

Richtlijn Large granular lymphocyte leukemia(LGL)/Grootkorrelige lymfocyten leukemie

Versiedatum: 4-9-18

INITIATIEFNEMER: werkgroep chronische lymfatische leukemie van Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland

IN SAMENWERKING MET: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Network for Molecular Diagnostics of Hematologic Malignancies (MODHEM), Nederlandse vereniging voor cytometrie (NVC), Nederlandse Vereniging voor Hemato-Pathologie (NVHP), patiënten organisatie Hematon

SAMENSTELLING SUBWERKGROEP (ALFABETISCH)

Dr. J.K. Doorduyn, internist hematoloog, Erasmus MC Rotterdam

Dr. M. van Gelder, internist-hematoloog, MUMC+, Maastricht

Dr. S. Kersting, internist-hematoloog, Haga ziekenhuis, Den Haag

Dr. M. van der Klift, internist-hematoloog, Amphia Ziekenhuis Breda

Dr. Y. Sandberg, internist-oncoloog/hematoloog, Erasmus MC Rotterdam, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam

Met medewerking van:

Dr. A.W. Langerak, medisch immunoloog en moleculair bioloog, Erasmus MC Rotterdam

Dr K. Hebeda, Dr. J.W Leeuwis, Dr. M.M.M.H. Huibers, Prof. Dr. D. de Jong, namens de Nederlandse Vereniging voor Hematopathologie (NVHP)

Dr. W.A.F. Marijt, Dr. ir. J. Ruinemans-Koerts, namens de Nederlandse Vereniging voor Cytometrie

Dhr Out, commissie belangenbehartiging, Stichting Hematon, Utrecht

Colofon

RICHTLIJN LARGE GRANULAR LYMPHOCYTE LEUKEMIA (LGL)/ GROOTKORRELIGE LYMFOCYTEN LEUKEMIE

©2017

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

HOVON centraal bureau

VU medisch centrum

PK 5X 172

Postbus 7057 MB Amsterdam

Tel: 020 44 42958

www.hovon.nl

SandbergY@maasstadziekenhuis.nl

42

43

Inhoud

44

Tabel bijwerken als indeling compleet

45

46 Inleiding

47
48 Grootkorrelige lymfocyten leukemie (large granular lymphocyte leukemie = LGL leukemie) is een weinig
49 voorkomende ziekte met een indolent beloop. De classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie
50 (WHO) kent sinds 2008 twee chronische LGL-aandoeningen, namelijk T-cel LGL-leukemie (T-LGL
51 leukemie) en de chronische lymfoproliferatieve aandoening van 'natural killer' cellen (NK-CLPD), waarbij
52 T-LGL leukemie de meest voorkomende entiteit is.^(Swerdlow 2017) Beide aandoeningen hebben soortgelijke,
53 klinische en biologische eigenschappen. LGL leukemie presenteert zich typisch op oudere leeftijd
54 (gemiddeld 60 jaar) en laat meestal een indolent klinisch beloop zien.^(Lamy 2017) De belangrijkste klinische
55 kenmerken betreffen chronische neutropenie en/of anemie en hepato-/splenomegalie; verder is LGL
56 leukemie frequent geassocieerd met auto-immuunziekten (33%) en andere maligniteiten (13%). LGL
57 leukemie is zeldzaam, met een voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie van 0.72 per 1.000.000
58 persoonsjaren en is niet verschillend voor mannen en vrouwen.^(Dinmohamed 2016)

59
60 **Actualisatie: 2022**

61

62

63 Diagnostiek

64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101

Uitgangsvraag

Welke diagnostisch onderzoek dient verricht te worden bij verdenking LGL leukemie?

Aanbevelingen

Anamnese: klachten van anemie, infecties, koorts, vermoeidheid, klachten passend bij splenomegalie, klachten passend bij auto-immuun aandoeningen (met name artritis)

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt, gewrichtsonderzoek (artritis aanwezig), huidafwijkingen (passend bij systeemziekte)

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytendifferentiatie

Nierfunctie, leverfunctie, immuunglobulines, directe antiglobuline-test

Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV

Reuma factor, antinucleaire antistoffen, bezinking

Immunofenotypering perifeer bloed (tabel 1)

Indien klonaliteitsonderzoek gewenst is bij verdenking T-LGL:

Moleculair onderzoek:

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

Indien verdenking op NK-CLPD:

Immunofenotypering met KIR antistoffen (zo nodig materiaal opsturen naar MUMC) of via CD94/HLA-DR analyse (zo nodig materiaal opsturen naar Erasmus MC)

Op indicatie indien diagnose niet eenduidig of indien differentiaal diagnose aplastische anemie/ puur rode bloedcellen anemie of MDS:

Beenmergonderzoek: cytomorfologie, immunofenotypering, histologie en immuunhistochemie.

