6 hours for a total of 12 doses (or as required depending on methotrexate levels), begins at 24 hours from the start of the methotrexate infusion.	
.....mg	Cyclophosphamide	250 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes q 12 hr (6 doses). The first dose is given before start of the doxorubicin infusion. Continue hydration at a rate of 3,000 ml/m ² /day until 12 hours after the last dose of cyclophosphamide.	2-4
.....mg	Doxorubicin	60 mg/m ² IV drip in 6 hours, start after the first dose of cyclophosphamide.	2
	IT MTX & HC	Methotrexate and hydrocortisone IT (See Intrathecal Treatment for dosing). Administer Day 2 IT 12-24 hours after HDMTX starts and before leucovorin rescue begins	2,6
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously, G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ even if prior to Day 21.	7-21
.....mg	Rituximab	375 mg/m ² /dose for CD20+ B-lymphoma only. Carriers of hepatitis B should be closely monitored for active HBV infection and for signs of hepatitis.	1

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Course #2 of COPADM3 should start when ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 100,000 \times 10^9/L$. However, the course should not be given less than 14-21 days after the start of COPADM3 #1 and should be delayed for 24 hours from the last dose of G-CSF.

Standard Risk Group – Induction	Date	Remarks
COPADM3 Course 1		
COPADM3 Course 2		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Standard Risk: Consolidation (CYM x 2 courses)

CYM#1 should start on day 14-21 of COPADM cycle; when ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 100,000 \times 10^9/L$. Please note that CYM course 1 and 2 are **identical**, and to be given at least 14-21 days apart when counts recover.

Days	1	2	3	4	5	6	7
Methotrexate	•						
Leucovorin		••••••••••					
Cytarabine		•	•	•	•	•	
IT MTX		•					
IT-Ara-C							•
IT HC		•					•
G-CSF							•
Rituximab	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Methotrexate	3,000 mg/m ² IV infusion over 3 hours	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² PO or IV q 6 hours for a total of 12 doses (or as required depending on methotrexate levels, begins at 24 hours from the start of the methotrexate infusion)	
.....mg	Cytarabine	100 mg/m ² /day continuous infusion over 24 hours.	2-6
	IT medications	Methotrexate and hydrocortisone IT injection	2
		Cytarabine and hydrocortisone IT injection	7
		Administer Day 2 IT methotrexate and hydrocortisone 12-24 hours after HDMTX starts and before leucovorin begins. (See Intrathecal Treatment for dosing).	
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously, G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ , even if prior to Day 21.	7-21
.....mg	Rituximab	375 mg/m ² /dose for CD20+ B-lymphoma only. Carriers of hepatitis B should be closely monitored for active HBV infection and for signs of hepatitis.	1

- Following recovery from CYM #1, a full assessment of response should be performed. Any residual masses should be surgically excised, or biopsied if excision is not possible.
 - If histology negative → Continue with CYM #2
 - If histology positive (even if completely resected) → Change to high risk protocol by starting CYVE #1

Standard Risk Group - Consolidation	Date	Remarks
CYM Course 1		
CYM Course 2		

Treatment protocol for high risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [ThaiPOG-BL-13HR]

Protocol name ThaiPOG-BL-13HR

Protocol for High Risk Mature B-cell Lymphoma

Reference: SJBC3 protocol

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria

- ☐ Bone marrow involvement, including Burkitt leukemia
- ☐ CNS involvement ☐ Any L3 blasts in CSF ☐ Clinical spinal cord compression
- ☐ Isolated intracerebral mass ☐ Parameningeal extension: cranial and/or spinal
- ☐ Cranial nerve palsy (if not explained by extracranial tumor)

High Risk treatment Plan: COP → COPADM8(x2) → CYVE(x2) → Maintenance 1,2,3,4

High Risk: Pre-phase: COP

Days	1	2	3	4	5	6	7
Cyclophosphamide	•						
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Triple- IT	•		•		•		
Leucovorin		• •		• •			

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV drip in 15 minutes	1
.....mg	Vincristine	1 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
	IT medications	Methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone IT injection	1,3,5
.....mg/dose	Leucovorin	5 mg/m ² /dose (max 5 mg) PO at 24 and 30 hours after IT	2,4

Intrathecal treatment

Age	Methotrexate	Hydrocortisone	Ara-C
<1	8 mg	8 mg	16 mg
1-2	10 mg	10 mg	20 mg
2-3	12 mg	12 mg	24 mg
>3	15 mg	15 mg	30 mg

High Risk Group – Pre-phase	Date	Remarks
COP		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Induction (COPADM8 course 1)

COPADM8 course 1 should start on day 8 of COP pre-phase therapy, as long as clinical condition permits.
Please note that COPADM8 course 1 and 2 are **different**.

Days	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•						
Leucovorin		••••••••••					
Cyclophosphamide		• •	• •	• •			
Doxorubicin		•					
Triple-IT		•		•		•	
G-CSF							•
Rituximab	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Vincristine	2 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
.....mg	Methotrexate	8,000 mg/m ² IV infusion over 4 hours	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² PO or IV q 6 hours for a total of 12 doses (or as required depending on methotrexate levels, begins at 24 hours from the start of the methotrexate infusion.	
.....mg	Cyclophosphamide	250 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes q 12 hr (6 doses). The first dose is given before start of the doxorubicin infusion. Continue hydration until 12 hours after the last dose of cyclophosphamide.	2-4
.....mg	Doxorubicin	60 mg/m ² IV drip in 6 hours, start after the first dose of cyclophosphamide.	2
	IT medications	Methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone IT. Administer Day 2 IT at 12 - 24 hours after HDMTX starts and before leucovorin rescue begins. (See Intrathecal Treatment for dosing)	2,4,6
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously, G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ even if prior to Day 21.	7-21
.....mg	Rituximab	375 mg/m ² /dose for CD20+ B-lymphoma only. Carriers of hepatitis B should be closely monitored for active HBV infection and for signs of hepatitis.	1

High Risk Group - Induction	Date	Remarks
COPADM8 Course 1		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Induction (COPADM8 course 2)

COPADM8 course 2 should start on day 14-21 of COPADM#1; when ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 100,000 \times 10^9/L$. The course should be delayed for 24 hours from the last dose of G-CSF. Please note that cyclophosphamide dose in COPADM8 course 2 is higher than the dose in COPADM8 course 1.

Days	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•						
Leucovorin		••••••••••					
Cyclophosphamide		• •	• •	• •			
Doxorubicin		•					
Triple-IT		•		•		•	
G-CSF							•
Rituximab	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Vincristine	2 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
.....mg	Methotrexate	8,000 mg/m ² IV infusion over 4 hours	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² PO or IV q 6 hours for a total of 12 doses (or as required depending on methotrexate levels, begins at 24 hours from the start of the methotrexate infusion.	
.....mg	Cyclophosphamide	500 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes q 12 hr (6 doses). The first dose is given before start of the doxorubicin infusion. Continue hydration until 12 hours after the last dose of cyclophosphamide.	2-4
.....mg	Mesna	160 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0,3,6 of each cyclophosphamide dose	2-4
.....mg	Doxorubicin	60 mg/m ² IV drip in 6 hours, start after the first dose of cyclophosphamide.	2
	IT medications	Methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone IT. Administer Day 2 IT at 12 - 24 hours after HDMTX starts and before leucovorin rescue begins. (See Intrathecal Treatment for dosing)	2,4,6
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously, G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ even if prior to Day 21.	7-21
.....mg	Rituximab	375 mg/m ² /dose for CD20+ B-lymphoma only Carriers of hepatitis B should be closely monitored for active HBV infection and for signs of hepatitis.	1

High Risk Group - Induction	Date	Remarks
COPADM8 Course 2		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Consolidation (CYVE x 2 courses)

CYVE#1 should start on day 14-21 of COPADM8#2 when ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 100,000 \times 10^9/L$. G-CSF should be discontinued for 24 hours before the start of this course. Please note that CYVE course 1 and 2 are **identical**, and to be given at least 21 days apart when counts recover.

- Variations in the start/stop times of the agents below are acceptable, as long as the sequence of administration of the agents and duration of infusions are as close as possible.

Days	1	2	3	4	5	6	7
Cytarabine	•	•	•	•	•	Runs from 20:00-08:00	
HD Ara-C		•	•	•	•	Runs from 08:00-11:00	
Etoposide		•	•	•	•	Runs from 14:00-16:00	
GCSF							
Rituximab	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cytarabine	50 mg/m ² /dose by continuous infusion over 12 hours. This should start at 20:00 hours and run until 08:00 the following day.	1-5
.....mg	HD Ara-C	3,000 mg/m ² IV infusion over 3 hours daily x 4 doses; start at the end of the 12 hour infusion of cytarabine (from 08:00 to 11:00 hours).	2-5
.....mg	Etoposide	200 mg/m ² IV infusion over 2 hours daily x 4 doses; starts 3 hours after end of high dose cytarabine. (i.e. 14:00 hours)	2-5
.....mcg	GCSF	5 mcg/kg/day subcutaneously, G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ , even if prior to Day 21.	7-21
.....mg	Rituximab	375 mg/m ² /dose for CD20+ B-lymphoma only. Carriers of hepatitis B should be closely monitored for active HBV infection and for signs of hepatitis.	1

- Following recovery from CYVE #2, a complete response evaluation should be performed. Residual masses should be surgically excised, or biopsied if excision is not possible.
 - If histology negative → Continue on protocol (Maintenance phase)
 - If histology positive → Autologous hematopoietic stem cell transplantation is recommended after salvage therapy

High Risk Group - Consolidation	Date	Remarks
CYVE Course 1		
CYVE Course 2		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Maintenance

Maintenance therapy includes 4 sequences of chemotherapy. Each sequence will be given every 21-28 days when ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 100,000 \times 10^9/L$.

High Risk: Maintenance (Sequence No. 1)

Days	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Cyclophosphamide		•	•				
Methotrexate	•						
Leucovorin		••••••••••					
Doxorubicin		•					
Triple IT		•					
G-CSF							•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Vincristine	2 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
.....mg	Cyclophosphamide	500 mg/m ² /day IV drip in 30 minutes. First dose is given before doxorubicin. Continue hydration until 12 hours after 2nd dose	2,3
.....mg	Methotrexate	8,000 mg/m ² IV infusion over 4 hours	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² PO or IV q 6 hours for a total of 12 doses (or as modified depending on methotrexate levels), begins 24 hours from the start of the methotrexate infusion.	
.....mg	Doxorubicin	60 mg/m ² IV drip in 6 hours, start after first dose of cyclophosphamide	2
	IT medications	Methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone IT at 12-24 hours after HDMTX starts and before leucovorin rescue begins. (See Intrathecal Treatment for dosing).	
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously starting 24 hours after completion of chemotherapy. G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³	

High Risk Group - Maintenance	Date	Remarks
Maintenance: Sequence No. 1		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Maintenance (Sequence No. 2)

Days	1	2	3	4	5	6
Cytarabine	• •	• •	• •	• •	• •	
Etoposide	•	•	•			
G-CSF						•
Triple IT [#]	•					

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cytarabine	50 mg/m ² /dose subcutaneously q 12 hrs	1-5
.....mg	Etoposide	150 mg/m ² IV infusion over 90 minutes	1-3
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously starting 24 hours after completion of chemotherapy. G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ .	
	[#] IT medications	For CNS positive only.	1

(See Intrathecal Treatment for dosing)

High Risk Group - Maintenance	Date	Remarks
Maintenance: Sequence No. 2		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Maintenance (Sequence No. 3)

Days	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Cyclophosphamide	•	•					
Doxorubicin	•						
G-CSF							•
Triple IT [#]	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Vincristine	2 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
.....mg	Cyclophosphamide	500 mg/m ² /day IV drip in 30 minutes. First dose is given before doxorubicin. Maintain hydration at 3,000 mL/m ² /day until 12 hours after 2 nd dose.	1,2
.....mg	Doxorubicin	60 mg/m ² IV drip in 6 hours, start after first dose of cyclophosphamide	1
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneous starting 24 hours after completion of chemotherapy. G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³	
	[#] IT medications	For CNS positive only. (See Intrathecal Treatment for dosing)	1

High Risk Group - Maintenance	Date	Remarks
Maintenance: Sequence No. 3		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Maintenance (Sequence No. 4)

Days	1	2	3	4	5	6
Cytarabine	• •	• •	• •	• •	• •	
Etoposide	•	•	•			
G-CSF						•
Triple IT [#]	•					

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cytarabine	50 mg/m ² /dose subcutaneously, q 12 hrs	1-5
.....mg	Etoposide	150 mg/m ² IV infusion over 90 minutes	1-3
.....mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously starting 24 hours after completion of chemotherapy. G-CSF should be discontinued when the post nadir ANC reaches 2,000/mm ³ .	
	[#] IT medications	For CNS positive only. (See Intrathecal Treatment for dosing)	1

High Risk Group - Maintenance	Date	Remarks
Maintenance: Sequence No. 4		

Treatment protocol for low risk anaplastic large cell lymphoma [ThaiPOG- ALCL-13LR]

Protocol name ThaiPOG-ALCL-13LR

Protocol for Low Risk Anaplastic Large Cell Lymphoma

Reference: AIEOP ALCL99

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria

☐ Stage I disease completely resected

Low Risk Group treatment Plan: P → A1 → B1 → A2

Low Risk: Pre-phase (COP)

Days	1	2	3	4	5	6	7
Cyclophosphamide	•						
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Triple IT	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV drip in 15 minutes	1
.....mg	Vincristine	1 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
	IT medications	See Intrathecal Treatment for dosing	

Intrathecal Treatment

Age	Methotrexate	Hydrocortisone	Ara-C
<1	6 mg	4 mg	16 mg
1-2	8 mg	6 mg	20 mg
2-3	10 mg	8 mg	24 mg
>3	12 mg	10 mg	30 mg

Low Risk Group – Pre-phase	Date	Remarks
COP		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Low Risk: Intensive phase (A1 → B1 → A2) every 21-28 days.

Low Risk: Intensive phase course A (A1 and A2)

Course A1 begins at day 8 of Pre-phase treatment. Course A2 starts as soon as the counts have recovered with ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50,000 \times 10^9/L$ and rising, and patient is clinically well and free of fever >3 days. Please note that course A1 and A2 are **identical**.

Days	1	2	3	4	5
Dexamethasone	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•				
Triple IT	•				
Ifosfamide	•	•	•	•	•
Mesna	• • •	• • •	• • •	• • •	• • •
Cytarabine				• •	• •
Etoposide				•	•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Dexamethasone	10 mg/m ² /day (divided into BID doses) PO or IV.	1-5
.....mg	Methotrexate	1,000 mg/m ² IV over 24 hours (10% of the dose in 30 minutes then 90% as a 23.5 hr infusion).	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² IV at hr 42, 48 and 54 of MTX infusion.	
	IT medications	To be given within 6 hours after the beginning of Methotrexate infusion. (See Intrathecal Treatment for dosing).	1
.....mg	Ifosfamide	800 mg/m ² IV drip in 1 hour. On day 1 give before the start of MTX infusion. IV or oral hydration at a rate of 3,000 ml/m ² /day should continue until 12 hours after the last dose of Ifosfamide.	1-5
.....mg	Mesna	330 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes, at hr 0,4,8 of Ifosfamide.	1-5
.....mg	Cytarabine	150 mg/m ² /dose IV drip in 1 hour q 12 hours	4,5
.....mg	Etoposide	100 mg/m ² IV drip in 2 hour (after the infusion of Cytarabine).	4,5

Note: Prophylactic GCSF is not recommended

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Low Risk: Intensive phase course B (B1)

Course B1 starts as soon as the counts have recovered with ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50,000 \times 10^9/L$ and rising, and patient is clinically well and free of fever more than 3 days.

Days	1	2	3	4	5
Dexamethasone	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•				
Triple IT	•				
Cyclophosphamide	•	•	•	•	•
Doxorubicin				•	•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Dexamethasone	10 mg/m ² /day (divided into BID doses) PO or IV.	1-5
.....mg	Methotrexate	1,000 mg/m ² IV over 24 hours (10% of the dose in 30 minutes then 90% as a 23.5 hr infusion).	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² IV at hr 42, 48, 54 of MTX infusion.	
	IT medications	To be given within 6 hours after the beginning of Methotrexate infusion. (See Intrathecal Treatment for dosing).	
.....mg	Cyclophosphamide	200 mg/m ² IV drip in 60 minutes. On day 1 give before the start of MTX infusion. IV or PO hydration at a rate of 3,000 ml/m ² /day should continue until 12 hours after the last dose of Cyclophosphamide	1-5
.....mg	Doxorubicin	25 mg/m ² IV drip in 1 hour.	4-5

Note: Prophylactic GCSF is not recommended

Low Risk Group – Intensive phase	Date	Remarks
Course A1		
Course B1		
Course A2		

Treatment protocol for standard risk anaplastic large cell lymphoma [ThaiPOG-ALCL-13SR]

Protocol name ThaiPOG-ALCL-13SR

Protocol for Standard Risk Anaplastic Large Cell Lymphoma

Reference: AIEOP ALCL99

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Standard Risk Group treatment Plan: P → A1 → B1 → A2 → B2 → A3 → B3

Standard Risk: Pre-phase (COP)

Days	1	2	3	4	5	6	7
Cyclophosphamide	•						
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Triple IT	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV drip in 15 minutes	1
.....mg	Vincristine	1 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-2
	IT medications	See Intrathecal Treatment for dosing	

Intrathecal Treatment

Age	Methotrexate	Hydrocortisone	Ara-C
<1	6 mg	4 mg	16 mg
1-2	8 mg	6 mg	20 mg
2-3	10 mg	8 mg	24 mg
>3	12 mg	10 mg	30 mg

Standard Risk Group – Pre-phase	Date	Remarks
COP		

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Standard Risk: Intensive phase (A1 → B1 → A2 → B2 → A3 → B3) every 21-28 days.

Standard Risk: Intensive phase course A (A1, A2 and A3)

Course A1 begins at day 8 of Pre-phase treatment. Subsequent courses, A2 and A3, start as soon as the counts recovered with ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50,000 \times 10^9/L$ and rising, and patient is clinically well and free of fever more than 3 days. Please note that course A1, A2 and A3 are **identical**.

Days	1	2	3	4	5
Dexamethasone	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•				
Triple IT	•				
Ifosfamide	•	•	•	•	•
Mesna	• • •	• • •	• • •	• • •	• • •
Cytarabine				• •	• •
Etoposide				•	•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Dexamethasone	10 mg/m ² /day (divided into BID doses) PO or IV.	1-5
.....mg	Methotrexate	1,000 mg/m ² IV over 24 hours (10% of the dose in 30 minutes then 90% as a 23.5 hr infusion)	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² IV at hr 42, 48, 54 of MTX	
	IT medications	To be given within 6 hours after the beginning of Methotrexate infusion. (See Intrathecal Treatment for dosing).	1
.....mg	Ifosfamide	800 mg/m ² IV drip in 1 hour. On day 1 give before the start of MTX infusion. IV or oral hydration at a rate of 3,000 ml/m ² /day should continue until 12 hours after the last dose of Ifosfamide.	1-5
.....mg	Mesna	330 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 4, 8 of Ifosfamide.	1-5
.....mg	Cytarabine	150 mg/m ² /dose IV drip in 1 hour q 12 hours	4,5
.....mg	Etoposide	100 mg/m ² IV drip in 2 hours (after the infusion of Cytarabine).	4,5

Note: Prophylactic GCSF is not recommended

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht..... cm BSA..... m²

Standard Risk: Intensive phase course B (B1, B2 and B3)

Courses B1, B2 and B3 start as soon as the peripheral counts have recovered with ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50,000 \times 10^9/L$ and rising and patient is clinically well and free of fever for more than 3 days. Please note that course B1, B2 and B3 are **identical**.

Days	1	2	3	4	5
Dexamethasone	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•				
Triple IT	•				
Cyclophosphamide	•	•	•	•	•
Doxorubicin				•	•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Dexamethasone	10 mg/m ² /day (divided into BID doses) PO or IV.	1-5
.....mg	Methotrexate	1,000 mg/m ² IV over 24 hours (10% of the dose in 30 minutes then 90% as a 23.5 h infusion)	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² IV at hr 42, 48 and 54 of MTX	
	IT medications	To be given within 6 hours after the beginning of Methotrexate infusion (See Intrathecal Treatment for dosing).	1
.....mg	Cyclophosphamide	200 mg/m ² IV drip in 1 hour. On day 1 give before the start of MTX infusion. IV or PO hydration at a rate of 3,000 ml/m ² /day should continue until 12 hours after the last dose of Cyclophosphamide.	1-5
.....mg	Doxorubicin	25 mg/m ² IV drip in 4 hour	4,5

Note: Prophylactic GCSF is not recommended

Standard Risk Group – Intensive phase	Date	Remarks
Course A1		
Course B1		
Course A2		
Course B2		
Course A3		
Course B3		

Treatment protocol for high risk anaplastic large cell lymphoma [ThaiPOG-ALCL-13HR]

Protocol name ThaiPOG-ALCL-13HR

Protocol for High Risk Anaplastic Large Cell Lymphoma

Reference: AIEOP ALCL99

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria

- ☐ Biopsy proven skin lesions (except skin lesions overlying an involved node or isolated skin disease)
- ☐ Presence of mediastinal involvement
- ☐ Presence of liver, spleen or lung involvement (biopsy is not necessary for obvious lesions)

High Risk Group Treatment Plan: P → AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3

High Risk: Pre-phase (COP)

Days	1	2	3	4	5	6	7
Cyclophosphamide	•						
Vincristine	•						
Prednisolone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
Triple IT	•						

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV drip in 15 minutes	1
.....mg	Vincristine	1 mg/m ² (max dose 2 mg) IV bolus	1
.....mg	Prednisolone	60 mg/m ² /day (divided into bid doses) orally	1-7
	IT medications	See Intrathecal Treatment for dosing	

Intrathecal Treatment

Age	Methotrexate	Hydrocortisone	Ara-C
<1	6 mg	4 mg	16 mg
1-2	8 mg	6 mg	20 mg
2-3	10 mg	8 mg	24 mg
>3	12 mg	10 mg	30 mg

High Risk Group – Pre-phase	Date	Remarks
COP		

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Intensive phase (AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3) every 21-28 days.

High Risk: Intensive phase course AM (AM1, AM2 and AM3)

Course AM1 begins at day 8 of Pre-phase treatment. Subsequent courses, AM2 and AM3, start as soon as the counts recovered with ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50,000 \times 10^9/L$ and rising, and patient is clinically well and free of fever for >3 days. Please note that course AM1, AM2 and AM3 are **identical**.

Days	1	2	3	4	5
Dexamethasone	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•				
Ifosfamide	•	•	•	•	•
Mesna	• • •	• • •	• • •	• • •	• • •
Cytarabine				• •	• •
Etoposide				•	•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Dexamethasone	10 mg/m ² /day (divided into BID doses) PO or IV.	1-5
.....mg	Methotrexate	3,000 mg/m ² IV over 3 hours	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² PO or IV q 6 hours for a total of 12 doses (or as required depending on Methotrexate levels, begins 24 hours after start of MTX infusion.	
.....mg	Ifosfamide	800 mg/m ² IV drip in 1 hours. On day 1 give before the start of MTX infusion. IV or oral hydration at a rate of 3,000 ml/m ² /day should continue until 12 hours after the last dose of Ifosfamide.	1-5
.....mg	Mesna	330 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 4 and 8 of Ifosfamide.	1-5
.....mg	Cytarabine	150 mg/m ² /dose IV drip in 1 hours q 12 hours	4,5
.....mg	Etoposide	100 mg/m ² IV drip in 2 hours.	4,5

Note: Prophylactic GCSF is not recommended

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk: Intensive phase course BM (BM1, BM2 and BM3)

Courses BM1, BM2 and BM3 start as soon as the counts recovered with ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50,000 \times 10^9/L$ and rising, and patient is clinically well and free of fever for >3 days. Please note that course BM1, BM2 and BM3 are **identical**.

Days	1	2	3	4	5
Dexamethasone	• •	• •	• •	• •	• •
Methotrexate	•				
Cyclophosphamide	•	•	•	•	•
Doxorubicin				•	•

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Dexamethasone	10 mg/m ² /day (divided into BID doses) PO or IV.	1-5
.....mg	Methotrexate	3,000 mg/m ² IV over 3 hours	1
.....mg/dose	Leucovorin	15 mg/m ² PO or IV q 6 hours for a total of 12 doses (or as required depending on Methotrexate levels, begins 24 hours after start of MTX infusion.	
.....mg	Cyclophosphamide	200 mg/m ² IV drip in 1 hours. On day 1 give before the start of MTX infusion IV or PO hydration at a rate of 3,000 ml/m ² /day should continue until 12 hours after the last dose of Cyclophosphamide	1-5
.....mg	Doxorubicin	25 mg/m ² IV drip in 1 hour	4,5

Note: Prophylactic GCSF is not recommended

High Risk Group – Intensive phase	Date	Remarks
Course AM1		
Course BM1		
Course AM2		
Course BM2		
Course AM3		
Course BM3		

CNS Germ Cell Tumor

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
Address.....
..... Contact person..... Tel.....
Father's name..... Age.....yr Occupation.....
Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
Age..... yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
สิทธิการรักษา ☐ บัตรประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Pre- treatment investigations

Tumor marker date (...../...../.....)

β-hCG (serum) AFP (serum).....

β-hCG (CSF) AFP (CSF)

Imaging study

MRI primary lesion(...../...../.....)

MRI whole spine (...../...../.....)

*MRI spine should be studied prior to surgery or two weeks after surgery

Cerebrospinal fluid study (...../...../.....)

CSF study from ☐ ventriculostomy ☐ VP shunt ☐ lumbar puncture

CSF cytology ☐ positive ☐ negative

*CSF study should be performed two weeks after surgery

Primary site (location).....

Primary tumor size.....

Metastasis site

☐ M 1 CSF + ☐ M 2 brain metastasis by MRI
☐ M 3 spinal cord metastasis by MRI ☐ M 4 Extra CNS metastasis (bone, bone marrow, liver, lung)

Other

Other (...../...../.....)

Initial surgery (...../...../.....) surgeon.....

Operation ☐ Biopsy (<10%) ☐ Partial removal (<50%)
☐ Subtotal removal (51-90%) ☐ Total removal (>90%)

Histology

Tumor Histology Classification

☐ Teratoma
☐ Immature teratoma
☐ Germinoma
☐ Non-germinoma ☐ Yolk sac tumor (Endodermal sinus tumor) ☐ Embryonal cell carcinoma
☐ Choriocarcinoma
☐ Mixed germ cell tumor

Treatment protocol for CNS germinoma [ThaiPOG-BT-13GCT]

Protocol name ThaiPOG-BT-13GCT

Protocol for CNS Germinoma (Non-secreting tumor)

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility ☐ CNS germinomatous germinoma ☐ CNS germinoma with syncytiotrophoblast	Exclusion criteria ☐ serum or CSF AFP > 10 ng/dl ☐ serum or CSF β -hCG > 50 U/L

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Cycle	Drug	Dose	Day
1, 2, 3	Carboplatin	560 mg/m ² /day IV drip in 1 hour	1
	Etoposide	150 mg/m ² /day IV drip in 30 min daily	1-3

*Each course of chemotherapy should be started every 21-28 days apart

*Start chemotherapy when ANC > 1,000 mcL and platelet > 100,000/ μ L

Cycle	Date	BSA	Carboplatin	Etoposide
1				
2				
3				

Radiation field _____ Radiation dose _____

Date start radiation _____ Date stop radiation _____

Irradiation should be started after chemotherapy completion for 28 days.

- Whole ventricular irradiation with a dose of 21-24 Gy (1.8-2 Gy/fraction) must be applied with a primary tumor boost upto 30-36 Gy or 40-45 Gy (1.8-2 Gy/fraction) if the tumor response is less than partial response. For the basal ganglion tumor which tends to be infiltrative and difficult to define tumor boarder, whole brain radiation or wider margin whole ventricular radiation 21-24 Gy (1.8-2 Gy/fraction) should be considered.
- In case of germinoma with syncytiotrophoblast or intermediate risk criteria (multifocal, extensive disease, β -HCG in serum or CSF < 50 mIU/ml, no metastasis) a primary tumor boost upto 50 Gy (1.8-2 Gy/fraction) should be considered
- In case of M+, craniospinal irradiation (CSI) 21-24 Gy (1.8-2 Gy/fraction) must be applied and consider a boost dose upto 40-45 Gy (1.8-2 Gy/fraction) for gross residual spinal disease.

Evaluation and follow up

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

Treatment protocol for CNS non-germinoma [ThaiPOG-BT-13NGCT]
Protocol name ThaiPOG-BT-13NGCT

Protocol for CNS non-germinoma

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility

1. CNS non-germinoma with biopsy proven

☐ Immature teratoma with malignant transformation ☐ Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor)

☐ Embryonal cell carcinoma ☐ Choriocarcinoma ☐ Mixed germ cell tumor

2. Secreting tumor

☐ serum /CSF AFP > 10 ng/dl

☐ serum/CSF β -hCG > 50 U/L

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Cycle	Drug	Dose	Day
1,2,3	Ifosfamide	1,800 mg/m ² /day IV drip in 1-2 hour daily	1-3
	Mesna	400 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0,3,6,9,12 of ifosfamide	1-3
	Carboplatin	560 mg/m ² /day IV drip in 1 hour	1
	Etoposide	150 mg/m ² /day IV drip in 2 hour daily	1-3
4,5,6,7,8	Carboplatin	560 mg/m ² /day IV drip in 1 hour	1
	Etoposide	150 mg/m ² /day IV drip in 2 hour daily	1-3

*Each course of chemotherapy should be started every 21-28 days apart

*start chemotherapy when ANC > 1,000/ μ L and platelet > 100,000/ μ L

Cycle	Date	BSA	Ifosafmide	Carboplatin	Etoposide
1					
2					
3					
Irradiation* Radiation field _____ Radiation dose _____ Date start radiation _____ Date stop radiation _____					
4					
5					
6					
7					
8					

*Second look surgery may be considered before irradiation.

*Irradiation should be started after chemotherapy completion for 28 days.

- Whole ventricular irradiation with a dose of 21-24 Gy (1.8-2 Gy/fraction) must be applied with a primary tumor boost upto 50 Gy (1.8-2 Gy/fraction). For the basal ganglion tumor which tends to be infiltrative and difficult to define tumor boarder, whole brain radiation or wider margin whole ventricular radiation 21-24 Gy (1.8-2 Gy/fraction) should be considered.
- In case of M+, craniospinal irradiation (CSI) 30-36 Gy (1.8-2 Gy/fraction) must be applied with a boost dose upto 40-45 Gy (1.8-2 Gy/fraction) for gross residual spinal disease.

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Evaluation and follow up

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

Medulloblastoma

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
Address.....
.....Contact person.....Tel.....
Father's name..... Age.....yr Occupation.....
Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
สิทธิการรักษา ☐บัตรประกันสุขภาพ ☐จ่ายตรง ☐อื่นๆ (ระบุ)

Histology

Embryonal CNS tumors

- ☐ Medulloblastoma/supratentorial PNET ☐ Atypical/rhabdoid teratoid tumor
☐ Pinealoblastoma ☐ Ependymoblastoma

* สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี ใช้ Infant brain tumor protocol

History

Physical examination

Pre- treatment investigations.

Imaging study

MRI primary lesion (...../...../.....)

MRI whole spine (...../...../.....)

*MRI spine should be studied prior to surgery or two weeks after surgery

Cerebrospinal fluid study (...../...../.....)

CSF study from ☐ ventriculostomy ☐ VP shunt ☐ lumbar puncture
CSF cytology ☐ positive ☐ negative

*CSF study should be performed two weeks after surgery.

Primary site (location).....

Primary tumor size.....

Metastasis site

- ☐ M 1 CSF + ☐ M 2 brain metastasis by MRI
☐ M 3 spinal cord metastasis by MRI ☐ M 4 Extra CNS metastasis (bone, bone marrow, liver, lung)

Initial surgery (...../...../.....)

Operation ☐ Biopsy (<10%) ☐ Partial removal (<50%)
☐ Subtotal removal (51-90%) ☐ Total removal (>90%)

Histology (medulloblastoma only)

Subtype ☐ Classical ☐ Desmoplastic ☐ Anaplastic/Large cell

Risk group

- ☐ Average risk (Gross total removal AND M0)
☐ High risk (Less than gross total removal AND/OR M+)
☐ Less than gross total removal (residual tumor $\geq 1.5 \text{ cm}^2$ by MRI)
☐ M 1 CSF + ☐ M 2 brain metastasis by MRI
☐ M 3 spinal cord metastasis by MRI ☐ M 4 Extra CNS metastasis (bone, bone marrow, liver, lung)

Other (...../...../.....)

Treatment protocol for average risk medulloblastoma [ThaiPOG-MB-13AVR]

Protocol name ThaiPOG-MB-13AVR

Protocol for Average risk medulloblastoma

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Irradiation guideline

CSI 24 Gy (1.5-1.8 Gy/fraction) followed by whole posterior fossa radiation to at least 36 Gy and boost to tumor bed up to 54 - 55.8 Gy (1.8-2 Gy/fraction) are needed to applied within 28 days after surgical removal.

