

Richtlijn Klassieke Haarcelleukemie (Classic Hairy Cell Leukemia) (HCLc) 2017

Versiedatum: 9-11-2017 (incl. index 19-03-2018)

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

Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum: 14-03-2018

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

SAMENSTELLING SUBWERKGROEP (ALFABETISCH)

M. Hoogendoorn, Internist-hematoloog, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

A.P. Kater, Internist-hematoloog, AMC, Amsterdam, voorzitter

S. Kersting, Internist-hematoloog, Hagaziekenhuis, Den Haag

A. O. de Graaf, moleculair bioloog, Radboud UMC, Nijmegen

E.F.M. Posthuma, Internist-hematoloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

R. Raymakers, Internist-hematoloog, UMCU, Utrecht

E. van der Spek, Internist-hematoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Met medewerking van:

D. de Jong, patholoog, VUMC, Amsterdam

J. de Jong, commissie belangenbehartiging, Stichting Hematon, Utrecht

W.A.T. Slieker, medisch immunoloog, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Met ondersteuning van beleidsmedewerker NVvH

Colofon

RICHTLIJN Klassieke HAARCELLEUKEMIE (HCLc)

©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

r.raymakers@umcutrecht.nl

Inhoud

Inleiding	3
Samenvatting aanbevelingen	4
Stroomdiagram behandeling	8
Diagnostiek	9
Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking HCLc?	9
Welke diagnostiek dient verricht te worden vooraf aan therapie voor HCLc?	11
Stadiëring	12
Wat zijn criteria voor symptomatische HCLc?	12
Prognosticerings	13
Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij primaire diagnose HCLc? ...	13
Behandeling	14
Wat is het beleid bij asymptomatische HCLc?	14
Wat is de eerstelijns behandeling van symptomatisch HCLc?	14
Welke aanvullende maatregelen moeten genomen worden bij behandeling met cladribine?	15
Wat is het doel van behandeling bij HCLc?	16
Wat is de behandeling van een symptomatisch HCLc recidief > 2 jaar na behandeling?	17
Wat is het beleid bij een symptomatisch HCLc recidief <2 jaar na behandeling?	17
Wat is de follow-up na behandelde HCLc?	19
Wat zijn patiënt specifieke aandachtspunten bij diagnostiek, behandeling en follow-up van HCLc?	20
Kennislacunes	21
Kwaliteitsindicatoren	22
Implementatie	23
SORT grading	24
Literatuur	25
Belangenconflict.....	27

Inleiding

De klassieke haarcelleukemie of hairy-cell leukemia (HCLc) is een rijpcellige chronische B cel maligniteit, gekarakteriseerd door pancytopenie vanwege beenmerginfiltratie met fibrose, splenomegalie en symptomen van vermoeidheid en infecties. Het is een zeldzame aandoening die in Nederland gemiddeld 60 keer per jaar wordt vastgesteld, 4 keer zo vaak bij mannen als bij vrouwen. De mediane leeftijd bij presentatie is 59 jaar.

Dinmohamed 2017

Bij HCLc is er bijna altijd een BRAF^{V600E} mutatie, waardoor activatie optreedt van BRAF, MEK en ERK, de zogenoemde 'MAPK pathway'. Tiacci 2011

Variante HCL (HCLv) heeft geen BRAF^{V600E} mutatie en wordt beschouwd als een aparte entiteit en niet in deze richtlijn besproken. (zie richtlijn Haarcelleukemie variant (HCLv))

De "Hairy cell Leukemia Foundation" heeft in 2017 op basis van een internationale conferentie een consensus richtlijn opgesteld voor diagnose en beleid bij patiënten met HCLc. Grever 2017 Dit is de belangrijkste bron waar deze richtlijn op gebaseerd is.

Doelgroep: Internisten (oncologen, hematologen)

Doelstelling: Richtlijn voor optimale diagnostiek, behandeling en follow-up van HCLc in dagelijkse praktijk, zoals deze in alle Nederlandse ziekenhuizen kan worden uitgevoerd (geen echelonering van toepassing).

Voor diagnostiek, behandeling en follow-up van HCLv verwijzen we naar de richtlijn Haarcelleukemie variant (HCLv).

Actualisatie: 2020

Samenvatting aanbevelingen

Diagnostiek

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking HCLc?