Op indicatie bij aanvullende vragen:

x-thorax (indien aanwijzing voor infectie of andere longafwijking)

echo abdomen (indien aanwijzingen voor hepato-/splenomegalie, maar niet bij lichamelijk onderzoek betrouwbaar vast te stellen)

CT thorax-abdomen (indien aanwijzingen voor lymfadenopathie, maar niet bij lichamelijk onderzoek betrouwbaar vast te leggen)

102 **Tabel 1: Rijp T-cel / NK-cel panel immuunfenotypering**

103

<i>Minimaal vereiste markers:</i>	<i>Typisch expressiepatroon voor LGL leukemie</i>
CD45 (lymfocyten)	positief
TdT	negatief
CyCD3 (indien SmCD3-)	positief
CD1	negatief
CD2 (T-cel)	positief
CD3 (T-cel)	positief
CD4 (T-cel)	zelden positief
CD5 (T-cel)	afwezige of verminderde expressie
CD7 (T-cel)	afwezige of verminderde expressie
CD8 (T-cel)	positief
CD16	positief
CD25	negatief
CD56	Negatief
CD57 (T-cel)	positief
<i>Additionele markers:</i>	
CD10	negatief
CD30	negatief
CD52	positief
TCR alfa-beta*	positief
TCR gamma-delta*	zelden positief
*(indien SmCD3+)	
<i>Markers voor verdere bevestiging LGL:</i>	
CyPerforine	positief
CyGranzyme	positief
CD45RA	positief
CD45RO	negatief
CD27	negatief

104

105 **Conclusies**

Conclusie	Grade
Algemeen onderzoek	Expert opinion
Immunofenotypering	B
Beenmergonderzoek alleen op indicatie	B
Moleculaire diagnostiek	B
Beeldvorming	Expert opinion

106

107 **Onderbouwing**

108 *LGL leukemie is een diagnose die overwogen moet worden indien een patiënt zich presenteert met cytopenie,*
 109 *recidiverende infecties en/of een auto-immuun ziekte. Ook maligniteiten zijn met LGL leukemie geassocieerd. (tabel*
 110 *2) In de morfologie van het perifere bloed worden middelgrote, ronde of ovale lymfocyten met excentrische nucleï*
 111 *met gecondenseerd nucleair chromatine zonder duidelijke nucleolus en met een opvallend ruim cytoplasma met*
 112 *daarin een aantal azurofiele granulae gezien. Deze kunnen echter morfologisch niet onderscheiden worden van*
 113 *normale reactieve cytotoxische lymfocyten. In zeldzame gevallen gaat de klonale lymfocytose niet gepaard met de*

114 typische morfologie of is er een relatief lage LGL telling ($<1 \times 10^9/L$). Aanvullend beenmergonderzoek kan dan in de
 115 meerderheid van de gevallen infiltratie van LGL aantonen, meestal in een sinusoidaal of interstitieel patroon. De
 116 cytopenie is geen verdringing, maar uiting van auto-immuniteit. Het beenmerg is namelijk meestal normo- tot
 117 hypercellulair. Beenmergonderzoek kan ook van toegevoegde waarde zijn indien puur rode bloedcellen anemie
 118 (pure red cell aplasia=PRCA), aplastische anemie of myelodysplastisch syndroom (MDS) als oorzaak van anemie
 119 wordt vermoed, al dan niet in combinatie met LGL.^(Lamy 2017) Daarnaast kunnen LGL proliferaties, meestal
 120 hyperplasieën, voorkomen bij indolente B-cel non-Hodgkin lymfomen zoals chronische lymfatische
 121 leukemie/kleincellig lymfocytair lymfoom of hairy cel leukemie en in de context van iatrogene immuunderegulaties
 122 (o.a. lenalidomide). Geadviseerd wordt immuunhistochemisch te kleuren tegen ten minste CD3, CD4, CD8, CD56 en
 123 CD57, waarbij daarnaast CD2, CD5, CD7, TIA1 en/of GranzymeB, en B-cel markers (zoals CD20, CD79a) aangeraden
 124 worden.^(Swerdlow 2017) LGL leukemie toont soms verlies van CD5 en/of CD7. B-cel markers kunnen een reactief lymfoid
 125 infiltraat accentueren, of een onderliggend laaggradig B-cel non-Hodgkin lymfoom aantonen. CD56 is meestal
 126 negatief in LGL leukemie, en indien positief, veelal bij negatieve CD57, dient een chronisch lymfoproliferatieve ziekte
 127 van NK-cellen overwogen te worden.

128 Bij immunofenotypering van de LGL is het belangrijk onrijpe T-cel neoplasmata uit te sluiten. De panels zijn
 129 opgesteld door de Nomenclatuurcommissie van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek
 130 (SKML), sectie Immunologische en Moleculaire Celdiagnostiek (IMCD) (zie Richtlijnen op de website
 131 www.cytometrie.nl). Uitgangspunt van deze panels is om vast te stellen dat het om een rijpcellig T cel neoplasma
 132 gaat. De T cel definiërende markers membraan CD3 en/of cytoplasmatisch CD3 zijn hiervoor essentieel. Om een
 133 onrijpe/voorloper T cel maligniteit uit te sluiten wordt gebruik gemaakt van CD1 en TdT. De andere markers worden
 134 gebruikt om andere rijpcellige T cel neoplasmata te herkennen dan wel om verlies van markers vast te stellen wat
 135 een ondersteuning kan bieden om de verdenking op een rijpcellig T cel neoplasma uit te spreken.^(Swerdlow 2017)

136 Met immunofenotypering is geen definitieve monoclonaliteit vast te stellen. Indien dit gewenst is dient aanvullend
 137 moleculair onderzoek plaats te vinden met behulp van TCRB en TCRG generschikkingsonderzoek op bloed,
 138 beenmergaspiraat of beenmergbipt.