Radiation field Radiation dose

Date start radiation Date stop radiation

Chemotherapy during irradiation (Irradiation start within 28 days after surgical removal)

Vincristine 1.5 mg/m² weekly x 6 weeks (max 2 mg/dose)

Week	Vincristine (Actual dose)	Date
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Chemotherapy after irradiation (start within 28 days after irradiation completion)

Cycle	Drug	Dose	Day
1,3,5,7,9	Cyclophosphamide	800 mg/m ² /day IV drip in 1 hour daily	1-3
	Vincristine	1.5 mg/m ² /day IV push (max 2 mg/dose)	1,8,15
2,4,6,8,10	Carboplatin	200 mg/m ² /day IV drip in 1 hour daily	1-3
	Etoposide	150 mg/m ² /day IV drip in 30 min – 2 hr daily**	1-3

*New cycle of chemotherapy should be started within 21-28 days

*chemotherapy should be started when ANC $\geq$ 1,000/ μ L and platelet $\geq$ 100,000/ μ L

*G-CSF will be given at 24-36 hr after completion of each course of chemotherapy

**A longer duration of administration may be used if the volume of fluid to be infused is a concern.

Cycle	Date	BSA	Cyclophosphamide	Vincristine	Carboplatin	Etoposide
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Evaluation and follow up

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

Treatment protocol for high risk medulloblastoma [ThaiPOG-MB-13HR]

Protocol name ThaiPOG-MB-13HR

Protocol for High risk medulloblastoma

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Irradiation guideline

CSI 36 Gy (1.5-1.8 Gy/fraction) with a boost to tumor bed up to 54-55.8 Gy (1.8-2 Gy/fraction) is needed to applied within 28 days after surgical removal.

Radiation field Radiation dose

Date start radiation Date stop radiation

***In case of non-complete remission, secondary surgery may be needed to be applied before irradiation.**

Chemotherapy during irradiation (Irradiation start within 28 days after surgical removal)

Vincristine 1.5 mg/m² weekly x 6 weeks (max 2 mg/dose)

Week	Vincristine (Actual dose)	Date
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Chemotherapy after irradiation (start within 28 days after irradiation completion)

Cycle	Drug	Dose	Day
1,3,5,7,9	Cyclophosphamide	800 mg/m ² /day IV drip in 1 hour daily	1-3
	Vincristine	1.5 mg/m ² /day IV push (max 2 mg/dose)	1,8,15
2,4,6,8,10	Carboplatin	200 mg/m ² /day IV drip in 1 hour daily	1-3
	Etoposide	150 mg/m ² /day IV drip in 30 min – 2 hr daily**	1-3

*New cycle of chemotherapy should be started within 21-28 days

*chemotherapy should be started when ANC $\geq 1,000/\mu\text{L}$ and platelet $\geq 100,000/\mu\text{L}$

*G-CSF will be given at 24-36 hr after completion of each course of chemotherapy

**A longer duration of administration may be used if the volume of fluid to be infused is a concern.

Cycle	Date	BSA	Cyclophosphamide	Vincristine	Carboplatin	Etoposide
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

In case of non-complete remission, subsequent surgery might be considered.

Evaluation and follow up

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

MRI (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

LP (...../...../.....)

Infant Brain Tumors (Age < 3 years old)

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
Address.....
.....Contact person.....Tel.....
Father's name..... Age.....yr Occupation.....
Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
สิทธิการรักษา ☐บัตรประกันสุขภาพ ☐จ่ายตรง ☐อื่นๆ (ระบุ)

Histology

History

Physical examination

Pre- treatment investigations.

Imaging study

MRI primary lesion (...../...../.....)
MRI whole spine (...../...../.....)
MRI spine should be studied prior to surgery or two weeks after surgery

Cerebrospinal fluid study (...../...../.....)

CSF study from ☐ventriculostomy ☐VP shunt ☐lumbar puncture
CSF cytology ☐positive ☐negative

CSF study should be performed two weeks after surgery.

Primary site (location).....

Primary tumor size.....

Metastasis site

☐M 1 CSF + ☐M 2 brain metastasis by MRI
☐M 3 spinal cord metastasis by MRI ☐M 4 Extra CNS metastasis (bone, bone marrow, liver, lung)

Initial surgery (...../...../.....)

Operation ☐biopsy ☐partial removal ☐total removal ☐wide excision ☐Other.....

Histology

☐Embryonal CNS tumors
☐Medulloblastoma ☐Supratentorial PNET ☐Pineoblastoma
☐Atypical/rhabdoid teratoid tumor ☐Ependymoblastoma
☐Ependymoma
☐High grade gliomas
☐Choroid plexus carcinoma

Risk group

☐Average risk (Gross total removal AND M0)
☐High risk (Less than gross total removal AND/OR M+)
☐Less than gross total removal (residual tumor $\geq 1.5 \text{ cm}^2$ by MRI)
☐M 1 CSF + ☐M 2 brain metastasis by MRI
☐M 3 spinal cord metastasis by MRI ☐M 4 Extra CNS metastasis (bone, bone marrow, liver, lung)

Other (...../...../.....)

Treatment protocol for infant brain tumors [ThaiPOG-BT-13IFB]

Protocol name ThaiPOG-BT-13IFB

Protocol for Infant Brain Tumors (Age < 3 year old)

Reference Rutkowski S et al N Engl J Med 2005;352:978-86.

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm/dd)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Cycle	Drug	Dose	Day
Week 1,10,19,28,37,46	Cyclophosphamide	800 mg/m ² /day IV drip in 1 hour daily	1-3
	Vincristine	1.5 mg/m ² /day IV push	1
Week 3,12,21,30,39,48	HDMTX	5 g/m ² /day IV drip in 4 hours	1
	Vincristine	1.5 mg/m ² /day IV push	1
Week 5,14,23,32,41,50	HDMTX	5 g/m ² /day IV drip in 4 hours	1
	Vincristine	1.5 mg/m ² /day IV push	1
Week 7,16,25,34,43,52	Carboplatin	200 mg/m ² /day IV drip in 1 hour daily	1-3
	Etoposide	150 mg/m ² /day IV drip in 30 min – 2 hr daily	1-3

- Start chemotherapy every 2 weeks, when ANC ≥ 750/μL and platelet ≥ 80,000/μL
- **Reduced dose of carboplatin and Vincristine according to patient's age**
 - age ≤ 6 months: use 66% of the full dose per BSA
 - age >6 months – 1 yr: use 80% of the full dose per BSA
 - age >1 year: use full dose of chemotherapy per BSA
- A longer duration of administration may be used if the volume of fluid to be infused is a concern.

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Week	Date	BSA	Cyclophosphamide	Vincristine	HDMTX	Carboplatin	Etoposide
1							
3							
5							
7							
10							
12							
14							
16							
19							
21							
23							
25							
28							
30							
32							
34							
37							
39							
41							
43							
46							
48							
50							
52							

The protocol will be finished at 1 year or the patient reaches 3 years of age, whichever comes first.

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW.....kg Ht.....cm BSA.....m²

Evaluation and follow up

MRI (...../...../.....)
 MRI (...../...../.....)
 MRI (...../...../.....)
 MRI (...../...../.....)
 MRI (...../...../.....)
 LP (...../...../.....)
 LP (...../...../.....)

Irradiation guideline

Start radiation after finished chemotherapy

1. For embryonal CNS tumors and choroid plexus carcinoma

Dose of radiation depends on the patient's age on the day of starting radiation

-if age above 12 months but less than 18 months.

M0; posterior fossa or tumor bed 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

M+; CSI 12 Gy with boost tumor bed upto 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

-if age above 18 months but less than 24 months.

M0; CSI 12 Gy with boost tumor bed upto 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

M+; CSI 18 Gy with boost tumor bed upto 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

-if age above 24 months but less than 36 months.

M0; CSI 18 Gy with boost tumor bed upto 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

M+; CSI 24 Gy with boost tumor bed upto 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

-if age above 36 months

M0; CSI 24 Gy with boost at tumor bed upto 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

M+; CSI 36 Gy with boost at tumor bed upto 54-55.8 Gy (1.6-1.8 Gy/fraction)

2. For Ependymoma

M0; Local field irradiation 54-60 Gy (1.8-2 Gy/fraction)

M+; CSI 36 Gy (1.5-1.8 Gy/fraction) with primary tumor boost to 54-60 Gy (1.8-2 Gy/fraction)
and 40-45 Gy to spinal lesions.

3. For low grade glioma

-Local field irradiation 50-54 Gy (1.8-2 Gy/fraction)

4. For high grade glioma

-Local field irradiation 54-60 Gy (1.8-2 Gy/fraction)

5. For brain stem glioma

-Local field irradiation 54-55.8 Gy (1.8-2 Gy/fraction)

6. For Craniopharyngioma

-Local field irradiation 50.4-54 Gy (1.8-2 Gy/fraction)

7. For Pituitary tumor

-Local field irradiation 50.4-54 Gy (1.8-2 Gy/fraction)

High dose methotrexate infusion guideline

HD MTX administration

- Hold bactrim, NSAIDs, penicillins, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hr after start MTX infusion.
- Hours -6 to 0: 5%D/N/5+NaHCO₃ 40-60 mEq/L+ KCL10 mEq/L 200 ml/m²/hr to achieve urine pH 7-8
- Hours 0 to 4: Methotrexate 5 g/m² in 500 ml/m² 5%D/N/5 +40 mEq NaHCO₃/L at 125 ml/m²/h IV over 4 hours. All doses should be round up to the next highest full gram value.
- Hours 4 to 72: Post-hydration with 5%D/N/5 +40 mEq NaHCO₃/L+ 10 mEq KCL/L at 125 ml/m²/hr.
- Hour 24: Begin leucovorin 15 mg/m² PO/IV Q 6 hr (at least 8 doses). Beginning at T= 24 hr (from the beginning of MTX infusion) and continue until serum MTX is < 0.1 uM or until delayed excretion criteria is reached.

Laboratory monitoring

- MTX level and serum Cr should be obtained at T= 24 hr, 48 hr, 72 hr then Q 24 hr if delayed excretion

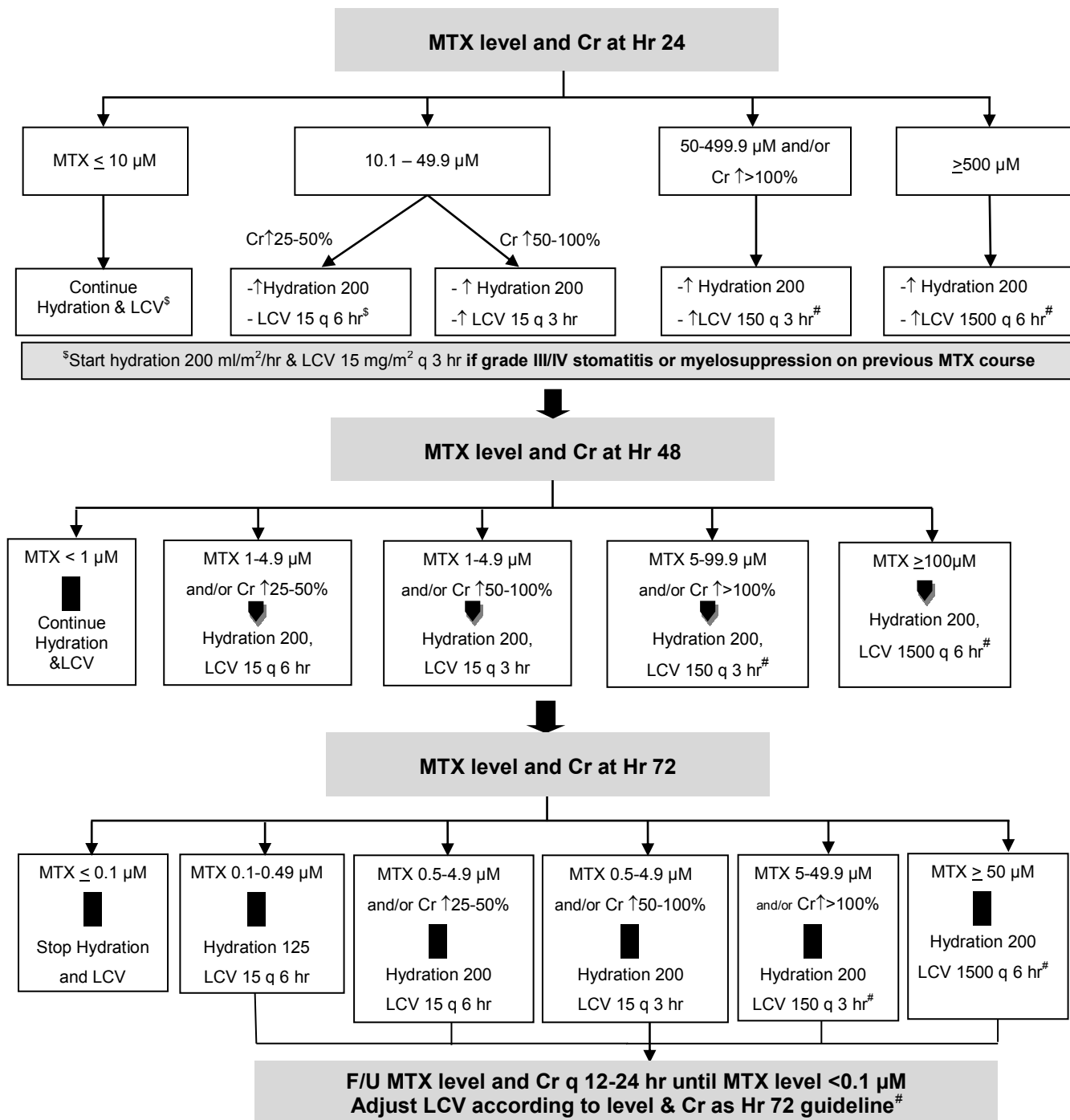
MTX toxicity- recommendation for management

- For elevated MTX level or delayed excretion, monitor serum creatinine q 12-24 hr and MTX level q 24 hours.
- Doses of leucovorin > 25 mg should be given IV due to saturation of absorption.
- Leucovorin contain calcium and should not be given at the rate faster than 160 mg per minute.
- During MTX administration, maintain urine pH 7-8 at all times.
- Mucositis grading system

Severity	Stomatitis	Gastritis	Colitis
Grade I	Painless ulcers, erythema or mild soreness in the absence of lesion	-	-
Grade II	Painful erythema, edema or ulcers but can eat or swallow	Requiring medical management or non-surgical treatment	Abdominal pain with mucus and/or blood in stool
Grade III	Painful erythema, edema or ulcers requiring IV hydration	Bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management, requiring hospitalization or surgery	Abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs and radiographic or biopsy documentation
Grade IV	Severe ulceration or requires parenteral or enteral nutrition support or prophylactic intubation	Perforation or bleeding requiring emergency surgery	Perforation or requiring surgery or toxic megacolon

High dose Methotrexate flow chart for Infant Brain Tumor protocol

(Reference: infant brain tumor protocol, Ramathibodi hospital)



Hydration in ml/m²/hr, and LCV dose in mg/m²/dose, if LCV dosage >25 mg/dose → use iv LCV only

Leucovorin contains calcium and should not be given at the rate faster than 160 mg per minute

[#]Continue LCV & hydration until MTX level <0.1 μM , LCV **may be** reduced to 15 mg/m² iv q 6hr once MTX level <0.9 μM

*Hold Bactrim, NSAID, penicillins, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

[§]Start hydration 200 ml/m²/hr & LCV 15 mg/m² q 3 hr if grade III/IV stomatitis or myelosuppression on previous MTX

Guideline for Administration of HDMTX 5 gm/m² (Infant Brain Tumor Protocol)

- Hold Bactrim, NSAID, penicillin, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

- **Hours -6 to 0 :** 5% D/N/5 ml
+ 7.5% NaHCO₃ ml (40–60 mEq/L)
+ KCl ml (10 mEq/L)
IV drip ml/hr (200 ml/m²/hr)

Titrate NaHCO₃ to keep urine pH ≥7, start HDMTX when urine Sp gr <1.010

- **Hours 0-4 :** MTX mg (5 gm/m²)
in 5% D/N/5 ml (500 ml/m²)
+ 7.5% NaHCO₃ ml (40 mEq/L)
IV drip ml/hr (125 ml/m²/hr) (Total drip in 4 hr)
- **Hours 4-72 :** 5% D/N/5 ml
+ 7.5% NaHCO₃ ml (40 mEq/L)
+ KCl ml (10 mEq/L)
IV drip ml/hr (125 ml/m²/hr)

NaHCO₃ can be titrated to keep urine pH ≥7 for the whole period until MTX is cleared

- **Hours 24:** Start Leucovorin 15 mg/m² PO/IV q 6 hr (**at least 8 doses**). Continue LCV until serum **MTX is < 0.1 µM** or until delayed excretion criteria is reached.

*** Maximum dose of leucovorin = 1,500 mg/dose**

Neuroblastoma

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
Contact person..... Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr..... m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัณฑิตประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC
 BUN Creatinine Na K Cl HCO₃
 Ca P Mg..... AST ALT
 TB DB..... ALP..... GGT
 LDH Serum NSE Urine VMA
 GFR (...../...../.....) ☐ calculated / ☐ measured ml/min/1.73m²

B. Imaging studies

CT Neck (...../...../.....)
 CT chest (...../...../.....)
 CT abdomen/ pelvis (...../...../.....)
 Chest X-Ray (...../...../.....)
 Bone scan (...../...../.....)
 MIBG scan (...../...../.....)

C. Bone marrow for metastatic work up

Bone marrow aspiration/biopsy (...../...../.....) ☐ 1.positive ☐ 1.1 minimal ☐ 1.2 extensive
☐ 2. negative

Bone marrow result.....

D. Others

Audiogram (...../...../.....)
 EKG (...../...../.....)
 Echo (...../...../.....)
 Other (...../...../.....)

International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system

Stage	Description
L1	Localized tumor not involving vital structures as defined by the list of image-defined risk factors and confined to one body compartment
L2	Locoregional tumor with presence of one or more image-defined risk factors
M	Distant metastatic disease (except stage MS)
MS	Metastatic disease in children younger than 18 months with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow (minimal involvement)

การวินิจฉัย neuroblastoma สามารถทำได้ 2 วิธีได้แก่

1) การให้การวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อ

2) การพบ tumor cells ใน bone marrow specimen ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ catecholamine metabolite (eg. urine VMA) หรือ tumor marker (eg. serum NSE)

Image-Defined Risk Factors in Neuroblastic Tumors

- Ipsilateral tumor extension within two body compartments
 - Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis
- Neck
 - Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein
 - Tumor extending to base of skull
 - Tumor compressing the trachea
- Cervico-thoracic junction
 - Tumor encasing brachial plexus roots
 - Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery
 - Tumor compressing the trachea
- Thorax
 - Tumor encasing the aorta and/or major branches
 - Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi
 - Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12
- Thoraco-abdominal
 - Tumor encasing the aorta and/or vena cava
- Abdomen/pelvis
 - Tumor infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament
 - Tumor encasing branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root
 - Tumor encasing the origin of the coeliac axis, and/or of the superior mesenteric artery
 - Tumor invading one or both renal pedicles
 - Tumor encasing the aorta and/or vena cava
 - Tumor encasing the iliac vessels
 - Pelvic tumor crossing the sciatic notch
- Intraspinal tumor extension whatever the location provided that:
 - More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded and/or the perimedullary leptomeningeal spaces are not visible and/or the spinal cord signal is abnormal.
- Infiltration of adjacent organs/structures
 - Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block, and mesentery

- Conditions to be recorded, but not considered imaged-defined risk factors
 - Multifocal primary tumors
 - Pleural effusion, with or without malignant cells
 - Ascites, with or without malignant cells

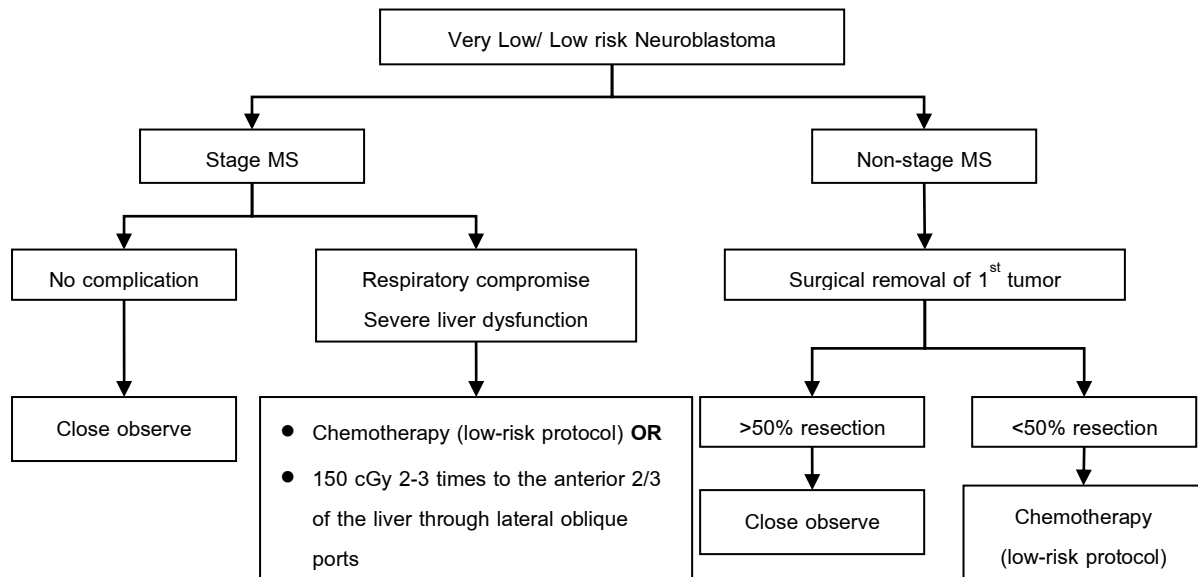
Pre-treatment risk classification modified by ThaiPOG

INRG Stage	Age (months)	Tumor histology	Tumor differentiation	MYCN	Shimada histology	Pre-treatment risk group
L1/L2	Any	GN maturing GNB intermixed	Any	Any	Any	Very low
L1	Any	Any, except GN maturing or GNB intermixed	Any	Non-Amp	Any	Very low
				Amp		High
L2	<18	Any, except GN maturing or GNB intermixed	Any	Non-Amp	Favorable	Low
					Unfavorable	Standard
	≥18	GNB nodular; Neuroblastoma	Differentiating	Non-Amp	Favorable	Low
			Poorly differentiated or undifferentiated		Unfavorable	Standard
					Any	Standard
	Any	Any	Any	Amp		High
M	<18	Any	Any	Non-Amp	Any	Standard
				Amp		High
	≥18			Any		High
MS	<18	Any	Any	Non-Amp	Favorable	Very low
					Unfavorable	High
				Amp	Any	High

Abbreviation: GN= Ganglioneuroma; GNB= Ganglioneuroblastoma; Non-Amp = MYCN non-amplified; Amp=MYCN amplified.

Schematic treatment

Protocol for very low/ low risk neuroblastoma (ThaiPOG-NB-13LR)



Chemotherapy doses are adjusted for children < 365 days of age or who are ≤ 12 kg in weight and are given as mg/kg.

Cycle	1				2		3				4		
Days	1	2	3		22		43	44	45		64	65	66
Carboplatin	•				•						•		
Etoposide	•	•	•				•	•	•		•	•	•
Cyclophosphamide					•		•						
Doxorubicin					•						•		

Drug	Dosage	Day
Carboplatin	560 mg/m ² or 18 mg/kg IV over 1 hour	1 of cycle 1,2,4
Etoposide	120 mg/m ² or 4 mg/kg IV over 2 hours	1-3 of cycle 1,3,4
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² or 33 mg/kg over 1 hour	1 of cycle 2,3
Doxorubicin	30 mg/m ² or 1 mg/kg IV over 15-60 minutes	1 of cycle 2,4

- Note: After each cycle administer G-CSF 5 mcg/kg SQ starting 24- 36 hours after last dose of chemotherapy. Continue until the absolute neutrophil count (ANC) is > 1,000/mm³ for two consecutive days following the nadir for myelosuppression.
- Start chemotherapy when ANC > 1,000/mm³, platelets > 75,000/mm³.
- Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF <60% or SF <27%
- สำหรับผู้ป่วย very low / low risk neuroblastoma ที่มี indication ที่จะต้องได้รับยาเคมีบำบัด จะได้รับยาตาม protocol ThaiPOG-NB-13-LR ซึ่งสูตรยาเคมีบำบัดจะประกอบไปด้วยยาเคมีบำบัด 4 cycles ทั้งนี้แพทย์ผู้รักษจะต้องประเมินผู้ป่วยก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุก cycle ถ้าหากผู้ป่วยมีอาการโดยรวมดีขึ้น ก่อนหยุดลง แพทย์ผู้รักษสามารถเลือกที่จะไม่ให้ยาเคมีบำบัด cycle ต่อไปและ observe อาการผู้ป่วยต่อ
- นอกเหนือจากการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าว (protocol ThaiPOG-NB-13-LR) แพทย์อาจเลือกใช้ alternative chemotherapy regimen ด้วย low dose cyclophosphamide (5 mg/kg/day IV x 5 days ทุก 3-4 สัปดาห์) จนกระทั่งผู้ป่วยมีอาการโดยรวมดีขึ้น ก่อนหยุดลง

**Protocol for standard risk neuroblastoma
(ThaiPOG-NB-13SR)**

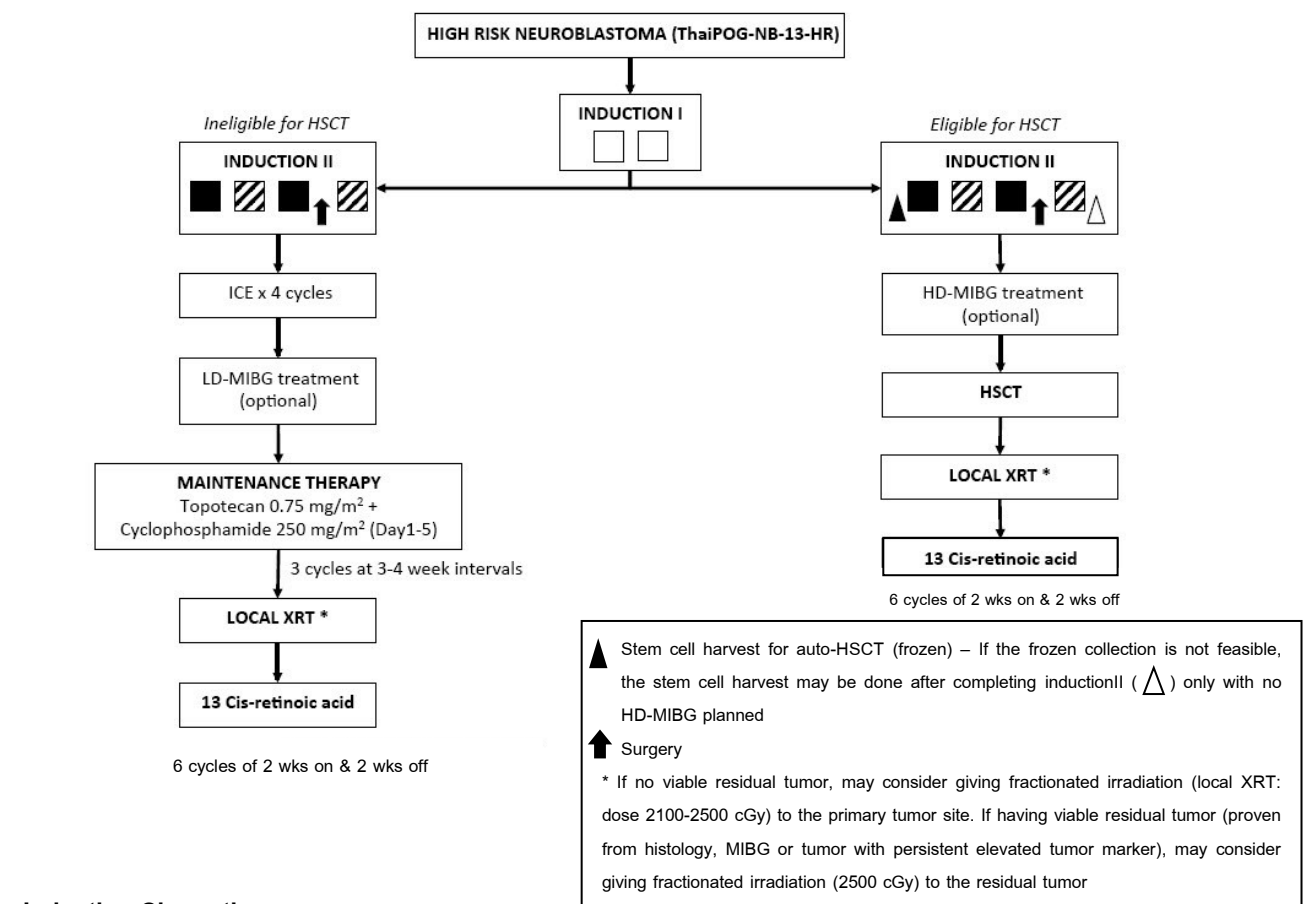
Chemotherapy doses are adjusted for children < 365 days of age or who are ≤ 12 kg in weight and are given as mg/kg.

Cycle	1				2		3				4		
Days	1	2	3		22		43	44	45		64	65	66
Carboplatin	•				•						•		
Etoposide	•	•	•				•	•	•		•	•	•
Cyclophosphamide					•		•						
Doxorubicin					•						•		
After cycle 4: assess treatment response, and perform surgery if feasible													
Cycle	5				6		7				8		
Days	85	86	87		106		127	128	129		148		
Carboplatin					•		•						
Etoposide	•	•	•				•	•	•				
Cyclophosphamide	•				•							•	
Doxorubicin					•							•	
After cycle 8: assess treatment response, and perform surgery if residual primary tumor detected													

Drug	Dosage	Day
Carboplatin	560 mg/m ² or 18 mg/kg IV over 1 hour	1 of cycle 1,2,4,6,7
Etoposide	120 mg/m ² or 4 mg/kg IV over 2 hours	1-3 of cycle 1,3,4,5,7
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² or 33 mg/kg over 1 hour	1 of cycle 2,3,5,6,8
Doxorubicin	30 mg/m ² or 1 mg/kg IV over 15-60 minutes	1 of cycle 2,4,6,8

- Note: After each cycle administer G-CSF 5 mcg/kg SQ starting 24- 36 hours after last dose of chemotherapy. Continue until the absolute neutrophil count (ANC) is > 1,000/mm³ for two consecutive days following the nadir for myelosuppression.
- Start chemotherapy when ANC > 1,000/mm³, platelets > 75,000/mm³.
- Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF<60% or SF < 27%.
- After four cycles, assess treatment response, and perform surgery if feasible.
- After eight cycles, assess treatment response, and perform surgery if residual primary tumor detected.
- At the end of cycle 4 and cycle 8: CT or MRI of primary site, bone scan, MIBG scan (if positive at diagnosis) and bone marrow aspirates and biopsies.
- ผู้ป่วย standard risk neuroblastoma ที่ได้รับยาเคมีบำบัดใน protocol ThaiPOG-NB-13-SR ครบ 8 cycles และพบว่ามี viable residual tumor เหลืออยู่ (ยืนยันจาก histology, positive MIBG หรือ persistent elevated tumor marker) แพทย์ผู้ทำการรักษาอาจจะสามารถให้ local irradiation ได้ โดยอาจจะพิจารณาให้ fractionated irradiation (2500 cGy)

**Protocol for high risk neuroblastoma
(ThaiPOG-NB-13HR)**



Induction Chemotherapy

Induction	Drug	Dose	Day
Cycle 1,2	Topotecan	1.2 mg/m ² IV daily	Day 1-5
	Cyclophosphamide	>12 kg: 400 mg/m ² IV daily ≤12 kg: 13.3 mg/kg IV daily	Day 1-5 Day 1-5
Cycle 3,5	Cisplatin	>12 kg: 50 mg/m ² IV daily ≤12 kg: 1.66 mg/kg IV daily	Day 1-4 Day 1-4
	Etoposide	>12 kg: 200 mg/m ² IV daily ≤12 kg: 6.67 mg/kg IV daily	Day 1-3 Day 1-3
Cycle 4,6	Cyclophosphamide	>12 kg: 2,100 mg/m ² IV daily ≤12 kg: 70 mg/kg IV daily	Day 1,2 Day 1,2
	Doxorubicin [#]	>12 kg: 25 mg/m ² IV daily ≤12 kg: 0.83 mg/kg IV daily	Day 1,3 Day 1,3
	Vincristine	>12 kg & ≥ 12 mo: 0.67 mg/m ² IV daily ≤12 kg & ≥ 12 mo: 0.022 mg/kg IV daily <12 mo: 0.017 mg/kg IV daily	Day 1,3 Day 1,3 Day 1,3

● Subsequent cycle begin 21 days after the previous cycle when the ANC > 1,000 /mm³ and platelets > 75,000/μL, following nadir.