Aanbevelingen

Anamnese: klachten van anemie, infecties, koorts, vermoeidheid, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie

Lichamelijk onderzoek: Lymfadenopathie (meestal afwezig), lever en milt grootte

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytendifferentie

Immunofenotypering (zie tabel 1)

Beenmergonderzoek (alleen indien diagnose niet eenduidig op basis van perifeer bloed leukocytendifferentie en immunofenotypering)

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek dient verricht te worden vooraf aan therapie voor HCLc?

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), klachten van anemie, infecties [risico op (vaak atypische) tuberculose], koorts, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie, familiair voorkomen hematologische maligniteiten en/of auto-immuunziekten

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentie (manueel), reticulocyten

Nierfunctie, leverfunctie

HIV, Hepatitis B, C

Beeldvorming:

X thorax (aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen)

Echo abdomen (vraagstelling miltgrootte, achterwege laten indien splenomegalie bij lichamelijk onderzoek vast te stellen is)

Stadiëring

Uitgangsvraag

Wat zijn criteria voor symptomatische HCLc?

Aanbevelingen

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten < 1,0 x 10⁹/l

Prognosticering

Uitgangsvraag

Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij primaire diagnose HCLc?

Aanbevelingen

Geen aanvullend onderzoek

Behandeling

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij asymptomatische HCLc?

Aanbevelingen

Vervolgen elke 3-6 maanden op criteria passend bij symptomatische HCLc

Uitgangsvraag

Wat is de eerstelijns behandeling van symptomatisch HCLc?

Aanbevelingen

Cladribine

Intraveneus: 0,12-0,14mg/kg 1x daags dag 1-5

Intraveneus: 0,12-0,15mg/kg 1x daags dag 1, 8, 15, 22, 29, (36)

Subcutaan: 0,1-0,14 mg/kg 1 x daags dag 1-5

Subcutaan: 0,1-0,14 mg/kg 1 x daags dag 1, 8, 15, 22, 29, (36)

Alternatief als eerste aanpak bij ernstige infecties en neutropenie:

Interferon alfa-2a s.c. 3 x per week 3 milj. IE

Uitgangsvraag

Welke aanvullende maatregelen moeten genomen worden bij behandeling met cladribine?

Aanbevelingen

Overweeg herpes profylaxe: valaciclovir 2dd500mg tot 6 maanden na behandeling

Overweeg pneumocystis jirovecci pneumonie (PCP) profylaxe: cotrimoxazol 1dd480mg vanaf 1 week na laatste cladribine (i.v.m. kans op huidtoxiciteit bij combinatie) tot 6 maanden na behandeling

Bestraalde bloedproducten: tot 1 jaar na behandeling

Uitgangsvraag

Wat is het doel van behandeling bij HCLc?

Aanbevelingen

Induceren van een symptoomvrij interval: partiële of complete remissie op klinische parameters en bloedbeeld

Uitgangsvraag

Wat is de behandeling van een symptomatisch HCLc recidief > 2 jaar na behandeling?

Aanbevelingen

Recidief > 5 jaar na behandeling:

Cladribine conform eerstelijns behandeling

Recidief 2-5 jaar na behandeling:

Cladribine 5 daags schema conform eerstelijns behandeling, gevolgd door rituximab 8x 375mg/m² a 1 week

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij een symptomatisch HCLc recidief <2 jaar na behandeling?

Aanbevelingen diagnostiek

Diagnose heroverwegen

Beenmerg aspiraats (of perifeer bloed bij dry tap): immunofenotypering (zie tabel 1), moleculaire diagnostiek (allel-specifieke PCR of next generation sequencing) BRAF^{V600E}, del(17p), TP53 mutatie, IGHV4-34 rearrangement, IGHV mutatie status

Beenmerg biopsie: morfologische beoordeling (Hematoxyline-eosine kleuring, Gomorri kleuring) en uitgebreid immunohistochemisch onderzoek (zie tabel 3). Eventueel BRAF^{V600E} en TP53 mutatiediagnostiek, indien geen ander materiaal beschikbaar.

