Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 08-11-26 18:19
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2021-06-09
Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

T cel prolymfocytenleukemie (T-PLL) is een zeldzame, agressieve T cel leukemie die bestaat uit proliferatie van kleine tot middelmatig grote T- lymfocyten, die ondanks hun post-thymus oorsprong en mature fenotype “T-prolymphocyten” worden genoemd. Slechts 2% van de chronische leukemieen bij volwassenen is T-PLL.

Gezien zeldzaamheid van ziektebeeld, wordt het wel geadviseerd bij diagnose om in ieder geval éénmalig patient/e laten beoordelen in zijn/haar referentie ziekenhuis.

Doel

Deze richtlijn is bedoeld ter optimalisering van diagnostiek, behandeling en follow-up van T-PLL en toepasbaar in alle Nederlandse ziekenhuizen die deze ziekte behandelen.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met T-PLL, zoals internist-hematologen, en verpleegkundig specialisten

Samenstelling werkgroep

Organisatie: HOVON-CLL-werkgroep

Namen werkgroepleden richtlijn

Bellido, S. Kersting, G.D. te Raa, R. Raijmakers, H. van der Straaten, L. Tick, K. de Heer, F. Kleijwegt, M. van Gelder, J.K. Doorduijn

Belangenverklaringen

Belangenconflict: De HOVON-CLL-werkgroep verricht studies met financiële ondersteuning van de volgende firma's: Abbvie, Acerta, Janssen

S. Kersting: vergoeding voor bijwonen/spreken congres: Celgene. Ontvangen research gelden: Roche, Abbvie, Janssen

M. van Gelder: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Gilead, Celgene, Abbvie

Vergoeding voor consulting: Mundipharma

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche, Gilead, Celgene

Ontvangen researchgelden: Celgene, Roche

K. de Heer: geen

M. Bellido: geen

J.K. Doorduijn: vergoeding congresbezoek: Celgene en Roche

R.A.P. Raijmakers: geen

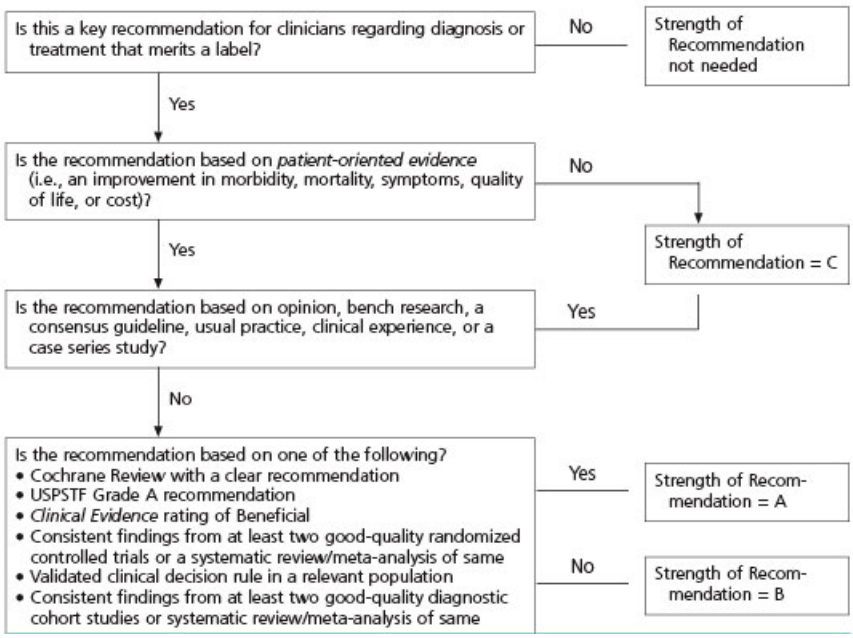
G.D. te Raa: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Abbvie

F.S. Kleijwegt: geen

H.M. van der Straaten: geen

L. Tick: geen

Methode ontwikkeling en werkwijze



Kwaliteitsindicatoren

Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

Bloedonderzoek:

- Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie
- Immunofenotypering volgens richtlijn

Kwaliteitsindicator behandeling 1

Behandelindicatie en behandelplan conform advies richtlijn

Kwaliteitsindicator behandeling 2

Implementatie

De conceptrichtlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Circa [5] respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op [15-01-2021] door de HOVON-CLL-werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder de professionals van de bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken organisatie(s):

- Per mail naar de leden van de NVvH
- Publicatie (link naar) richtlijn op de websites van Stichting HOVON (hovon.nl) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
- Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

Samenvatting

Overzicht van alle aanbevelingen

Module 1 Diagnostiek T-PLL

Welk diagnostisch onderzoek dient verricht te worden bij verdenking T-PLL?

Aanbevelingen

Anamnese: B symptomen, klachten passend bij anemie, hepato-splenomegalie of pleuravocht, ascites, huidafwijkingen, aanwijzing voor centraal zenuwstelsel lokalisatie.