139 NK-CLPD is een diagnose die alleen bij duidelijke toename van NK-cellen in bloed of beenmerg vermoed kan worden.
 140 Er is geen standaard test om monoklonaliteit vast te stellen. Door middel van immunofenotypering met antistoffen
 141 tegen killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) of een combinatie van CD94 en HLA-DR kan monoklonaliteit
 142 waarschijnlijker gemaakt worden.^(Barcena 2015)

143 LGL proliferaties ontstaan uit normale cytotoxische LGL cellen die 10-15% van de mononucleaire cellen in het bloed
 144 vormen (~85% van NK-cel origine, ~15% van T-cel origine). De LGL lymfoproliferaties vormen een ziektespectrum,
 145 variërend van polyklonale, geactiveerde celpopulaties, via "T-cell clonopathy of undetermined significance" (TCUS)
 146 en chronische lymfoproliferaties van NK-cel origine, tot klinisch evidente LGL leukemie. Hoewel de etiologie en
 147 pathofysiologie van LGL lymfoproliferaties nog (grotendeels) onbekend zijn, bestaat er een hypothese dat
 148 chronische antigene stimulatie een rol speelt in de pathogenese van deze ziekte. Dit past bij het effector fenotype en
 149 de "skewed" TCR expressiepatronen zoals die worden gezien in T-LGL leukemie patiënten. Daarnaast wordt
 150 verondersteld dat secundaire moleculaire events noodzakelijk zijn voor transformatie van de chronisch
 151 gestimuleerde LGL cellen, zoals de beschreven STAT3 / STAT5b mutaties in m.n. CD8+ T-LGL en NK-LGL
 152 proliferaties.^(Jerez 2012, Koskela 2012) Deze genetische afwijkingen komen echter maar in een deel van de patiënten (STAT 3
 153 in 25% tot 78% van T-LGL en 30% tot 48% in NK-CLPD) voor en kunnen dus niet de hele LGL leukemogenese
 154 verklaren.^(Lamy 2017) Moleculaire bepaling van STAT3 of STAT5b mutaties spelen dan ook nog geen rol bij diagnose.

155
 156 Tabel 2^{Lamy2017}

Ziekten geassocieerd met LGL leukemie	Frequentie (%)
Solide maligniteit	4-10
Auto-immuun cytopenie	5
B-cel maligniteiten	5
Auto-immuun ziekte/systeemziekte (RA*)	10-20 (10-18)

MDS^	3-10
overig	<1
* RA=reumatoïde artritis ^MDS=myelodysplastisch syndroom	

157

158 **Zoekverantwoording**

159 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een recente internationale review,*
 160 *de referentieslijst van de review en expertise van de richtlijnwerkgroep.*

161

162 **Referentie**

163 *Lamy2017*

164 *Swerdlow 2017*

165 *Barcena 2015*

166 *Jerez 2012*

167 *Koskela 2012*

168

169

170 Stadiëring

171

172 **Uitgangsvraag**

173 **Wanneer is er een behandelindicatie voor een LGL leukemie?**

174

175 **Aanbevelingen**

176 Anamnese: recidiverende infecties, B-symptomen, symptomatische anemie, symptomatische auto-
177 immuunziekte

178 Bloedonderzoek: Hb < 6,2 mmol/l of trombocyten < 50 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten < 0,5x 10⁹/l

179

180 **Conclusies**

Conclusie	Grade
Anamnese	C
Bloedonderzoek	C

181

182 **Onderbouwing**

183 *Er bestaat geen stadiumindeling voor LGL. In de praktijk is het belangrijk te onderscheiden wanneer er een*
184 *behandelindicatie is. Iets minder dan de helft van de patiënten heeft ergens in het ziektebeloop behandeling*
185 *nodig.*^(Dinmohamed 2016) *Indicaties voor behandeling zijn ernstige neutropenie of milde neutropenie met recidiverende*
186 *infecties, symptomatische of transfusie-afhankelijke anemie of geassocieerde auto-immuunziekte met*
187 *behandelindicatie.*^(Lamy 2017, NCCN 2015)

188

189 **Zoekverantwoording**

190 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een publicatie van IKNL registratie,*
191 *een recente internationale review, een internationale richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.*

192

193 **Referentie**

194 *Dinmohamed 2016*

195 *Lamy 2017*

196 *NCCN guidelines 2015*

197

198

199

200

201 Prognosticering

202

203 **Uitgangsvraag**

204 Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij LGL
205 leukemie?

