

Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling Chronische Lymfatische Leukemie/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) en Hairy Cell Leukemie (HCL)

6 januari 2015

Namens de HOVON CLL werkgroep

<i>Chronische Lymfatische Leukemie / Small Lymphocytic Lymphoma</i>	1
Diagnostiek.....	1
Behandeling van CLL/SLL.....	3
Richtlijnen voor de behandeling van CLL/SLL	5
Overwegingen waarop de richtlijnen voor CLL behandeling zijn gebaseerd.....	10
<i>Hairy Cell Leukemie</i>	13
Diagnostiek.....	13
Behandeling van HCL	13
<i>Referenties</i>	14
<i>Verantwoording</i>	16
<i>Samenstelling werkgroep</i>	17

Chronische Lymfatische Leukemie / Small Lymphocytic Lymphoma

Diagnostiek

De richtlijnen voor de CLL diagnostiek zijn gebaseerd op een samenvatting van de richtlijnen van de IWCLL uit 2008 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)¹

Vereisten voor diagnose CLL/SLL

- Morfologie passend (monotoon beeld van kleine lymfocyten en/of in perifeer bloed Gumprechtse schollen)
- Immunofenotypering: Minimaal: CD19 (positief), CD20 (doorgaans zwakke expressie), CD5 (positief), CD23 (positief), smlg (zwakke expressie/monoclonaal). Additionele markers behulpzaam bij de diagnose: CD200 (positief), CD43 (positief), CD79b (zwak tot negatief) en FMC7 (negatief)
- $>5 \times 10^9/l$ circulerende monoklonale B cellen (voor CLL, niet voor SLL)

Hairy Cell Leukemie

Diagnostiek

- Morfologie (cellen met uitlopers) van bloed en beenmerg botbiopt
- Indien immunofenotypering mogelijk is (vaak dry tap) dienen naast de standaard B cel markers de volgende markers ten minste bepaald te worden: CD11c , CD25, CD103 and CD123 (alle positief).
- Bepaling van de recent bij HCL aangetoonde BRAF mutatie hoort niet tot de standaard diagnostiek

Behandeling van HCL

Eerstelijnsbehandeling

- Cladribine (2 CDA) kan intraveneus (Leustatin) of subcutaan (Litak) toegediend worden. De bio-beschikbaarheid is volledig identiek. Dosering: iv 0,15 mg/kg/d als 2-uurs infusie of subcutane injectie gedurende 5 dagen¹⁷.

Bij cladribine therapie; PJP en HSV profylaxe tot 6 maanden en bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na laatste kuur

Bij contra-indicatie tegen cladribine zijn er een aantal (oudere) alternatieven:

- Interferon- α (IFN)
1,5 – 3 ME 3x per week gedurende 1 jaar, daarna evt. onderhoud 1x per week of PEG-intron 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ ¹⁸
- Splenectomie (indien cladribine/interferon niet mogelijk zijn cq slecht verdragen worden).
- Bij contra-indicatie voor chirurgie: miltbestraling¹⁹

Behandeling recidief

- Bij recidief > 1 jaar, overweeg rituximab toevoeging aan cladribine²⁰

Bij snel recidief:

- Rituximab
- Interferon- α (IFN)
1,5 – 3 ME 3x per week gedurende 1 jaar, daarna evt. onderhoud 1x per week of PEG-intron 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ ¹⁸
- Splenectomie.
- Bij contra-indicatie voor chirurgie: miltbestraling¹⁹

(BRAF inhibitors (bijvoorbeeld vemurafenib) zijn vooralsnog niet beschikbaar)

Referenties

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456.
2. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
4. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin.Oncol.* 1998;16:1582-1587.
5. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
6. Eichhorst B, Fink AM, Busch R et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned G_C^a. *Blood* 2013;122:526.
7. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.
8. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-4920.
9. Dreger P, Dohner H, Ritgen M et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010;116:2438-2447.
10. van Gelder M, Ghidey W, Chamuleau MED et al. R-DHAP Immunochemotherapy Is An Effective Remission-Induction Treatment For CLL Patients With Fludarabine Refractory Disease With Or Without Deletion 17p, Enabling The Majority To Proceed To Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2013;122:2883.
11. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053.
12. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin.Oncol.* 2012;30:1647-1655.

13. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
14. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
16. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.
17. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:21-24.
18. Golomb HM, Ratain MJ, Mick R, Daly K. Interferon treatment for hairy cell leukemia: an update on a cohort of 69 patients treated from 1983-1986. *Leukemia* 1992;6:1177-1180.
19. Jansen J, Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer* 1981;47:2066-2076.
20. Else M, Dearden CE, Matutes E et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:75-78.

Verantwoording

Doelstelling

De doelstelling van deze richtlijn is het bevorderen van adequate en zorgvuldige diagnostiek bij volwassen patiënten met Chronische Lymfatische Leukemie/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) en Hairy cell leukemie (HCL) en het optimaliseren van de behandeling en monitoring van de patiënten. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering, waar mogelijk berustend op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek.

Doelgroep

De richtlijn is van toepassing voor alle beroepsgroepen die bij de zorg voor volwassen patiënten met Chronische Lymfatische Leukemie/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) en Hairy cell leukemie (HCL) zijn betrokken, zoals hematologen, internisten, pathologen en klinisch genetici. Ook patiënten kunnen kennis nemen van deze richtlijn.

Samenstelling en onafhankelijkheid werkgroep

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Aan de werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven.

Betrokken organisaties

Initiatiefnemer: werkgroep Chronisch Lymfatische Leukemie van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

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 conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op 6 januari 2015 door de HOVON CLL werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Stichting HOVON en de NVvH.

Actualisatie

Uiterlijk 1 jaar na verschijnen van de definitieve richtlijn zal worden beoordeeld of herziening nodig is. Wanneer ontwikkelingen in de toekomst het eerder noodzakelijk maken deze richtlijn te herzien, zal de richtlijn vóór de termijn van 1 jaar vervallen en zal een herzieningsprocedure worden gestart.

Samenstelling werkgroep

Samenstelling werkgroep

Prof. dr. A.P. Kater (voorzitter HOVON CLL werkgroep)
Dr. M-D. Levin (vice-voorzitter HOVON CLL werkgroep)
Dr. S. Kersting (secretaris HOVON CLL werkgroep)
Dr. M. Chamuleau
Dr. S.M.G.J. Daenen
Dr. E.C. Dompeling
Dr. J.K. Doorduijn
Dr. M. van Gelder
Dr. M. Hoogendoorn
Dr. J.M. Kerst
Dr. M. Nijland
Dr. M.R. Nijziel
Prof. dr. M.H.J. van Oers
Dr. E.F.M Posthuma
Dr. R.A.P. Raymakers
Dr. M.R. Schaafsma
Drs. M.H. Silbermann
Dr. H.M. van der Straaten
Prof. J.H. Veelken
Drs. J.M.I. Vos
Drs. S. Wittebol