Lichamelijk onderzoek: grootte van lymfklieren, lever en milt, huidafwijkingen, aanwijzing voor pleuravocht of ascites.

Bloedonderzoek:

- Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytendifferentiatie, morfologie van lymfocyten
- Nierfunctie, leverfunctie, LDH, B2 microglobuline
- Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV, CMV, EBV, HTLV1

Immunofenotypering perifeer bloed (tabel 1)

***Op indicatie** (indien nodig om diagnose te stellen, indien bijvoorbeeld geen kenmerkende lokalisatie):*

Moleculair onderzoek

- TCRB en TCRG genherschikkingsonderzoek,
- op experimentele basis mutatieanalyse met behulp van next generation sequencing (NGS) (o.a. STAT3/STAT5b)

Cytogenetisch onderzoek: Karyotypering, FISH

***Op indicatie** (indien verdenking andere oorzaken van pancytopenie andere dan T-PLL infiltratie):*

Beenmergonderzoek: cytomorfologie, immunofenotypering, histologie en immuunhistochemie.

Diagnostische criteria T-PLL

Major criteria
>5 x 10^9/L cellen met T-PLL fenotype in bloed of beenmerg
T-cel clonaliteit aangetoond (met TCRB en TCRG genherschikkingsonderzoek of flowcytometrie)
Afwijkingen van 14q32 of Xq28 OF expressie van TCL1A/B of MTCP1**
Minor criteria
Afwijkingen van chromosoom 11: (11q22.3; *ATM*)

Afwijkingen in chromosoom 8: idic(8)(p11), t(8,8), trisomie 8q
Afwijkingen in chromosoom 5, 12, 13, 22, of complex karyotype
Kenmerkende lokalisatie van T-PLL (zoals splenomegalie, pleuravocht of ascites)
Diagnose T-PLL
3 major criteria
Eerste 2 major criteria en 1 minor criterium

** gevallen zonder TCL1A-, TCL1B- of MTCP1-herschikking of hun respectievelijke overexpressie worden verzameld als “TCL1-familie negatieve T-PLL”

Welk diagnostisch onderzoek dient verricht te worden vooraf aan behandeling van T-PLL?

Aanbevelingen

Anamnese: Niveau van functioneren (WHO performance score) co-morbiditeit

Lichamelijk onderzoek: vastleggen grootte van lymfklieren, lever en milt, huidafwijkingen, pleuravocht of ascites.

Bloedonderzoek:

- Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie
- Nierfunctie, leverfunctie, LDH, B2 microglobuline
- Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV, HSV, CMV, EBV

Beeldvorming: CT hals, thorax, abdomen

Module 2 Prognosticering T-PLL

Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij T-PLL?

Aanbevelingen

Geen

Module 3 Stadiering van T-PLL

Wanneer is er een behandelindicatie voor T-PLL?

Aanbevelingen

Vaststellen van actieve ziekte (tabel 3)

Module 4 Behandeling van T-PLL

Wat is de eerstelijns behandeling van T-PLL

Aanbevelingen

Alemtuzumab intraveneus zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie

Doserings schema:

Week 1:

- dag 1 alemtuzumab 3mg i.v. gedurende 2 uur
- dag 3 alemtuzumab 10mg i.v. gedurende 2 uur
- dag 5 alemtuzumab 30mg i.v. gedurende 2 uur

Begeleidende medicatie:

- Paracetamol 1000mg oraal
- Clemastine 2mg i.v.
- Prednison 25mg i.v.

Week 2-16 (of tot maximale respons):

- Dag 1, 3, 5 alemtuzumab 30mg i.v. gedurende 2 uur (premedicatie nodig)

Co-medicatie: PCP profylaxe tot minstens 3 maanden na alemtuzumab behandeling en CMV profylaxe tot 6 maanden na alemtuzumab behandeling.

Alemtuzumab kan infuusreacties veroorzaken: gradering volgens CTCAE laatste versie, v.5: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Bij alemtuzumab gebruik, bloedbeeld, diff, ALAT, ASAT, LDH, CMV PCR, EBV PCR wekelijks monitoren. Ook bestraalde bloedproducten toedienen.

Wanneer de behandeling langer dan 7 dagen wordt onderbroken moet de dosis alemtuzumab opnieuw worden opgebouwd

Wat is de tweedelijns behandeling van T-PLL

Aanbevelingen

Zo mogelijk includeren in een klinische studie

Wat is de follow up bij niet actieve T-PLL

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), B symptomen, klachten passend bij anemie, hepato-splenomegalie of pleuravocht, huidafwijkingen, aanwijzing voor centraal zenuwstelsel lokalisatie

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt, huidafwijkingen, ascites of pleuravocht

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie met aantal lymfocyten, LDH

Wat is de follow up tijdens behandeling van T-PLL?