206

207 **Aanbevelingen**

208 Geen aanvullend onderzoek

209

210 **Conclusies**

Conclusie	Grade
Geen aanvullend onderzoek	Expert opinion

211

212 **Onderbouwing**

213 *LGL leukemie wordt beschouwd als een indolente ziekte. Patiënten met LGL leukemie hebben een goede prognose.*

214 (Dinmohamed 2016) *Ziekte gerelateerd overlijden worden met name veroorzaakt door ernstige infecties, die bij < 10% van*

215 *de patiënten voorkomen.*(Lamy 2017)

216

217 **Zoekverantwoording**

218 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht maar gebruik gemaakt van de expertise van de*
219 *richtlijnwerkgroep.*

220

221 **Referentie**

222 *Dinmohamed 2016*

223 *Lamy 2017*

224

225

226 Behandeling

227

228 Open/geplande HOVON-studies

229 <http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/cli.html>

230

231 Uitgangsvraag

232 Wat zijn behandelopties bij LGL leukemie?

233

234 Aanbevelingen

235 1^e keus: Methotrexaat 10mg/m²/week, tenminste 4 maanden (geen foliumzuur noodzakelijk).

236 Indien na 4 maanden onvoldoende respons overweeg andere therapie.

237 Indien partiele respons overweeg continueren gedurende 1 jaar.

238 Indien complete hematologische respons overweeg staken 1 maand later. ^(Loughran 2015)

239 Alternatief, met name bij anemie of puur rode bloedcellen anemie of na onvoldoende respons op methotrexaat: Cyclofosfamide 100mg/dag, tenminste 4 maanden. Bij respons continueren gedurende 8-12 maanden of tot 1 maand na complete hematologische respons. ^(Loughran 2015)

242 Alternatief: Ciclosporine 5-10 mg/kg/ dag, verdeeld over 2 doses, met streefspiegel 200-350 ng/mL).

243 ^(Batiwalla 2003) Bij respons continueren of overweeg staken 1 maand na complete hematologische respons.

244

245 Conclusies

Conclusie	Grade
Methotrexaat	B
Cyclofosfamide	B
Ciclosporine	B

246

247 Onderbouwing

248 *Immuunsuppressieve therapie is de standaard behandeling voor LGL leukemie gebaseerd op het idee dat LGL leukemie veroorzaakt wordt door continu geactiveerde cytotoxische lymfocyten. Uit retrospectieve studies komen uiteenlopende responsen zonder een duidelijk verschil tussen methotrexaat, cyclofosfamide of ciclosporine, met een mediane respons van 50%, variërend van 21% tot 85%. Complete responsen komen minder vaak voor, 21% bij methotrexaat, 33% voor cyclofosfamide en minder dan 5% voor ciclosporine. Gemiddelde responsduur met methotrexaat is 21 maanden, echter recidieven komen vaak voor. Patiënten die onvoldoende respons hebben op methotrexaat kunnen met cyclofosfamide vaak alsnog een respons krijgen. Patiënten die op zowel methotrexaat als cyclofosfamide geen respons hebben kunnen alsnog op ciclosporine responderen. Methotrexaat en ciclosporine kunnen gecontinueerd worden zolang het goed verdragen wordt, met controle op hepatitis en longtoxiciteit voor methotrexaat en nierfunctie en hypertensie voor ciclosporine. Indien er complete hematologische respons optreedt kan overwogen worden te staken. ^(Loughran 2015) Cyclofosfamide dient niet langdurig gebruikt te worden vanwege het potentiële risico op ontwikkeling van maligniteiten. ^(Lamy 2017 NCCN guidelines 2015, Sanikommu 2018) Aangezien het doel van de behandeling met methotrexaat het uitschakelen van de cytotoxische lymfocyten is, is rescue met foliumzuur niet nodig.*

261

262

263 **Zoekverantwoording**

264 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een recente internationale review,*
265 *recente internationale studies, een internationale richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.*

266

267 **Referentie**

268 *Loughran 2015*

269 *Batiwalla 2003*

270 *Lamy 2017*

271 *NCCN guidelines 2015*

272 *Sanikommu 2018*

273

274 **Uitgangsvraag**

275 **Wat is het doel van behandeling bij LGL leukemie?**

276

277 **Aanbevelingen**

278 Verminderen van symptomatologie en verbetering van bloedbeeld

279

280 **Conclusie**

Conclusie	Grade
Verminderen van symptomatologie en verbetering van bloedbeeld	Expert opinion

281

282 **Onderbouwing**

283 *Vanwege het indolente beloop van LGL leukemie is het nastreven van complete remissie geen behandeldoel.*

284 *Stabiele ziekte is geen acceptabele respons, omdat behandeling gestart is vanwege symptomatologie of cytopenie.*

285 *In de dagelijkse praktijk kan op klinische parameters responsbeoordeling plaatsvinden, waarbij verbetering van*
286 *symptomatologie en perifere bloedwaardes voldoende zijn om effect van therapie te beoordelen.*

287 *Responsbeoordeling op zijn vroegst na 4 maanden behandeling verrichten. In studies zijn responsbeoordeling*
288 *volgens tabel 3 noodzakelijk. (Lamy2011)*