Hoog risico factoren beoordelen: ernstige anemie of massale milt bij diagnose, afwezigheid BRAF^{V600E}, TP53 defecten (del(17p), TP53 mutatie), expressie IGHV4-34 rearrangement, ongemuteerd IGHV

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Aanbevelingen behandeling

BRAF^{V600E} aanwezig en geen hoog risico factoren:

Cladribine 5 daags schema conform eerstelijns behandeling, gevolgd door rituximab 8x 375mg/m² a 1 week

BRAF^{V600E} aanwezig en hoog risico factoren aanwezig:

Overweeg vemurafenib 2dd960, tenminste 8 weken, maximaal 24 weken (streef 16-18 weken), dosis aanpassing op geleide van bijwerkingen^{Tiacci 2015}, alternatief 6x bendamustine 90mg/m²-rituximab a 4 weken Burotto 2013

Meerdere relapsen en BRAF^{V600E} aanwezig:

Overweeg vemurafenib 2dd960, tenminste 8 weken, maximaal 24 weken (streef 16-18 weken), dosis aanpassing op geleide van bijwerkingen^{Tiacci 2015}, alternatief 6x bendamustine 90mg/m²-rituximab a 4 weken

HCL waarbij BRAF^{V600E} afwezig en IGHV4-34 aanwezig of ongemuteerd IGHV (aparte entiteit, zie richtlijn HCLv):

Overweeg ibrutinib 1dd420mg

HCL BRAF^{V600E} aan of afwezig en grote milt:

Overweeg splenectomie

Uitgangsvraag

Wat is de follow-up na behandelde HCLc?

Aanbevelingen

Responsbeoordeling 4-6 maanden na behandeling:

Anamnese: koorts, infecties, klachten van splenomegalie, vermoeidheid, gewichtsverlies

Lichamenlijk onderzoek: vastleggen van grootte van de milt

Bloedonderzoek: Hb > 6,8 mmol/l of trombocyten > 100 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten > 1,0 x 10⁹/l

Aanbevelingen

Indien partiële remissie of complete remissie follow-up a 3-12 maanden:

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamenlijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten < 1,0 x 10⁹/l

Uitgangsvraag

Wat zijn patiënt specifieke aandachtspunten bij diagnostiek, behandeling en follow-up van HCL?

Aanbevelingen

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

Uitleg over meerdere toedieningschema's cladribine en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

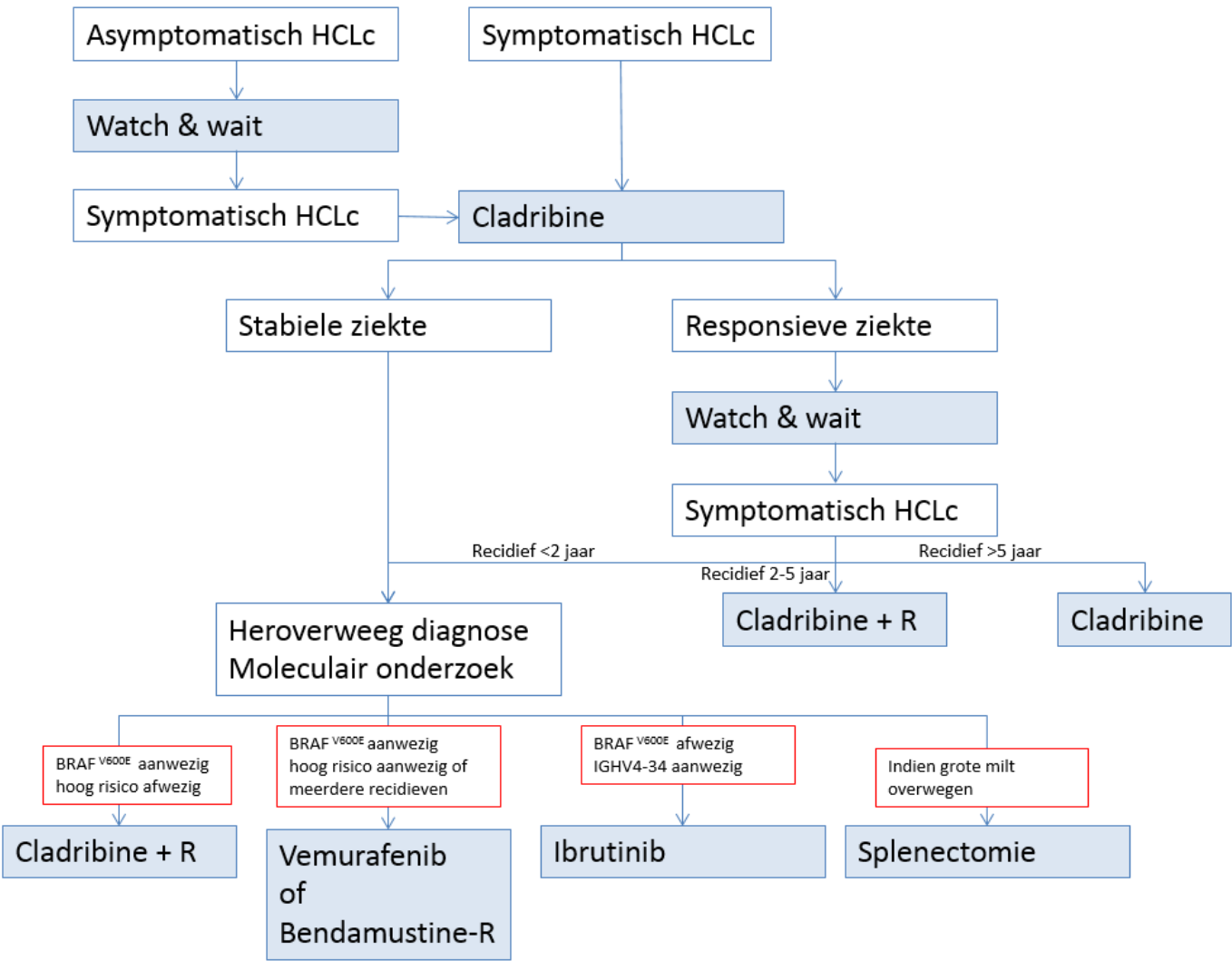
Uitleg over indicatie valaciclovir en cotrimoxazol en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