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), B symptomen, klachten passend bij anemie, hepato-splenomegalie of pleuravocht, huidafwijkingen, aanwijzing voor centraal zenuwstelsel lokalisatie, bijwerking van behandeling.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt en hoeveelheid pleuravocht of ascites, huidafwijkingen.

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie met aantal lymfocyten, LDH

Beenmergonderzoek: (alleen indien noodzakelijk om een complete remissie te bevestigen)

- Cytomorfologie
- Immunofenotypering
- Histologie en immuunhistochemie

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen (bij vermoeden op CR en 4-6 weken na einde behandeling)

Algemeen

Diagnostiek T-PLL

- **Welk diagnostisch onderzoek dient verricht te worden bij verdenking T-PLL?**

Aanbevelingen

Anamnese: B symptomen, klachten passend bij anemie, hepato-splenomegalie of pleuravocht, ascites, huidafwijkingen, aanwijzing voor centraal zenuwstelsel lokalisatie.

Lichamelijk onderzoek: grootte van lymfklieren, lever en milt, huidafwijkingen, aanwijzing voor pleuravocht of ascites.

Bloedonderzoek:

- Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytendifferentiatie, morfologie van lymfocyten
- Nierfunctie, leverfunctie, LDH, B2 microglobuline
- Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV, CMV, EBV, HTLV1

Immunofenotypering perifeer bloed (tabel 1)

***Op indicatie** (indien nodig om diagnose te stellen, indien bijvoorbeeld geen kenmerkende lokalisatie):*

Moleculair onderzoek

- TCRB en TCRG genherschikkingsonderzoek,
- op experimentele basis mutatieanalyse met behulp van next generation sequencing (NGS) (o.a. STAT3/STAT5b)

Cytogenetisch onderzoek: Karyotypering, FISH

***Op indicatie** (indien verdenking andere oorzaken van pancytopenie andere dan T-PLL infiltratie):*

Beenmergonderzoek: cytomorfologie, immunofenotypering, histologie en immuunhistochemie.

Tabel 1: Immunofenotypering bij T-PLL bij diagnose

	Percentage patienten
cyTCL1+	>90%
CD3+	>80%
CD4+	60%
CD5+	100%
CD7+	>90%
CD8+	15%
CD4+ CD8+	25%
CD52++	100%

Tabel 2: Diagnostische criteria T-PLL

Major criteria
>5 x 10^9/L cellen met T-PLL fenotype in bloed of beenmerg
T-cel clonaliteit aangetoond (met TCRB en TCRG genherschikkingsonderzoek of flowcytometrie)
Afwijkingen van 14q32 of Xq28 OF expressie van TCL1A/B of MTCP1**
Minor criteria
Afwijkingen van chromosoom 11: (11q22.3; *ATM*)
Afwijkingen in chromosoom 8: idic(8)(p11), t(8,8), trisomie 8q

Afwijkingen in chromosoom 5, 12, 13, 22, of complex karyotype
Kenmerkende lokalisatie van T-PLL (zoals splenomegalie, pleuravocht of ascites)
Diagnose T-PLL
3 major criteria
Eerste 2 major criteria en 1 minor criterium

** gevallen zonder TCL1A-, TCL1B- of MTCP1-herschikking of hun respectievelijke overexpressie worden verzameld als “TCL1-familie negatieve T-PLL”

Onderbouwing

De klinische presentatie van T-PLL bestaat uit B-symptomen, hepato-splenomegalie en meestal extreme lymfocytose >100 x 10^{9}/L. Nodale en extra-nodale presentatie komt ook vaak voor, waaronder huid, pleurale of peritoneale effusie in ongeveer 25% van de patiënten en centraal zenuwstelsel betrokkenheid in minder dan 10% van de patiënten. Periorbitaal/conjunctivaal oedeem en perifeer oedeem komt vaak voor.

Er zijn 3 morfologische varianten van T-PLL in bloed of beenmerg. In 75% is er sprake van middelgrote cellen met een hoge kern/cytoplasma ratio, “*moderatly condensed chromatin*, een zichtbare nucleolus en een licht basofiel cytoplasma zonder granulae maar met typische cytoplasmatische uitstulpingen (blebs). In 20% is er een kleine cel variant met “c*ondensed chromatin*” en een nucleolus die niet zichtbaar is met lichtmicroscopie. In ongeveer 5% zijn de kernen onregelmatig en lijken op de ceribriforme kernen van Sezary of mycosis fungoides cellen.

T-PLL cellen zijn post thymus T cellen met co-expressie van mature T-lymphoide markers en vaak met cytoplasmatische expressie van TCL1 oncogenen. (tabel 1)

T-PLL dient onderscheiden te worden van andere leukemische T-cel neoplasieën zoals Sezary syndroom, ‘ *T-cel Large granular lymphocyte leukemia*’ en ‘*adult T-cell lymphocytic leukemia’*, of andere rijpe T-cel tumors met leukemische presentatie.