289

290 **Zoekverantwoording**

291 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een internationale review en*
292 *expertise van de richtlijnwerkgroep.*

293

294 **Referentie**

295 *Lamy 2011*

296 **Tabel 3: Responsbeoordeling LGL leukemie 4 maanden na start therapie**^(Lamy 2011)

Respons	Criteria voor respons
Complete immunologische remissie	Hematologische complete remissie + normale flowcytometrie
Complete moleculaire remissie	Hematologische complete remissie + geen T-cel kloon met polymerasekettingreactie
Hematologische complete remissie	Hb > 7,5 mmol/L, trombocyten >150x10 ⁹ /L, neutrofiële granulocyten > 1,5x10 ⁹ /L, lymfocyten > 4x10 ⁹ /L en in differentiatie normaal aantal LGL
Hematologische partiële remissie	Verbetering van bloedwaardes maar niet voldoen aan complete remissie (zoals neutrofiële granulocyten > 0,5x10 ⁹ /L of vermindering van transfusie noodzaak)
Behandelfalen	Geen van bovengenoemde responsen na 4 maanden behandeling
Progressieve ziekte	Verergering van cytopenie of organomegalie

297

298

299 **Uitgangsvraag**

300 **Welke aanvullende maatregelen kunnen genomen worden bij symptomatische**
 301 **LGL leukemie?**

302

303 **Aanbevelingen**

304 (peg) filgrastim of prednison 1mg/kg bij problematische neutropenie

305 Prednison 20-60mg/dag bij auto-immuun symptomen (bijv reumatoïde artritis)

306

307 **Conclusies**

Conclusie	Grade
(peg) filgrastim bij problematische neutropenie	C
Prednison bij problematische neutropenie	C
Prednison bij auto-immuun symptomen	C

308

309 **Onderbouwing**

310 *Bij problematische neutropenie kan behandeling met (peg) filgrastim het aantal neutrofiële granulocyten snel*
 311 *laten stijgen. Ook kan prednison 1 mg/kg effectief zijn bij ernstige immuun-neutropenie. Behandeling van de*
 312 *LGL leukemie blijft dan toch geïndiceerd. Monotherapie met prednison heeft weinig respons op LGL leukemie,*
 313 *maar kan wel reumatische klachten verminderen.*^(Lamy2017) *De dosering kan dan in overleg met de*
 314 *reumatoloog worden afgestemd.*

315

316 **Zoekverantwoording**

317 *Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van een recente internationale review en*
 318 *expertise van de richtlijnwerkgroep.*

319

320 **Referentie**

321 *Lamy 2017*

322

323 **Uitgangsvraag**
324 Welke behandelmogelijkheden zijn er voor patiënten met LGL leukemie die
325 refractair zijn op zowel methotrexaat, cyclofosfamide en ciclosporine of dit niet
326 verdragen?

327
328 **Aanbevelingen**
329 Purine analogen (cladribine, fludarabine, bendamustine)
330 Splenectomie bij patiënten met symptomatische splenomegalie
331

332 **Conclusies**

Conclusie	Grade
Purine analogen	C
Splenectomie	C

333
334 **Onderbouwing**
335 *Vanwege de zeldzaamheid van de diagnose en het ontbreken van klinische studies zijn er geen bewezen*
336 *behandelopties bij een LGL leukemie die niet of onvoldoende reageert op methotrexaat, cyclofosfamide en*
337 *ciclosporine. Goede remissies bij behandeling met purine analogen (cladribine, fludarabine, bendamustine) zijn*
338 *beschreven, waarbij gestreefd is naar korte behandelingen (1-3 kuren) om toxiciteit te beperken. Splenectomie bij*
339 *patiënten met splenomegalie geeft bij ongeveer de helft van de patiënten een tijdelijke respons.* (Lamy2017)

340
341 **Zoekverantwoording**
342 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een recente internationale review en*
343 *expertise van de richtlijnwerkgroep.*

344
345 **Referentie**
346 *Lamy 2017*

347
348 **Uitgangsvraag**
349 **Wat is de follow-up bij LGL leukemie?**

350
351 **Aanbevelingen**
352 Controlefrequentie: elke 3-12 maanden
353 Anamnese: recidiverende infecties, B-symptomen, symptomatische anemie, symptomatische auto-
354 immuunziekte
355 Bloedonderzoek: Hb < 6,2 mmol/l of trombocyten < 50 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten < 0,5x 10⁹/l

357 **Conclusies**

Conclusie	Grade
Controle frequentie	Expert opinion
Anamnese	C
Bloedonderzoek	C

358

359 **Onderbouwing**

360 *LGL leukemie is een indolente ziekte die alleen behandeld hoeft te worden bij symptomatologie of cytopenie.*
361 *Infectieuze complicaties als gevolg van neutropenie zijn het grootste risico. Indien patiënt behandeld wordt met*
362 *immuunsuppressieve behandeling dienen controles gericht op bijwerkingen van deze medicatie plaats te vinden*
363 *(hepatitis en longtoxiciteit voor methotrexaat en nierfunctie en hypertensie voor ciclosporine).*^(Lamy 2017)