● [#] Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF <60% or SF <27%

Recommended MIBG treatment

HD-MIBG in HSCT patients

- Aim to eradicate tumor cells
- 18 mCi/kg in single visit
 - Since only 150-200 mCi/week can be obtained, the plan is to give weekly dose until achieving the goal
 - eg. 30 kg patient needs $18 \times 30 = 540$ mCi → give 180 mCi weekly dose x 3 weeks

LD-MIBG in non-HSCT patients

- Maintenance low dose (30 mCi) given every 3 months and to continue during maintenance therapy until the completion of 13 Cis-retinoic acid except for the time of local XRT (LD-MIBG should be held during the local XRT treatment)
- To give as outpatient setting with 2-3 hours of observation post MIBG

Treatment protocol for low risk neuroblastoma [ThaiPOG- NB-13LR]
Protocol name ThaiPOG- NB-13LR

Protocol for Low Risk Neuroblastoma

Reference Adapted from Baker DL, et al., N Engl J Med. 2010 Sep 30;363(14):1313-23

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Carboplatin	560 mg/m ² or 18 mg/kg IV over 1 hour	1 of cycle 1,2,4
.....mg	Etoposide	120 mg/m ² or 4 mg/kg IV over 2 hours	1-3 of cycle 1,3,4
.....mg	Doxorubicin	30 mg/m ² or 1 mg/kg IV over 15-60 minutes	1 of cycle 2,4
.....mg	Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² or 33 mg/kg over 1 hour	1 of cycle 2,3
.....mg	Mesna	200 mg/m ² /dose (or 6.5 mg/kg/dose) IV in 15 minutes at hr 0,3,6,9,12 of cyclophosphamide	1 of cycle 2,3
.....mcg	GCSF	5 mcg/kg/day SC starting 24 hours after completion of each cycle, and continue until ANC > 1,000/mm ³ x 2 days	

Cycle	1				2		3				4		
Days	1	2	3		22		43	44	45		64	65	66
Carboplatin	•				•						•		
Etoposide	•	•	•				•	•	•		•	•	•
Cyclophosphamide*					•		•						
Doxorubicin [#]					•						•		

Cycle	Cycle day	Treatment	Date given	Remarks
1	1	Carboplatin/ Etoposide		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		
2	1	Carboplatin/Cyclophos*/ Doxorubicin [#]		NSE/VMA
3	1	Cyclophos*/Etoposide		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		
4	1	Carboplatin/Etoposide/Doxorubicin [#]		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		

*Give Mesna as uroprotective agent for cyclophosphamide

[#]Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF <60% or SF <27%

- Start chemotherapy every 3-4 weeks when ANC > 1,000/mm³ and platelet count > 75,000/mm³

Post-treatment evaluations

CT /MRI (...../...../.....)

Bone scan (...../...../.....)

Bone marrow examination, if initial BM involvement (...../...../.....).....

MIBG (...../...../.....)

NSE/VMA (...../...../.....).....

Treatment protocol for standard risk neuroblastoma [ThaiPOG-NB-13SR]

Protocol name ThaiPOG-NB-13SR

Protocol for Standard Risk Neuroblastoma

Reference Adapted from Baker DL, et al., N Engl J Med. 2010 Sep 30;363(14):1313-23

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Carboplatin	560 mg/m ² or 18 mg/kg IV over 1 hour	1 of cycle 1,2,4,6,7
.....mg	Etoposide	120 mg/m ² or 4 mg/kg IV over 2 hours	1-3 of cycle 1,3,4,5,7
.....mg	Doxorubicin	30 mg/m ² or 1 mg/kg IV over 15-60 minutes	1 of cycle 2,4,6,8
.....mg	Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² or 33 mg/kg over 1 hour	1 of cycle 2,3,5,6,8
.....mg	Mesna	200 mg/m ² /dose (or 6.5mg/kg/dose) IV in 15 minutes at hr 0,3,6,9,12 of cyclophosphamide	1 of cycles 2,3,5,6,8
.....mcg	GCSF	5 mcg/kg/day SC starting 24 hours after completion of each cycle of chemotherapy and continue until ANC > 1,000/mm ³ x 2 days	

Cycle	1				2		3				4		
Days	1	2	3		22		43	44	45		64	65	66
Carboplatin	•				•						•		
Etoposide	•	•	•				•	•	•		•	•	•
Cyclophosphamide*					•		•						
Doxorubicin [#]					•						•		

Cycle	Cycle day	Treatment	Date given	Remarks
1	1	Carboplatin/ Etoposide		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		
2	1	Carboplatin/Cyclophos*/ Doxorubicin [#]		NSE/VMA
3	1	Cyclophos*/Etoposide		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		
4	1	Carboplatin/Etoposide/Doxorubicin [#]		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		

*Give Mesna as uroprotective agent for cyclophosphamide

[#]Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF <60% or SF <27%

- Start chemotherapy every 3-4 weeks when ANC > 1,000/mm³ and platelet count > 75,000/mm³

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht..... cm BSA..... m²

Assess treatment response, and perform surgery if feasible

CT /MRI (...../...../.....)

Bone scan (...../...../.....)

Bone marrow examination (...../...../.....).....

MIBG (...../...../.....)

NSE/VMA (...../...../.....).....

Cycle	5				6		7				8
Days	85	86	87		106		127	128	129		148
Carboplatin					•		•				
Etoposide	•	•	•				•	•	•		
Cyclophosphamide*	•				•						•
Doxorubicin [#]					•						•

Cycle	Cycle day	Treatment	Date given	Remarks
5	1	Cyclophos*/ Etoposide		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		
6	1	Carboplatin/Cyclophos*/ Doxorubicin [#]		NSE/VMA
7	1	Carboplatin/Etoposide		NSE/VMA
	2	Etoposide		
	3	Etoposide		
8	1	Cyclophos*/ Doxorubicin [#]		NSE/VMA

*Give Mesna as uroprotective agent for cyclophosphamide

[#]Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF <60% or SF <27%

- Start chemotherapy every 3-4 weeks when ANC > 1,000/mm³ and platelet count > 75,000/mm³

Assess treatment response, and perform surgery if residual primary tumor detected

CT /MRI (...../...../.....)

Bone scan (...../...../.....)

Bone marrow examination (...../...../.....).....

MIBG (...../...../.....)

NSE/VMA (...../...../.....).....

Treatment protocol for high risk neuroblastoma [ThaiPOG-NB-13HR]

Protocol name ThaiPOG-NB-13HR

Protocol for High Risk Neuroblastoma

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Induction I

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Topotecan	1.2 mg/m ² IV daily	1-5
.....mg	Cyclophosphamide	>12 kg: 400 mg/m ² IV daily	1-5
		≤12 kg: 13.3 mg/kg IV daily	1-5
.....mcg	GCSF*	5 mcg/kg/day SC starting 24 hours after completion of each cycle, and continue until ANC >1,000/mm ³ x 2 days	

*Give GCSF 10 mcg/kg/day after cycle 2 if plan to collect stem cells (frozen)

Cycle	1						2*				
Days	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
Topotecan	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•
Cyclophosphamide	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•

Cycle	Cycle day	Treatment	Date given	Remarks
1	1	Cyclophosphamide/ Topotecan		NSE/VMA
	2	Cyclophosphamide / Topotecan		
	3	Cyclophosphamide / Topotecan		
	4	Cyclophosphamide / Topotecan		
	5	Cyclophosphamide / Topotecan		
2*	1	Cyclophosphamide / Topotecan		NSE/VMA
	2	Cyclophosphamide / Topotecan		
	3	Cyclophosphamide / Topotecan		
	4	Cyclophosphamide / Topotecan		
	5	Cyclophosphamide / Topotecan		

*Give GCSF 10 mcg/kg/day after cycle 2 if plan to collect stem cells (frozen)

- **Start chemotherapy every 3-4 weeks when ANC > 1,000/mm³ and platelet count > 75,000/mm³**

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Induction II

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Cisplatin	>12 kg: 50 mg/m ² IV daily ≤ 12 kg: 1.66 mg/kg IV daily	1-4 of cycle 3, 5 1-4 of cycle 3, 5
.....mg	Etoposide	>12 kg: 200 mg/m ² IV daily ≤ 12 kg: 6.67 mg/kg IV daily	1-3 of cycle 3, 5 1-3 of cycle 3, 5
.....mg	Cyclophosphamide**	>12 kg: 2,100 mg/m ² IV daily ≤ 12 kg: 70 mg/kg IV daily	1-2 of cycle 4, 6 1-2 of cycle 4, 6
.....mg	Mesna**	420 mg/m ² /dose (or 14 mg/kg/dose) IV drip in 15 minutes at hr 0,3,6,9,12 of cyclophosphamide	1-2 of cycle 4,6
.....mg	Doxorubicin [#]	>12 kg: 25 mg/m ² IV daily ≤ 12 kg: 0.83 mg/kg IV daily	1-3 of cycle 4, 6 1-3 of cycle 4, 6
.....mg	Vincristine	>12 kg & ≥ 12 mo: 0.67 mg/m ² IV daily ≤ 12 kg & ≥ 12 mo: 0.022 mg/kg IV daily < 12 mo: 0.017 mg/kg IV daily	1-3 of cycle 4, 6 1-3 of cycle 4, 6 1-3 of cycle 4, 6
.....mcg	GCSF*	5 mcg/kg/day SC starting 24 hours after completion of each cycle, and continue until ANC > 1,000/mm ³ x 2 days	

*Give GCSF 10 mcg/kg/day after cycle 6 if plan to collect stem cells (fresh) in case of no HD-MIBG planned

**Give Mesna as uroprotective agent for cyclophosphamide

Cycle	3					4					5					6*		
Day	1	2	3	4		1	2	3			1	2	3	4		1	2	3
Cisplatin	•	•	•	•							•	•	•	•				
Etoposide	•	•	•								•	•	•					
Cyclophosphamide						•	•									•	•	
Doxorubicin [#]						•	•	•								•	•	•
Vincristine						•	•	•								•	•	•

[#]Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF <60% or SF <27%

*Give GCSF 10 mcg/kg/day after cycle 6 if plan to collect stem cells (fresh) in case of no HD-MIBG planned

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Induction II (continue)

Cycle	Cycle day	Treatment	Date given	Remarks
3	1	Cisplatin/Etoposide		NSE/VMA
	2	Cisplatin/Etoposide		
	3	Cisplatin/Etoposide		
	4	Cisplatin		
4	1	Cyclophosphamide**/ Doxorubicin [#] / Vincristine		NSE/VMA
	2	Cyclophosphamide**/ Doxorubicin [#] / Vincristine		
	3	Doxorubicin/ Vincristine		
5	1	Cisplatin/Etoposide		NSE/VMA
	2	Cisplatin/Etoposide		
	3	Cisplatin/Etoposide		
	4	Cisplatin		
6*	1	Cyclophosphamide**/ Doxorubicin [#] / Vincristine		NSE/VMA
	2	Cyclophosphamide**/ Doxorubicin [#] / Vincristine		
	3	Doxorubicin/ Vincristine		

*Give GCSF 10 mcg/kg/day after cycle 6 if plan to collect stem cells (fresh) in case of no HD-MIBG planned

**Give Mesna as uroprotective agent for cyclophosphamide

[#]Hold doxorubicin if bilirubin > 3.0 mg/dl. Hold doxorubicin if ECHO EF <60% or SF <27%

- Start chemotherapy every 3-4 weeks when ANC > 1,000/mm³ and platelet count > 75,000/mm³

Evaluation treatment response

CT /MRI (...../...../.....)

Bone scan (...../...../.....)

Bone marrow examination (...../...../.....).....

MIBG (...../...../.....)

NSE/VMA (...../...../.....).....

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk Neuroblastoma Treatment Plan (ThaiPOG-NB-13HR) – ICE

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Carboplatin	635 mg/m ² IV	1
.....mg	Etoposide	100 mg/m ² /day IV daily	2,3,4
.....mg	Ifosfamide	2,000 mg/m ² /day IV daily	2,3,4
.....mg	Mesna	650 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0,3,6 of ifosfamide	2,3,4
.....mcg	GCSF	5 mcg/kg/day SC starting 24 hours after completion of each cycle, and continue until ANC > 1,000/mm ³ x 2 days	

Day	1	2	3	4
Carboplatin	•			
Etoposide		•	•	•
Ifosfamide		•	•	•
Mesna		•	•	•

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

High Risk Neuroblastoma Treatment Plan (ThaiPOG-NB-13HR) – ICE (continue)

Cycle	Cycle day	Treatment	Date given	Remarks
1	1	Carboplatin		NSE/VMA
	2	Ifosfamide* /Etoposide		
	3	Ifosfamide* /Etoposide		
	4	Ifosfamide* /Etoposide		
2	1	Carboplatin		NSE/VMA
	2	Ifosfamide* /Etoposide		
	3	Ifosfamide* /Etoposide		
	4	Ifosfamide* /Etoposide		
3	1	Carboplatin		NSE/VMA
	2	Ifosfamide* /Etoposide		
	3	Ifosfamide* /Etoposide		
	4	Ifosfamide* /Etoposide		
4	1	Carboplatin		NSE/VMA
	2	Ifosfamide* /Etoposide		
	3	Ifosfamide* /Etoposide		
	4	Ifosfamide* /Etoposide		

*Give Mesna as uroprotective agent for ifosfamide

- **Start chemotherapy every 3-4 weeks when ANC > 1,000/mm³ and platelet count > 75,000/mm³**

Evaluation treatment response

CT /MRI (...../...../.....)

Bone scan (...../...../.....)

Bone marrow examination (...../...../.....).....

MIBG (...../...../.....)

NSE/VMA (...../...../.....).....

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Maintenance with Cyclo/Topo

Given dose/day	Drug	Dosage	Day
.....mg	Topotecan	0.75 mg/m ² IV daily	1-5
.....mg	Cyclophosphamide	250 mg/m ² /day IV daily	1-5

**In patients who experience severe immune suppression or severe infection in previous cycle, consider G-CSF 5 mcg/kg/day SC starting 24 hours after completion of each cycle, and continue until ANC >1,000/mm³ x 2 days.*

Day	1	2	3	4	5
Topotecan	•	•	•	•	•
Cyclophosphamide	•	•	•	•	•

Cycle	Cycle day	Treatment	Date given	Remarks
1	1	Cyclophosphamide/Topotecan		NSE/VMA
	2	Cyclophosphamide/Topotecan		
	3	Cyclophosphamide/Topotecan		
	4	Cyclophosphamide/Topotecan		
	5	Cyclophosphamide/Topotecan		
2	1	Cyclophosphamide/Topotecan		NSE/VMA
	2	Cyclophosphamide/Topotecan		
	3	Cyclophosphamide/Topotecan		
	4	Cyclophosphamide/Topotecan		
	5	Cyclophosphamide/Topotecan		
3	1	Cyclophosphamide/Topotecan		NSE/VMA
	2	Cyclophosphamide/Topotecan		
	3	Cyclophosphamide/Topotecan		
	4	Cyclophosphamide/Topotecan		
	5	Cyclophosphamide/Topotecan		

Evaluation treatment response

CT /MRI (...../...../.....)
Bone scan (...../...../.....)
Bone marrow examination (...../...../.....).....
MIBG (...../...../.....)
NSE/VMA (...../...../.....).....

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Maintenance with 13 Cis-retinoic acid

Given dose/day	Drug	Dosage
.....mg	13-cis-retinoic acid	80 mg/m ² /dose PO BID (total 160 mg/m ² /day)

Cycle	Cycle week	Treatment	Date given	Remarks
1	1-2	13-cis-retinoic acid		NSE/VMA
	3-4	Off		
2	5-6	13-cis-retinoic acid		
	7-8	Off		
3	9-10	13-cis-retinoic acid		NSE/VMA
	11-12	Off		
4	13-14	13-cis-retinoic acid		
	15-16	Off		
5	17-18	13-cis-retinoic acid		NSE/VMA
	19-20	Off		
6	21-22	13-cis-retinoic acid		

Evaluation treatment response

CT /MRI (...../...../.....)

Bone scan (...../...../.....)

Bone marrow examination (...../...../.....).....

MIBG (...../...../.....)

NSE/VMA (...../...../.....).....

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Haploidentical donor HSCT (following HD-MIBG) – recommended regimen

Day	Treatment	Date given	Remarks
-9	Fludarabine 40 mg/m ² /day IV		
-8	Fludarabine 40 mg/m ² /day IV		
-7	Fludarabine 40 mg/m ² /day IV		
-6	Fludarabine 40 mg/m ² /day IV		
-5	Fludarabine 40 mg/m ² /day IV		
-4	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-3	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-2	Melphalan 50 mg/m ² /day IV		
-1	Melphalan 50 mg/m ² /day IV		
0	HSC Infusion		
+4	Cyclophosphamide* 50 mg/kg IV one dose		
+5	Tacrolimus [§] 0.03 mg/kg/day continuous IV		
	MMF [§] 600 mg/m ² /day PO twice a day		
+7	GCSF 5 mcg/kg/day until ANC > 2,000/mm ³ x 2 SQ		

* On day +4, Mesna 10 mg/kg/dose will be given pre-cyclophosphamide and then every 3 hours x 4 doses post cyclophosphamide (total 5 doses).

§ Tacrolimus and MMF started from day +5

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Matched-related donor HSCT (following HD-MIBG) – recommended regimen

Day	Treatment	Date given	Remarks
-6	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-5	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-4	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-3	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-2	Melphalan 70 mg/m ² /day IV		
	Cyclosporine [§] 2.5 mg/kg/day IV every 12 hr		
-1	Melphalan 70 mg/m ² /day IV		
0	HSC Infusion		
	MMF* 600 mg/m ² /day PO twice a day		
+5	GCSF 5 mcg/kg/day until ANC > 2,000/mm ³ x 2 SQ		

* MMF started from day 0

§ Cyclosporine started from day -2

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Autologous HSCT (following HD-MIBG) – recommended regimen

Day	Treatment	Date given	Remarks
-6	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-5	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-4	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-3	Busulfan 37.5 mg/m ² /dose IV every 6 hr		
-2	Melphalan 70 mg/m ² /day IV		
-1	Melphalan 70 mg/m ² /day IV		
0	HSC Infusion		
+5	GCSF 5 mcg/kg/day until ANC > 2,000/mm ³ x 2 SQ		

Retinoblastoma

Staging system

International Classification System for Intraocular Retinoblastoma

(Murphree AL: Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am 2005; 18:41-53.)

Group A: Small intraretinal tumors away from foveola and disc

- All tumors are ≤ 3 mm greatest dimension, confined to the retina **and**
- All tumors are located > 3 mm from the foveola **and** 1.5 mm from the optic disc

Group B: All remaining discrete tumors confined to the retina

- All other tumors confined to the retina not in Group A
- Tumor associated with subretinal fluid < 3 mm from the tumor with no subretinal seeding

Group C: Discrete local disease with minimal subretinal or vitreous seeding

- Tumors are discrete
- Subretinal fluid, present or past, without seeding involving up to one fourth of the retina
- Local fine vitreous seeding may be present close to discrete tumor
- Local subretinal seeding < 3 mm (2 disc diameters) from the tumor

Group D: Diffuse disease with significant vitreous or subretinal seeding

- Tumors may be massive or diffuse
- Subretinal fluid present or past without seeding, involving up to total retinal detachment
- Diffuse or massive vitreous disease may include “greasy” seeds or avascular tumor masses
- Diffuse subretinal seeding may include plaques or tumor nodules

Group E: Presence of any one or more of these poor prognostic features

- Tumor touching the lens
- Tumor anterior to the anterior vitreous face involving ciliary body or anterior segment
- Diffuse infiltrating retinoblastoma
- Neovascular glaucoma
- Opaque media from hemorrhage
- Tumor necrosis with aseptic orbital cellulitis
- Phthisis bulbi
- Tumor $> 50\%$ of globe volume with total retinal detachment

Pathologic classification (pTNM)

(From American Joint Committee on Cancer Retinoblastoma. Manual for staging of cancer. 7th ed, 2010)

Primary Tumour (pT)

- pTX: Primary Tumor cannot be assessed.**
- pT0: No evidence of primary tumor**
- pT1: Tumor confined to the eye with no optic nerve or choroidal invasion.**
- pT2: Tumor with minimal optic nerve and / or choroidal invasion:**
 - pT2a: Tumor superficially invades optic nerve head but does not extend past lamina cribrosa, **or** tumor exhibits focal choroidal invasion.
 - pT2b: Tumor superficially invades optic nerve head but does not extend past lamina cribrosa **and** tumor exhibits focal choroidal invasion.
- pT3: Tumor with significant optic nerve and / or choroidal invasion:**
 - pT3a: Tumor invades optic nerve past lamina cribrosa but not to surgical resection line, **or** tumour exhibits massive choroidal invasion.
 - pT3b: Tumor invades optic nerve past lamina cribrosa but not to surgical resection line **and** exhibits massive choroidal invasion.
- pT4: Tumor invades optic nerve to surgical resection line or exhibits extra-ocular extension elsewhere.**
 - pT4a: Tumor invades optic nerve to resection line, but no extra-ocular extension identified.
 - pT4b: Tumor invades optic nerve to resection line, and extra-ocular extension identified.

Regional Lymph Nodes (pN)

- pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed.**
- pN0: No regional lymph node involvement**
- pN1: Regional lymph node involvement (preauricular, cervical, submandibular)**
- pN2: Distant lymph node involvement**

Metastasis (pM)

- pMX: Presence of metastasis cannot be assessed.**
- pM0: No distant metastasis**
- pM1: Metastasis to sites other than Central Nervous System**
 - pM1a: Single lesion
 - pM1b: Multiple lesions
- pM1c: CNS metastasis**
 - pM1d: Discrete masses without leptomeningeal and / or CSF involvement
 - pM1e: Leptomeningeal and / or CSF involvement

Final Staging _____

Investigations

Examination	-Examination under anesthesia by ophthalmologist -Audiology evaluation (hearing test) if systemic carboplatin is considered
Imaging studies	-CT or MRI scan of brain and orbit → should include the pineal gland to exclude trilateral retinoblastoma (prefer MRI to avoid radiation exposure)
Laboratory evaluations	-CBC -BUN, Cr, electrolytes, Ca, Mg, PO ₄ , LFT -Calculated creatinine clearance -Urine analysis
Diagnostic studies	-Lumbar puncture only when there is radiographic or clinical suspicion of CNS disease ie. optic nerve involvement or ≥ stage pT2 -Bone scan only with bone pain or other extraocular disease -Bone marrow aspiration and biopsy only when there is abnormal blood counts (without alternative explanation) or other extraocular disease -Pathologic evaluation if enucleation is performed.

Indications of enucleation

1. Large tumor >50% of globe volume (ICRB group E, ± D)
2. No potential for visions
3. Painful eyes
4. Optic nerve involvement

Laser photocoagulation and cryotherapy

For ICRB Group A: repeat every 3-4 weeks not more than 3 sessions or until evidence of tumor regression and inactivity defined as

- indirect fundoscopy showing flat scar (or type IV regression pattern) along with the absence of new tumor foci
- no evidence of tumor recurrence
- no evidence of subretinal fluid, subretinal seeds, or vitreous seeds

External beam radiation therapy (EBRT: lens sparing EBRT vs whole eye EBRT)

Standard dose is 40-45 Gy, preferably conformal, stereotactic, proton-beam or intensity-modulated radiotherapy, and delayed to after 1 year of age with use of systemic adjuvant chemotherapy to avoid risk of secondary malignancy

Family screening

Evaluation	Schedule
Eye examination for parents and siblings	-Parents and siblings of patients should have screening ophthalmic examinations to exclude an unknown familial disease. -Siblings should be under close surveillance until age 3 to 5 years (every 1-2 months during the first year, then every 2 months during the second year, then every 4-6 months during the third year, then once or twice a year until age 5, after that follow as general population) or until confirmed not to have a genetic mutation.

Summary treatment strategy based on laterality and retinoblastoma grouping

International Classification of Retinoblastoma	Unilateral	Bilateral*
A	Laser or cryotherapy	Laser or cryotherapy
B/C	CEV** or plaque + Laser or cryotherapy	CEV** + Laser or cryotherapy
D	Enucleation or CEV** + SCC + Laser or cryotherapy	CEV** + SCC + Laser or cryotherapy
E	Enucleation	Enucleation but if both eyes equally advanced then CEV** + SCC + Laser or cryotherapy + low dose EBRT

Laser, laser photocoagulation; EBRT, external beam radiotherapy; plaque, plaque radiotherapy; SCC, subconjunctival carboplatin

* Treatment in bilateral cases is usually based on the most advanced eye.

** CEV; Carboplatin, Etoposide, Vincristine plus thermotherapy or cryodisruption.

Note: May consider Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, Vincristine (ICEV) instead of CEV+SCC

Chemotherapy should be performed within 24 hours of local treatment by ophthalmologist

On the basis of the International Classification of Retinoblastoma, chemoreduction success is achieved in eye survival rate 100% of group A, 93% of group B, 90% of group C, 47% of group D eyes, and 0% of group E.

References

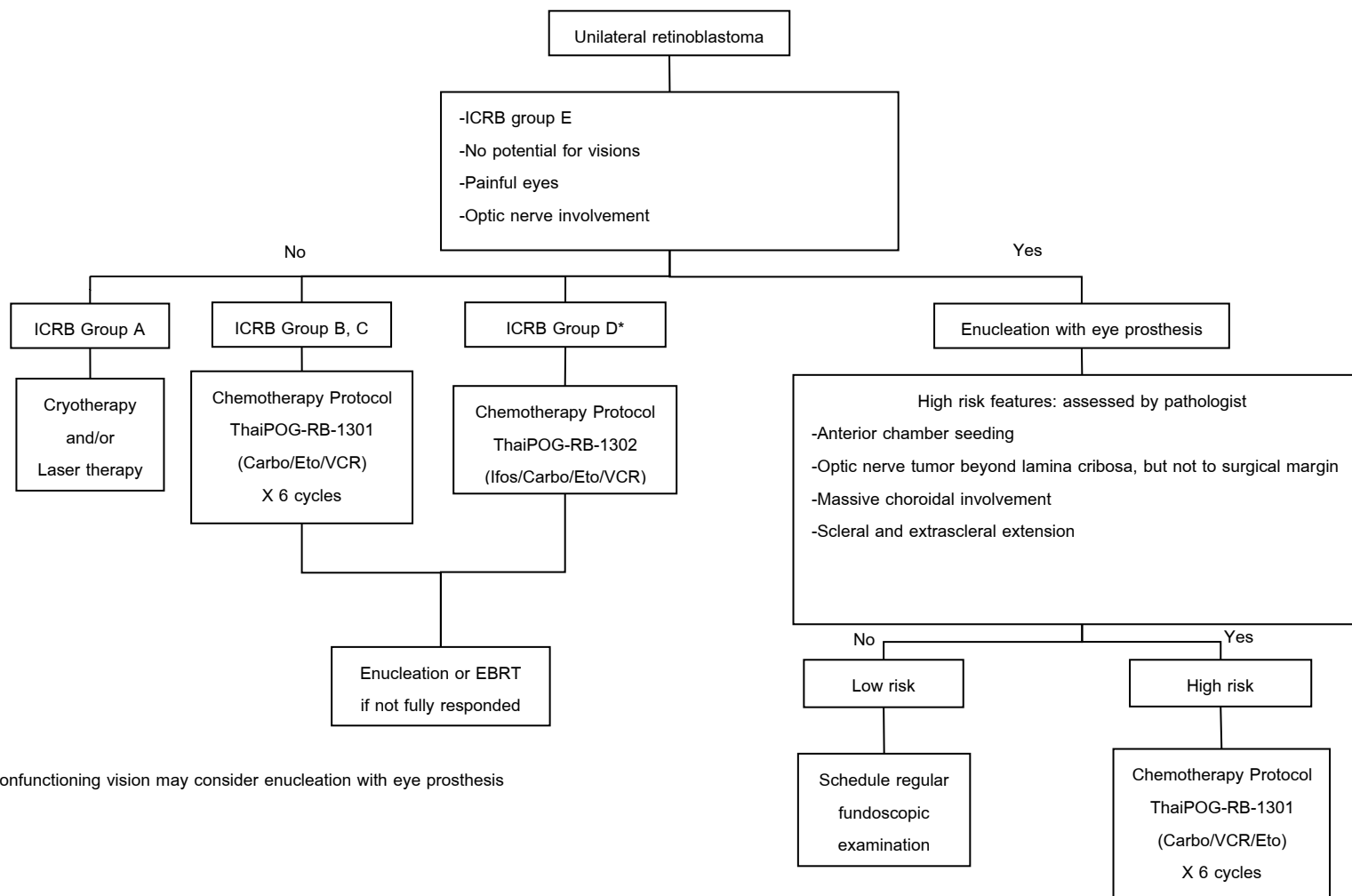
- Adapted from Carol L. Shields and Jerry A. Shields. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. Current Opinion in Ophthalmology 2006; 17: 228 – 234.
- ARET0331 progress report 22/01/2010 closure of trial of systemic neoadjuvant chemotherapy for group B intraocular retinoblastoma

The regression pattern (examined by EUA) after treatment:

- Type I is calcification.
- Type II is fish flesh lesion.
- Type III is mixed type I and II.
- Type IV is flat scar.

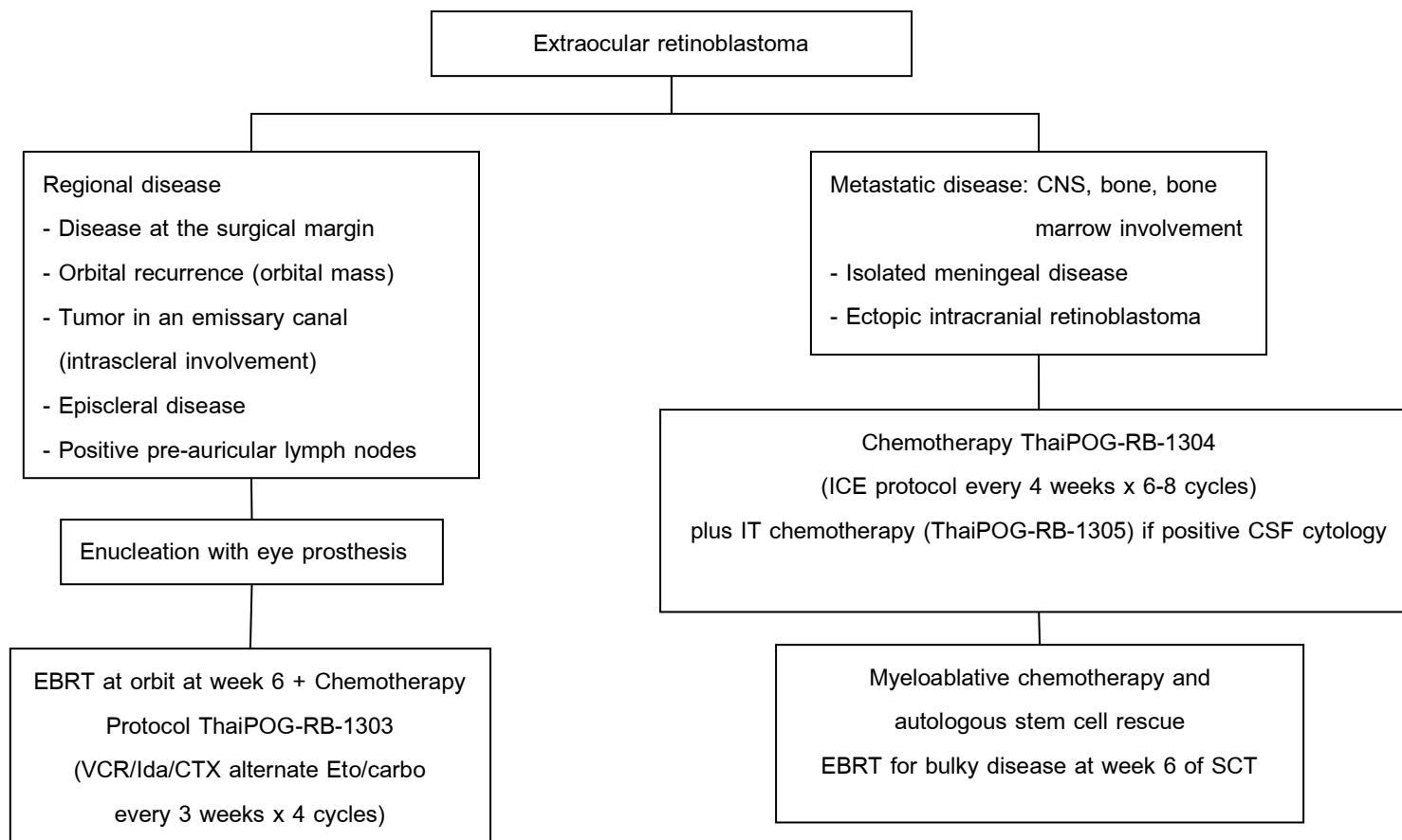
สำหรับผู้ป่วย **recurrent retinoblastoma** ที่ไม่ตอบสนองต่อ conventional treatment อาจพิจารณาให้ intra-arterial chemotherapy (carboplatin, melphalan, topotecan) ตามความเหมาะสมเป็น optional treatment

Schematic treatment for intraocular retinoblastoma



*Group D with nonfunctioning vision may consider enucleation with eye prosthesis

Schematic treatment for extraocular retinoblastoma



Post-treatment evaluation

For patients with preserved eye

Evaluation	Schedule	Note
Eye examination under anesthesia (EUA)	- Every 3-4 weeks until no active tumor on minimum 3 EUAs - Then every 6-8 weeks until 3 years of age - Then every 4-6 months until 10 years of age - Then yearly	Patients should be examined without anesthesia when old enough to cooperate.
MRI brain and orbit	Every 6-12 months until 5 years of age	

For patients after enucleation and/or received EBRT

Evaluation	Schedule	Note
Eye examination under anesthesia (EUA)	- At 4-6 weeks post treatment - Then every 2-3 months in year 1 - Then every 3-4 months in year 2 - Then every 6 months until 5 years of age - Then yearly	Patients should be examined without anesthesia when old enough to cooperate.

For patients with extraocular disease

Evaluation	Schedule	Note
MRI of the brain and orbits (may consider CT if MRI is not available)	Every 6 months in first 3 years then every year until 5 years after off treatment	prefer MRI to avoid radiation exposure
CSF profiles and cytology	Every 6 months in first 3 years then every year until 5 years after off treatment	
Bone marrow aspiration and biopsy	If unexplained cytopenia or bone scan positive	
Bone scan	Every 1 year for first 3 years	

For patients with bilateral retinoblastoma, esp. whom diagnosed before 1 year of age or positive family history

Evaluation	Schedule	Note
MRI of the brain and orbits (may consider CT if MRI is not available)	Every 6 months from the end of treatment until 5 years of age	- Screen for trilateral retinoblastoma - prefer MRI to avoid radiation exposure

For patients who received chemotherapy and/or radiation therapy

Evaluation	Schedule	Note
History and physical examination	- Every 3 months until 2 years after off treatment - Then every 6 months until 5 years after off treatment - Then yearly	- Late effects of treatment - Growth and development - Surveillance for second malignant neoplasms (osteosarcoma, soft tissue sarcomas, skin cancers, breast cancers)
Visual acuity assessment	Yearly	
CBC	Yearly for 10-15 years from exposure of chemotherapy	Surveillance for secondary leukemia

Treatment Protocol for Retinoblastoma

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female

Address.....