Voor bevestiging van de diagnose is aantonen van klonale rearrangement van T-cel receptor genen (TRB of TRG) noodzakelijk. Bij T-PLL is er vaak een complex karytoype met specifieke genetische afwijkingen, die kunnen helpen bij het stellen van de diagnose.

Bij meer dan 90% van de patiënten zijn karakteristieke kenmerken van een grote populatie clonale T cellen en genetische afwijkingen van TCL1A, TCL1B (TML1) of MTCP aanwezig. (tabel 2) Bij een klein gedeelte van de patiënten zijn deze genetische afwijkingen er niet (zogenaamde *TCL1-family negatieve T-PLL*) en is het voor het stellen van de diagnose noodzakelijk dat een andere genetische afwijking geassocieerde aan T-PLL aanwezig is of een typische klinische lokalisatie (minor criteria).

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de ondergenoemde richtlijnen zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

1. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-

PLL)

- **Welk diagnostisch onderzoek dient verricht te worden vooraf aan behandeling van T-PLL?**

Aanbevelingen

Anamnese: Niveau van functioneren (WHO performance score) co-morbiditeit

Lichamelijk onderzoek: vastleggen grootte van lymfklieren, lever en milt, huidafwijkingen, pleuravocht of ascites.

Bloedonderzoek:

- Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie
- Nierfunctie, leverfunctie, LDH, B2 microglobuline
- Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV, HSV, CMV, EBV

Beeldvorming: CT hals, thorax, abdomen

Onderbouwing

Om een inschatting te maken welke behandelopties mogelijk zijn bij de patiënt is het belangrijk het niveau van functioneren en comorbiditeiten in kaart te brengen. Aanvullend bloed onderzoek is er opgericht om inzicht te krijgen in prognostische markers (LDH, b2 microglobuline) en eventuele actieve of chronische infecties die kunnen verergeren door de behandeling met monoklonale antistoffen. Beenmergonderzoek en CT scan zijn nodig om adequate responsbeoordeling mogelijk te maken. De waarde van PET/CT in T-PLL is nog niet onderzocht.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de ondergenoemde richtlijnen zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

1. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)

Prognosticering T-PLL

- **Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij T-PLL?**

Aanbevelingen

Geen

Onderbouwing

Net als bij andere lymfoproliferatieve aandoeningen kunnen verhoogd LDH en beta 2 microglobuline een weergave zijn van de ziekte last en geassocieerd zijn met verminderde overleving.

In een retrospectieve studie van de MD Anderson waren verschillende factoren geïdentificeerd voorspellend voor een significant verhoogd risico op overlijden (aanwezigheid van pleurale effusie, Hb <5.7 mmol/L, hoog LDH >1668 EH/L) en voor een significant hoger risico op ziekteprogressie na initiële therapie (patiënten met niet-blanke etniciteit, afwezigheid van kleincellige variant van T-PLL en hoge b2M (8mg/l).

Mutaties in JAK3, aangetoond met next generation sequencing hebben een negatieve invloed op prognose. Aanvullend onderzoek is nodig om de waarde in de dagelijkse praktijk hiervan vast te stellen.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

1. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)
2. Characteristics, outcomes, prognostic factors and treatment of patients with T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)

Stadiering van T-PLL

Wanneer is er een behandelindicatie voor T-PLL?

Aanbevelingen

Vaststellen van actieve ziekte (tabel 3) (SORT C)

Onderbouwing

Net als bij chronische lymfatische leukemie, is er pas een behandelindicatie bij actieve ziekte.

Het merendeel van de patiënten heeft bij diagnose typische klachten van hepato-splenomegalie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en hoog aantal lymfocyten (klassiek > 100 x 10^9/L). Echter, ongeveer 20-30% van de patiënten presenteert zich aanvankelijk met stabiele of langzaam progressieve ziekte. Bij deze patiënten kan afgewacht worden met behandeling tot er actieve ziekte is, aangezien behandeling in een vroeger stadium de prognose niet verandert. (tabel 3).