364
365 **Zoekverantwoording**
366 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van een recente internationale review en*
367 *expertise van de richtlijnwerkgroep.*

368
369 **Referentie**

370 *Lamy 2017*

371
372 **Uitgangsvraag**

373 **Wat zijn patiënt specifieke aandachtspunten bij diagnostiek, behandeling en**
374 **follow-up van LGL leukemie?**

375
376 **Aanbevelingen**

377 Uitleg over diagnose, prognose en behandeling, eventueel verwijzen naar patiëntenrichtlijn en Hematon

378 Uitleg over meerdere behandelopties en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

379 Uitleg over infectiepreventie en wanneer noodzaak is voor acute behandeling, zoals bij koorts en
380 neutropenie

381 Advies griepvaccinatie

382 Aandacht voor eventuele psychosociale problematiek, overweeg de ‘Lastmeter’ bij diagnose, na start
383 behandeling en na afsluiten van behandeling

384
385 **Onderbouwing**

386 *Patiënten worden door hun ziekte geconfronteerd met nieuwe situaties waarin belangrijke beslissingen genomen*
387 *dienen te worden. Als er verschillende opties voor zorgverlening mogelijk zijn, die wat betreft bijwerkingen,*
388 *effectiviteit of gevolgen voor de patiënt gelijkwaardig zijn, dient de voorkeur van de patiënt meegewogen te*
389 *worden. Dit gezamenlijke besluitvormingsproces wordt ook wel ‘shared decision making’ of ‘samen beslissen’*
390 *genoemd, met als doel hogere patiënttevredenheid en betere uitkomst van zorg.(*

391 [https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-](https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform)
392 [praktijk.aspx#platform](https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform)) *Hulpmiddelen om dit besluitvormingsproces goed te laten verlopen kunnen*
393 *patiëntrichtlijnen, keuzehulpen en informatie of lotgenotencontact van de patiëntenvereniging zijn.(*

394 <https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen>)(Hematon.nl)

395 *Het is van belang patiënten te instrueren hoe infecties voorkomen kunnen worden en wanneer acute behandeling*
396 *nodig is, zoals bij koorts en neutropenie of gordelroos.*

397 *Patiënten met verminderde weerstand door leukemie of medicatie komen in aanmerking voor het*
398 *griepvaccinatieprogramma. (<https://www.snpg.nl>)*

399 *Omdat het krijgen van kanker een ingrijpende verstoring in lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en*
400 *levensbeschouwelijk opzicht kan geven, kan dit leiden tot problemen/distress. Daarom moet tijdig gesignaleerd*
401 *worden of er sprake is van distress en/of een zorgbehoefte. De ‘Lastmeter’ (= thermometer met probleemlijst en de*
402 *vraag naar verwijswens), is een instrument dat bij diagnose, en eventueel tijdens of na de behandeling kan worden*
403 *ingezet om tijdig distress en zorgbehoefte vast te stellen. ([http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-](http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg)*
404 *psychosociale-zorg)*

405
406 **Zoekverantwoording**
407 *Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van expertise van de vertegenwoordiger*
408 *van de patiëntenvereniging en de richtlijnwerkgroep.*

409
410 **Referentie**

411 [https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-](https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform)
412 [praktijk.aspx#platform](https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform)
413 <https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen>
414 <https://hematon.nl>
415 <https://www.snpg.nl>
416 <http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg>

417

418 Samenvatting aanbevelingen

419

420 Diagnostiek

421

422 Welke diagnostisch onderzoek dient verricht te worden bij verdenking LGL leukemie?

423 Aanbevelingen

424 Anamnese: klachten van anemie, infecties, koorts, vermoeidheid, klachten passend bij splenomegalie, klachten passend bij auto-immuun aandoeningen (met name artritis)

426 Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt, gewrichtsonderzoek (artritis aanwezig), huidafwijkingen (passend bij systeemziekte)

428 Bloedonderzoek:

429 Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytendifferentiatie

430 Nierfunctie, leverfunctie, immuunglobulines, directe antiglobuline-test

431 Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV

432 Reuma factor, antinucleaire antistoffen, bezinking

433 Immunofenotypering perifere bloed (tabel 1)

434 **Indien klonaliteitsonderzoek gewenst is bij verdenking T-LGL:**

435 Moleculair onderzoek:

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

438 **Indien verdenking op NK-CLPD:**

439 Immunofenotypering met KIR antistoffen (zo nodig materiaal opsturen naar MUMC) of via CD94/HLA-DR analyse (zo nodig materiaal opsturen naar Erasmus MC)

441 **Op indicatie indien diagnose niet eenduidig of indien differentiaal diagnose aplastische anemie/ puur rode bloedcellen anemie of MDS:**

443 Beenmergonderzoek: cytomorfolgie, immunofenotypering, histologie en immunohistochemie.

444 **Op indicatie bij aanvullende vragen:**

445 x-thorax (indien aanwijzing voor infectie of andere longafwijking)