..... Contact person..... Tel.....

Father's name..... Age.....yr Occupation.....

Mother's name..... Age.....yr Occupation.....

Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)

Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²

สิทธิการรักษา ☐บัตรประกันสุขภาพ ☐จ่ายตรง ☐อื่นๆ (ระบุ)

History

Presenting S&S ☐leukocoria ☐orbital mass ☐eye pain
☐Others.....

Prenatal History ☐X-ray exposure
☐Medication.....
☐Illness..... ☐chemical exposure.....
☐Others.....

Cancer in family ☐None ☐Retinoblastoma ☐other cancers.....

Physical examination

Pedigree

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC

*start each course of chemotherapy when ANC > 1,000/mm³

BUN Creatinine LDH SGOT SGPT Alk Phos

Na K Cl HCO₃ Ca Mg..... PO₄.....

B. Imaging study

CT/ MRI orbit and brain with contrast (...../...../.....)

Chest X-Ray (...../...../.....) Result ☐positive..... ☐negative

Lumbar Puncture : CSF cell count and cytospin (...../...../.....) Result ☐positive..... ☐negative

Bone scan* (...../...../.....) Result ☐positive..... ☐negative

* For patient with bone pain or extraocular disease only

C. Bone marrow for metastatic work up

Bone marrow aspiration* : Wright stain smear and clotted marrow sent for pathological review

(...../...../.....) Result ☐positive..... ☐negative

*For patient with unexplained cytopenia or extraocular disease only

BMA/ biopsy (...../...../.....)

Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1301]

Protocol name ThaiPOG-RB-1301

Protocol for Retinoblastoma ICRB group B, C or Post enucleation with high risk features

Reference Orkin SH, et al. *Oncology of Infancy and Childhood*, 1st ed, 2009. P 576-601.
Lanzkowsky P. *Manual of Ped Hematology and Oncology*, 5th ed, 2011. P.759-775.

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria

- ☐ Retinoblastoma ICRB group B ☐ Retinoblastoma ICRB group C
- ☐ Retinoblastoma post enucleation with high risk features
- ☐ Anterior chamber seeding ☐ Optic nerve tumor, but not to surgical margin
- ☐ Choroidal involvement ☐ Scleral and extrascleral extension

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____mg	Vincristine	0.05 mg/kg or 1.5 mg/m ² /day IV slowly push (max 2 mg)	1
_____mg	Carboplatin	18.7 mg/kg or 560 mg/m ² /day IV drip in 15-30 min	1
_____mg	Etoposide	5 mg/kg or 150 mg/m ² /day IV drip in 60 min	1, 2

In patient BW <12 kg, use doses per kg

- Give chemotherapy every 28 days for total 6 courses
- G-CSF 5 mcg/kg SC daily should be considered if experienced significant neutropenia in previous course (to be started 24-36 hours from last dose of chemotherapy, until ANC > 1,000/mm³ x 2 days)
- Criteria for starting chemotherapy:
 - Absolute neutrophil count >1,000/mm³
 - Platelet count >100,000/mm³
 - ALT <10 × the upper limit of normal
 - Normal glomerular filtration rate
- Record BP q 15 min during etoposide infusion
- Fundoscopic examination by ophthalmologist before each cycle
- Hearing exam before starting chemotherapy, at cycle 3 or 4 and end of treatment (Optional)
- Consider enucleation or EBRT if patient does not fully respond to chemotherapy

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Schedule of chemotherapy Protocol ThaiPOG-RB-1301

Course	Date	BW / BSA	Dose adjusted	Note
1				
2				
3				
4				
5				
6				

Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1302]

Protocol name ThaiPOG-RB-1302

Protocol for Retinoblastoma ICRB group D/ E

Reference SH Lee. et.al, Bone Marrow Transplantation 2008; 42: 385-391.

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria

☐ Retinoblastoma ICRB group D

☐ Retinoblastoma ICRB group E

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____mg	Ifosfamide*	60 mg/kg or 1,800 mg/m ² /day IV drip in 30-60 min	1, 2, 3
_____mg	Etoposide	5 mg/kg or 150 mg/m ² /day IV drip in 60 min	1, 2, 3
_____mg	Mesna	20 mg/kg or 600 mg/m ² /dose IV drip in 15 min at hr 0, 3, 6 of Ifosfamide (total 3 doses)	1, 2, 3
_____mg	Carboplatin	18.7 mg/kg or 560 mg/m ² /day IV drip in 15-30 min	1
_____mg	Vincristine	0.05 mg/kg or 1.5 mg/m ² IV slowly push (max 2 mg)	1
_____mcg	G-CSF	5 mcg/kg SC after completion of chemotherapy 24-36 hr, until ANC >1,000/mm ³ x 2 days	daily

In patient BW <12 kg, use doses per kg

**Hydration following high dose Ifosfamide guideline*

- Give chemotherapy every 4 weeks until the tumor disappear, or local therapy can control the tumor
- Record water intake/ output and give diuretic if necessary
- Check CBC, BUN, Cr, Electrolyte, Ca²⁺, Mg²⁺, PO₄ and LFT before start each course
- Criteria for starting chemotherapy:
 - Absolute neutrophil count >1,000/mm³
 - Platelet count >100,000/mm³
 - ALT <10 × the upper limit of normal
 - Normal glomerular filtration rate
- Record BP q 15 min during etoposide infusion
- Fundoscopic examination by ophthalmologist before each cycle
- Consider hearing exam periodically
- Consider enucleation or EBRT if patient does not fully respond to chemotherapy

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Schedule of chemotherapy Protocol ThaiPOG-RB-1302

Course	Date	BW / BSA	Dose adjusted	Note
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				

Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1303]

Protocol name ThaiPOG-RB-1303

Protocol for Extraocular Retinoblastoma: Regional disease

Reference Chantada G, et.al. Cancer 2004;100(4): 834-842.

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria

- ☐ Disease at the surgical margin ☐ Orbital recurrence (orbital mass)
☐ Tumor in an emissary canal (intrascleral involvement) ☐ Episcleral disease
☐ Positive pre-auricular lymph nodes

Evaluation extent of disease before treatment

Imaging studies

Bone scan

CSF studies

BMA

Chemotherapy schedule

Week	0	3	6	9	12	15	18	21
Course	A1	B1	A2	B2	A3	B3	A4	B4
Date								

Course A

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____mg	Vincristine	0.05 mg/kg or 1.5 mg/m ² IV slowly push (max 2 mg)	1
_____mg	Idarubicin	0.33 mg/kg or 10 mg/m ² IV drip in 60 min	1
_____mg	Cyclophosphamide*	65 mg/kg or 2,000 mg/m ² IV drip in 30-60 min	1
_____mg	Mesna	20 mg/kg or 650 mg/m ² IV drip in 15 min at hr 0, 3, 6 of CTX (total 3 doses)	1
_____mcg	G-CSF	5 mcg/kg SC after completion of chemotherapy 24-36 hr, until ANC >1,000/mm ³ x 2 days	daily

In patient BW <12 kg, use doses per kg

**hydration following High dose Cyclophosphamide guideline*

Course B

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____mg	Etoposide	3.3 mg/kg or 100 mg/m ² IV drip in 60 min	1-3
_____mg	Carboplatin	18.7 mg/kg or 560 mg/m ² IV drip in 15-30 min	1-2
_____mcg	G-CSF	5 mcg/kg SC after completion of chemotherapy 24-36 hr, until ANC >1,000/mm ³ x 2 days	daily

In patient BW <12 kg, use doses per kg

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

- Check CBC, BUN, Cr, Electrolyte, Ca²⁺, Mg²⁺, PO₄ and LFT before start each course
- Record water intake/ output and give diuretic if necessary.
- Criteria for starting chemotherapy:
 - Absolute neutrophil count >1,000/mm³
 - Platelet count >100,000/mm³
 - ALT <10 × the upper limit of normal
 - Normal glomerular filtration rate
- Record BP q 15 min during etoposide infusion
- Fundoscopic examination by ophthalmologist before each cycle
- Consider hearing exam periodically
- Consider enucleation or EBRT if patient does not fully respond to chemotherapy

Schedule of chemotherapy Protocol ThaiPOG-RB-1303

Course	Date	BW / BSA	Dose adjusted	Note
A1				
B1				
A2				
B2				
A3				
B3				
A4				
B4				

Treatment protocol for retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1304]

Protocol name ThaiPOG-RB-1304

Protocol for Metastatic retinoblastoma

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria

- ☐ Retinoblastoma with CNS/ bone/ bone marrow involvement
- ☐ Retinoblastoma with isolated meningeal disease
- ☐ Ectopic intracranial retinoblastoma

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____mg	Carboplatin	18.7 mg/kg or 560 mg/m ² /day IV drip in 15-30 min	1
_____mg	Ifosfamide*	60 mg/kg or 1,800 mg/m ² /day IV drip in 30-60 min	1-5
_____mg	Mesna	15 mg/kg or 450 mg/m ² /dose IV drip in 15 min at hr 3, 6, 9 of Ifosfamide (total 4 doses)	1-5
_____mg	Etoposide	3.3 mg/kg or 100 mg/m ² /day IV drip in 60 min	1-5
_____mcg	G-CSF	5 mcg/kg SC after completion of chemotherapy 24-36 hr, until ANC >1,000/mm ³	daily

In patient BW <12 kg, use doses per kg

**Hydration following high dose Ifosfamide guideline*

- Give chemotherapy every 4 weeks
- Record water intake/output and give diuretic if necessary
- Record BP q 15 min during etoposide infusion
- Check CBC, BUN, Cr, Electrolyte, Ca²⁺, Mg²⁺, PO₄ and LFT before start each course
- Criteria for starting chemotherapy:
 - Absolute neutrophil count >1,000/mm³
 - Platelet count >100,000/mm³
 - ALT <10 × the upper limit of normal
 - Normal glomerular filtration rate
- Fundoscopic examination by ophthalmologist before each cycle
- Consider myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue
- EBRT for bulky disease
 - At week 6 of SCT
 - At the end of protocol for patient who does not receive SCT

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Schedule of chemotherapy Protocol Thai-POG-1304

Course	Date	BW / BSA	Dose adjusted	Note
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				

Treatment protocol for intrathecal in retinoblastoma [ThaiPOG-RB-1305]

Protocol name ThaiPOG-RB-1305

Protocol for Retinoblastoma with CNS involvement

Reference Adapted from Orkin's Oncology of Infancy and Childhood 1st ed, 2009 p.576-601.

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

* age adjusted dose intrathecal chemotherapy	<4 mo	4 – 11 mo	12-23 mo	24-36 mo	>36 mo
Methotrexate	3	6	8	10	12
Ara-C	10	20	30	50	70

- Give IT chemotherapy until CSF is negative 2 times consecutively with minimum 4 doses

Cycle	week/ date given	CSF result
1	week 1/	
	week 2/	
	week 3/	
	week 4/	
2	week 5/	
	week 6/	
	week 7/	
	week 8/	
3	week 9/	
	week 10/	
	week 11/	
	week 12/	
4	week 13/	
	week 14/	
	week 15/	
	week 16/	

Renal tumors

Staging system for renal tumors

Stage	NWTSG (before chemotherapy)	SIOP (after chemotherapy)
I	(a) Tumor is limited to the kidney and completely excised (b) The tumor was not ruptured before or during removal (c) The vessels of the renal sinus are not involved beyond 2 mm (d) There is no residual tumor apparent beyond the margins of excision	(a) Tumor is limited to kidney or surrounded with fibrous pseudocapsule if outside of the normal contours of the kidney, the renal capsule or pseudocapsule may be infiltrated with the tumor, but it does not reach the outer surface, and is completely resected (resection margins "clear") (b) The tumor may be protruding into the pelvic system and "dipping" into the ureter (but it is not infiltrating their walls) (c) The vessels of the renal sinus are not involved (d) Intrarenal vessel involvement may be present
II	(a) Tumor extends beyond the kidney but is completely excised (b) No residual tumor is apparent at or beyond the margins of excision (c) Tumor thrombus in vessels outside the kidney is stage II if the thrombus is removed en bloc with the tumor	(a) The tumor extends beyond kidney or penetrates through the renal capsule and/or fibrous pseudocapsule into perirenal fat but is completely resected (resection margins "clear") (b) The tumor infiltrates the renal sinus and/or invades blood and lymphatic vessels outside the renal parenchyma but is completely resected (c) The tumor infiltrates adjacent organs or vena cava but is completely resected
III	Residual tumor confined to the abdomen: (a) Lymph nodes in the renal hilum, the periaortic chains, or beyond are found to contain tumor (b) Diffuse peritoneal contamination by the tumor (c) Implants are found on the peritoneal surfaces (d) Tumor extends beyond the surgical margins either microscopically or grossly (e) Tumor is not completely resectable because of local infiltration into vital structures	(a) Incomplete excision of the tumor, which extends beyond resection margins (gross or microscopical tumor remains postoperatively) (b) Any abdominal lymph nodes are involved (c) Tumor rupture before or intraoperatively (irrespective of other criteria for staging) (d) The tumor has penetrated through the peritoneal surface (e) Tumor thrombi present at resection margins of vessels or ureter, transected or removed piecemeal by surgeon (f) The tumor has been surgically biopsied (wedge biopsy) prior to preoperative chemotherapy or surgery
IV	Presence of hematogenous metastases or metastases to distant lymph nodes	Hematogenous metastases (lung, liver, bone, brain, etc.) or lymph node metastases outside the abdomino-pelvic region
V	(a) Tumor extends beyond the kidney but is completely excised	Bilateral renal tumors at diagnosis

Note: ThaiPOG ใช้ NWTSG staging system.

Protocol assignment

Histology	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Favorable histology (FH)	Regimen E (ThaiPOG-WT-1301)		Regimen D (ThaiPOG-WT-1302)	
Focal anaplasia	Regimen D (ThaiPOG-WT-1302)			
Diffuse anaplasia	Regimen D (ThaiPOG-WT-1302)	Regimen I (ThaiPOG-WT-1303)		
Clear cell sarcoma (CCSK)	Regimen I (ThaiPOG-WT-1303)			
Bilateral Wilms' tumor	ThaiPOG-WT-1304, then re-evaluate at week 6			

Chemotherapy (Actinomycin D, Vincristine) can be initiated before reporting official result of pathology if gross appearance of tumor in the operation field is compatible with Wilms' Tumor.

การติดตามการรักษา (Recommended imaging studies for follow-up)

Favorable-histology Wilms' tumor without metastatic disease,

1. CXR + abdominal U/S alternate with CXR + abdominal/pelvic CT q 3 months during first 3 years.
2. CXR + U/S q 6 months for 2 years (in 4th + 5th year)

Wilms' tumor with metastatic or anaplastic disease;

1. CXR + abdomen/pelvic CT q 3 months x 2 years
2. CXR + U/S q 6 months in 3rd to 5th year

Bilateral Wilms' tumor or nephrogenic rest;

Abdominal ultrasound examinations should be performed every 3 months until age 8 years old.

Radiation therapy dosing guidelines (within 10-14 days after surgery)

Tumor Characteristics	Radiation Dose/Field
Stage I and II FH Wilm's tumor	None
Stage III FH Stage I-III FA Stage I-II DA Stage I-III CCSK	10.8 Gy to the flank
Cytology-positive ascites or preoperative rupture or diffuse operative tumor spillage or peritoneal seeding	10.8 Gy Whole abdomen irradiation (WAI), 1.5 Gy/f
Residual gross disease >3 cm	10.8 Gy boost to residual disease
Stage III DA Stage I-III RTK	19.8 Gy flank RT (10.8 Gy if < 12 months of age) or WAI if indicated
Lung metastases (FH)*	12 Gy whole lung irradiation (WLI) in 8 fractions if no complete remission from chemotherapy (10.5 Gy if <12 months age), 1.2-1.5 Gy/f
Lung metastases (UH)*	12 Gy WLI in 8 fractions regardless of CR or not
Brain metastases	21.6 Gy Whole Brain + 10-15 Gy IMRT or stereotactic boost OR 30.6 Gy Whole Brain in 17 fractions
Liver metastases	19.8 Gy in 11 fractions to focal metastasis site if unresectable
Bone metastases	25.2 Gy to the lesion plus 3 cm margin
Resected lymph node metastasis	10.8 Gy in 6 fractions
Unresected lymph node metastasis	19.8 Gy in 11 fractions
Recurrent abdominal Wilms' tumor	12.6-18 Gy (age <12 months), or 21.6 Gy (older children) if previous RT dose <10.8 Gy. Boost dose up to 9 Gy to gross residual tumor after surgery

FH, Favorable histology; FA, focal anaplasia; DA, diffuse anaplasia; CCSK, clear cell sarcoma of the kidney; WAI, whole abdomen irradiation; RTK, rhabdoid tumor of kidney; IMRT, intensity-modulated radiotherapy.

Note: 1. Actinomycin-D and doxorubicin doses should be decreased 50% during whole-lung or whole-abdomen RT.

2. *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis with cotrimoxazole or pentamidine should be instituted in patients receiving lung RT.

* For patient with lung metastasis, metastatectomy should be considered before radiation therapy.

Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1301]

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female

Address.....

.....Contact person.....Tel.....

Father's name..... Age.....yr Occupation.....

Mother's name..... Age.....yr Occupation.....

Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)

Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²

สิทธิการรักษา ☐ บัตรประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Histology	Stage I	Stage II
Favorable histology (FH)	☐ ThaiPOG-WT-1301	☐ ThaiPOG-WT-1301

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC

BUN Creatinine Electrolyte.....

LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

.....

Chest X-Ray (...../...../.....)

CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment Protocol for Wilms' tumor

Protocol name ThaiPOG-WT-1301

Protocol for Favorable histology

Reference NWT5-5 protocol, Regimen E

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg HT.....cm BSA.....m²

Drug Dose Information

Drug	Dosage		
	Age < 12 months	Age ≥ 12 months	BW ≥ 30 kg
AMD = Actinomycin-D X 1day Begin within 5 days post surgery	0.023 mg/kg IV	0.045 mg/kg IV	1.35 mg/m ² IV (Maximum dose 2.3 mg)
VCR1 = Vincristine X 1day Begin within 7 days post surgery	0.025 mg/kg IV	0.05 mg/kg IV	1.5 mg/m ² IV (Maximum dose 2 mg)
VCR2 = Vincristine X 1day	0.034 mg/kg IV	0.067 mg/kg IV	2 mg/m ² IV (Maximum dose 2 mg)

Week	Date	BSA	AMD	VCR1	VCR2	Note
0						
1						
2						
Evaluate: date (...../...../.....) CBC						
BUN Creatinine Electrolyte.....						
LFT.....						
3						
4						
5						
Evaluate: date (...../...../.....) CBC						
BUN Creatinine Electrolyte.....						
LFT.....						
6						
7						
8						

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW.....kg HT.....cm BSA.....m²

Week	Date	BSA	AMD	VCR1	VCR2	Note
Evaluate: date (...../...../.....) CBC						
BUN Creatinine Electrolyte.....						
LFT.....						
9						
10						
Evaluate: date (...../...../.....) CBC						
BUN Creatinine Electrolyte.....						
LFT.....						
Chest X-Ray (...../...../.....)						
12						
Evaluate: date (...../...../.....) CBC						
BUN Creatinine Electrolyte.....						
LFT.....						
15						
18						

Post- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....) CBC

BUN Creatinine Electrolyte.....

LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

.....

Chest X-Ray (...../...../.....)

CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

*Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1302]

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
Contact person.....Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัตรประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Histology	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Favorable histology			☐ ThaiPOG-WT-1302	☐ ThaiPOG-WT-1302
Focal anaplasia	☐ ThaiPOG-WT-1302	☐ ThaiPOG-WT-1302	☐ ThaiPOG-WT-1302	☐ ThaiPOG-WT-1302
Diffuse anaplasia	☐ ThaiPOG-WT-1302			

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC
 BUN Creatinine Electrolyte.....
 LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

 Chest X-Ray (...../...../.....)
 CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment Protocol for Wilms' tumor

Protocol name ThaiPOG-WT-1302

Protocol for Favorable histology and anaplasia

Reference NWTs-5 Protocol, Regimen D

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg HT.....cm BSA.....m²

Drug Dose Information

Drug	Dosage		
	Age < 12 months	Age ≥ 12 months	BW ≥ 30 kg
AMD* = Actinomycin-D X 1day Begin within 5 days post surgery	0.023 mg/kg IV	0.045 mg/kg IV	1.35 mg/m ² IV (Maximum dose 2.3 mg)
VCR1 = Vincristine X 1day Begin within 7 days post surgery	0.025 mg/kg IV	0.05 mg/kg IV	1.5 mg/m ² IV (Maximum dose 2 mg)
VCR2 = Vincristine X 1day	0.034 mg/kg IV	0.067 mg/kg IV	2 mg/m ² IV (Maximum dose 2 mg)
DOX1* = Doxorubicin X 1day	0.75 mg/kg IV	1.5 mg/kg IV	45 mg/m ² IV
DOX2 = Doxorubicin X 1day	0.5 mg/kg IV	1 mg/kg IV	30 mg/m ² IV

* Actinomycin-D and Doxorubicin doses should be decreased 50% during radiation therapy.

Week	Date	BSA	AMD	VCR1	VCR2	DOX1	DOX2	Note
0								**XRT
1								
2								
** XRT start by Day 10 post-nephrectomy (no later than Day 14) Radiation field Radiation dose..... Date start radiation Date stop radiation Evaluate: date (...../...../.....) CBC BUN Creatinine Electrolyte..... LFT.....								
3								
4								
5								

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg HT..... cm BSA..... m²

Week	Date	BSA	AMD	VCR1	VCR2	DOX1	DOX2	Note
Evaluate: date (...../...../.....) CBC								
BUN Creatinine Electrolyte.....								
LFT.....								
6								
7								
8								
Evaluate: date (...../...../.....) CBC								
BUN Creatinine Electrolyte.....								
LFT.....								
9								
10								
11								
Evaluate: date (...../...../.....) CBC								
BUN Creatinine Electrolyte.....								
LFT.....								
CT chest ^{\$} (...../...../.....)								
\$for patients with pulmonary metastases at diagnosis only.								
.....								
.....								
.....								
Chest X-Ray (...../...../.....)								
CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)								
EKG/ECHO (...../...../.....)								
12								
13								
14								
Evaluate: date (...../...../.....) CBC								
BUN Creatinine Electrolyte.....								
LFT.....								
15								
16								
17								

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg HT..... cm BSA..... m²

Week	Date	BSA	AMD	VCR1	VCR2	DOX1	DOX2	Note
Evaluate: date (...../...../.....) CBC								
BUN Creatinine Electrolyte.....								
LFT.....								
18								
19								
20								
Evaluate: date (...../...../.....) CBC								
BUN Creatinine Electrolyte.....								
LFT.....								
21								
22								
23								
Evaluate: date (...../...../.....) CBC								
BUN Creatinine Electrolyte.....								
LFT.....								
24								
25								
26								

Post- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC

BUN Creatinine Electrolyte.....

LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

Chest X-Ray (...../...../.....)

Abdominal Ultrasound (...../...../.....)

CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

EKG/ECHO (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1303]

Data entry form

Patient's name..... Sex..... HN.....
Date of Birth..... Date of Diagnosis..... สิทธิการรักษา.....
Address.....
.....Contact person.....Tel.....
Age (yy/mm/dd)..... BW..... HT..... BSA.....
Father..... Age..... Occupation.....
Mother..... Age..... Occupation.....

History

Physical examination

Histology	Stage I	Stage II	StageIII	StageIV
Diffuse anaplasia		☐ ThaiPOG-WT-1303	☐ ThaiPOG-WT-1303	☐ ThaiPOG-WT-1303
Clear cell sarcoma (CCSK)	☐ ThaiPOG-WT-1303	☐ ThaiPOG-WT-1303	☐ ThaiPOG-WT-1303	☐ ThaiPOG-WT-1303

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC
BUN Creatinine Electrolyte.....
LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)
.....
Chest X-Ray (...../...../.....)
CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment Protocol for Wilms' tumor

Protocol name ThaiPOG-WT-1303

Protocol for Diffuse anaplasia and Clear cell sarcoma

Reference NWT5-5 Protocol, Regimen I

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg HT.....cm BSA.....m²

Drug Dose Information

Drug	Dosage		
	Age < 12 months	Age ≥ 12 months	BW ≥ 30 kg
DOX* = Doxorubicin X 1day Begin within 5 days post surgery	0.75 mg/kg IV	1.5 mg/kg IV	45 mg/m ² IV
VCR1 = Vincristine X 1day Begin within 7 days post surgery	0.025 mg/kg IV	0.05 mg/kg IV	1.5 mg/m ² IV (Maximum dose 2 mg)
VCR2 = Vincristine X 1day	0.034 mg/kg IV	0.067 mg/kg IV	2 mg/m ² IV (Maximum dose 2 mg)
CTX5** = Cyclophosphamide X 5 days	7.35 mg/kg/day	14.7 mg/kg/day	440 mg/m ² /day
CTX3** = Cyclophosphamide X 3 days			
ETOP = Etoposide X 5 days	1.65 mg/kg/day	3.3 mg/kg/day	100 mg/m ² /day

* Doxorubicin doses should be decreased 50% during radiation therapy.

** G-CSF 5 mcg/kg/day starting 24 hours after CTX3/CTX5 until ANC recovery.

Week	Date	BSA	DOX	VCR1	VCR2	CTX5	CTX3	ETOP	Note
0									**XRT
1									
2									
** XRT start by Day 10 post-nephrectomy (no later than Day 14) Radiation field Radiation dose..... Date start radiation Date stop radiation Evaluate: date (...../...../.....) CBC BUN Creatinine Electrolyte..... LFT.....									
3									
4									
5									

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg HT..... cm BSA..... m²

Week	Date	BSA	DOX	VCR1	VCR2	CTX5	CTX3	ETOP	Note
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
6									
7									
8									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
9									
10									
11									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
CT chest ^{\$} (...../...../.....)									
\$for patients with pulmonary metastases at diagnosis only.									
.....									
Chest X-Ray (...../...../.....)									
CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)									
EKG/ECHO (...../...../.....)									
12									
13									
14									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
15									
16									
17									

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg HT..... cm BSA..... m²

Week	Date	BSA	DOX	VCR1	VCR2	CTX5	CTX3	ETOP	Note
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
18									
19									
20									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
21									
22									
23									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
24									
25									
26									

Post- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC

BUN Creatinine Electrolyte.....

LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

Chest X-Ray (...../...../.....)

Abdominal Ultrasound (...../...../.....)

CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

EKG/ECHO (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1304]

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
Contact person.....Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัตรประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Left

Histology ☐ Not available
 Stage ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Right

Histology ☐ Not available
 Stage ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC

BUN Creatinine Electrolyte.....

LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

Chest X-Ray (...../...../.....)

CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment Protocol for Bilateral Renal Tumors

Protocol name ThaiPOG-WT-1304

Protocol for Bilateral Renal tumors

Reference NWT5-5 Protocol, Bilateral Renal tumors

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg HT.....cm BSA.....m²

Open biopsy at diagnosis may be deferred if imaging study is typical for Wilms' tumor

Initial treatment with VAD 6 weeks then re-evaluate

1. If complete disappearance of the tumor → Start regimen E (ThaiPOG-WT-1301) for total duration 19 weeks (include VAD regimen)
2. If bilateral partial nephrectomy feasible → Definite surgery at week 6 and follow **flow 1**
3. If bilateral partial nephrectomy **NOT** feasible, and
 - 3.1. ≥ partial response* in both kidneys → Continue VAD for 6 weeks then re-evaluate
 - 3.1.1. if tumor completely disappear at week 12 → Start regimen D (ThaiPOG-WT-1302) for total duration 25 weeks (include VAD regimen)
 - 3.1.2. if residual tumor presents → definite surgery at week 12 and follow **flow 1**
 - 3.2. < partial response* in either kidney → bilateral open biopsy at week 6 and follow **flow 2**

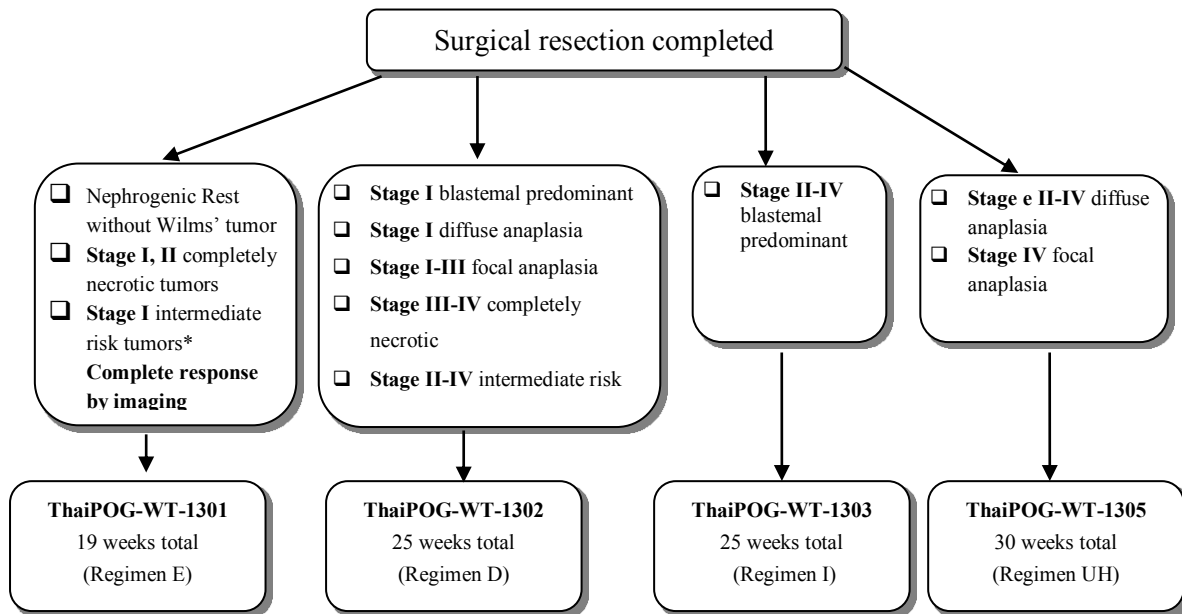
***Partial response:** at least 64% decrease in volume (measure by multiply of the two longest diameters from imaging) compared to the measurement obtained at diagnosis.

Drug Dose Information

Drug	Dosage		
	Age < 12 months	Age ≥ 12 months	Age ≥ 3 years
AMD = Actinomycin-D X 1day	0.023 mg/kg IV	0.045 mg/kg IV (Maximum 2.3 mg)	0.045 mg/kg IV (Maximum 2.3 mg)
VCR = Vincristine X 1day	0.025 mg/kg IV	0.05 mg/kg IV	1.5 mg/m ² IV (Maximum dose 2 mg)
DOX = Doxorubicin X 1day	1.2 mg/kg IV	35 mg/m ² IV	35 mg/m ² IV

Week	Date	BSA	AMD	VCR	DOX	Note
0						
1						
2						
3						
4						
5						

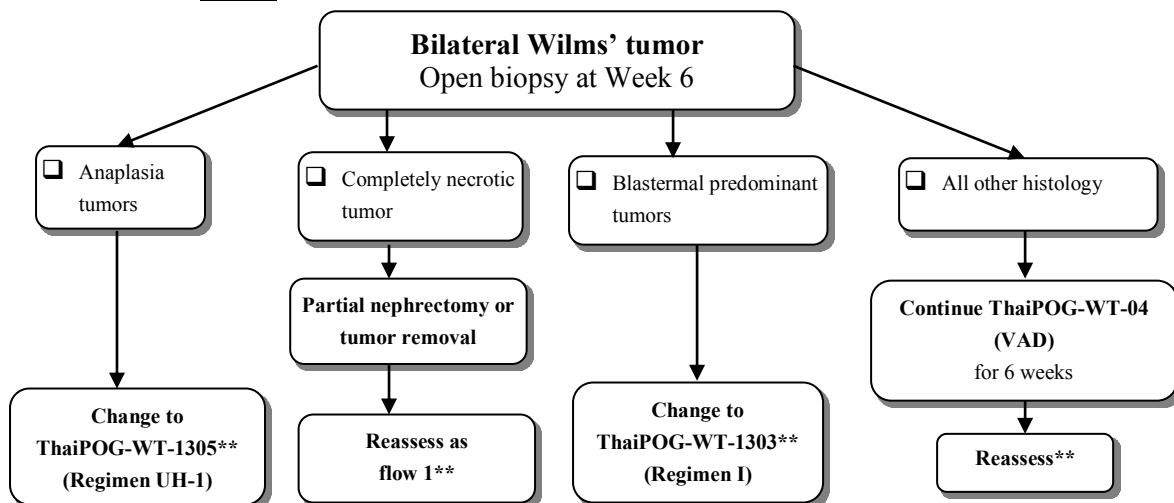
Flow 1 Therapy after Complete Surgical Resection for Bilateral Wilms' Tumor



* Intermediate risk includes all Wilms' tumor histology other than completely necrotic, anaplasia or blastemal predominant.