Een van de onderstaande criteria is voldoende voor actieve ziekte:

Tabel 3: Criteria voor actieve ziekte

Constitutionele symptomen	Significante vermoeidheid: WHO performance score ≥2 Ongewild gewichtsverlies > 10% in 6 maanden Nachtzweten zonder aanwijzing voor infectie Koorts > 38^{O}C zonder aanwijzing voor infectie

Symptomatisch beenmergfalen	Hb < 6.2 mmol/l trombocyten < 100 x 10^9/l
Snelle groei van lymfklieren, lever of milt	>50% in 2 maanden, verdubbeling binnen 6 maanden Symptomatisch vergrote klieren, lever of milt
Progressieve lymfocytose	Indien > 30 x 10^9/l: > 50% < 2 maanden; lymfocyten verdubbelingstijd < 6 maanden
Extranodale betrokkenheid	Orgaan infiltratie, pleuravocht of ascites, Centraalzenuwstelsel lokalisatie

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

1. **Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)**

Behandeling van T-PLL

Open/geplande HOVON-studies: https://hovon.nl/nl

- **Wat is de eerstelijns behandeling van T-PLL**

Aanbevelingen

Alemtuzumab intraveneus zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie[2]

Doserings schema:

Week 1:

- dag 1 alemtuzumab 3mg i.v. gedurende 2 uur
- dag 3 alemtuzumab 10mg i.v. gedurende 2 uur
- dag 5 alemtuzumab 30mg i.v. gedurende 2 uur

Begeleidende medicatie:

- Paracetamol 1000mg oraal
- Clemastine 2mg i.v.
- Prednison 25mg i.v.

Week 2-16 (of tot maximale respons):

- Dag 1, 3, 5 alemtuzumab 30mg i.v. gedurende 2 uur (premedicatie nodig)

Co-medicatie: PCP profylaxe tot minstens 3 maanden na alemtuzumab behandeling en CMV profylaxe tot 6 maanden na behandeling.

Alemtuzumab kan infuusreacties veroorzaken: gradering volgens CTCAE laatste versie, v.5:

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Bij alemtuzumab gebruik, bloedbeeld, diff, ALAT, ASAT, LDH, CMV PCR, EBV PCR wekelijks monitoren. Ook bestraalde bloedproducten toedienen.

Wanneer de behandeling langer dan 7 dagen wordt onderbroken moet de dosis alemtuzumab opnieuw worden opgebouwd

Onderbouwing

De beste eerstelijns behandeling om complete remissie te behalen is intraveneus alemtuzumab (anti-CD52) met een respons kans van >90%. Er is voorkeur voor alemtuzumab intraveneus in plaats van alemtuzumab subcutaan gezien de resultaten van de pilot UKCLL05 studie: ORR 91% vs 33% respectievelijk met een mortaliteit tijdens eerstelijnsbehandeling van 22% met het gebruik van alemtuzumab subcutaan. Vanwege de slechte resultaten van alemtuzumab subcutaan werd de studie eerder stopgezet. Na inductie met alemtuzumab intraveneus is de mediane remissieduur echter kort, deze is minder dan 2 jaar. Voor patiënten in complete remissie dient allogene stamceltransplantatie dan ook overwogen te worden. Ongeveer een derde van de patiënten bereikt hiermee langdurige overleving. Een conditionering met totale lichaamsbestraling met een dosis van tenminste 6 Gy is geassocieerd met een lagere kans op recidief. Indien er geen allogene donor beschikbaar is kan autologe stamceltransplantatie een optie zijn, echter zonder kans op langdurige overleving.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

1. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)
2. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:361-367.
3. Dearden, C.E., Khot, A., Else, M. et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011; 118: 5799-5802.
4. EBMT prospective observational study on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia (T-PLL). Wiktor-Jedrzejczak W et al. Bone Marrow Transplant. 2019;54:1391-1398.

- **Wat is de tweedelijns behandeling van T-PLL**

Aanbevelingen

Zo mogelijk includeren in een klinische studie

Onderbouwing

Er is geen consensus over een tweedelijns therapie. Herhaalde behandeling met alemtuzumab, indien de T-PLL bij recidief CD52 + blijft (CD52 kan negatief worden na eerdere behandeling met alemtuzumab) leidt in de helft van de patiënten tot opnieuw remissie, maar deze is meestal van korte duur. De effectiviteit en veiligheid van venetoclax en ibrutinib zal in Nederland onderzocht worden voor deze indicatie.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

2. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:361-367.
3. https://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/cll.html?action=showstudie&studie_id=162&categorie_id=8

Follow-up van T-PLL

- **Wat is de follow up bij niet actieve T-PLL**

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), B symptomen, klachten passend bij anemie, hepato-splenomegalie of pleuravocht, huidafwijkingen, aanwijzing voor centraal zenuwstelsel lokalisatie

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt, huidafwijkingen, ascites of pleuravocht

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie met aantal lymfocyten, LDH

Onderbouwing

Bij patiënten met een niet actieve T-PLL dient maandelijks door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek vastgesteld te worden of er actieve ziekte is ontstaan. Binnen 1-2 jaar ontstaat bij bijna alle patiënten een behandelindicatie.

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

1. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)

- **Wat is de follow up tijdens behandeling van T-PLL?**

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), B symptomen, klachten passend bij anemie, hepato-splenomegalie of pleuravocht, huidafwijkingen, aanwijzing voor centraal zenuwstelsel lokalisatie, bijwerking van behandeling

behandeling.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt en hoeveelheid pleuravocht of ascites, huidafwijkingen.