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

Advies griepvaccinatie

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

Stroomdiagram behandeling



Diagnostiek

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek dient verricht te worden bij verdenking HCLc?

Aanbevelingen

Anamnese: klachten van anemie, infecties, koorts, vermoeidheid, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie

Lichamelijk onderzoek: Lymfadenopathie (meestal afwezig), lever en milt grootte

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, manuele leukocytdifferentiatie

Immunofenotypering (zie tabel 1)

Beenmergonderzoek (alleen indien diagnose niet eenduidig op basis van perifeer bloed leukocytdifferentiatie en immunofenotypering)

Tabel 1: Immunofenotypering bij HCLc

Minimaal vereist	Expressiepatroon HCLc
CD45	positief
CD5	negatief
CD10	negatief
CD19	positief
CD20	positief
CD23	negatief
CD38	negatief
CD11c	positief
CD25	positief
CD 103	positief
smlg-Kappa, smlg-Lambda	smlg lichte keten restrictie (Kappa of Lambda)
Additionele markers	
CD22	positief
CD123	positief
CD43	merendeel negatief
FCM7	positief
CD79b	merendeel positief
CD200	positief

Conclusies

Conclusie	Grade
Immunofenotypering	B
Beenmergonderzoek alleen op indicatie	Expert opinion

Onderbouwing

HCLc is een diagnose die overwogen moet worden indien een patiënt zich presenteert met (opportunistische) infecties en pancytopenie. In de morfologie van het perifere bloed is er een opvallende monocytopenie en een vaak klein percentage afwijkende lymfocyten, mediane grootte met een ovale of boonvormige of niervormige kern, fijn chromatine, minder gecondenseerd dan in rijpe lymfocyt, geen nucleoli, bleek cytoplasma en harige uitsteeksels. Er is een karakteristiek immunofenotyperings patroon waarbij, indien aanwezig, de diagnose op perifeer bloed gesteld kan worden. Tabel 1 vermeldt het minimaal vereiste panel en een additioneel panel voor de immunofenotypering van rijpe B-celmaligniteiten en tevens het expressiepatroon van HCLc. De panels zijn opgesteld door de Nomenclatuurcommissie van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische

Laboratoriumdiagnostiek (SKML), sectie Immunologische en Moleculaire Celdiagnostiek (IMCD) (zie Richtlijnen op de website www.cytometrie.nl). Uitgangspunt van deze panels is de WHO richtlijn van 2008. ^{Swerdlow 2008} Het additionele panel betreft markers die niet essentieel zijn maar wel duidelijk toegevoegde waarde hebben. Naast immunoglobuline lichte keten restrictie en positiviteit voor de pan-B-celmerkers CD19, CD20 (sterke expressie) en CD22 (sterk), wordt het immunofenotype van HCLc gekenmerkt door de co-expressie van CD11c (sterk), CD25, CD103, CD123 (sterk) en CD200 (sterk). ^{Swerdlow 2008, DelGuidice 2004, Dong 2009, Stetler-Stevenson 2011, Venkataraman 2011, Jones 2012, Shao 2013, Matutes 2015, Grever 2017, Brunetti 2009, Pillai 2013} HCLc is zelden positief voor CD5, CD10, CD23, CD43 en CD38. ^{Shao 2013, Matutes 2015} In tegenstelling tot HCLc cellen zijn HCLv cellen vrijwel altijd negatief voor CD25, CD123 en CD200. ^{Stetler-Stevenson 2011, Venkataraman 2011, Jones 2012, Shao 2013, Matutes 2015, Grever 2017, Pillai 2013, Robak 2011, Cornet 2014, Robak 2015, Quest 2015}

Bij flowcytometrische immunofenotypering is een accurate gate-setting essentieel. HCLc cellen kunnen worden gemist indien de gate-setting niet op de juiste wijze gebeurt. In de scatter plot bevinden HCLc cellen zich deels in het gebied waar normaliter de monocyten liggen. ^{Yasuda 2015} De lymfocytengate moet dus ruimer dan gebruikelijk worden gezet.

Indien de diagnose bij uitzondering niet gesteld kan worden op immunofenotypering van perifeer bloed, kan een beenmergonderzoek verricht worden. Ook geeft het beenmergonderzoek informatie over de mate van beenmerginfiltratie en resthematopoïese. Bij 10% is er een hypocellulair beenmerg. Het aspiraats is vaak een dry tap door de fibrose. ^{Grever 2017} In het biopt wordt een lymfoïde infiltratie gezien, variërend van meer interstitieel naar diffuus gelegen. Het ruime cytoplasma geeft het typische “gebakken ei” aspect. Verder zijn er typische “bloedmeertjes” en reticuline verwezeling met korte dikke vezeltjes. Noodzakelijke immuunhistochemische kleuringen zijn ten minste CD20, CD79a, CD3, CD5 en CyclinD1. Bij een dry tap is uitgebreidere immunohistochemische kleuringen op ‘Formalin Fixed Paraffin Embedded’ (FFPE) materiaal noodzakelijk om HCL te differentiëren van andere kleincellige B-cel lymfomen met lokalisatie in het beenmerg (afhankelijk van de differentiaal diagnose bv CD10, BCL6, BCL2, CD23, CD138, Kappa/Lambda, immuunglobuline zware ketens, SOX11, LEF1) en om de diagnose HCL verder te onderbouwen (bv BRAF^{V600E}-immuunhistochemische kleuring, AnnexinA1, CD25, CD123). ^{Swerdlow 2017}

Zoekverantwoording

Alleen voor immunofenotypering is een literatuur analyse verricht. In PubMed is tot 10 jaar terug gezocht naar Engelstalige publicaties met in de titel het trefwoord “hairy cell leuk(a)emia”. Dit leverde 411 hits op. Op basis van de abstracts zijn hieruit 19 publicaties geselecteerd waarin flowcytometrische immunofenotypering van HCL aan de orde komt. Tevens zijn de publicaties teruggezocht waar naar gerefereerd wordt in de WHO classificatie van 2008 in het hoofdstuk “Hairy cell leukaemia” onder de alinea “Immunophenotype”. Voor de overige diagnostiek is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de World Health Organisation classificatie, de internationale richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referenties

Swerdlow 2008
DelGuidice 2004
Dong 2009
Stetler-Stevenson 2011
Venkataraman 2011
Jones 2012
Shao 2013
Matutes 2015
Grever 2017
Brunetti 2009
Pillai 2013
Robak 2011
Cornet 2014
Robak 2015
Quest 2015
Yasuda 2015
Swerdlow 2017

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek dient verricht te worden vooraf aan therapie voor HCLc?

Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), klachten van anemie, infecties [risico op (vaak atypische) tuberculose], koorts, gewichtsverlies, klachten passend bij splenomegalie, familiair voorkomen hematologische maligniteiten en/of auto-immuunziekten

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van milt

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytdifferentiatie (manueel), reticulocyten

Nierfunctie, leverfunctie

HIV, Hepatitis B, C

Beeldvorming:

X thorax (aanwijzing voor infectie, andere longafwijkingen)

Echo abdomen (vraagstelling miltgrootte, achterwege laten indien splenomegalie bij lichamelijk onderzoek vast te stellen is)

Conclusies

Conclusie	Grade
Bloedonderzoek	C
Beeldvorming	C

Onderbouwing

Aanvullend onderzoek is erop gericht om symptomatologie en uitgebreidheid van de ziekte in kaart te brengen. In de dagelijkse praktijk kan radiologische beeldvorming zeer beperkt blijven indien bij lichamelijk onderzoek miltgrootte goed vast te leggen is. Bepaling van de nierfunctie is belangrijk vanwege eventueel noodzakelijke dosisaanpassingen van cladribine. (http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cladribine_monograph_1Sept2013_formatted.pdf)

Omdat chronische of actieve hepatitis B of C kan verergeren na behandeling met anti-CD20 monoklonale antistof, dient serologisch onderzoek vooraf aan behandeling met anti-CD20 monoklonale antistof verricht te worden. Grever 2017

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de internationale richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

Grever 2017

Stadiëring

Uitgangsvraag

Wat zijn criteria voor symptomatische HCLc?

Aanbevelingen

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < $100 \times 10^9/l$ of neutrofiële granulocyten < $1,0 \times 10^9/l$

Conclusies

Conclusie	Grade
Bloedonderzoek	C

Onderbouwing

Er bestaat geen stadiumindeling voor HCLc. In de praktijk is het belangrijk onderscheid te maken tussen asymptomatisch en symptomatische HCLc. Het merendeel van de patiënten (ongeveer 90%), heeft bij diagnose een symptomatische HCLc en een behandelindicatie. Na behandeling met purine analoga wordt het merendeel van de patiënten gedurende (vele) jaren asymptomatisch. Grever 2017

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de internationale richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

Grever 2017

Prognosticering

Uitgangsvraag

Welke onderzoeken moeten gedaan worden om prognose in te schatten bij primaire diagnose HCLc?

Aanbevelingen

Geen aanvullend onderzoek

Conclusies

Conclusie	Grade
Geen aanvullend onderzoek	Expert opinion

Onderbouwing

Patiënten met HCL hebben een uitstekende prognose die in Nederland gelijk is aan die van patiënten zonder HCL. ^{Dinmohamed 2017} *De werkgroep is van mening dat aanvullende moleculaire bepalingen vooraf aan behandeling en stringente remissie beoordeling na behandeling niet nodig zijn bij een standaard HCLc patiënt.*

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht maar gebruik gemaakt van de expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

Dinmohamed 2017

Behandeling

Open/geplande HOVON-studies

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

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij asymptomatische HCLc?

Aanbevelingen

Vervolgen elke 3-6 maanden op criteria passend bij symptomatische HCLc

Conclusies

Conclusie	Grade
Wait and see bij asymptomatische HCLc	C

Onderbouwing

Een minderheid van 10% van de patiënten is asymptomatisch bij diagnose en kan vervolgd worden tot het ontstaan van symptomatische HCL. *Grever 2017*

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van de internationale richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

Grever 2017

Uitgangsvraag

Wat is de eerstelijns behandeling van symptomatisch HCLc?