- RT will be indicated in Stage III completely necrotic, intermediate risk tumors, and blastemal predominant tumors.
- RT will be indicated in Stage I-III anaplastic tumors.

Flow 2 Therapy after Open Biopsy at Week 6 for Bilateral Wilms' Tumor



** Second look surgery should be performed no later than week 12

Summary Bilateral Wilms' Tumor

Left

Histology.....☐ Not available

Stage ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Treatment protocol

☐ ThaiPOG-WT-1301

☐ ThaiPOG-WT-1303

Right

Histology.....☐ Not available

Stage ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

☐ ThaiPOG-WT-1302

☐ ThaiPOG-WT-1304

☐ ThaiPOG-WT-1305

Treatment protocol for Wilms' tumor [ThaiPOG-WT-1305]

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
Contact person.....Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัตรประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Left

Histology ☐ FH ☐ Focal anaplasia ☐ Diffuse anaplasia
☐ Clear cell Sarcoma ☐ NA
Stage ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Right

Histology ☐ FH ☐ Focal anaplasia ☐ Diffuse anaplasia
☐ Clear cell Sarcoma ☐ NA
Stage ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC
 BUN Creatinine Electrolyte.....
 LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

 Chest X-Ray (...../...../.....)
 CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Treatment Protocol for Wilms' tumor

Protocol name ThaiPOG-WT-1305

Protocol for Bilateral Wilms' tumor (Adjuvant chemotherapy)

Reference NWT5-5 Protocol, Revised UH-1 and AREN0321 protocol

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW.....kg HT.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria: For bilateral Wilms' tumor patients who

1. Received surgical resection after initial neoadjuvant VAD (6 weeks) and pathology showed

☐ Stage II-IV diffuse anaplasia ☐ Stage IV focal anaplasia

2. Received open biopsy after initial neoadjuvant VAD (6 weeks) and pathology showed

☐ Anaplasia tumor

Drug Dose Information

Drug	Dosage		
	Age < 12 months	Age ≥ 12 months	Age > 3 year
DOX = Doxorubicin IV over 15-120 min on day 1	1.5 mg/kg/day	45 mg/m ² /day	45 mg/m ² /day
VCR = Vincristine IV on day 1 (Maximum dose 2 mg)	0.025 mg/kg IV	0.05 mg/kg IV	1.5 mg/m ² IV
CTX1 = Cyclophosphamide IV over 1 hr on Day 1-4	14.7 mg/kg/day	440 mg/m ² /day	440 mg/m ² /day
CTX2 = Cyclophosphamide IV over 1 hr on Day 1	40 mg/kg/day	1,200 mg/m ² /day	1,200 mg/m ² /day
Carbo = Carboplatin IV over 1 hr on Day 1 Dose based on GFR	See carboplatin dosage adjustment below		
ETOP = Etoposide IV over 1 hr on day 1-4	3.3 mg/kg/day	100 mg/m ² /day	100 mg/m ² /day

* Doxorubicin doses should be decreased 50% during radiation therapy.

**Carboplatin (Carbo)	IV over 1 hour	GFR	Dose
		>150 mL/min/1.73m ²	560 mg/m ² (18.7 mg/kg if <1 yr)
		100-150 mL/min/1.73m ²	500 mg/m ² (16.6 mg/kg if <1 yr)
		75-99 mL/min/1.73m ²	370 mg/m ² (12.3 mg/kg if <1 yr)
		50-74 mL/min/1.73m ²	290 mg/m ² (9.7 mg/kg if <1 yr)
		30-49 mL/min/1.73m ²	200 mg/m ² (6.7 mg/kg if <1 yr)
		<30 mL/min/1.73m ²	Hold Carboplatin

GFR Calculation in children

Schwartz equation: $\text{CrCl (ml/min/1.73m}^2) = [\text{Height (cm)} \times k] / \text{Scr (mg/dl)}$

k = 0.33 for preterm infants, k = 0.45 for infants 1 to 52 weeks old, k = 0.55 for children 1 to 13 years old

k = 0.55 for adolescent females 13-18 years old, k = 0.7 for adolescent males 13-18 years old

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg HT..... cm BSA..... m²

Week	Date	BSA	DOX	VCR	CTX1	CTX2	Carbo	ETOP	Note
0									**XRT
1									
2									
** XRT start by Day 10 post-nephrectomy (no later than Day 14) Radiation field Radiation dose..... Date start radiation Date stop radiation									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC BUN Creatinine Electrolyte..... LFT.....									
3									
4									
5									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC BUN Creatinine Electrolyte..... LFT.....									
6									
7									
8									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC BUN Creatinine Electrolyte..... LFT.....									
9									
10									
11									
\$for patients with pulmonary metastases at diagnosis only. Chest X-Ray (...../...../.....) CT/ MRI abdomen* (...../...../.....) EKG/ECHO (...../...../.....)									

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg HT..... cm BSA..... m²

Week	Date	BSA	DOX	VCR	CTX1	CTX2	Carbo	ETOP	Note
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
CT chest ^s (...../...../.....)									
12									
13									
14									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
15									
16									
17									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
18									
19									
20									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
21									
22									
23									

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg HT..... cm BSA..... m²

Week	Date	BSA	DOX	VCR	CTX1	CTX2	Carbo	ETOP	Note
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
24									
25									
26									
Evaluate: date (...../...../.....) CBC									
BUN Creatinine Electrolyte.....									
LFT.....									
27									
28									
29									

Post- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC

BUN Creatinine Electrolyte.....

LFT.....

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)

.....

Chest X-Ray (...../...../.....)

Abdominal Ultrasound (...../...../.....)

CT/ MRI abdomen* (...../...../.....)

EKG/ECHO (...../...../.....)

* Use the same imaging modality – CT or MRI – for all disease evaluations.

Hepatoblastoma

Data entry form for hepatoblastoma

Name	Age	Sex	HN
Address			DOB
Father	Age	Occupation	
Mother	Age	Occupation	
Birth weight	Gestational age		
Date Registered			

History

Physical examination

Pre-treatment Investigations

A. Imaging study

CT scan liver (___/___/___) _____

CXR PA/lateral (___/___/___) _____

CT chest (___/___/___) _____

Bone scan (Optional) (___/___/___) _____

B. CBC (___/___/___) _____

C. Tumor Markers (___/___/___) AFP _____ β -HCG _____ LDH _____

D. Blood chemistry (___/___/___) BUN _____ Cr _____ uric acid _____ Na _____ K _____ Cl _____

HCO₃ _____ Ca _____ P _____ Mg _____ AST _____ ALT _____ DB _____ TB _____ AP _____ GGT _____

E. GFR (☐ calculated / ☐ measured) _____ ml/min/1.73m²

F. Coagulogram (___/___/___) PT _____ aPTT _____ fibrinogen _____

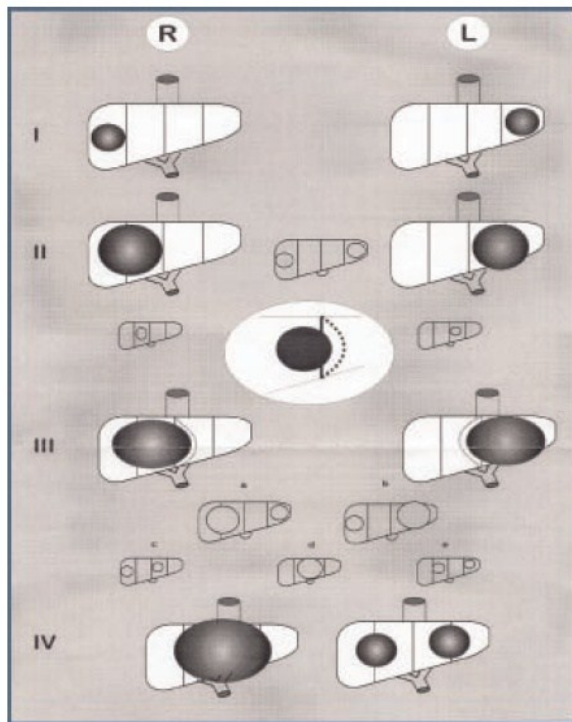
G. Hepatitis profile (___/___/___) _____

H. EKG (___/___/___) _____

I. Audiogram (___/___/___) _____

J. Other (___/___/___) _____

PRETEXT (Pre-treatment extent of disease) staging system



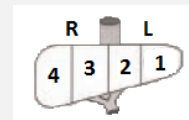
PRETEXT is based upon division of the liver into four sections.

Section 1 (left lateral): Couinaud 2 and 3

Section 2 (left medial): Couinaud 4

Section 3 (right anterior): Couinaud 5 and 8

Section 4 (right posterior): Couinaud 6 and 7



In addition any group may have:

“V”: invasion vena cava or all 3 major hepatic veins

“P”: invasion main portal vein or bifurcation

“E”: intra-abdominal extrahepatic extension

“M”: distant metastasis

“C”: caudate lobe involvement

- ☐ **PRETEXT I**= One section is involved, three contiguous sections free of tumor
- ☐ **PRETEXT II**= Two sections involved, two contiguous sections free of tumor
- ☐ **PRETEXT III**= Two or three sections involved, no two adjoining sectors free of tumor
- ☐ **PRETEXT IV**= All four sections involved, no section free of tumor

Pretreatment diagnosis: Hepatoblastoma PRETEXT _____

Indication for biopsy

1. Age <6 months, or >3 years

- Biopsy is **mandatory** because of the wide differential diagnosis of hepatic masses and the possible confounding effect of an “elevated” serum AFP level if age <6 months, and because of the risk of misdiagnosing hepatocellular carcinoma if age >3 years

2. Age 6 months - 3 years

- Biopsy is not required if typical radiological finding of hepatoblastoma and elevated AFP (>100 ng/ml) are present

High dose cisplatin (CDDP) administration protocol

1. ก่อนให้ CDDP ต้องตรวจ

- ◆ electrolytes, Ca, Mg, BUN creatinine, U/A

- ◆ คำนวณ GFR จาก Schwartz formula $GFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2) = \frac{(k) \times \text{Height (cm)}}{\text{Serum cr (mg/dL)}}$

k = 0.33 (infant with Hx LBW), 0.45 (infant), 0.55 (child or adolescent girl), 0.7 (adolescent boy)

- ◆ ให้ยาเมื่อ GFR > 60 ml /min /1.73 m²

2. 4 ชม. ก่อนเริ่มยา

- ◆ Hydration ด้วย 5%D NSS/ _____ (Vol _____ ml/bottle) + KCl (10 mEq/L) _____ ml

+ MgSO₄ (8 mEq/L) _____ ml IV drip at rate _____ /hr (125 ml/m²/hr) x 4 hr

- ◆ Hour 0 วัดความดัน ชั่งน้ำหนัก record I/O

ให้ยาแก้อาเจียน ตามความเหมาะสม ซ้ำได้ทุก 4-6 ชม.

เริ่มให้ยา: 5%D NSS/ _____, Vol _____ ml

+ CDDP _____ mg (80 mg/m²)

+ mannitol _____ gm (500 mg/kg)

+ KCl _____ ml (1 mEq/kg)

IV at rate _____ ml /hr (125 ml/m²/hr) x 24 hr

(ระหว่างการให้ CDDP ต้องมีปัสสาวะออก 3-4 ml /kg /hr ถ้าน้อยกว่านี้ให้ mannitol ได้อีก 200 mg /kg in 25 ml NSS IV over 15 min ถ้าไม่ดีขึ้นใน 1 ชม. ให้ฉีด lasix 0.5 mg /kg ได้)

- ◆ Hour 24 หยุด CDDP และเปลี่ยน IV fluid เป็น

5%D NSS/ _____ (Vol _____ ml/bottle)

+ KCl (10 mEq/L) _____ ml + MgSO₄ (8 mEq/L) _____ ml

IV drip at rate _____ /hr (125 ml/m²/hr) x 12 hr

หลังจากนั้นลด rate IV เป็น _____ ml /hr (65 ml/m²/h)

3. Oral Mg supplement: Minimal daily requirement = 0.3 mEq /kg /d (12 mg Mg = 1 mEq)

Mag oral tab = 7 mEq Mg/tab

Milk of Magnesia = 13 mEq Mg/5 ml

Mg sulfate solution 50% = 20 mEq/5 ml

Post-treatment evaluation

1. Monitor AFP level

- Every 1-2 months in the 1st year
- Every 3 months in the 2nd year
- Every 4 months in the 3rd year
- Every 6 months in the 4th year

2. Hearing test

- Pretreatment
- Before delayed surgery
- At the end of treatment
- At 1 year after treatment

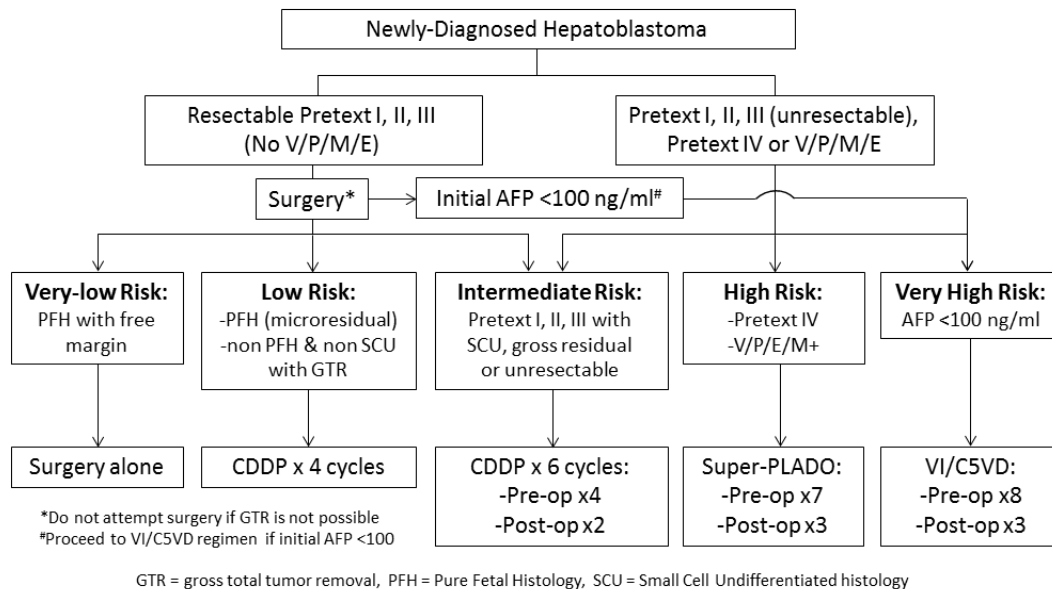
3. Echocardiogram/ MUGA scan

- Yearly for 4 years in patient who received Doxorubicin

4. Imaging

- CT chest/abdomen is not necessary if AFP > 100 ng/ml at the time of diagnosis
- In patient with low AFP (< 100 ng/ml) at diagnosis, CT chest/abdomen should be performed
 - Every 3 months for 2 year
 - Every 4 months in the 3rd year
 - Every 6 months in the 4th year
- CT abdomen can be used in alternate sequence with U/S abdomen only if high resolution U/S abdomen is available

Treatment summary for very low risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13VLR]



1. Patient of PRETEXT I, II, III without any high risk features (+V, P, E, M or AFP <100 ng/ml) will be proceed to upfront surgery if gross total tumor removal can be achieved. Patient who found to have V/P/M involvement in the operative field will be shifted to high risk group (HR) irrespective of the PRETEXT staging.
2. Patients with AFP <100 ng/ml might have upfront surgery only if the tumor can be removed completely. However, the patient will receive chemotherapy as per “very high risk protocol” regardless of the surgical extent or pathological result.
3. Classify tumor into 5 groups (VLR, LR, IR, HR, VHR) according to PRETEXT, AFP, surgery and pathology result.
4. Very low risk patient does not require chemotherapy. Patients with pure fetal histology who have microresidual disease will receive 4 cycles of CDDP as per low risk regimen

Protocol name ThaiPOG-HB-13VLR
Protocol for Very low risk hepatoblastoma
Open date January 2014 (revised October 2015)
Modified from N Engl J Med 2009;361:1662-70

Patient eligibility	Exclusion criteria
☐ PRETEXT I, II, III with pure fetal histology (PFH) and free surgical margin	☐ AFP < 100 ng/ml ☐ tumor with high risk features (+V/P/E/M)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
 BW _____ Ht _____ BSA _____

Initial surgery (Date ____/____/____ surgeon _____)
 Operation ☐ biopsy ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision ☐ other _____
 section # _____ result _____

Post-Treatment Evaluation

1. Monitor AFP level

- Every 1-2 months in the 1st year
- Every 3 months in the 2nd year
- Every 4 months in the 3rd year
- Every 6 months in the 4th year

2. Hearing test

- Pretreatment
- Before delayed surgery
- At the end of treatment
- At 1 year after treatment

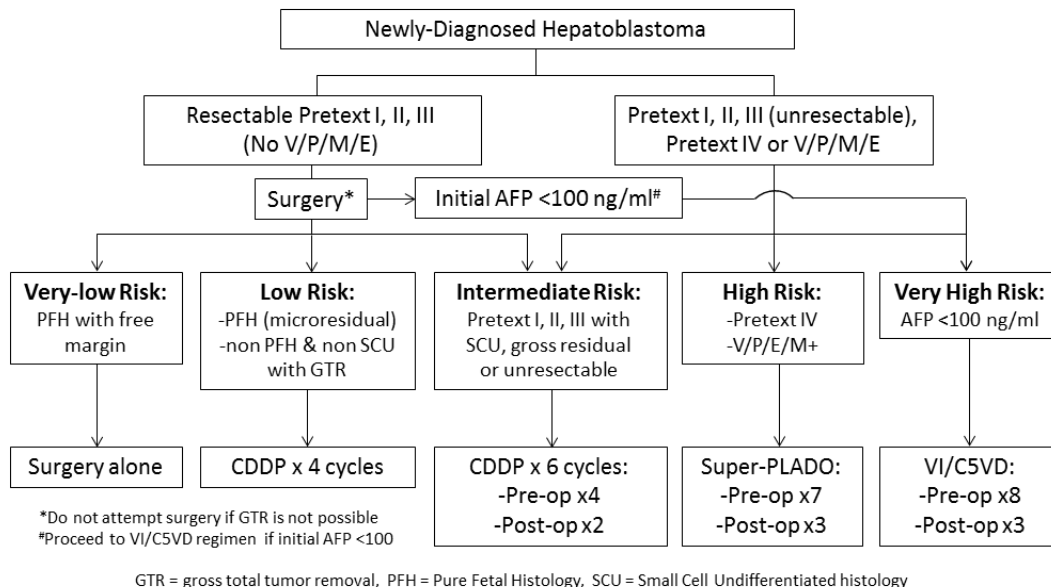
3. Echocardiogram

- Yearly for 4 years in patient who received Doxorubicin

4. Imaging

- CT chest/abdomen is not necessary if AFP > 100 ng/ml at the time of diagnosis
- In patient with low AFP (< 100 ng/ml) at diagnosis, CT chest/abdomen should be performed
 - Every 3 months for 2 year
 - Every 4 months in the 3rd year
 - Every 6 months in the 4th year
- CT abdomen can be used in alternate sequence with U/S abdomen only if high resolution U/S abdomen is available

Treatment summary for low risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13LR]



1. Patient of PRETEXT I, II, III without any high risk features (+V, P, E, M or AFP <100 ng/ml) will be proceed to upfront surgery if gross total tumor removal can be achieved. Patient who found to have V/P/M involvement in the operative field will be shifted to high risk group (HR) irrespective of the PRETEXT staging.
2. Patients with AFP <100 ng/ml might have upfront surgery only if the tumor can be removed completely. However, the patient will receive chemotherapy as per “very high risk protocol” regardless of the surgical extent or pathological result.
3. Classify tumor into 5 groups (VLR, LR, IR, HR, VHR) according to PRETEXT, AFP, surgery and pathology result, patients with pure fetal histology who have microresidual disease will also receive 4 cycles of CDDP as per low risk regimen.
4. First course of chemotherapy should be started within 7-14 days after the diagnosis
5. If CT chest is not available before the treatment; it **MUST** be done no later than 14 days after starting of the first course of chemotherapy
6. Chemotherapy will be given every 2 weeks for 4 courses
7. Hearing test should be performed at pre-treatment, end of treatment and 1 year post off treatment

Anti-emetic guideline

1. Ondansetron 5 mg/m²/dose IV pre-chemo and then q 8 hr **PLUS**
 2. Dexamethasone 8 mg/m²/dose (max 20 mg/dose) IV drip in 10 min pre-chemo, then q 12 hr
- Note** Aprepitant 125 mg po on day 1, then 80 mg po daily on day 2,3 may be given as an additional anti-emetic in patient >12 year. Reduce Dexamethasone dose to 50% by half if Aprepitant was given.

Protocol name ThaiPOG-HB-13LR
Protocol for Low risk hepatoblastoma
Open date January 2014 (revised October 2015)
Modified from N Engl J Med 2009;361:1662-70

Patient eligibility

PRETEXT I, II, III with
☐ PFH with microresidual disease
☐ non PFH and non SCU with GTR

Exclusion criteria

☐ tumor with AFP < 100 ng/ml
☐ tumor with high risk features (V, P, E, M)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
 BW _____ Ht _____ BSA _____

Given dose	Drug	Desired dose	Route	Day
_____ mg	Cisplatin (CDDP)	80 mg/m ² /dose	IV drip in 24 hr	1

- ☐ Give chemotherapy q 2 weeks, ANC > 1,000 and platelet > 100,000 before start chemotherapy
- ☐ Blood for LFT, AFP before each course and record liver size every course
- ☐ If BW < 12 kg, calculate chemotherapeutic agent dose per kg [(desired dose/ 30) xBW]
- ☐ G-CSF is not necessary, unless the patient has febrile neutropenia from the previous course

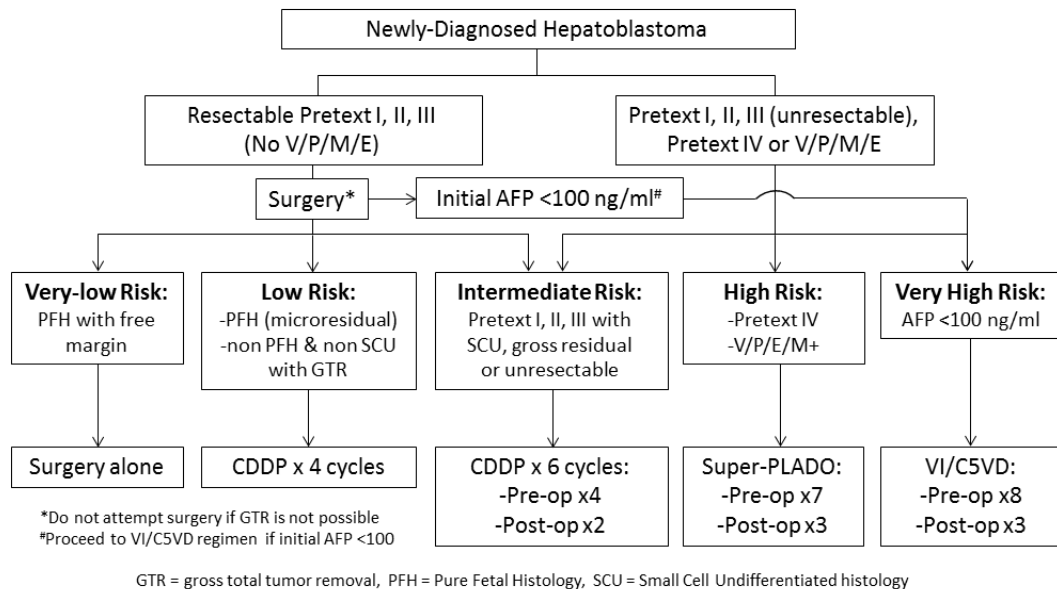
Initial surgery ☐ yes (Date ____/____/____ surgeon _____)

Operation ☐ biopsy ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision ☐ other _____

section # _____ result _____

Course	Date	AFP	Dose adjusted	liver size	Hearing test
I	____/____/____				*
II	____/____/____				
III	____/____/____				
IV	____/____/____				*

Treatment summary for intermediate risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13IR]



1. Patient of PRETEXT I, II, III without any high risk features (+V, P, E, M or AFP <100 ng/ml) will be proceed to upfront surgery if gross total tumor removal can be achieved. Patient who found to have V/P/M involvement in the operative field will be shifted to high risk group (HR) irrespective of the PRETEXT staging.
2. Patients with AFP <100 ng/ml might have upfront surgery only if the tumor can be removed completely. However, the patient will receive chemotherapy as per “very high risk protocol” regardless of the surgical extent or pathological result.
3. Classify tumor into 5 groups (VLR, LR, IR, HR, VHR) according to PRETEXT, AFP, surgery and pathology result.
4. First course of chemotherapy should be started within 7-14 days after the diagnosis
5. If CT chest is not available before the treatment, it **MUST** be done no later than 14 days after starting of the first course of chemotherapy
6. Chemotherapy will be given every 2 weeks for 4 courses, then re-evaluate with imaging*
 - Resectable tumor → surgery plus 2 additional courses of CMT
 - Unresectable tumor → 2 more courses of CMT, follow with surgery, no post-op CMT

**Imaging is not necessary at this time point for patients with SCU cell type or residual disease from initial surgery; they will receive chemotherapy for the total of 6 courses*

7. Hearing test should be performed at pre-treatment, before surgery, end of treatment and 1 year post off treatment

Anti-emetic guideline

1. Ondansetron 5 mg/m²/dose iv pre-chemo and then q 8 hr **PLUS**
 2. Dexamethasone 8 mg/m²/dose (max 20 mg/dose) iv drip in 10 min pre-chemo, then q 12 hr
- Note Aprepitant 125 mg po on day 1, then 80 mg po daily on day 2,3 may be given as an additional anti-emetic in patient >12 year. Reduce Dexamethasone dose to 50% by half if Aprepitant was given.

Protocol name ThaiPOG-HB-13IR
Protocol for Intermediate risk hepatoblastoma
Open date January 2014 (revised October 2015)
Modified from N Engl J Med 2009;361:1662-70

Patient eligibility

- ☐ PRETEXT I, II, III without upfront surgery
☐ PRETEXT I, II, III with SCU cell type
☐ PRETEXT I, II, III with gross residual disease from upfront surgery

Exclusion criteria

- ☐ tumor with high risk features (+V, P, E, M)
☐ AFP < 100 ng/ml

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____

BW _____ Ht _____ BSA _____

Given dose	Drug	Desired dose	Route	Day
_____ mg	Cisplatin (CDDP)	80 mg/m ² /dose	IV drip in 24 hr	1

- ☐ Give chemotherapy q 2 weeks, ANC > 1,000 and platelet > 100,000 before start chemotherapy
☐ Blood for LFT, AFP before each course and record liver size every course
☐ If BW < 12 kg, calculate chemotherapeutic agent dose per kg [(desired dose/ 30) x BW]
☐ G-CSF is not necessary, unless the patient has febrile neutropenia from the previous course

Initial surgery ☐ no ☐ yes (Date ____/____/____ surgeon _____)

Operation ☐ biopsy ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision ☐ other _____

section # _____ result _____

Course	Date	AFP	Dose adjusted	liver size	Hearing test
I	____/____/____				*
II	____/____/____				
III	____/____/____				
IV	____/____/____				*

Re-evaluate after 4 courses of CMT (Date _____)

- ☐ Resectable: Surgery plus 2 more courses of CMT
☐ Unresectable: 2 additional courses of CMT, then surgery, no post-op CMT
☐ PRETEXT I, II, III with residual disease or SCU cell type: No imaging needed, continue CMT until finish cycle 6

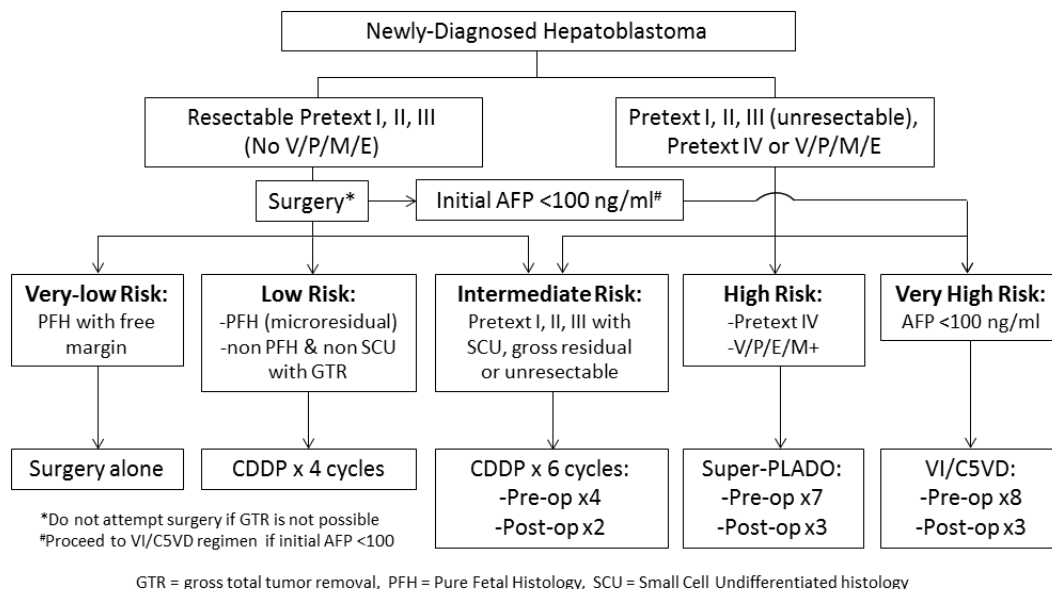
V	____/____/____				
VI	____/____/____				*

Delayed surgery (Date ____/____/____ surgeon _____)

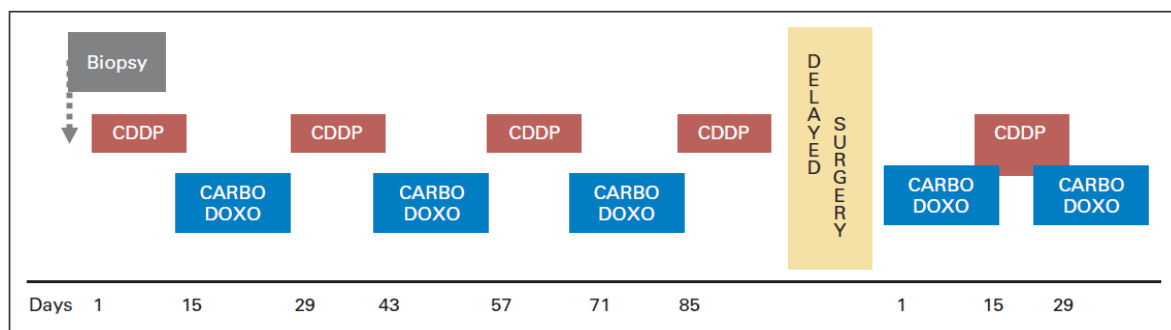
Operation ☐ biopsy ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision ☐ other _____

section # _____ result _____

Treatment summary for high risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13HR]



1. First course of chemotherapy should be started within 7-14 days after the diagnosis
2. If CT chest is not available before the treatment, it **SHOULD** be done no later than 14 days after starting of the first course of chemotherapy
3. Chemotherapy will be given every 2 weeks for 7 courses, then re-evaluate
 - Resectable tumor → will proceed to surgery, then receive 3 additional courses of CMT
 - Unresectable tumor → will receive 3 more courses of CMT, follow with surgery, no post-op CMT



4. Maximum CMT is 10 courses for high risk patient
5. Hearing test should be performed at pre-treatment, before surgery, end of treatment and 1 year post off treatment

Anti-emetic guideline

1. Ondansetron 5 mg/m²/dose iv pre-chemo and then q 8 hr **PLUS**
 2. Dexamethasone 8 mg/m²/dose (max 20 mg/dose) iv drip in 10 min pre-chemo, then q 12 hr
- Note** Aprepitant 125 mg po on day 1, then 80 mg po daily on day 2, 3 may be given as an additional anti-emetic in patient >12 year. Reduce Dexamethasone dose to 50% by half if Aprepitant was given.