446 echo abdomen (indien aanwijzingen voor hepato-/splenomegalie, maar niet bij lichamelijk onderzoek betrouwbaar vast te stellen)

448 CT thorax-abdomen (indien aanwijzingen voor lymfadenopathie, maar niet bij lichamelijk onderzoek betrouwbaar vast te leggen)

450

451 Stadiëring

452

453 Wanneer is er een behandelindicatie voor een LGL leukemie?

454 Aanbevelingen

455 Anamnese: recidiverende infecties, B-symptomen, symptomatische anemie, symptomatische auto-immuunziekte

456 Bloedonderzoek: Hb < 6,2 mmol/l of trombocyten < 50 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten < 0,5x 10⁹/l

457

458 Prognosticering

459

460 Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij LGL leukemie?

461 Aanbevelingen

462 Geen aanvullend onderzoek

463

464 Behandeling

465

466 [Wat zijn behandelopties bij LGL leukemie?](#)

467 **Aanbevelingen**

468 1^e keus: Methotrexaat 10mg/m²/week, tenminste 4 maanden (geen foliumzuur noodzakelijk).

469 Indien na 4 maanden onvoldoende respons overweeg andere therapie.

470 Indien partiele respons overweeg continueren gedurende 1 jaar.

471 Indien complete hematologische respons overweeg staken 1 maand later. ^(Loughran 2015)

472 Alternatief, met name bij anemie of puur rode bloedcellen anemie of na onvoldoende respons op methotrexaat:

473 Cyclofosfamide 100mg/dag, tenminste 4 maanden. Bij respons continueren gedurende 8-12 maanden of tot 1

474 maand na complete hematologische respons. ^(Loughran 2015)

475 Alternatief: Ciclosporine 5-10 mg/kg/ dag, verdeeld over 2 doses, met streefspiegel 200-350 ng/mL). ^(Batiwalla 2003) Bij

476 respons continueren of overweeg staken 1 maand na complete hematologische respons.

477

478 [Wat is het doel van behandeling bij LGL leukemie?](#)

479 **Aanbevelingen**

480 Vermindern van symptomatologie en verbetering van bloedbeeld

481

482 [Welke aanvullende maatregelen kunnen genomen worden bij symptomatische LGL leukemie?](#)

483 **Aanbevelingen**

484 (peg) filgrastim of prednison 1mg/kg bij problematische neutropenie

485 Prednison 20-60mg/dag bij auto-immuun symptomen (bijv reumatoïde artritis)

486

487 [Welke behandelmogelijkheden zijn er voor patiënten met LGL leukemie die refractair zijn op zowel methotrexaat, cyclofosfamide en ciclosporine of dit niet verdragen?](#)

489 **Aanbevelingen**

490 Purine analogen (cladribine, fludarabine, bendamustine)

491 Splenectomie bij patiënten met symptomatische splenomegalie

492

493 [Wat is de follow-up bij LGL leukemie?](#)

494 **Aanbevelingen**

495 Controlefrequentie: elke 3-12 maanden

496 Anamnese: recidiverende infecties, B-symptomen, symptomatische anemie, symptomatische auto-immuunziekte

497 Bloedonderzoek: Hb < 6,2 mmol/l of trombocyten < 50 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten < 0,5x 10⁹/l

498

499 [Wat zijn patiënt specifieke aandachtspunten bij diagnostiek, behandeling en follow-up van LGL leukemie?](#)

501 **Aanbevelingen**

502 Uitleg over diagnose, prognose en behandeling, eventueel verwijzen naar patiëntenrichtlijn en Hematon

503 Uitleg over meerdere behandelopties en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

504 Uitleg over infectiepreventie en wanneer noodzaak is voor acute behandeling, zoals bij koorts en neutropenie

505 Advies griepvaccinatie

506 Aandacht voor eventuele psychosociale problematiek, overweeg de 'Lastmeter' bij diagnose, na start behandeling

507 en na afsluiten van behandeling

508

509 Kennislacunes

510

511 Gezien de zeldzaamheid van de diagnose en het ontbreken van gerandomiseerde studies is er geen
512 bewijs voor superioriteit van een specifiek behandelprogramma of behandelduur.

513

514

515 **Kwaliteitsindicatoren**

516

517 **Geen**

518

519

520 Implementatie

521

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

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

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

534 Per mail naar de leden van de NVvH

535 Publicatie (link naar) richtlijn op de websites van Stichting HOVON (www.hovon.nl) en de NVvH
536 (www.hematologienederland.nl)