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie met aantal lymfocyten, LDH

Beenmergonderzoek: (alleen indien noodzakelijk om een complete remissie te bevestigen)

- Cytomorfologie
- Immunofenotypering
- Histologie en immuunhistochemie

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen (bij vermoeden op CR en 4-6 weken na einde behandeling)

Onderbouwing

Respons beoordeling is afhankelijk van of een patiënt continue of intermitterende behandeling krijgt. Beoordeling dient elke 4-6 weken plaats te vinden. Met nieuwe continue behandelingen kan stabilisatie van een eerdere snel progressieve ziekte als een gunstige respons beoordeeld worden. In eerste instantie kan de beoordeling op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek gedaan worden. Bij vermoeden van complete remissie kan dit bevestigd worden met beenmergonderzoek en CT scan. De CT-scan dient dan met RECIL criteria beoordeelt te worden, waarbij eendimensionale metingen van 3 doel laesies bepaald worden. Beoordeling is net als bij CLL verdeelt in 2 soorten parameters: groep A parameters (B symptomen en mate van tumor last) en groep B parameters (effect van T-PLL op beenmergfunctie). (tabel 5)

De klinische waarde van minimale residuele restziekte detectie met immunofenotypering of moleculaire bepalingen bij complete remissie is nog niet bekend.

Tabel 4: Respons beoordeling bij behandeling T-PLL

Groep	Parameter	CR (alle aanwezig)	CRi (3 van A aanwezig en ≥1 van B afwezig)	PR (≥2 van A en ≥1 van B)	SD (alle aanwezig) minimaal 3 maanden aanhouden	PD (≥1 van A of B aanwezig)
A	lymfklieren	Lange as diameter < 1 cm op CT	Lange as diameter < 1 cm op CT	Vermindering ≥30% van SLD van max. 3 doel laesies	Verandering van -<30% tot + ≥20%	1) Toename > 20% in SLD van max. 3 doel laesies 2) Of bij LK <1.5 cm, toename >5 mm en SLD >1.5 cm 3) Of nieuwe laesie
	milt	<12	<12	Vermindering	Verandering	Toename

	milt	< 13 cm	< 13 cm	Vermindering van ≤50% in verticale lengte van normaal ten opzichte van start	Verandering van -49% tot +49% ten opzichte van normaal van start	Toename ≥50% in verticale lengte vanaf normaal ten opzichte van start
	B symptomen	geen	geen	-*	–	–
	Lymfocyten aantal	< 4 x 10^9/L	< 4 x 10^9/L	≤30 x 10^9/L en vermindering van ≥ 50% van start	>30 x 10^9/L of verandering van-49% tot +49%	Toename ≥50% ten opzichte van start
	T-PLL cellen in Beenmerg	T-PLL cellen <5% van mononucleaire cellen	T-PLL cellen <5% van mononucleaire cellen	–	–	–
	Extra nodale lokalisatie	geen	geen	–	–	–
B	Trombocyten	≥ 100 x 10^9/L zonder transfusie of TPO	Aanwezigheid of trombopenie en/of anemie en/of neutropenie door toxiciteit van behandeling	≥ 100 x 10^9/L of toename ≥50% ten opzichte van start zonder transfusie of TPO	verandering van-49% tot +49%	Daling ≥50% ten opzichte van start door T-PLL BM infiltratie
	Hemoglobine	≥ 6,83** mmol/L zonder transfusie of EPO	Aanwezigheid of trombopenie en/of anemie en/of neutropenie door toxiciteit van behandeling	≥ 6,83 mmol/L of toename ≥50% ten opzichte van start zonder transfusie of EPO	<6,83 mmol/L of <50% ten opzichte van start of toename van < 1.24 mmol/L	Daling van ≥ 1.24 mmol/L ten opzichte van start door T-PLL BM infiltratie

	Neutrofielen	≥ 1,5 x 10^9/L zonder G-CSF	Aanwezigheid of trombopenie en/of anemie en/of neutropenie door toxiciteit van behandeling	≥ 1,5 x 10^9/L of toename ≥50% ten opzichte van start zonder G-CSF	verandering van-49% tot +49%	Daling ≥50% ten opzichte van start door T-PLL BM infiltratie