Protocol name ThaiPOG-HB-13HR
Protocol for High risk hepatoblastoma
Open date January 2014 (revised October 2015)
Reference J Clin Oncol 2010;28:2584-2590

Patient eligibility

- ☐ PRETEXT IV tumor
☐ Tumor with high risk features (+V, P, E, M)

Exclusion criteria

- ☐ Low AFP (< 100 ng/ml)

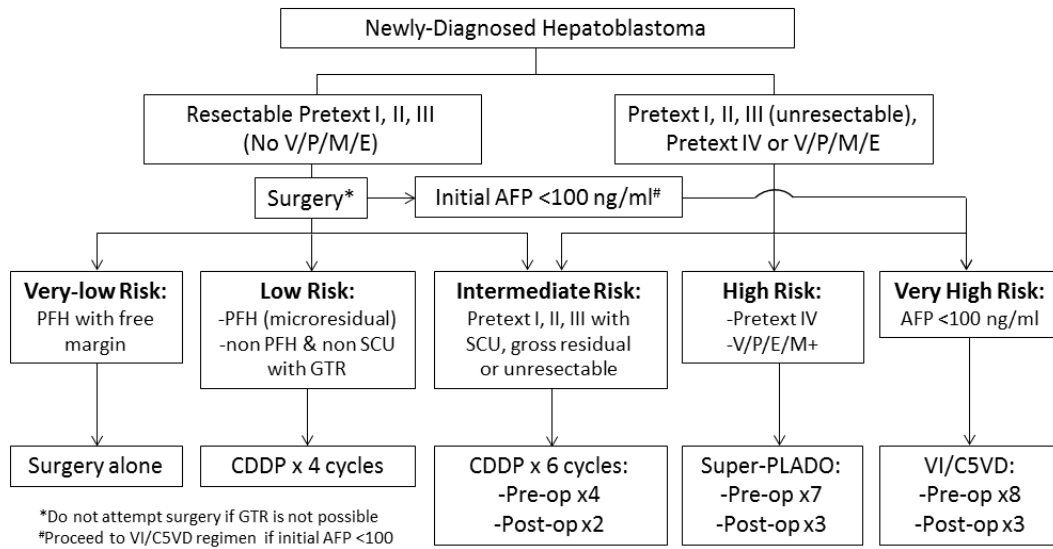
Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
BW _____ Ht _____ BSA _____

Given dose	Drug	Desired dose	Day
_____ mg	Cisplatin (CDDP)	80 mg/m ² IV drip in 24 hr	Day 1 of course 1, 3, 5, 7, 9
_____ mg	Carboplatin	500 mg/m ² IV drip in 1 hr	Day 1 of course 2, 4, 6, 8, 10
_____ mg	Doxorubicin	60 mg/m ² IV drip in 48 hr	Day 1-2 of course 2, 4, 6, 8, 10

- ☐ Give chemotherapy q 2 weeks, ANC > 1,000 and platelet > 100,000 before start chemotherapy
☐ Blood for LFT, AFP before each course and record liver size every course
☐ If BW < 12 kg, calculate chemotherapeutic agent dose per kg [(desired dose/ 30) x BW]
☐ G-CSF is not necessary, unless the patient has febrile neutropenia from the previous course

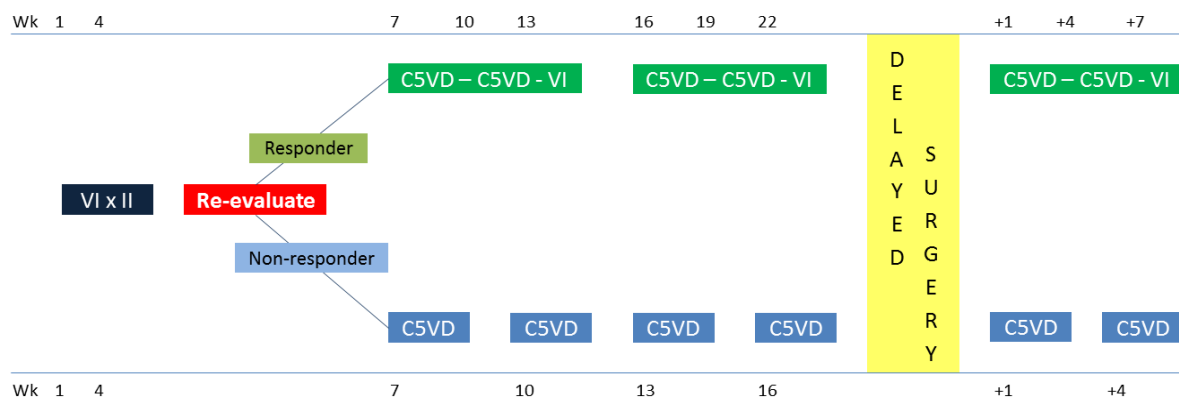
Initial Biopsy ☐ no ☐ yes (Date ____/____/____) section # _____ result _____					
Course	Date	AFP	Dose adjusted	liver size	Hearing test
I	____/____/____				*
II	____/____/____				
III	____/____/____				
IV	____/____/____				
V	____/____/____				
VI	____/____/____				
VII	____/____/____				*
Re-evaluate after 7 courses of CMT (Date _____) ☐ Resectable: Surgery plus 3 more courses of chemotherapy ☐ Unresectable: Give 3 additional courses of CMT, then surgery, no post-op CMT					
VIII	____/____/____				
IX	____/____/____				
X	____/____/____				*
Delayed surgery (Date ____/____/____ surgeon _____) Operation ☐ biopsy ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision ☐ other _____ section # _____ result _____					

Treatment summary for very high risk hepatoblastoma [ThaiPOG-HB-13VHR]



GTR = gross total tumor removal, PFH = Pure Fetal Histology, SCU = Small Cell Undifferentiated histology

1. Patients with low AFP (AFP <100 ng/ml) will need biopsy to confirm the diagnosis of hepatoblastoma. These patients might have upfront surgery only if the tumor can be removed completely. However, they will receive chemotherapy as per “very high risk protocol” regardless of the surgical extent or pathological result.
2. First course of chemotherapy should be started within 7-14 days after the diagnosis
3. If CT chest is not available before the treatment, it **SHOULD** be done no later than 14 days after starting of the first course of chemotherapy
4. All patients will receive upfront chemotherapy with 2 courses of VI regimen, then re-evaluate



- **Responder** will then receive **another 9 courses** of chemotherapy (**C5VD-C5VD-VI x 3 cycles**)

: 6 courses of neo-adjuvant CMT followed with Surgery, and 3 course of adjuvant CMT

- **Non-responder** will receive **another 6 course** of chemotherapy (**C5VD x 6 cycles**)

: 4 courses of neo-adjuvant CMT followed with Surgery, and 2 course of adjuvant CMT

5. Surgery will be performed after the 4th course of C5VD regimen of each protocol

6. Hearing test should be performed at pre-treatment, before surgery, end of treatment and 1 year post off treatment

Protocol name ThaiPOG-HB-13VHR
Protocol for Very High risk hepatoblastoma
Open date January 2014 (revised October 2015)
Reference COG AHEP0731 protocol, treatment regimen W

Patient eligibility

☐ Patient with low AFP (< 100 ng/ml)

Patient's name	Age	Sex	HN
BW	Ht	BSA	

Regimen	Given Dose	Drug	Desired dose	Day
VI regimen	_____ mg	Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² IV push (max 2 mg)	1, 8
	_____ mg	Irinotecan	50 mg/m ² /dose IV drip in 90 min	1-5
C5VD regimen	_____ mg	Cisplatin (CDDP)	100 mg/m ² IV drip in 6 hr	1
	_____ mg	5-Flouracil (5-FU)	600 mg/m ² IV push slowly	2
	_____ mg	Vincristine (VCR)	1.5 mg/m ² IV push (max 2 mg)	2, 9, 16
	_____ mg	Doxorubicin	30 mg/m ² /dose IV drip in 15 min	1, 2

Anti-emetic guideline

_____ mg	Ondansetron	5 mg/m ² IV pre-chemo, then q 8 hr during CMT
_____ mg	Dexamethasone*	8 mg/m ² IV drip in 10 min pre-chemo, then q 12 hr during CMT
_____ mg	Aprepitant**	125 mg PO on day 1, then 80 mg PO daily on day 2,3

* Reduce Dexamethasone by half, if Aprepitant was given

**May be given as an additional anti-emetic in patient >12 year

- ☐ Give chemotherapy q 3 weeks, ANC > 1,000 and platelet > 100,000 before start chemotherapy
- ☐ Blood for LFT, AFP before each course and record liver size every course
- ☐ If BW < 12 kg, calculate chemotherapeutic agent dose per kg [(desired dose/ 30) xBW]
- ☐ Start G-CSF 5 ug/kg daily at 24-36 hours after completion of each cycle of chemotherapy
- ☐ Surgery will be performed after the 4th course of C5VD regimen of each protocol

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
BW _____ Ht _____ BSA _____

ThaiPOG-HB-13-VHR protocol

Initial Biopsy ☐ no ☐ yes (Date ____/____/____) section # _____ result _____

Course	Date	Regimen	AFP	Dose adjusted	liver size	Hearing test
I	____/____/____	VI				*
II	____/____/____	VI				

Re-evaluate after 2 upfront VI regimen (Date _____)

☐ Responder: will receive VI regimen after each 2 cycles of C5VD regimen

☐ Non-responder: will receive 6 additional courses of C5VD (no more VI regimen)

III	____/____/____	C5VD				
IV	____/____/____	C5VD				
V*	____/____/____	VI*				
VI	____/____/____	C5VD				
VII	____/____/____	C5VD				
VIII*	____/____/____	VI*				*

Re-evaluate after the 4th course of C5VD regimen (Date _____)

☐ Resectable : Surgery plus 2-3 more courses of chemotherapy

☐ Unresectable: 2-3 additional courses of CMT then surgery, no post-op CMT

IX	____/____/____	C5VD				
X	____/____/____	C5VD				
XI*	____/____/____	VI*				*

Delayed surgery (Date ____/____/____ surgeon _____)

Operation ☐ biopsy ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision ☐ other _____

section # _____ result _____

*For those who response to upfront VI regimen only (responder)

Osteosarcoma

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
Contact person..... Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัณฑิตประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Primary site ☐ Femur ☐ Humerus ☐ Tibia ☐ Fibula ☐ Other bones.....
Side ☐ Left ☐ Right
Metastasis site at diagnosis ☐ yes ☐ no **If yes, specify** ☐ Bone ☐ Lung ☐ Other.....
Lung metastasis ☐ certain pulmonary metastasis ☐ possible pulmonary metastasis
Status at first visit (Tumor size cm):
☐ Resectable, non-metastasis ☐ Resectable, metastasis ☐ Non-resectable

Histology

Surgery

Surgery date (...../...../.....) Surgeon
 Type of surgery: ☐ Amputation ☐ Limb salvage ☐ Rotationplasty

 Tumor necrosis % Pathology
 Surgical margin ☐ Adequate (free surgical margin) ☐ Inadequate (not free margin) ☐ Not known

Investigations.

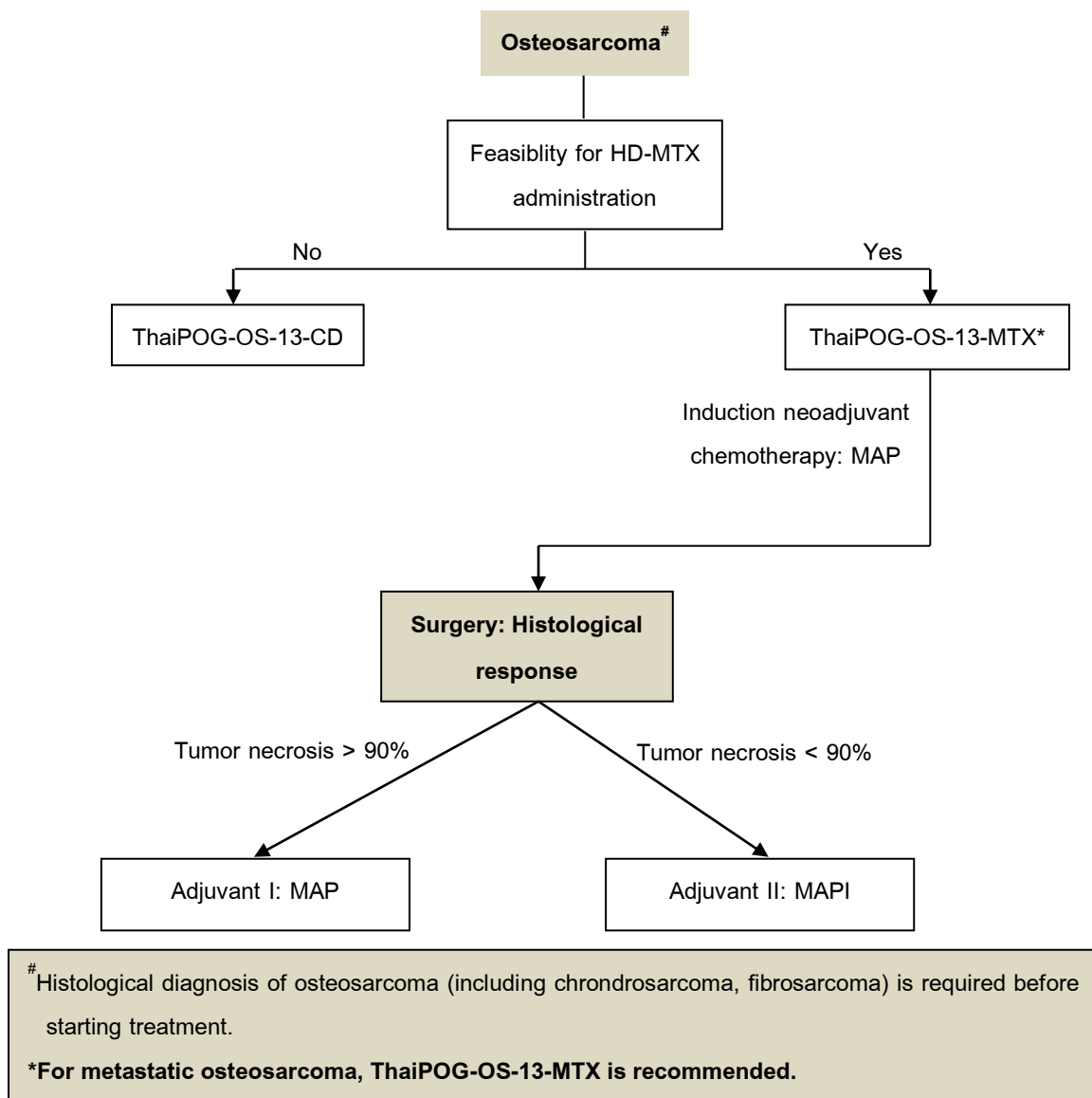
serum LDH (...../...../.....) U/L ☐ Normal ☐ Elevated
 CT/ MRI primary lesion (...../...../.....)

Work up metastasis

- CXR..... ☐ Normal ☐ Abnormal
- CT chest..... ☐ Normal ☐ Abnormal
- Bone scan..... ☐ Normal ☐ Abnormal
- Other ☐ Normal ☐ Abnormal

Treatment schema for osteosarcoma protocol

(Update September 2015)



Definition of lung metastasis

(reference: AOST0331 protocol)

Criteria for diagnosis pulmonary metastasis are

1. Certain pulmonary metastases
 - 3 or more lesions, which are ≥ 5 mm in maximum diameter or a single lesion ≥ 1 cm
2. Possible pulmonary metastases
 - Scans of patients registered as having metastatic disease with fewer or smaller lesions

Treatment protocol for localized (non-metastatic) osteosarcoma [ThaiPOG-OS-13CD]

Protocol name ThaiPOG-OS-13CD

Protocol for High grade osteosarcoma, chondrosarcoma, fibrosarcoma

Reference SJCRH-OS-99 (launched December 2009)

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria ☐ Localized osteosarcoma ☐ Metastatic osteosarcoma

Cycle	1	2	3	4			5	6	7	8	9	10	11	12	
Week	0	3	6	9		12	14	17	20	23	26	29	32	35	38
Date															
Induction	Cb I	Cb I	Cb I	A*			I A	Cb I	Cb A	I A	Cb I	Cb A	I A**	Cb A**	
Evaluation					(1)										(1)
Surgery					Sx***										

- Hearing test (audiogram) should be evaluated before starting carboplatin
- G-CSF 5 mcg/kg/day will be given for 8 – 10 days after completion of every cycle; except for week 9
- Give chemotherapy every 21 days, keep ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ and Platelet count $\geq 75,000/\mu\text{L}$ before starting chemotherapy
- (1) Evaluation by CT/MRI lesion, CT chest and CXR PA, lateral

Drug	Dose	Route
Cb: Carboplatin	450 mg/m ²	IV drip 1 hour OD x 1 day
I: Ifosfamide	2.65 gm/m ² /day	IV drip in 30 min OD x 3 days
Mesna	660 mg/m ² /dose	IV at 0, 3 rd , 6 th , 9 th hour after Ifosfamide
A*: Doxorubicin	25 mg/m ²	IV drip in 1 hour OD x 3 days
A: Doxorubicin	50 mg/m ² /day	IV drip in 2 hour OD x 1 day

- Do not attempt to correct BSA for amputation**
- Carboplatin must be given prior to ifosfamide or doxorubicin in every cycle.**
- A**: Doxorubicin can be omitted or reduced when impaired cardiac function (ejection fraction < 60% or SF < 27%), consult cardiologist for Echocardiogram when accumulative dose of doxorubicin > 300 mg/m² or when > 200 mg/m² in infant
- Sx***: Timing of surgery may be flexible depend on availability of prosthesis

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Phase I: Neoadjuvant phase

Cycle	Date	BSA	Ifosfamide 2.65 gm/m ² /day	Carboplatin 450 mg/m ²	Doxorubicin 25 mg/m ²	Note
1						
2						
3						
4						

Surgery

Surgery date (...../...../.....) Surgeon

Type of surgery: ☐ Amputation ☐ Limb salvage ☐ Rotationplasty

Tumor necrosis % Patho no.

Surgical margin ☐ Adequate (free surgical margin) ☐ Inadequate (not free margin) ☐ not known

Evaluation

1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Phase II: Adjuvant phase (Do not attempt to correct BSA for amputation)

Cycle	Date	BSA	Ifosfamide 2.65 gm/m ² /day	Carboplatin 450 mg/m ²	Doxorubicin 50 mg/m ²	Note
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						

Drug administration

A. High dose Ifosfamide ($>1,000 \text{ mg/m}^2$)

1. Start hydration with 5%D in NSS/2 or NSS/3, rate $125 \text{ ml/m}^2/\text{hour}$ for at least 2 hours before start ifosfamide, keep urine output $> 3 \text{ ml/kg/hour}$
2. Check urine specific gravity and start chemotherapy when urine specific gravity < 1.010
3. Mesna Uroprotection (total dose = 100% of Ifosfamide) at 0, 3rd, 6th, 9th hour of Ifosfamide; dilute mesna with 5%D/W to 20 ml iv drip in 15 minute
4. Keep urine output $> 2 \text{ ml/kg/hour}$ for at least 24 hour after high dose Ifosfamide
5. Furosemide 0.5 mg/kg/dose can be used to increase urine volume

B. Carboplatin

1. Dilute carboplatin in 50-100 mL of 5%D/W, infuse intravenously over 1 hour **prior to** ifosfamide or doxorubicin on Day 1 of each course

Treatment protocol for localized and metastatic osteosarcoma [ThaiPOG-OS-13MTX]

Protocol name ThaiPOG-OS-13MTX

Protocol for High grade osteosarcoma, chondrosarcoma, fibrosarcoma

Reference Adapted from AOST0331 and SSG-XIV (Smeland S. Acta Orthop 2011; 82(2):211-6)

Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Inclusion criteria: ☐ Localized osteosarcoma ☐ Metastatic osteosarcoma

Cycle	1			2			3				4			5			6			7
Week	0	3	4	5	8	9	10	13	14		15	18	19	20	23	24	25	28	29	30
Date																				
Induction	A P	M	M	A P	M	M	A* P	M	M											
Evaluation (1)										(1)							(1)			
Surgery							Sx**													
☐ Adjuvant I (2)											A P	M	M	A*	M	M	A*	M	M	
☐ Adjuvant II (3)											A P	M	M	I	M	M	I	M	M	I

- Hearing test (audiogram) should be evaluated before starting cisplatin
- G-CSF 5 mcg/kg/day will be given for 8 – 10 days after completion of every AP or I cycle
- Keep ANC $\geq$ 750/ μ L and Platelet count $\geq$ 75,000 / μ L before starting chemotherapy
- (1) Evaluation by CT/MRI lesion, CT chest and CXR PA, lateral
- (2) If tumor necrosis > 90%, continue chemotherapy with Adjuvant I
- (3) If tumor necrosis < 90 %, continue chemotherapy with Adjuvant II

Drug	Dose	Route
A: Doxorubicin	37.5 mg/m ² /day	IV x 2 days (IV slowly push)
P: Cisplatin	60 mg/m ² /day	IV over 6 hours x 2 days
M: HD MTX	12 gm/m ² /day	IV over 4 hour (max 20 gm)
Leucovorin	15 mg/m ² /dose	IV q 6 h, starting at hr 24 of MTX infusion (at least 8 doses)
I: Ifosfamide	2.4 gm/m ² /day	IV drip in 1 hour OD x 5 days
Mesna	600 mg/m ² /dose	IV at 0, 3 rd , 6 th , 9 th hour of Ifosfamide

- **Do not attempt to correct BSA for amputation**
- A*: Doxorubicin can be omitted or reduced when impaired cardiac function (ejection fraction < 60% or SF < 27 %), consult cardiologist for Echocardiogram when accumulative dose of doxorubicin > 300 mg/m² or when > 200 mg/m² in infant
- Sx**: Timing of surgery may be flexible depend on availability of prosthesis

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Phase I: Induction phase

Cycle	Week	Date	BSA	Cisplatin 60 mg/m ² /day	Doxorubicin 37.5 mg/m ² /day	HD MTX 12 gm/m ² /day	Note
1	0						
	3						
	4						
2	5						
	8						
	9						
3	10						
	13						
	14						
Cumulative dose (mg/m ²)							

Surgery

Surgery date (...../...../.....) Surgeon

Type of surgery: ☐ Amputation ☐ Limb salvage ☐ Rotationplasty

Tumor necrosis %

Surgical margin ☐ Adequate (free margin) ☐ Inadequate (not free margin) ☐ not known

Evaluation

4. CT/ MRI(...../...../.....)
5. Bone scan (...../...../.....)
6. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht..... cm BSA..... m²

2nd Audiogram (postoperative) ☐ Normal ☐ Sensorineural hearing loss

*Echocardiogram (postoperative) ☐ Normal ☐ Impaired ejection fraction %

☐ Phase II: Adjuvant I (If tumor necrosis ≥ 90%)

Cycle	week	Date	BSA	Cisplatin 60 mg/m ² /day	Doxorubicin 37.5 mg/m ² /day	MTX 12 gm/m ² /day	Note
4	15			(***)			
	18						
	19						
Cumulative dose (mg/m ²)							
5	20				(**)		
	23						
	24						
6	25				(**)		
	28						
	29						

☐ Phase II: Adjuvant II (tumor necrosis < 90%)

Cycle	Week	Date	BSA	Cisplatin 60 mg/m ² /day	Doxorubicin 37.5 mg/m ² /day	MTX 12 gm/m ² /day	Ifosfamide 2.4 gm/m ² /day	Note
4	15			(***)				
	18							
	19							
5	20							
	23							
	24							
6	25							
	28							
	29							
7	30							

*Cardiology consultation for 2nd echocardiogram when cumulative dose of doxorubicin exceeds 325 mg/m², or 200 mg/m² in infants

** Doxorubicin can be omitted or reduced when cumulative dose of doxorubicin exceeds 375 mg/m² or impaired cardiac function (ejection fraction < 60% or SF < 27%)

*** Cisplatin can be omitted when cumulative dose of cisplatin exceeds 480 mg/m² or evidence of sensorineural hearing loss

Drug administration

A. High dose methotrexate

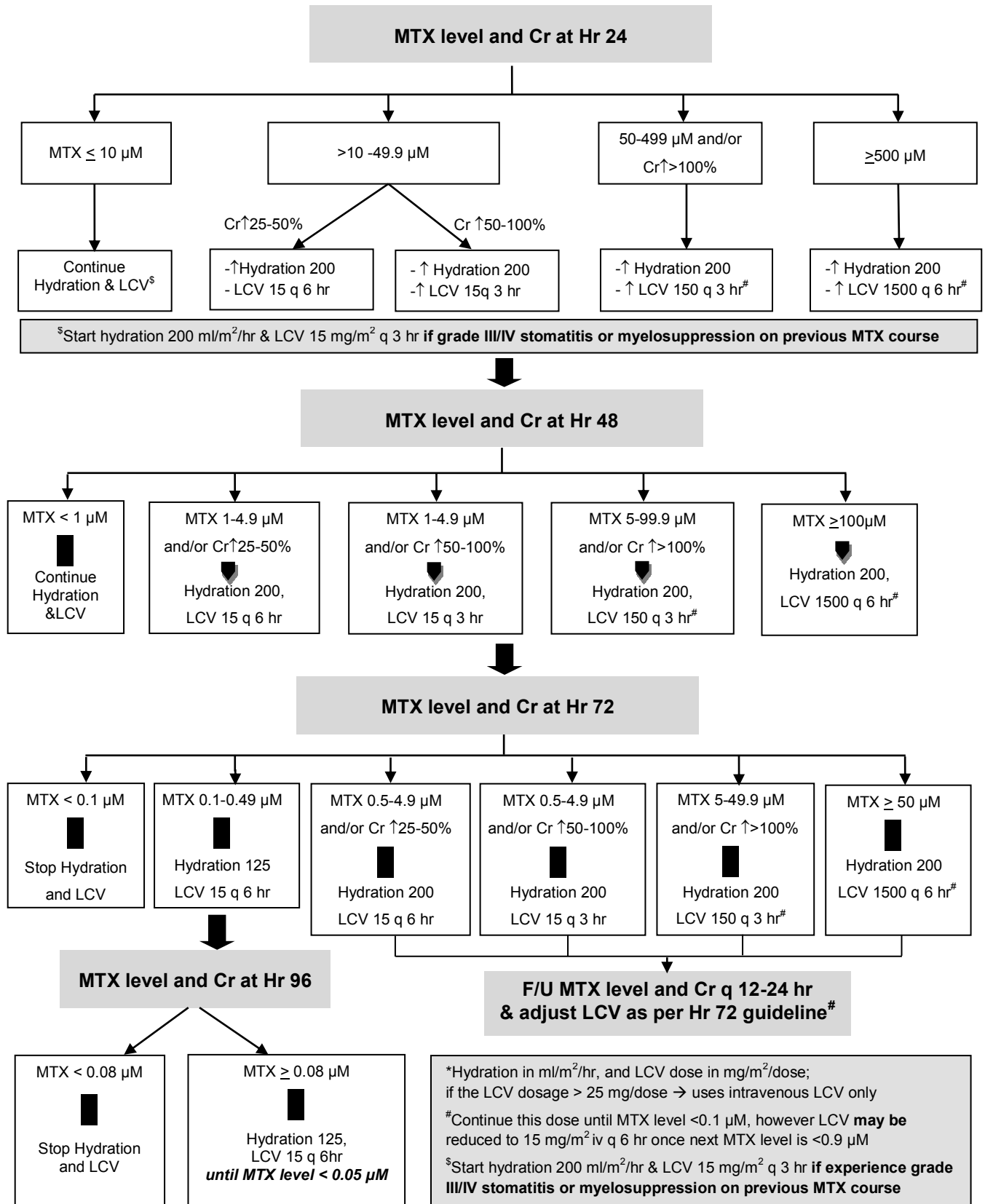
- Please see High dose Methotrexate flow chart for osteosarcoma.
- Continue hydration and leucovorin until MTX level is $\leq 0.1 \mu\text{m}$ (at least 8 doses)
- If serum methotrexate level is not available,
 - Liver function test and serum creatinine must be measured at 72nd and 120th hours after completion of methotrexate infusion
 - If AST / ALT > 5 times of upper normal limits or elevated serum creatinine (>1.5 times of baseline serum creatinine), folinic acid must be continued up to 7 days
 - Hydration (at a rate of 125 ml/m²/hour) should be maintained for at least 7 days

B. High dose Ifosfamide (>1,000 mg/m²)

1. Start hydration with 5%D in NSS/2 or NSS/3, rate 125 ml/m²/hour for at least 2 hours before start ifosfamide, keep urine output > 3 ml/kg/h
2. Check urine specific gravity and start chemotherapy when urine specific gravity < 1.010
3. Dilute ifosfamide in 5%D/NSS/2 to the final concentration of 10 mg/ml and infuse in 1 hour
4. Mesna Uroprotection (total dose = 80% of Ifosfamide) at 0, 3rd, 6th, 9th hour of Ifosfamide; dilute mesna with 5%D/W to 20 ml iv drip in 15 minute
5. Keep urine output > 2 ml/kg/hour for at least 24 hour after high dose cyclophosphamide
6. Furosemide 0.5 mg/kg/dose can be used to increase urine volume

High dose Methotrexate (12 gm/m²) flow chart for Osteosarcoma

Reference: Modified from COG AOST0331 protocol



Guideline for administration of HDMTX 12 gm/m² (Osteosarcoma)

- Hold Bactrim, NSAID, penicillin, PPI or aspirin containing medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

- **Hours -6 to 0 :** 5% D/N/ _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40–60 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (200 ml/m²/hr)

Titrate NaHCO₃ to keep urine pH ≥ 7 , start HDMTX when urine Sp gr < 1.010

- **Hours 0-4 :** MTX _____ mg (12 gm/m², max 20 gm)
 in 5% D/N/ _____ ml (500 ml/m²)
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr) (Total drip in 4 hr)

- **Hours 4-72 :** 5% D/N/ _____ ml
 + 7.5% NaHCO₃ _____ ml (40 mEq/L)
 + KCl _____ ml (10 mEq/L)
 IV drip _____ml/hr (125 ml/m²/hr)

NaHCO₃ can be titrated to keep urine pH ≥ 7 for the whole period until MTX is cleared

- **Hours 24:** Start Leucovorin 15 mg/m² PO/IV q 6 hr (**at least 8 doses**). Continue LCV until serum **MTX is < 0.1 μ M** or until delayed excretion criteria is reached.
- **Consider 5%D/N/5 in children less than 30 kg (BSA 1 m²), and 5%D/N/2 in children over 30 kg (BSA >1 m²)**

*** Maximum dose of leucovorin = 1,500 mg/dose**

Ewing Sarcoma Family of Tumors

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
Contact person.....Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัณฑิตประกันสุขภาพ ☐ ง่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)
 Diagnosis: Staging

History.....

Physical examination of affected part (specific site eg. Pelvis, scapula; size of tumor)

.....

Primary site of tumor

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC
 BUN/Cr Electrolyte.....
 LFT.....
 LDH.....ALP..... Ca.....PO4.....Uric acid.....

B. Imaging study

Plain film of primary site: date (...../...../.....)

 CXR (...../...../.....)
 CT/ MRI of primary site (...../...../.....)

 CT chest (...../...../.....)

 Whole body bone scan Tc-99 mMDP (...../...../.....)
 EKG (...../...../.....)

C. Bone marrow for metastatic work up

BMA smear (...../...../.....)
 BM Biopsy (...../...../.....)

Treatment protocol for Ewing sarcoma [ThaiPOG-EWS-13SR]

Protocol name ThaiPOG-EWS-13SR
Protocol for Localized and metastasis EWS
Reference Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. J Clin Oncol 2012;30:4148-54.
Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient eligibility	☐ localized EWS	☐ metastatic EWS

Patient's name..... Sex..... HN.....
 Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Regimen	Given Dose	Drug	Desired dose	Day
VDC regimen	_____mg	Vincristine (VCR)	2 mg/m ² IV push (max dose 2 mg)	1
	_____mg	Doxorubicin (Doxo)	37.5 mg/m ² /day IV slowly push	1,2
	_____mg	Cyclophosphamine (CTX)*	1,200 mg/m ² IV drip in 1 hr	1
	_____mg	Mesna	300 mg/m ² /dose IV drip in 15 min at hr 0, 3, 6, 9 of CTX	1
VC regimen	_____mg	Vincristine (VCR)	2 mg/m ² IV push (max dose 2 mg)	1
	_____mg	Cyclophosphamine (CTX)*	1,200 mg/m ² IV drip in 1 hr	1
	_____mg	Mesna	300 mg/m ² /dose IV drip in 15 min at hr 0, 3, 6, 9 of CTX	1
IE regimen	_____mg	Ifosfamide*	1,800 mg/m ² /day IV drip in 1 hr	1-5
	_____mg	Etoposide	100 mg/m ² /day IV drip in 1-2 hr	1-5
	_____mg	Mesna	450 mg/m ² /dose IV drip in 15 min at hr 0, 3, 6, 9 of ifosfamide	1-5

* see hydration guideline for cyclophosphamine and ifosfamide.

- ☐ Give chemotherapy q 2 weeks when ANC > 750 and platelet > 75,000, and after 24 hours of the last G-CSF dose
- ☐ Blood for LFT, BUN, Cr or before each course
- ☐ If BW < 12 kg, calculate chemotherapeutic agent dose per kg [(desired dose/ 30) xBW]
- ☐ Start G-CSF 5 µg/kg daily at 24-36 hours after completion of each cycle of chemotherapy, and continue G-CSF until ANC >750 for 2 consecutive days.
- ☐ Total cumulative dose of Doxorubicin is 375 mg/m², consult cardiologist at END of protocol for evaluation cardiac function
- ☐ Give appropriate anti-emetics drugs.