537 Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

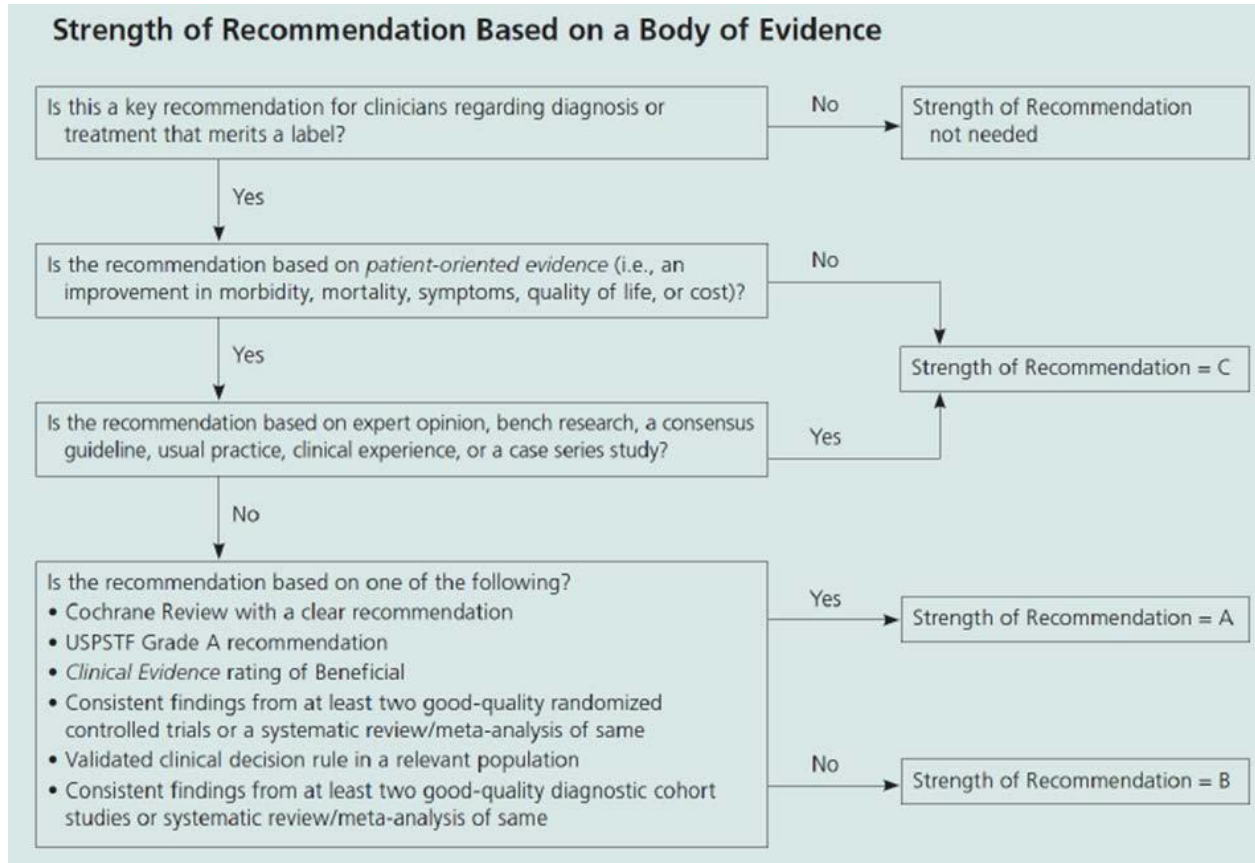
538

539

540

SORT grading

541



542

543

544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573

Literatuur

- *Barcena P, Jara-Acevedo M, Tabernero MD et al. Phenotypic profile of expanded NK cells in chronic lymphoproliferative disorders: a surrogate marker for NK-cell clonality. Oncotarget. 2015 Dec 15; 6(40): 42938–42951.*
- *Battiwalla M1, Melenhorst J, Saunthararajah Y. HLA-DR4 predicts haematological response to cyclosporine in T-large granular lymphocyte lymphoproliferative disorders. Br J Haematol. 2003 Nov;123(3):449-53.*
- *Dinmohamed AG, Brink M, Visser O, Jongen-Lavrencic M. Population-based analyses among 184 patients diagnosed with large granular lymphocyte leukemia in the Netherlands between 2001 and 2013. Leukemia. 2016 Jun;30(6):1449-51*
- *Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. Blood. 2012 Oct 11;120(15):3048-57.*
- *Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2012 May 17;366(20):1905-13*
- *Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. Blood. 2011 Mar 10;117(10):2764-74.*
- *Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. Blood. 2017 Mar 2;129(9):1082-1094.*
- *Loughran TP, Zickl L, Olson TL et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). Leukemia. 2015 Apr;29(4):886-94.*
- *NCCN Guidelines Version 2.2015. T-cell large granular lymphocytic leukemia.*
- *Sanikommu SR, Clemente MJ, Chomczynski P et al. Clinical features and treatment outcomes in large granular lymphocytic leukemia (LGLL). Leuk Lymphoma. 2018 Feb;59(2):416-422*
- *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. World Health Organization;2017*

574

Belangenconflict

575

576 De HOVON-CLL-werkgroep verricht studies met financiële ondersteuning van de volgende firma's:
577 Roche/Genentech, Janssen, Abbvie

578

	Belangenconflict
Dr. J.K. Doorduijn	geen
Dr. M. van Gelder	Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Gilead, Celgene, Abbvie
Dr. S. Kersting	Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Novartis, Gilead, Abbvie
Dr. M. van der Klift	geen
Dr. Y. Sandberg	geen

579

580