**- telt niet voor de definitie van PR, SD of PD*

*** conversiefactor Hb g/dl naar mmol/L x 0.6206*

SLD: som van lange as diameter

LK: lymfklier

BM: Beenmerg

TPO: trombopoëitine

EPO: erytropoëitine

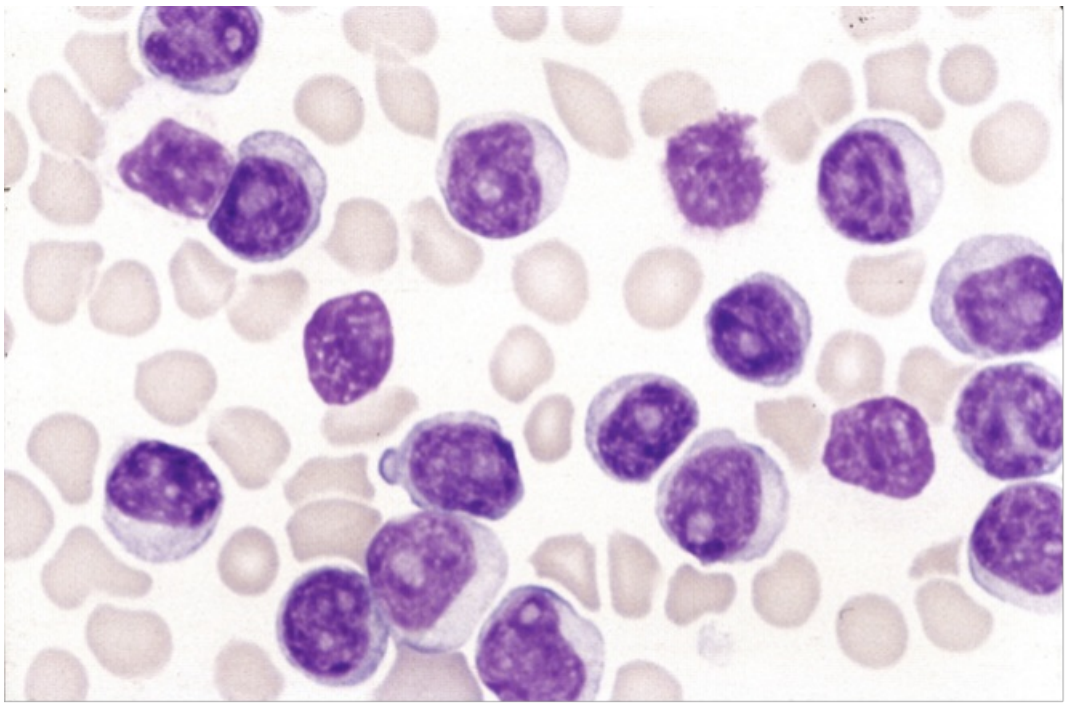
G-CSF: koloniestimulerende factoren

Literatuurverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:

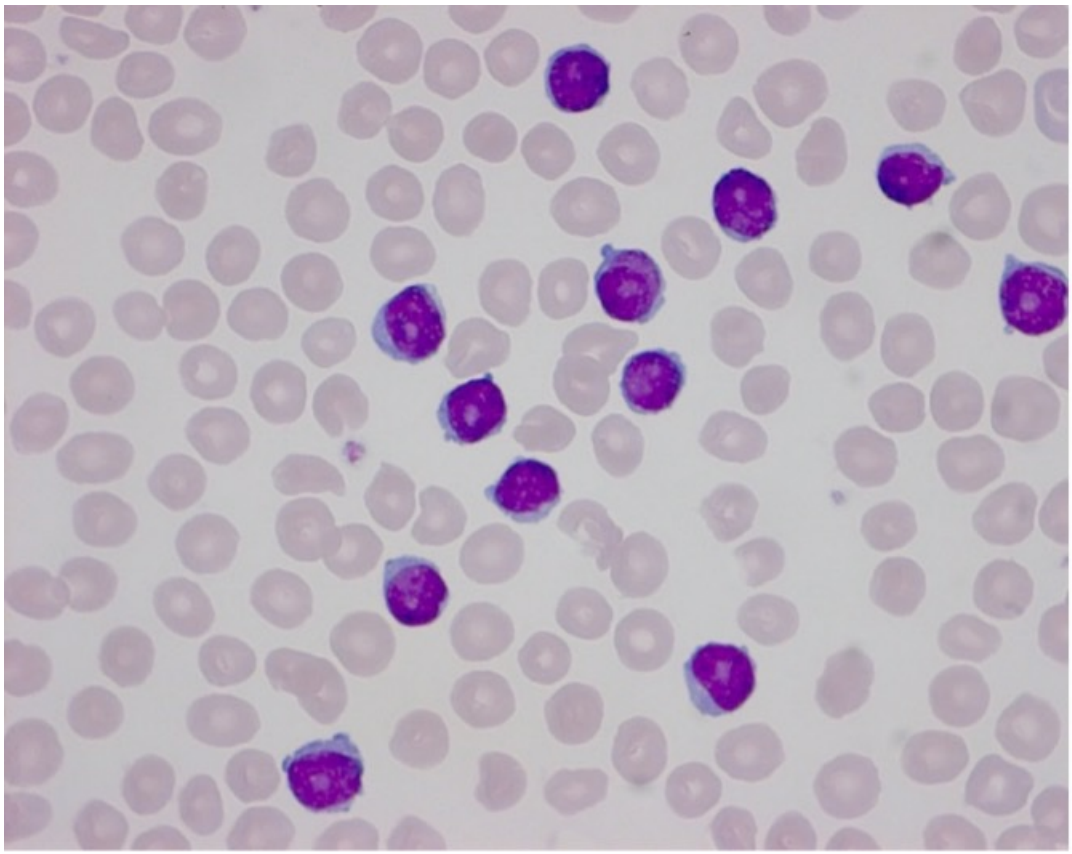
1. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)