Radiation: start at week 14

The international Ewing Sarcoma Study (INT-0991) recommendation following surgical resection

- * No evidence of microscopic residual disease: no RT
- * Microscopic residual disease: 45Gy to the original disease site plus a 5.4 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
- * Gross residual disease: 45Gy to the original disease site plus a 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
- * Metastatic disease: Palliative RT for metastatic site & RT on primary site depends on surgical margin

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Wk	Cycle	date	BW	HT	BSA	Drug	Calculated Dose with BSA												
0	1	/...../.....				VDC	VCR 2 mg/m ² = ...mg CTX 1,200 mg/m ² = ... mg with Mesna Doxo 37.5 mg/m ² /day (x2days) = ...mg day1..... day2												
2	2	/...../.....				IE	<table border="0"> <tr> <td>Ifosfamide 1,800 mg/m²/day (x5days) = ...mg</td> <td>Etoposide 100 mg/m²/day (x5days) = ...mg</td> </tr> <tr> <td>day1.....</td> <td>day1.....</td> </tr> <tr> <td>day2.....</td> <td>day2.....</td> </tr> <tr> <td>day3.....</td> <td>day3.....</td> </tr> <tr> <td>day4.....</td> <td>day4.....</td> </tr> <tr> <td>day5.....</td> <td>day5.....</td> </tr> </table>	Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	day1.....	day1.....	day2.....	day2.....	day3.....	day3.....	day4.....	day4.....	day5.....	day5.....
Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg																		
day1.....	day1.....																		
day2.....	day2.....																		
day3.....	day3.....																		
day4.....	day4.....																		
day5.....	day5.....																		
4	3	/...../.....				VDC	VCR 2 mg/m ² = ...mg CTX 1,200 mg/m ² = ... mg with Mesna Doxo 37.5 mg/m ² /day (x2days) = ...mg day1..... day2												
6	4	/...../.....				IE	<table border="0"> <tr> <td>Ifosfamide 1,800 mg/m²/day (x5days) = ...mg</td> <td>Etoposide 100 mg/m²/day (x5days) = ...mg</td> </tr> <tr> <td>day1.....</td> <td>day1.....</td> </tr> <tr> <td>day2.....</td> <td>day2.....</td> </tr> <tr> <td>day3.....</td> <td>day3.....</td> </tr> <tr> <td>day4.....</td> <td>day4.....</td> </tr> <tr> <td>day5.....</td> <td>day5.....</td> </tr> </table>	Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	day1.....	day1.....	day2.....	day2.....	day3.....	day3.....	day4.....	day4.....	day5.....	day5.....
Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg																		
day1.....	day1.....																		
day2.....	day2.....																		
day3.....	day3.....																		
day4.....	day4.....																		
day5.....	day5.....																		
8	5	/...../.....				VDC	VCR 2 mg/m ² = ...mg CTX 1,200 mg/m ² = ... mg with Mesna Doxo 37.5 mg/m ² /day (x2days) = ...mg day1..... day2												
10	6	/...../.....				IE	<table border="0"> <tr> <td>Ifosfamide 1,800 mg/m²/day (x5days) = ...mg</td> <td>Etoposide 100 mg/m²/day (x5days) = ...mg</td> </tr> <tr> <td>day1.....</td> <td>day1.....</td> </tr> <tr> <td>day2.....</td> <td>day2.....</td> </tr> <tr> <td>day3.....</td> <td>day3.....</td> </tr> <tr> <td>day4.....</td> <td>day4.....</td> </tr> <tr> <td>day5.....</td> <td>day5.....</td> </tr> </table>	Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	day1.....	day1.....	day2.....	day2.....	day3.....	day3.....	day4.....	day4.....	day5.....	day5.....
Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg																		
day1.....	day1.....																		
day2.....	day2.....																		
day3.....	day3.....																		
day4.....	day4.....																		
day5.....	day5.....																		
12	Surgery (tumor removal) date of...../...../..... ☐ Adequate margin (no need for radiation) ☐ Inadequate margin (need radiation at primary site)*																		

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht..... cm BSA..... m²

Wk	Cycle	date	BW	HT	BSA	Drug	Calculated Dose with BSA	
14	7	/...../.....				VC With *start radiation	VCR 2 mg/m ² = ...mg CTX 1,200 mg/m ² = ... mg with Mesna	
16	8	/...../.....				IE	Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....
18	9	/...../.....				VC	VCR 2 mg/m ² = ...mg CTX 1,200 mg/m ² = ... mg with Mesna	
20	10	/...../.....				IE	Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....
22	11	/...../.....				VDC	VCR 2 mg/m ² = ...mg CTX 1,200 mg/m ² = ... mg with Mesna Doxo 37.5 mg/m ² /day (x2days) = ...mg day1..... day2	
24	12	/...../.....				IE	Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....
26	13	/...../.....				VDC	VCR 2 mg/m ² = ...mg CTX 1,200 mg/m ² = ... mg with Mesna Doxo 37.5 mg/m ² /day (x2days) = ...mg day1..... day2	
28	14	/...../.....				IE	Ifosfamide 1,800 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....	Etoposide 100 mg/m ² /day (x5days) = ...mg day1..... day2..... day3..... day4..... day5.....

Follow up schedule after complete treatment

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Date of start of treatment (...../...../.....)

Date of end of treatment (...../...../.....)

1. Primary site: AP and lateral plain radiographs

Every 3 months x 2 years,

Every 6 months x 3 years,

Every 12 months x 5 years

MRI with gadolinium and/or CT with contrast If abnormal imaging or symptoms

2. Chest: CT non-contrast

Every 3-6 months x 2 years,

Every 6-12 months x 3 years,

Every 12 months x 5 years

AP and lateral radiographs Every 12 months x 5 years after last CT

3. Bone metastases site: AP and lateral radiographs

Every 3 months x 2 years,

Every 6 months x 3 years,

Every 12 months x 5 years

MRI with gadolinium and/or CT with contrast If abnormal imaging or symptoms

Whole body Tc-99 m MDP Bone Scan If abnormal imaging or symptoms

Anthracycline record sheet

Patient's name..... Sex..... HN.....

Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

Diagnosis..... Treatment protocol.....

- Consult cardiologist for 2D-Echocardiogram when accumulative dose of doxorubicin > 300 mg/m² or when > 200 mg/m² in infant

Date of Anthracycline used	Dose		Cumulative dose		EKG/Echo
	mg	mg/m ²	mg	mg/m ²	

Guideline for administration of high dose cyclophosphamide/ifosfamide

High dose Cyclophosphamide (>1,000 mg/m²)

1. Start hydration with 5%D in NSS/2 or NSS/3, rate 125 ml/m²/hr at least 2 hours before start the drug to keep urine output > 3 ml/kg/h
2. Check urine specific gravity and start chemotherapy when urine Sp.Gr. < 1.010
3. Dilute CTX in 5%D/NSS/2 to the final concentration of 10 mg/ml and IV infusion in 1 hr
4. Mesna Uroprotection (total dose = 100% of CTX) at 0, 3, 6, 9 hr of CTX
 - First dose (25% of CTX): IV drip 15 min before start CTX or drip together with CTX at hr 0
 - 2nd, 3rd dose and 4th dose (25 % of CTX) at hour 3, 6, 9
5. Keep the rate of IV fluid at least 2 x maintenance and urine output > 2 ml/kg/h at least 24 hr after high dose CTX
6. Furosemide 0.5 mg/kg/dose can be used to increase urine volume.

High dose Ifosfamide (>1,000 mg/m²)

1. Start hydration with 5%D in NSS/2 or NSS/3, rate 125 ml/m²/h at least 2 hours before start the drug to keep urine output > 3 ml/kg/h
2. Check urine specific gravity and start chemotherapy when urine Sp.Gr. < 1.010
3. Dilute Ifosfamide in 5%D/NSS/2 to the final concentration of 10 mg/ml and IV infusion in 1 hr
4. Mesna Uroprotection (total dose = 100% of Ifosfamide) at 0, 3, 6, 9 hr of Ifosfamide
 - First dose IV drip 15 min before start Ifosfamide or drip together with Ifos at hour 0
 - 2nd, 3rd and 4th dose (25% of Ifosfamide) at hour 3, 6, and 9
5. Keep the rate of IV fluid at least 2 x maintenance and urine output > 2 ml/kg/h at least 24 hr after high dose Ifosfamide
6. Furosemide 0.5 mg/kg/dose can be used to increase urine volume

Rhabdomyosarcoma

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
Address.....
..... Contact person..... Tel.....
Father's name..... Age.....yr Occupation.....
Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
Age..... yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
สิทธิการรักษา ☐ บัตรประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Primary site:

- ☐ Favorable site
☐ Orbit ☐ Head and neck (excluding parameningeal)
☐ Genitourinary (non-bladder/non-prostate)
☐ Unfavorable
☐ Bladder/Prostate ☐ Extremities
☐ Cranial, parameningeal
☐ Others, please specify.....

Size of primary tumor

- ☐ ≤5 cm in diameter ☐ >5 cm in diameter

Regional nodes involvement

- ☐ N0 (Not clinically involved)
☐ N1 (Clinically involved)
☐ NX (Clinical status unknown)

Metastasis

- ☐ M0 (no metastasis)
☐ M1 (Distant metastasis), please specify

Treatment

- ☐ Upfront surgery ☐ Upfront chemotherapy

Surgery: date (...../...../.....)

Histology:

- ☐ Embryonal RMS ☐ Alveolar RMS ☐ Others, specify

Pre- treatment investigations

A. CBC(...../...../.....)

B. Imaging study

CT scan (...../...../.....)
CXR PA/lateral (...../...../.....)
CT chest (...../...../.....)
Bone scan (...../...../.....) Result ☐ positive..... ☐ negative

C. Bone marrow for metastatic work up

Bone marrow (optional) (...../...../.....)

Pre-treatment staging (STS-COG)

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Stage	Site	Size	Regional node involvement	Metastasis
1	F	Any	Any	M0
2	U	≤5 cm	N0 or NX	M0
3	U	≤5 cm	N1	M0
		>5 cm	Any	M0
4	Any	Any	Any	M1

F: Favorable sites – Orbit, genitourinary tract (except bladder and prostate), head and neck (except parameningeal)

U: Unfavorable sites – Bladder, prostate, extremities, cranial, parameningeal and other area

Parameningeal: base of skull, nasopharynx, paranasal sinus, infratemporal and pterygopalatine fossa

N0: Not clinically involved; N1: Clinically involved; NX: Clinical status unknown

M0: No metastasis; M1: Distant metastasis

Postoperative Clinical Grouping System (IRS)*

☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Group	Extent of disease
I	A. Localized, completely resected, confined to site of origin B. Localized, completely resected, infiltrated beyond site of origin
II	A. Localized, grossly resected, microscopic residual B. Regional disease, involved lymph nodes, completely resected C. Regional disease, involved lymph nodes, grossly resected with microscopic residual
III	A. Local or regional grossly visible disease after biopsy only: B. Grossly visible disease after ≥50% resection of primary tumor
IV	Distant metastasis present at diagnosis

*ดัดแปลงมาจาก Maurer HM 1975

Rhabdomyosarcoma Prognostic Risk Group and Treatment Schema**

☐ LOW, SUBSET 1 ☐ LOW, SUBSET 2 ☐ INTERMEDIATE ☐ HIGH

Risk Group	Stage	Group	Histology	Protocol
Low, subset 1	1	I-II	Embryonal RMS	ThaiPOG-RMS-13LR1 LOW1 VAC 4 cycles, then VA 4 cycles
	1	III (Orbit)	Embryonal RMS	
	2	I-II	Embryonal RMS	
Low, subset 2	1	III (non-orbit)	Embryonal RMS	ThaiPOG-RMS-13SR STANDARD VAC for 39 weeks
	3	I-II	Embryonal RMS	
	2-3	III	Embryonal RMS	
Intermediate	1-3	I-III	Alveolar RMS	ThaiPOG-RMS-13HR HIGH IVA/CbEV/IVE/VAC
	4	IV	Embryonal RMS	
High	4	IV	Alveolar RMS	

A: Dactinomycin; C: Cyclophosphamide; Cb: Carboplatin; E: Etoposide; I: Ifosfamide; V: Vincristine

**ดัดแปลงจาก Malempati S 2012, Breneman JC 2003

Post-treatment evaluation

First Year after Completion of Therapy

1. Physical examination including complete blood count every 3 months.
2. Chest radiograph every 3 months.
3. Appropriate imaging studies (i.e., CT or MRI of the involved region) every 3-6 months.
4. Appropriate studies outlined below.

Second and Third Years after Completion of Therapy

1. Physical examination including complete blood count every 4 months.
2. Chest radiograph every 4 months.
3. Appropriate imaging studies every 4-6 months.

Fourth Year after Completion of Therapy

1. Above studies every 6-12 months.

Fifth to Tenth Years after Completion of Therapy

1. Annual visit for physical examination and studies outlined below.
2. Referral to a survivorship program strongly recommended.

Tenth Years after Completion of Therapy

1. Maintain yearly visit or phone contact.
2. Record attainment of puberty and pregnancy.
3. Long-term follow-up in a survivorship program strongly recommended.

Treatment protocol for rhabdomyosarcoma [ThaiPOG-RMS-13LR]

Protocol name ThaiPOG-RMS-13LR

Protocol for Low risk, subset 1, rhabdomyosarcoma

Reference Walterhouse D et al. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3547-52 (ARST0331)

Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Inclusion criteria

- ☐ Embryonal rhabdomyosarcoma, stage 1 group I/II or III (orbit) M0
☐ Embryonal rhabdomyosarcoma, stage 2 group I/II M0

Cycle	1			2			3			4			Evaluation	5			6			7			8
Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Chemo	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	A			A			A			A				A			A			A			A
	C			C			C			C				-			-			-			-

Surgery +Radiotherapy**

*Omit Dactinomycin during radiotherapy

**Patient with group I tumors do not receive radiotherapy

Drug	Age(yrs)		Dosage
V: Vincristine	<1	_____	0.025 mg/kg IV push slowly x 1 day
	1-3	_____	0.05 mg/kg IV push slowly x 1 day
	≥3	_____	1.5 mg/m ² IV push slowly (maximum dose, 2 mg) x 1 day
A: Dactinomycin*	<1	_____	0.025 mg/kg (maximum dose, 2.5 mg) x 1 day
	≥1	_____	0.045 mg/kg (maximum dose, 2.5 mg) x 1 day
C: Cyclophosphamide (given with mesna)	<3	_____	40 mg/kg IV drip in 1 hr x 1 day
	≥3	_____	1.2 gm/m ² IV drip in 1 hr x 1 day
Mesna	<3	_____	20 mg/kg/dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 3 of cyclophosphamide
	≥3	_____	600 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 3 of cyclophosphamide

*Omit Dactinomycin during radiotherapy

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Cycle	Date	BSA	Vincristine	Dactinomycin	Cyclophosphamide	Note
1						
2						
3						
4						

Surgery

Surgery date (...../...../.....) Surgeon

Type of surgery:

Surgical margin ☐ Adequate (>5 cm) ☐ Inadequate (not free margin, margin <5 cm.)

Radiotherapy

Radiotherapy date (...../...../.....) Total dose (Gy):

Technique: Involved field:

- Embryonal RMS group I: ไม่ต้องให้รังสีรักษา
- Embryonal RMS group II, node negative: รังสีรักษาขนาด 36 Gy (1.8-2 Gy/fraction)
- Embryonal RMS group II, node positive: รังสีรักษาขนาด 41.1 Gy (1.8-2 Gy/fraction)
- Embryonal RMS group III (orbit): รังสีรักษาขนาด 45 Gy (1.8-2 Gy/fraction)

ในกลุ่มที่ต้องได้รับรังสีรักษา แนะนำให้เริ่มในสัปดาห์ที่ 13 ของการได้รับยาเคมีบำบัด โดยต้องงด dactinomycin ระหว่างที่ได้รับรังสีรักษา

Evaluation

1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Cycle	Date	BSA	Vincristine	Dactinomycin*	Cyclophosphamide	Note
5						
6						
7						
8						

*Omit Dactinomycin during radiotherapy

Treatment protocol for rhabdomyosarcoma [ThaiPOG-RMS-13SR]

Protocol name ThaiPOG-RMS-13SR
Protocol for Lowrisk, subset 2 and intermediate risk, rhabdomyosarcoma
Reference Arndt C A et al. JCO 2009;27:5182-5188(VAC arm)
Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg. Ht _____ cm BSA _____ m²

Inclusion criteria			
☐ Embryonal rhabdomyosarcoma	☐ O Stage 1 group III (non-orbit)	☐ O Stage 3 group I/II	☐ O Stage 2/3 group III
☐ Alveolar rhabdomyosarcoma, non-metastatic disease			

Phase I: Induction phase

Phase I: Induction phase																									
Cycle	1			2			3			4			5			6			7			8			
Week	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Chemo	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	-	-	V	-	-	V	V	V	V	V	V	
	A			A†			A†			A			A			A†			A†			A			
	C			C			C			C			C			C			C			C			
Radiotherapy#													E*	Surgery + Radiotherapy‡											

Phase II: Maintenance phase

Phase II: Maintenance phase																				
Cycle	9			10			11			12			13			14				
Week	24+	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
Chemo	V	-	-	V	-	-	V	-	-	V	V	V	V	-	-	V	-	-	-	
	A			A†			A†			A†			A			A				
	C			C			C			C			C			C				
	E**				RT															E

E: evaluation of disease at week 12, 24 and at the end of treatment

#For patients with parameningeal involvement, RT should be started after week 1, or as soon as possible

*For group III patients, tumor excision with negative margins should be attempted, followed with RT

[†]Omit Dactinomycin during radiotherapy period

‡RT begins 2 to 3 days after completion of week 12 chemotherapy if no biopsy or 2nd look surgery was done, or 2 to 3 weeks after surgery for patients who underwent 2nd look surgery

**Selected patients who responded poorly to induction chemotherapy should have RT at week 24, follow by 2nd look surgery

□ Vaginal RMS without nodal involvement should have RT at week 28, no RT for those whose repeated biopsy shows no residual tumor before or by week 28

Drug	Age(yrs)		Dosage
V: Vincristine	<1	_____	0.025 mg/kg IV push slowly x 1 day
	1-3	_____	0.05 mg/kg IV push slowly x 1 day
	≥3	_____	1.5 mg/m ² IV push slowly (maximum dose, 2 mg) x 1 day
A: Dactinomycin*	<1	_____	0.025 mg/kg (maximum dose, 2.5 mg) x 1 day
	≥1	_____	0.045 mg/kg (maximum dose, 2.5 mg) x 1 day
C: Cyclophosphamide (given with mesna)	<1	_____	36 mg/kg IV drip in 1 hr x 1 day
	1-3	_____	73 mg/kg IV drip in 1 hr x 1 day
	≥3	_____	2.2 gm/m ² IV drip in 1 hr x 1 day
Mesna	<1	_____	9 mg/kg/dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 3, 6, 9 hr of CTX
	1-3	_____	18 mg/kg/dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 3, 6, 9 hr of CTX
	≥3	_____	550 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 3, 6, 9 hr of CTX

*Omit Dactinomycin during RT

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg. Ht _____ cm BSA _____ m²

Cycle	Date	BSA	Vincristine	Dactinomycin [†]	Cyclophosphamide	Note
1						
RADIOTHERAPY (parameningeal RMS with intracranial extension) [#] _____						
2						
3						
4						
5			*			
Re-evaluation and Radiotherapy‡ or Delayed surgery						
6			*			
7						
8						

[#]ในกลุ่มผู้ป่วย parameningeal RMS ที่มี intracranial extension (มีการทะลุ กด ลูกกลม หรือทำให้เกิดความผิดปกติของ dura mater จาก CT/MRI) ควรเริ่มการรักษาด้วย VAC และ immediate radiotherapy หลังสัปดาห์ที่ 1 หรือเร็วที่สุดหลังจากที่ได้รับ VAC

☐ ผู้ป่วย group III ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาที่สัปดาห์ที่ 12 และประเมินแล้วสามารถผ่าตัดได้อย่างสมบูรณ์ (margin negative) ควรได้รับ 2nd look surgery หลังสัปดาห์ที่ 12 ทันทีและเริ่มรังสีรักษาภายหลังผ่าตัด 2-3 สัปดาห์ซึ่งขนาดของรังสีรักษาจะปรับตามผลการผ่าตัด

*Vincristine is given only on day 1 (omit on day 8, 15)

[†]Omit Dactinomycin during RT

Surgery

Surgery date (...../...../.....) Surgeon

Type of surgery:

Surgical margin ☐ Adequate (>5 cm) ☐ Inadequate (not free margin, margin <5 cm.)

Radiotherapy

Radiotherapy date (...../...../.....) Total dose (Gy):

Technique: Involved field:

-ผู้ป่วย RMS ที่ตำแหน่ง vulva, uterus, biliary tract และ superficial non-parameningeal head/neck (non-orbital stage 1, group III) ที่สามารถผ่าตัดในสัปดาห์ที่ 12 ได้ (delayed primary excision) เริ่มรังสีรักษาหลังผ่าตัด

-ผู้ป่วย RMS ตำแหน่งช่องคลอดที่มีการลูกกลมไปต่อมน้ำเหลือง เริ่มรังสีรักษาสัปดาห์ที่ 12, หากไม่มีการลูกกลมไปต่อมน้ำเหลือง เริ่มรังสีรักษาสัปดาห์ที่ 28 ยกเว้นรายที่ทำ repeat biopsy ก่อนหรือที่สัปดาห์ที่ 28 แล้วไม่พบมะเร็งไม่จำเป็นต้องรับรังสีรักษา

-Embryonal RMS, stage 1 group III (non-orbit): RT 50.4 Gy

-Embryonal RMS, stage 2/3 group III, no 2nd look Sx: RT 50.4 Gy

-Embryonal RMS, stage 2/3 group III with 2nd look Sx: **Margin negative** RT 36 Gy, **Margin positive**: RT 41.4 Gy

-Embryonal RMS, stage 3 group I: ไม่ต้องให้รังสีรักษา group II: **Node negative**: RT 36 Gy, **Node positive**: RT 41.4 Gy

-Alveolar RMS all stage, **group I-II Node negative** RT 36 Gy, **group II Node positive**: RT 41.4Gy

-Alveolar RMS all stage, group III, no 2nd look Sx: RT 50.4 Gy

-Alveolar RMS all stage, group III with 2nd look Sx: **Margin negative** RT 36 Gy, **Margin positive**: RT 41.4 Gy

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Cycle	Date	BSA	Vincristine	Dactinomycin [†]	Cyclophosphamide	Note
9			*			
Re-evaluation** and Radiotherapy‡ or Delayed surgery						
10			*			
11			*			
12						
13			*			
14			*			
Re-evaluation						

*Vincristine is given only on day 1 (omit on day 8, 15)

[†]Omit Dactinomycin during radiotherapy period

**Selected patients who responded poorly to induction chemotherapy were recommended to have preoperative RT followed by second-look surgery at week 24 instead of week 12, omit Dactinomycin during RT

Surgery

Surgery date (...../...../.....) Surgeon

Type of surgery:

Surgical margin ☐ Adequate (> 5 cm) ☐ Inadequate (not free margin, margin < 5 cm.)

Radiotherapy

Radiotherapy date (...../...../.....) Total dose (Gy):

Technique: Involved field:

-ผู้ป่วย RMS ที่ตำแหน่ง vulva, uterus, biliary tract และ superficial non-parameningeal head/neck (non-orbital stage 1, group III) ที่สามารถผ่าตัดในสัปดาห์ที่ 12 ได้ (delayed primary excision) เริ่มรังสีรักษาหลังผ่าตัด

-ผู้ป่วย RMS ตำแหน่งช่องคลอดที่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง เริ่มรังสีรักษาสัปดาห์ที่ 12, หากไม่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง เริ่มรังสีรักษาสัปดาห์ที่ 28 ยกเว้นรายที่ทำ repeat biopsy ก่อนหรือที่สัปดาห์ที่ 28 แล้วไม่พบมะเร็งไม่จำเป็นต้องรับรังสีรักษา

-Embryonal RMS, stage 1 group III (non-orbit): RT 50.4 Gy

-Embryonal RMS, stage 2/3 group III, no 2nd look Sx: RT 50.4 Gy

-Embryonal RMS, stage 2/3 group III with 2nd look Sx: **Margin negative** RT 36 Gy, **Margin positive:** RT 41.4 Gy

-Embryonal RMS, stage 3 group I: ไม่ต้องให้รังสีรักษา group II: **Node negative:** RT 36 Gy, **Node positive:** RT 41.4 Gy

-Alveolar RMS all stage, **group I-II Node negative** RT 36 Gy, **group II Node positive:** RT 41.4 Gy

-Alveolar RMS all stage, group III, no 2nd look Sx: RT 50.4 Gy

-Alveolar RMS all stage, group III with 2nd look Sx: **Margin negative** RT 36 Gy, **Margin positive:** RT 41.4 Gy

Evaluation

1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Treatment protocol for rhabdomyosarcoma [ThaiPOG-RMS-13HR]

Protocol name ThaiPOG-RMS-13HR

Protocol for High risk, rhabdomyosarcoma

Reference McDowell HP. et al. *Eur J Cancer* 2010;46:1588-1595 (Standard risk arm)

Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Inclusion criteria

☐ Rhabdomyosarcoma with Metastatic disease

Phase I: Induction Phase

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Week	1 2 3	4 5 6	7 8 9	10 11 12	13 14 15	16 17 18	19 20 21	22 23 24	25 26 27
Chemo	I V V V A	Cb V V E V	I V E	I V A	Cb E V	I V E	I V A	Cb E V	I V E
			E*			E*			E*
			Radiotherapy**			Re-surgery or Radiotherapy†			

Phase II: Maintenance Phase

Cycle	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Week	28 29 30	31 32 33	34 35 36	37 38 39	40 41 42	43 44 45	46 47 48	49 50 51	52
Chemo	V A C	V A C	V A C	V A C	V A C	V A C	V A C	V A C	V A C
				E*					E*

*E: evaluation

**Radiation to all patients with parameningeal disease and to all patients who achieved partial response (<50% reduction)

☐ Radiation to all patients who do not received radiation at week 9th of chemotherapy

Drug	Given dose	Dosage [#]
I: Ifosfamide	_____	3 gm/m ² /dose IV drip in 1 hr x 3 days
Mesna	_____	600 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 3, 6, 9, 12 of ifosfamide
V: Vincristine	_____	1.5 mg/m ² /day IV push slowly (maximum dose, 2 mg) x 1 day
A: Dactinomycin*	_____	1.5 mg/m ² /day IV push slowly (maximum dose, 2 mg) x 1 day
Cb: Carboplatin	_____	500 mg/m ² /day IV drip in 1 hr x 1 day
E: Etoposide	_____	150 mg/m ² /day IV drip in 2 hr x 1 day
C: Cyclophosphamide	_____	1 gm/m ² /dose IV drip in 1 hr x 1 day
Mesna	_____	330 mg/m ² /dose IV drip in 15 minutes at hr 0, 3, 6 of cyclophosphamide

[#]Children <1 year of age or BW <10 kg: reduce the dose of chemotherapy to 66% of the calculated meter-squared dose, and gradually increased toward the full meter-squared dose for subsequent courses of treatment as tolerated.

*Omit Dactinomycin during RT

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg. Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I: Induction Phase

Cycle	Date	BSA	Ifosfamide	Vincristine	Dactinomycin	Carboplatin	Etoposide	Note
1								
2								
3				*				
Evaluation (1) and Radiotherapy**								
4				*				
5				*				
6				*				
Evaluation (2), Delayed surgery and/or Radiotherapy†								
7				*				
8				*				
9				*				
Evaluation (3)								

*Vincristine is given only on day 1 (omit on day 8, 15)

**Radiation to all patients with parameningeal disease and to all patients who achieved partial response (<50% reduction)

☐ Radiation to all patients who not received radiation at week 9th of chemotherapy, omit Dactinomycin during RT

Evaluation (1)

1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Radiotherapy

Radiotherapy date (...../...../.....) Total dose (Gy):

Technique: Involved field:

-Embryonal/Alveolar RMS group IV: RT 50.4 Gy

-Embryonal/Alveolar RMS group IV, 2nd look surgery, margin negative: RT 36 Gy

-Embryonal/Alveolar RMS group IV, 2nd look surgery, margin positive: RT 41.4 Gy

Evaluation (2)

1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Surgery

1. Surgery date (...../...../.....) Surgeon
2. Type of surgery:
3. Surgical margin ☐ Adequate (>5 cm) ☐ Inadequate (not free margin, margin <5 cm.)

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Evaluation (3)

1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Phase II: Maintenance Phase

Cycle	Date	BSA	Vincristine	Dactinomycin	Cyclophosphamide	Note
10						
11						
12						
13						

Evaluation (4)

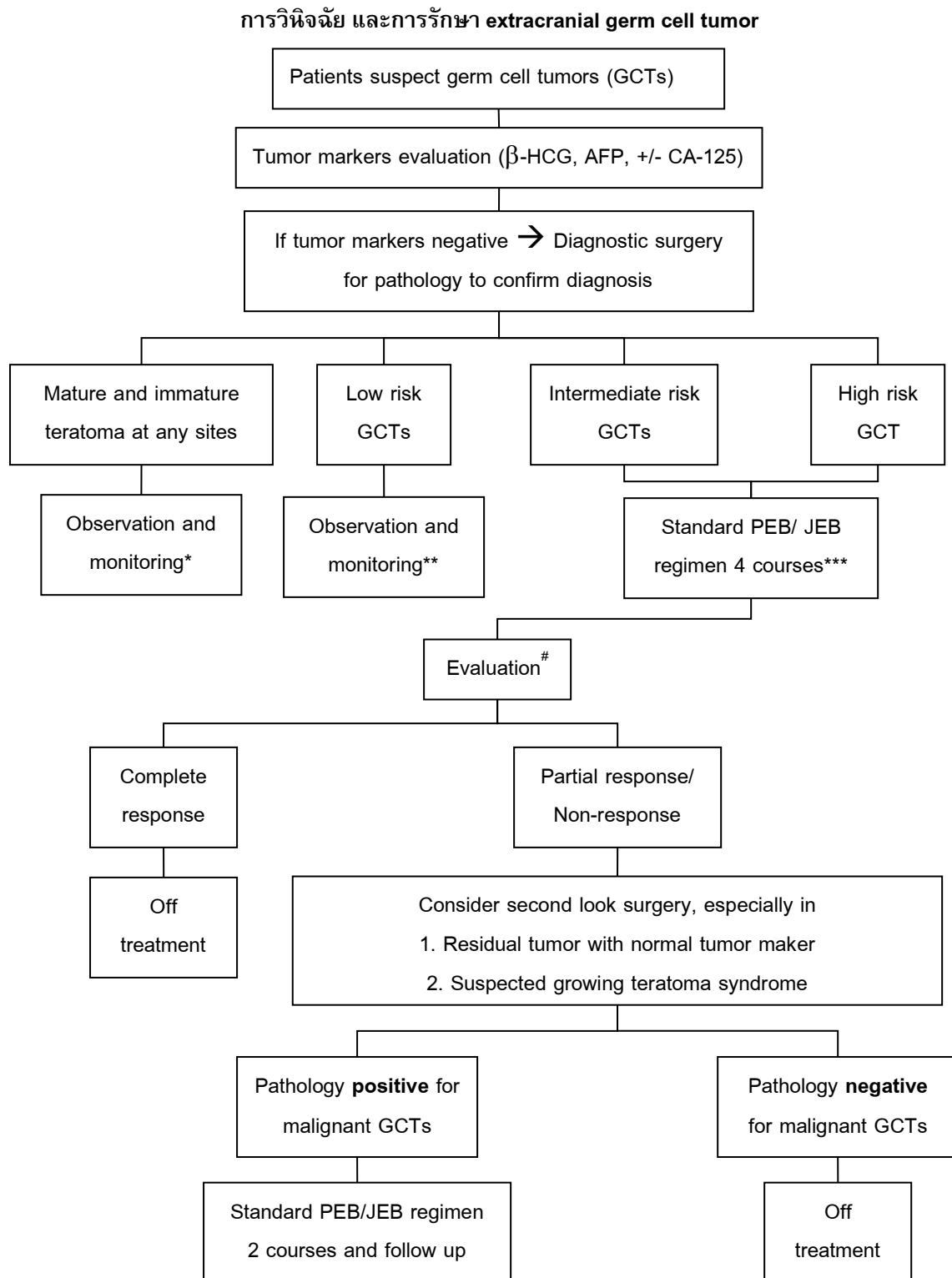
1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Cycle	Date	BSA	Vincristine	Dactinomycin	Cyclophosphamide	Note
14						
15						
16						
17						
18						

Evaluation (5)

1. CT/ MRI(...../...../.....)
2. Bone scan (...../...../.....)
3. CXR/CT scan chest (...../...../.....)

Extracranial Germ Cell Tumors



* Immature teratoma ถ้า intraoperative rupture หรือ incomplete removal พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด PEB

Immature teratoma grade III ที่ตำแหน่ง sacrococcygeal พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด PEB หลังผ่าตัด

** Malignant ovarian GCT stage I อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด PEB หลังผ่าตัด ในกรณีที่ติดตามอาการใกล้ชิดหลังผ่าตัดไม่ได้ เพราะมีโอกาส recurrent

***พิจารณาให้ JEB แทน PEB ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาทางไต และไม่สามารถให้ cisplatinum ได้

พิจารณาตาม Response criterias

Staging for extracranial germ cell tumor (COG)

TESTICULAR GERM CELL TUMORS:

Stage Extent of Disease

- I Limited to testis (testes), completely resected by high inguinal orchiectomy; no clinical, radiographic, or histologic evidence of disease beyond the testis. Patients with normal or unknown tumor markers at diagnosis must have a negative ipsilateral retroperitoneal node sampling to confirm Stage I disease if radiographic studies demonstrate lymph nodes >2 cm.
- II Transscrotal biopsy; microscopic disease in scrotum or high in spermatic cord (≤ 5 cm from proximal end).
- III Retroperitoneal lymph node involvement, but no visceral or extra-abdominal involvement. Lymph nodes >4 cm by CT or 2 - 4 cm with biopsy proven.
- IV Distant metastases, including liver.

OVARIAN GERM CELL TUMORS:

Stage Extent of Disease

- I Limited to ovary (peritoneal evaluation should be negative). No clinical, radiographic, or histologic evidence of disease beyond the ovaries. (Note: The presence of gliomatosis peritonei does not result in changing Stage I disease to a higher stage.)
- II Microscopic residual; peritoneal evaluation negative. (Note: The presence of gliomatosis peritonei does not result in changing Stage II disease to a higher stage.)
- III Lymph node involvement (metastatic nodule); gross residual or biopsy only; contiguous visceral involvement (omentum, intestine, bladder); peritoneal evaluation positive for malignancy.
- IV Distant metastases, including liver.

EXTRAGONADAL GERM CELL TUMORS:

Stage Extent of Disease

- I Complete resection at any site, coccygectomy for sacrococcygeal site, negative tumor margins.
- II Microscopic residual; lymph nodes negative.
- III Lymph node involvement with metastatic disease. Gross residual or biopsy only; retroperitoneal nodes negative or positive.
- IV Distant metastases, including liver.