- Figuur 1. Morfologie bloed diverse varianten van T-PLL

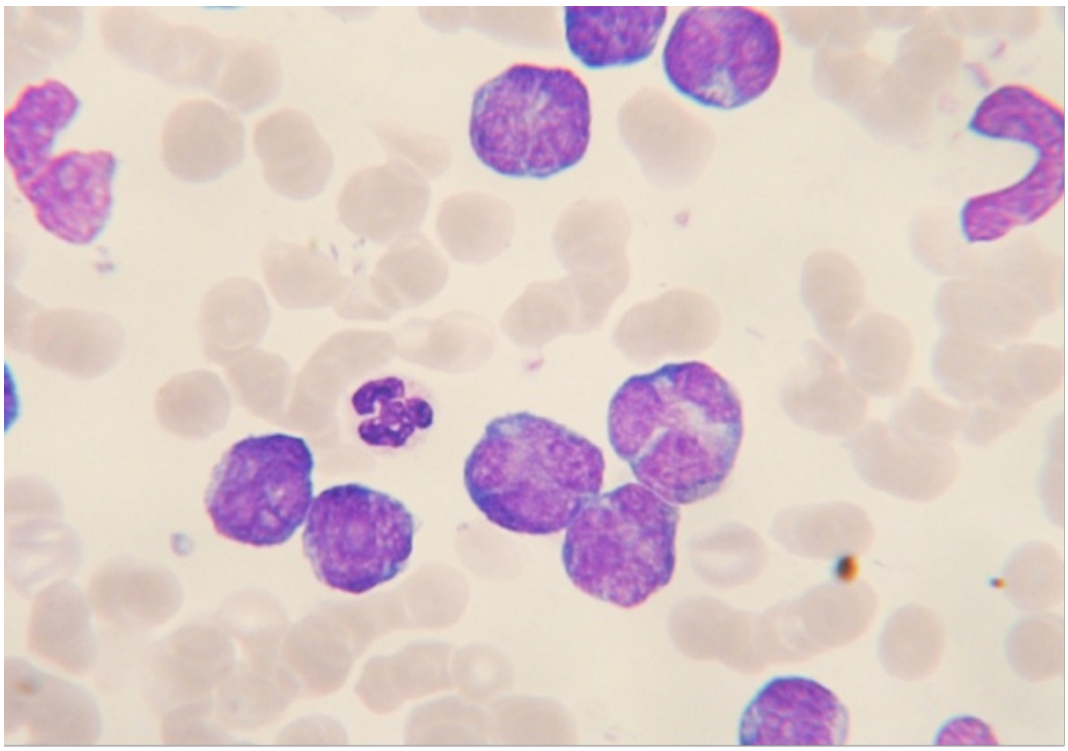


A. In 75% is er sprake van middelgrote cellen met een hoge kern/cytoplasma ratio, "moderatly condensed chromatin, een zichtbare nucleolus en een licht basofiel cytoplasma zonder granulae maar met typische cytoplasmatische uitstulpingen (blebs)

zichtbare nucleolus en een licht basofiel cytoplasma zonder granulae maar met typische cytoplasmatische uitstulpingen (blebs).



B. In 20% is er een kleine cel variant met "condensed chromatin" en een nucleolus die niet zichtbaar is met lichtmicroscopie.



C. In ongeveer 5% zijn de kernen onregelmatig en lijken op de ceribriforme kernen van Sezary of mycosis fungoides cellen

Literatuur

1. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia.Staber PB et al. ; *Blood. 2019 Oct 3;*134(14):1132-1143.
2. Management of prolymphocytic leukemia. Dearden C. E. ; *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:361-367.

3. Characteristics, outcomes, prognostic factors and treatment of patients with T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL).Jain P et al. ;*Annals of Oncology 2017;* 28: 1554–1559.
4. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Dearden, C.E. et al. ; *Blood 2011*; 118: 5799-5802.
5. EBMT prospective observational study on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia (T-PLL). Wiktor-Jedrzejczak W et al. ; *Bone Marrow Transplant. 2019;* 54:1391-1398.

Bijlagen

AfbeeldingA (507 KB) 0

AfbeeldingB (57 KB) 0

AfbeeldingC (477 KB) 0

SOrt (52 KB) 0