Extracranial germ cell tumor risk groups

Stage	Ovarian	Testicular	Extragonadal
Stage 1	Low	Low	Intermediate
Stage 2	Intermediate	Intermediate	Intermediate
Stage 3	Intermediate	Intermediate	High
Stage 4	Intermediate	Intermediate	High

สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย extracranial germ cell tumors ตามตำแหน่งของก้อน, histology และ staging

Histology	Primary site	Stage	Treatment
Mature teratoma	All sites	Localized	Surgery +observation
Immature teratoma*	All sites	Localized	Surgery +observation
Germinoma and malignant germ cell tumors	Testicular	Stage 1	Surgery +observation
		Stage 2-4	Surgery+ standard PEB
	Ovary	Stage 1**	Surgery +observation
		Stage 2-4	Surgery+ standard PEB
	Extragenital	Stage 1-2	Surgery+ standard PEB
		Stage 3-4	Surgery+ standard PEB

ขนาดของยาเคมีบำบัด PEB และ JEB

Regimen	Bleomycin	Etoposide	Cisplatin	Carboplatin
Standard-PEB (every 21days)	15 units/m ² , day 1	100 mg/m ² , day 1-5	20 mg/m ² , day 1-5	
JEB (every 21-28 days)***	15 units/m ² , day 1	120 mg/m ² , day 1-3		600 mg/m ² , day 2

* Immature teratoma ถ้า intraoperative rupture หรือ incomplete removal พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด PEB

Immature teratoma grade III ที่ตำแหน่ง sacrococcygeal พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด PEB หลังผ่าตัด

** Malignant ovarian GCT stage I อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด PEB หลังผ่าตัด ในกรณีที่ติดตามอาการใกล้ชิดหลังผ่าตัดไม่ได้ สำหรับผู้ป่วย Ovarian GCTs stage I ที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว หากมี recurrent GCTs อาจพิจารณาให้ salvage PEB ได้

***พิจารณาให้ JEB แทน PEB ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาทางไต และไม่สามารถให้ cisplatinum ได้

Response criteria

Complete Response (CR)

No evidence of disease by imaging studies and normal tumor markers. β -HCG must be normal. Patients with AFP $\leq 40,000$ ng/mL at diagnosis must have a normal AFP. For patients with an AFP $>40,000$ ng/mL at the beginning of chemotherapy, an AFP above normal, but consistent with a half-life fall off of 7 days will be considered CR.

Partial Response (PR)

Radiographic reduction of at least 50% in the size of all measurable tumors and reduction of tumor markers more than 90% or normalization of markers.

Non-Response

Non-responders will include patients with $<50\%$ decrease and no more than 25% increase in tumor size. Patients with markers declining slower than defined for partial Response

Data entry form

Patient's name..... HN..... Sex ☐ male ☐ female
 Address.....
Contact person.....Tel.....
 Father's name..... Age.....yr Occupation.....
 Mother's name..... Age.....yr Occupation.....
 Date of Birth (dd/mm/yy)..... Date of Diagnosis (dd/mm/yy)
 Age yr.....m. BW.....kg Ht.....cm. BSA.....m²
 สิทธิการรักษา ☐ บัตรประกันสุขภาพ ☐ จ่ายตรง ☐ อื่นๆ (ระบุ)

History

Physical examination

Primary Site and Size

Metastatic Site

Pre- treatment investigations.

A. Blood tests date (...../...../.....)

CBC
 β-hCG IU/L AFP.....ng/dL

B. Imaging study

CT chest (...../...../.....)
 Chest X-Ray (...../...../.....)
 MRI/CT primary lesion (...../...../.....)
 Bone scan (only in high risk patient) (...../...../.....)

C. Bone marrow for metastatic work up

Bone marrow aspiration (abnormal CBC only) (...../...../.....)

D. Other

CT/MRI of the brain (only in choriocarcinoma) (...../...../.....)
 Other (...../...../.....)

Initial surgery (...../...../.....) surgeon.....

Operation ☐ biopsy ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision ☐ Other.....
 section # result

Histology

Diagnosis Stage

Complete treatment date (...../...../.....)

Treatment protocol for extracranial germ cell tumors [ThaiPOG-GCT-1301]

Protocol name ThaiPOG-GCT-1301
Protocol for Extracranial Germ Cell Tumors
Reference Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. J Clin Oncol 2004;22(13):2691-700.
Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. J Clin Oncol 2000; 18(22):3809-18.
Open Date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name _____ Sex _____ HN _____
Age (yy/mm) _____ BW _____ kg. Ht _____ cm BSA _____ m²

Inclusion criteria: Extracranial Germ cell tumors

☐ **PEB regimen**

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____mg	Cisplatin	20 mg/m ² IV drip in 6 hr	1-5
_____mg	Etoposide	100 mg/m ² IV drip in 1-2 hr	1-5
_____U	Bleomycin	15 unit/m ² IV push	1

☐ **JEB regimen**

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____mg	Carboplatin	600 mg/m ² IV drip in 1 hr	2
_____mg	Etoposide	120 mg/m ² IV drip in 1-2 hr	1-3
_____U	Bleomycin	15 unit/m ² IV push	1

- ☐ Repeat chemotherapy every 3-4 weeks
- ☐ ANC >1,000 /μL and platelet count >100,000 /μL before start chemotherapy
- ☐ Blood for LFTs, tumor markers before each course of chemotherapy
- ☐ If BW <12 kg or age <12 months, calculate chemotherapeutic agent dose per kg

Treatment course	Date	AFP	β-hCG	Hearing test	Remarks
I					
II					
III					
IV					
surgery					
V					
VI					

พิจารณาให้ G-CSF 5 μg/ kg SC OD, Start หลังให้ยาเคมีบำบัดครบ 24 ชม. ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยมี febrile neutropenia มาก่อนเท่านั้น

Patient's name..... Sex..... HN.....
Age (yy/mm)..... BW..... kg. Ht.....cm BSA.....m²

การให้ cisplatinum (CDDP)

1. ก่อนให้ CDDP ต้องตรวจ

- electrolytes, Ca, Mg, BUN creatinine, U/A
- คำนวณ GFR จากสูตร $GFR (mL/min/1.73 m^2) = \frac{0.55 \times Ht (cm)}{Scr (mg/dL)}$
- ให้ยาเมื่อ $GFR > 25 mL/min/1.73 m^2$

2. 4 ชม. ก่อนเริ่มยา

- Hydration ด้วย 5%D NSS/ (Vol ml/bottle)
+ KCl (10 mEq/L) ml + MgSO₄ (8 mEq/L) ml
IV drip at rate /hr ($125 mL/m^2/hr$) x 4 hr
- Hour 0 วัดความดัน ชั่งน้ำหนัก record I/O ให้ยาแก้อาเจียน ตามความเหมาะสม ซ้ำได้ทุก 4-6 ชม.
เริ่มให้ยา ด้วย 5%D NSS/ Vol ml
+ CDDP mg ($20 mg/m^2$)
+ mannitol gm (500 mg/kg)
+ KCl ml (1 mEq/kg)
IV at rate ml /hr ($150 mL/m^2/h$) x 6 hr

(ระหว่างการให้ CDDP ต้องมีปัสสาวะออก 3-4 ml/kg/hr

ถ้าน้อยกว่านี้ให้ mannitol ได้อีก 200 mg/kg in 25 ml NSS IV over 15 min

ถ้าไม่ดีขึ้นใน 1 ชม. ให้ฉีด lasix 0.5 mg/kg ได้)

- Hour 6 หยุด CDDP และเปลี่ยน IV fluid เป็น
ด้วย 5%D NSS/ (Vol ml/bottle)
+ KCl (10 mEq/L) ml + MgSO₄ (8 mEq/L) ml
IV drip at rate /hr ($125 mL/m^2/h$) x 18 hr
หลังจากนั้นลด rate IV เป็น ml/hr ($65 mL/m^2/h$)

3. Oral Mg supplement: Minimal daily requirement = 0.3 mEq/kg/d (12 mg Mg = 1 mEq)

Mag oral tab = 7 mEq Mg/tab
Milk of Magnesia = 13 mEq Mg/ 5 ml
Mg sulfate solution 50% = 20 mEq/ 5 ml

แนวทางติดตามการรักษาหลังหยุดยาเคมีบำบัดหรือหลังผ่าตัดแล้วไม่ได้ให้ยาเคมีบำบัด

- Tumor marker: AFP and/or β -hCG ทุก 1-2 เดือน ใน 6 เดือนแรก หลังจากนั้น ทุก 3 เดือน
- CT or MRI ที่ primary tumor site ทุก 4 เดือนในปีแรก หลังจากนั้น ทุก 6 เดือน
- ในกรณีที่ได้ cisplatin พิจารณาตรวจการได้ยิน ก่อนให้ยา และหลังให้ยาครบ 4-6 ครั้ง

Histiocytosis

Langerhans cell histiocytosis

Disease stratification

Low Risk group

-Single or Multiple organ involvement, but WITHOUT involvement of “Risk” organs

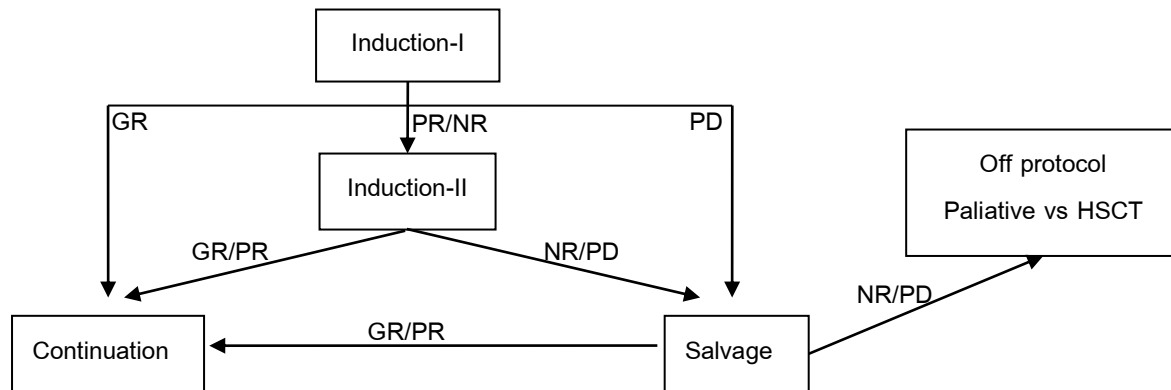
High Risk group

-Multisystem organ involvement patients with involvement of one or more “Risk” organs i.e. hematopoietic system, liver, spleen

Definition of organ involvement

RISK Organs	Definitions
Hematopoietic involvement (With or without bone marrow involvement)	Anemia (exclusion of iron deficiency) -Hb < 10 g/dl -infants, Hb < 9 g/dl Leukocytopenia -WBC < 4,000/mm ³ Thrombocytopenia -platelets < 100,000/mm ³
Spleen involvement	enlargement > 2 cm below costal margin (proven by sonography)
Liver involvement	-enlargement > 3 cm below costal margin (proven by sonography) and/or -liver dysfunction (hyperbilirubinemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, elevated γ GT, alkaline phosphatase, elevated transaminases, ascites, edema) and/or -histopathological diagnosis

LCH treatment guideline



Definition of clinical response	
Good Response (GR)	Resolution of all signs or symptoms
Partial Response (PR)	Regression of sign or symptoms, no new lesions
Not Response (NR)	Persistence of signs or symptoms, no new lesions
Progressive Disease (PD)	Progression of signs or symptoms and/or appearance of new lesions
Note: - Lytic bone lesions can take months to year for resolution. Stable or any resolution of lytic bone lesion is considered Good Response (GR) - Start PCP prophylaxis as soon as possible and continue until 6 months after end of therapy	

Data entry form

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____

Address _____ Contact Person _____ Tel: _____

BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

History			PE		
Age	☐ >2yr	☐ <2yr.	Exophthalmos	☐ no	☐ yes
Fever	☐ no	☐ yes	Dental anomalies	☐ no	☐ yes
Recurrent infection	☐ no	☐ yes	Otitis media	☐ no	☐ yes
Weight loss	☐ no	☐ yes	Lymphadenopathy	☐ no	☐ yes
Enlarged abdomen	☐ no	☐ yes	Hepatomegaly	☐ no	☐ yes
Mass	☐ no	☐ yes	Splenomegaly	☐ no	☐ yes
Bone pain	☐ no	☐ yes	Skin lesion	☐ no	☐ yes
Rash	☐ no	☐ yes	Abnormal mass	☐ no	☐ yes
Dyspnea/Tachypnea	☐ no	☐ yes	Growth retardation	☐ no	☐ yes
Polyuria	☐ no	☐ yes	Delayed sexual maturation	☐ no	☐ yes
Other _____	☐ no	☐ yes	Other _____	☐ no	☐ yes

Investigations

☐ CBC: Hb _____ g/dl, Hct _____ %, WBC _____ /mm³, Platelet _____ / mm³

☐ LFT _____

☐ Coagulogram: PT _____ sec., aPTT _____ sec., Fibrinogen _____ mg/dL

☐ Bone marrow ☐ normal ☐ abnormal _____

☐ Endocrine work up

Diabetes insipidus ☐ no ☐ yes

Other endocrine disorders ☐ no ☐ yes specified: _____

☐ CXR ☐ negative ☐ positive _____

☐ Bone survey ☐ negative ☐ positive _____

Optional:

☐ Bone scan ☐ negative ☐ positive _____

☐ Lung function test ☐ normal ☐ abnormal _____

☐ CT/MRI brain ☐ normal ☐ abnormal _____

Surgery

Date ____/____/____ surgeon _____

Operation ☐ biopsy ☐ curette ☐ partial removal ☐ total removal ☐ wide excision

☐ other _____

Pathology

section # _____ result _____

Histology _____

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
 BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Final diagnosis _____

Risk Group _____

Indication for systemic chemotherapy for LCH

1. Low risk LCH (Single-system or multisystem)

- ☐ Skull lesions in mastoid, temporal, or orbital bones (CNS-risk lesion)
- ☐ Vertebral or femoral bone lesions (lesion at risk for collapse)
- ☐ Multiple bone lesions specified: _____
- ☐ Combinations of skin, lymph node or pituitary gland; with or without bone lesions

2. High risk multisystem LCH

- ☐ Spleen involvement; may or may not include skin, bone, lymph node, lung or pituitary gland
- ☐ Liver involvement; may or may not include skin, bone, lymph node, lung or pituitary gland
- ☐ Hematologic involvement; may or may not include skin, bone, lymph node, lung or pituitary gland

Treatment protocol for Langerhan cell histiocytosis

Reference Treatment protocol for LCH; from LCH III study protocol

Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____

Diagnosis _____

BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I INDUCTION

Date Start _____

Week	1	2	3	4	5	6
Day	1	8	15	22	29	36
Date given						
Prednisolone _____					← taper off →	
Vinblastine _____ mg	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Drug	Dosage*	Schedule
Prednisolone	40 mg/m ² /day oral bid-qid then taper off in 2 wk	Day 1-28
Vinblastine	6 mg/m ² IV push (max 10 mg)	Day 1, 8, 15, 22, 29, 36

*Modify dose in infant with BW < 10 kg

- Age < 6 months → give 50% dosage calculated from BSA
- Age 6-12 months → give 75% dosage calculated from BSA

Evaluation after 6th week of treatment

imaging of primary lesion _____

imaging of metastasis sites _____

Bone survey _____

BMA/biopsy or clotted marrow _____

- ☐ **GR → Proceed to continuation therapy**

☐ **PR/NR and all High risk patient → Go on phase II (induction II)**

☐ **PD → Consider salvage regimen**

Patient's name _____ Age _____ HN _____
BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II INDUCTION II

Date Start _____

(For PR/NR and all high risk patients)

Week	1	2	3	4	5	6
Day	1	8	15	22	29	36
Date given						
Prednisolone _____	III	III	III	III	III	III
Vinblastine _____ mg	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Drug	Dosage*	Schedule
Prednisolone	40 mg/m ² /day oral bid-qid	Day 1-3 weekly
Vinblastine	6 mg/m ² IV push (max 10 mg)	Day 1, 8, 15, 22, 29, 36

*Modify dose in infant with BW < 10 kg

- Age < 6 months → give 50% dosage calculated from BSA
- Age 6-12 months → give 75% dosage calculated from BSA

Evaluation after 6th week of treatment

imaging of primary lesion _____

imaging of metastasis sites _____

Bone survey _____

BMA/biopsy or clotted marrow _____

☐ GR and PR → Proceed to phase III (Continuation treatment)

☐ NR and PD → Consider salvage regimen

Patient's name _____ Age _____ HN _____
BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase III Continuation treatment

Date Start Maintenance _____ End of therapy date _____

Drug	Dosage*	Schedule
Pulse Treatment every 3 week		
_____ Vinblastine	6 mg/m ² IV push (max 10 mg)	Day 1
_____ Prednisolone (5 mg)	40 mg/m ² /day PO	Day 1-5
Maintenance Therapy		
_____ 6-MP (50 mg)	50 mg/m ² /dose PO hs	daily

*Modify dose in infant with BW < 10 kg

- Age < 6 months → give 50% dosage calculated from BSA
- Age 6-12 months → give 75% dosage calculated from BSA
- Total duration of treatment 12 months including induction phase
- Continue PCP prophylaxis throughout treatment period and 6 months after off therapy
- Lab each visit: CBC, BUN, Cr, AST, ALT, Bili, Electrolyte, ESR
- Lab every other visit: UA, Urine osmolality (optional)

Cycle	Date	Note	Cycle	Date	Note
1		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	11		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
2		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	12		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
3		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	13		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
4		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	14		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
5		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	15		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
6		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	16		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
7		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	17		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
8		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	18		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
9		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	19		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____
10		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____	20		BSA: _____ VBL: _____ Pred: _____ 6-MP: _____

Patient's name _____ Age _____ HN _____
BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase IV Salvage Regimen

Date Start _____

(For patient with progressive disease)

Reference: Apollonsky et al, J Pediatr Hemato Oncol, Vol 31, Jan 2009

Course	Date	Drug	Note
1		Ara-C _____ mg	
2		Ara-C _____ mg	
3		Ara-C _____ mg	
4		Ara-C _____ mg	

*Repeat every 3-4 weeks

Drug	Dosage	Schedule
Ara-C	1,000 mg/m ² /day IV over 2 hours	Day 1-5
G-CSF	5 mcg/kg SQ/IV daily	Day 6 until ANC > 1,000 x 2 days
Decadron eye drop	1-2 drop both eyes q 6 hr	Day 1-6

Evaluation after cycle 2 and 4 of treatment

imaging of primary lesion

imaging of metastasis sites

Bone survey

BMA/ biopsy + clotted marrow

- ☐ GR after cycle 2 → Proceed to phase III (Continuation treatment)
- ☐ PR/NR after cycle 2 → Give 2 more cycle of High dose Ara-C
- ☐ GR/PR after cycle 4 → Proceed to phase III (Continuation treatment)
- ☐ PD at any point in salvage regimen → Off protocol

Note:

- For patient with only progressive osteolytic lesion consider
 - Low dose ARA-C (100 mg/m²) x 5 days for 2-4 cycle
 or
 - Bisphosphonate (Pamidronate) 1 mg/kg IV once every month for 6 months
 (Ref: Morimoto A, et al, Pediatr Blood Cancer 2011; 56:110-5.)

Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Data entry form

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____

Address _____

_____ Contact Person _____

BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

History

☐ Fever	☐ Abdominal mass	☐ Anemia
☐ Bleeding	☐ CNS symptoms	☐ Other specified: _____

Physical Examination

☐ Fever	☐ Anemia	☐ Splenomegaly
☐ Hepatomegaly	☐ CNS abnormalities	☐ Lymphadenopathy
☐ Bleeding evidences	☐ Other specified: _____	

Investigations

- ☐ CBC (___/___/___) Hct ___% Hb ___g/dL, MCV ___fl, MCHC ___g/dl, Plt ___/mm³,
WBC ___/mm³ (N ___, L ___, Mo ___, Eo ___, Ba ___, blast ___ %), Retic count ___%
- ☐ Viral study HIV ☐ neg ☐ pos, Hepatitis profile _____
CMV ☐ neg ☐ pos, specified: _____
EBV ☐ neg ☐ pos, specified: _____
- ☐ Other culture: _____ ☐ neg ☐ pos; specified: _____
- ☐ Cancer: ☐ No ☐ Yes; specified: _____
- ☐ Autoimmune profile: ☐ neg ☐ pos; specified: _____
- ☐ Fibrinogen _____, Coagulogram : PT _____, APTT _____
- ☐ Blood Chemistry (___/___/___)
☐ LFT _____, Triglyceride _____
☐ Ferritin _____, LDH _____, Uric acid _____
- ☐ Immunoglobulin level (___/___/___) : IgG _____, IgA _____, IgM _____
- ☐ Molecular study: HLH gene mutation: _____ NK cell activity: _____
- ☐ BM aspiration (___/___/___) _____
- ☐ CXR (___/___/___) _____
- ☐ CSF profile (___/___/___) _____
- ☐ MRI/CT primary lesion _____
- ☐ Ultrasound/CT abdomen _____
- ☐ Underlying immunodeficiency ☐ no ☐ yes, specified: _____

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____
 BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Patients eligibility

- ☐ Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
- ☐ Infectious-associated hemophagocytosis (IAHS)
- ☐ Malignant-associated hemophagocytosis (MAHS)
- ☐ Macrophage Activation Syndrome (MAS) refractory to steroid

The diagnosis HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled

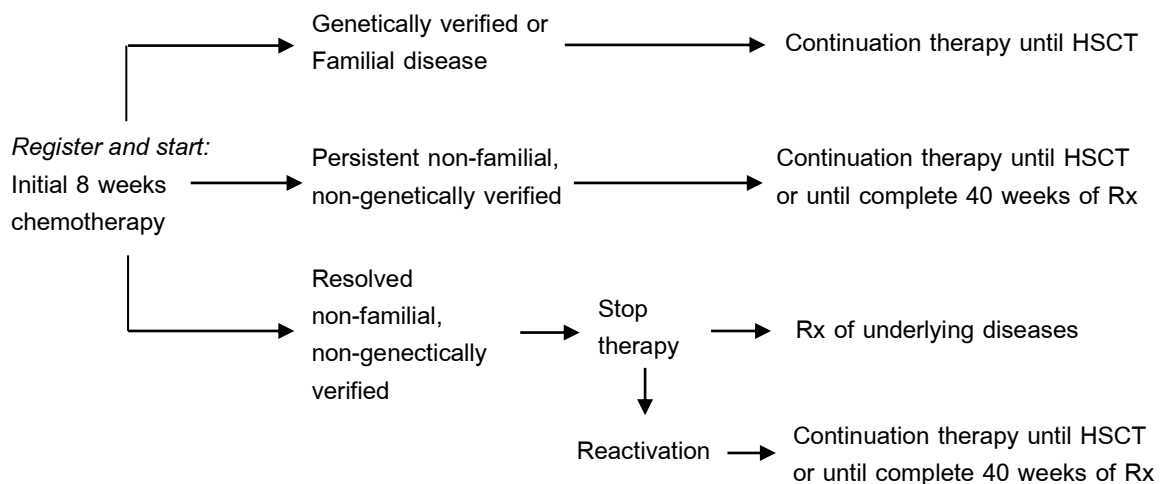
- ☐ (1) A molecular diagnosis consistent with HLH
- ☐ (2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five out of the eight criteria below)

(A) Initial diagnostic criteria (to be evaluated in all patients with HLH)

- ☐ Fever
- ☐ Splenomegaly
- ☐ Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood)
 - ☐ Hemoglobin < 9 g/L (Hb < 10 g/L in infants < 4 wks)
 - ☐ Platelets $< 100,000/\text{mm}^3$
 - ☐ ANC $< 1,000/\text{mm}^3$
- ☐ Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia
 - ☐ Fasting triglycerides ≥ 265 mg/dL
 - ☐ Fibrinogen ≤ 150 mg/dL
- ☐ Hemophagocytosis in bone marrow, spleen or lymph nodes

(B) New diagnostic criteria

- ☐ Low or absent NK-cell activity
- ☐ Ferritin ≥ 500 mg/L
- ☐ Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) $\geq 2,400$ U/ml



Treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis

Protocol for Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Modified from Hemophagocytic lymphohistiocytosis study group 2004
Open date January 2014 (revised October 2015)

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____

BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase I Initial therapy (Week 1-8)

Date start ____/____/____

Week Day	1 1	2 8	3 15	4 22	5 29	6 36	7 43	8 50
Etoposide _____mg	☐ ☐	☐ ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dexa _____ mg	10 mg/m ²		5 mg/m ²		2.5 mg/m ²		1.25mg/m ²	taper off
IVIg _____ mg	◆				◆			
CSA _____ml q12hr	____ ml	____ ml	____ ml	____ ml	____ ml	____ ml	____ ml	____ ml
IT [#]			T [#]	T [#]	T [#]	T [#]		

[#] Give IT chemotherapy if progressive neurological symptom or abnormal cell persist in CSF only

Drug	Dosage	Schedule
Etoposide	150 mg/m ² IV drip in 2 hr Twice weekly for first 2 weeks, then weekly	Day 1, 4, 8, 11, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Dexamethasone	10 mg/m ² /day for 2 weeks 5 mg/m ² /day for 2 weeks 2.5 mg/m ² /day for 2 weeks 1.25 mg/m ² /day for 1 weeks then taper off in 1 week	Day 1-14 Day 15-28 Day 29-42 Day 43-56
Cyclosporine	3-5 mg/kg/day q 12 hr IV or 6-10 mg/kg/day q 12 hr orally	Daily
IVIg (for IAHS only)	0.5 g /kg/dose q 4 wk	Day 1, 29, 57

- The first two doses of Etoposide may be omitted if ANC < 500/mm³ **AND** hypocellular marrow
- Keep trough level of Cyclosporine 150-200 ng/ml
- Consider gastroprotective medication at week 1-9 due to high dose dexamethasone

[#] age adjusted dose intrathecal chemotherapy	<1 yr	1-2 yr	2-3 yr	>3 yr
Methotrexate	6	8	10	12
Hydrocortisone	8	10	12	15

Patient's name _____ Age _____ Sex _____ HN _____

BW _____ kg Ht _____ cm BSA _____ m²

Phase II Continuation therapy (Week 9-40)

Date start ____/____/____

Given dose	Drug	Dosage	Day
_____ mg	Etoposide	150 mg/m ² IV every 2 weeks	1
_____ mg	Dexamethasone	10 mg/m ² /day PO x 3 days every 2 weeks	8-10
_____ mg	Cyclosporin A	6-10 mg/kg/day PO q 12hr	daily
_____ mg	Cotrimoxazole	5 mg of TMZ/kg/day PO bid 3 day/wk (Fri-Sat-Sun)	

Record date given

Week	Note	Week	Note
wk 9 (____/____/____)		wk 25 (____/____/____)	
wk 11 (____/____/____)		wk 27 (____/____/____)	
wk 13 (____/____/____)		wk 29 (____/____/____)	
wk 15 (____/____/____)		wk 31 (____/____/____)	
wk 17 (____/____/____)		wk 33 (____/____/____)	
wk 19 (____/____/____)		wk 35 (____/____/____)	
wk 21 (____/____/____)		wk 37 (____/____/____)	
wk 23 (____/____/____)		wk 39 (____/____/____)	

- F/U CBC, LFT q 2 wk
- F/U BUN/Cr, Serum ferritin monthly
- Keep Cyclosporine level 150-200 ng/ml
- CSF analysis should be performed periodically to detect early reactivation in the CNS in all patients.

For patient with CNS disease, LP should be performed every 4 weeks

End of therapy ____/____/____

Solid tumor

Treatment protocol for relapsed/refractory solid tumors

Protocol name ThaiPOG-REL-1501

Protocol for Relapsed/ Refractory Solid tumor

Open date March 2015

Modify from J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23(1):30-8

Patient's name	Age	Sex	HN
BW	Ht	BSA	Date enter protocol

Given dose	Drug	Desired dose	Day
_____ mg	Carboplatin	400-560 mg/m ² IV drip in 1 hr	1
_____ mg	Ifosfamide	1,800 mg/m ² IV drip in 30 min	1-5
_____ mg	Mesna	360 mg/m ² /dose IV drip in 15 min at hr 0, 3, 6, 9 of Ifosfamide	1-5
_____ mg	Etoposide	100 mg/m ² /day IV drip in 1 hour	1-5
_____ mcg	G-CSF	5 mcg/kg/day subcutaneously, start at 24-36 hr after last dose of chemotherapy	

- ☐ Give chemotherapy q 3-4 weeks for 6-8 courses, re-evaluate after 3-4 courses
- ☐ Keep ANC > 1,000 and platelet > 100,000 before start each course of chemotherapy
- ☐ If BW < 12 kg, calculate chemotherapeutic agent dose per kg [(desired dose/ 30) xBW]
- ☐ Blood for LFT, renal function electrolytes, Ca, Mg and Phosphate before each course of chemotherapy
- ☐ G-CSF should be continued until ANC >1,000 for 2 consecutive days and passing the nadir period
- ☐ Patient should be hydrated with 5%D in NSS/2 at rate 1.5 x maintenance fluid during the five days of chemotherapy. Record water intake/output, give diuretic if necessary
- ☐ Record BP q 15 min during Etoposide infusion

Course	Date	Dose adjusted	Remark
I	___/___/___		
II	___/___/___		
III	___/___/___		
IV	___/___/___		
V	___/___/___		
VI	___/___/___		
VII	___/___/___		
VIII	___/___/___		

Guideline for Administration of High dose Ifosfamide

High dose Ifosfamide ($>1,000 \text{ mg/m}^2$)

1. Start hydration with 5%D in NSS/2 or NSS/3, rate $125 \text{ ml/m}^2/\text{hr}$ at least 2 hours before start the drug, to keep urine output $> 3 \text{ ml/kg/hr}$
2. Check urine specific gravity and start chemotherapy when urine SpGr <1.010
3. Dilute Ifosfamide in 5%D/NSS/2 to the final concentration of 10 mg/ml and IV infusion in 30 min
4. Mesna (total dose = 80% of Ifosfamide) at 0, 3, 6, 9 hr of Ifosfamide;
Dilute mesna with 5%D/W to 20 ml iv drip in 15 minute
5. Keep the rate of IV fluid at least 1.5x maintenance and urine output $> 2 \text{ ml/kg/hr}$ at least 24 hr after high dose Ifosfamide
6. Furosemide 0.5 mg/kg/dose can be used to increase urine volume

Special investigations

จากการประชุมร่วมกับสปสช.พบว่า การตรวจ special investigations บางอย่างที่มีความสำคัญต่อการรักษาโรค อาจทำได้ในทุกสถาบัน จึงต้องมีการส่งตรวจดังกล่าวนอกสถาบัน ส่งผลให้ไม่สามารถเบิกค่าใช้จ่ายจากสปสช.ได้ และผู้ป่วยต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายเอง ดังนั้นจึงไม่ได้มีการส่งตรวจดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีปัญหาค่าใช้จ่าย ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อผลการรักษา ดังนั้นทางสปสช.จึงอนุมัติให้การส่งตรวจ special investigations ดังกล่าวสามารถเบิกค่าใช้จ่ายได้ โดยในขั้นต้นมีรายการที่สปสช.อนุมัติให้เบิกค่าใช้จ่ายได้ 4 รายการคือ MYCN amplification ใน neuroblastoma, postinduction MRD สำหรับ leukemia, AML-ETO fusion gene และ FLT3-ITD สำหรับ AML โดยมีรายละเอียด ดังนี้

Neuroblastoma

การตรวจ MYCN amplification จาก tissue มีความสำคัญอย่างมากในการแยก risk stratification และการวางแผนการรักษา จึงแนะนำให้ส่งตรวจ MYCN amplification ในผู้ป่วย neuroblastoma ทุกราย ยกเว้น กรณีต่อไปนี้

1. Tumor with L1/L2 stage ที่มีผล histology เป็น ganglioneuroma maturing หรือ ganglioneuroblastoma intermixed เนื่องจากจัดเป็น very low risk group อยู่แล้ว ไม่ว่าผล MYCN จะเป็นอย่างไร
2. Metastatic tumor (M stage) ในเด็กอายุ >18 เดือน เนื่องจากจัดเป็น high risk group เสมอ ไม่ว่าผล MYCN จะเป็นอย่างไร

Acute Lymphoblastic Leukemia

การตรวจ postinduction MRD มีความสำคัญอย่างมากต่อการพยากรณ์โรค เนื่องจากถ้า MRD >0.01 จะต้องปรับ protocol ให้เป็น higher risk จึงแนะนำให้ส่ง postinduction MRD ในผู้ป่วย ALL ทุกราย

Acute Myeloid Leukemia

ผู้ป่วยที่มี favorable cytogenetics เช่น inv16, t(8;21) จะจัดเป็น low risk group เสมอ โดยไม่ขึ้นกับผลการตรวจ monosomy 5, monosomy 7, -5q, MLL-gene rearrangement หรือ postinduction MRD status ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี FLT3-ITD amplification จะจัดเป็น high risk เสมอ การตรวจทั้งสามชนิดจึงมีความสำคัญในการรักษา อย่างไรก็ตามเนื่องจาก inv16 จะพบร่วมกับ AML ชนิด M4 with eosinophilia

ดังนั้นอาจไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ inv16 ในผู้ป่วย AML ทั่วไป แต่แนะนำให้ส่งตรวจเฉพาะ AML-ETO fusion gene และ FLT3-ITD ในผู้ป่วย AML first diagnosis ทุกราย ที่ไม่ใช่ APL หรือ AML ชนิด M4 with eosinophilia