Aanbevelingen

Cladribine

Intraveneus: 0,12-0,14 mg/kg 1x daags dag 1-5

Intraveneus: 0,12-0,15 mg/kg 1x daags dag 1, 8, 15, 22, 29, (36)

Subcutaan: 0,1-0,14 mg/kg 1x daags dag 1-5

Subcutaan: 0,1-0,14 mg/kg 1x daags dag 1, 8, 15, 22, 29, (36)

Alternatief als eerste aanpak bij ernstige infecties en neutropenie:

Interferon alfa-2a s.c. 3 x per week 3 milj. IE

Conclusies

Conclusie	Grade
Cladribine als eerstelijns behandeling	B
Interferon bij ernstige infecties en neutropenie	C

Onderbouwing

Behandeling met purine-analogen leidt bijna altijd tot een respons, meestal een complete remissie. Hoewel nooit direct vergeleken, lijken cladribine en pentostatine even effectief. Vanwege een gemakkelijker toedieningschema wordt cladribine het meeste gebruikt, waarbij intraveneuze of subcutane toediening gelijkwaardig zijn. *Grever 2017* Cladribine geeft bij 72-98% van de patiënten een complete remissie na een kuur van 5-7 dagen. *Thompson 2017*

Bij infecties en ernstige neutropenie kan er een contra-indicatie zijn voor cladribine, vanwege het immuunsuppressieve effect. ^{Grever 2017} *Behandeling met filgrastim leidt niet tot vermindering van infecties.* ^{Grever 2014} *Behandeling met interferon alfa, eventueel in combinatie met filgrastim, kan leiden tot verbetering van bloedgetallen en controle van de infectie, waarna vervolgens behandeling met purine-analogen kan plaatsvinden.* ^{Grever 2014}

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van internationale richtlijnen en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

Grever 2017

Thompson 2017

Grever 2014

Uitgangsvraag

Welke aanvullende maatregelen moeten genomen worden bij behandeling met cladribine?

Aanbevelingen

Overweeg herpes profylaxe: valaciclovir 2dd500mg tot 6 maanden na behandeling

Overweeg pneumocystis jirovecii pneumonie (PCP) profylaxe: cotrimoxazol 1dd480mg vanaf 1 week na laatste cladribine (i.v.m. kans op huidtoxiciteit bij combinatie) tot 6 maanden na behandeling

Bestraalde bloedproducten: tot 1 jaar na behandeling

Conclusies

Conclusie	Grade
Valaciclovir ter preventie van herpes simplex en herpes zoster	C
Cotrimoxazol ter preventie van PCP	Expert opinion
Bestraalde bloedproducten vanwege risico op transfusie-gerelateerde 'graft-versus-host' ziekte	C

Onderbouwing

Behandeling met cladribine geeft naast myelumsuppressie ook langdurige T-cel depletie, waarbij meestal de eerste 6 maanden het aantal CD4+ T-cellen $<0,2 \times 10^9/l$ is en de mediane duur tot herstel naar normale waarde 40 maanden is. Toch komen opportunistische infecties weinig voor. ^{Thompson 2017} *Er zijn geen studies waarbij herpesprofylaxe of PCP profylaxe zijn onderzocht. Het is van belang patiënten te instrueren hoe infecties voorkomen kunnen worden en wanneer acute behandeling nodig is, zoals bij koorts en neutropenie of gordelroos.* ^{Grever2017} *Om het risico op transfusie-gerelateerde 'graft-versus-host' ziekte door de diepe T-cel depletie als gevolg van cladribine te verkleinen is het advies bestraalde bloedproducten toe te dienen.* ^{CBO richtlijn bloedtransfusie 2011}

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van internationale richtlijnen en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referenties

Thompson 2017

Grever2017

CBO richtlijn bloedtransfusie 2011

Uitgangsvraag

Wat is het doel van behandeling bij HCLc?

Aanbevelingen

Induceren van een symptoomvrij interval: partiële of complete remissie op klinische parameters en bloedbeeld

Conclusie

Conclusie	Grade
Behandeldoel is partiële of complete remissie op klinische parameters en bloedbeeld	Expert opinion

Onderbouwing

Patiënten met een complete remissie na behandeling hebben de beste prognose. Echter, ook patiënten met een partiële remissie kunnen een uitstekende prognose hebben. ^{Thompson 2017} *De werkgroep is van mening dat in de dagelijkse praktijk het doel van de behandeling is om de symptomatische HCLc te wijzigen in een asymptomatische HCLc, waarbij het verkrijgen van complete remissie of minimale restziekte (minimal residual disease=MRD) geen primair doel is. Stabiele ziekte is geen acceptabele respons, omdat behandeling gestart is vanwege symptomatologie of cytopenie. Verbetering van symptomatologie, splenomegalie en perifere bloedwaardes is voldoende om effect van therapie te beoordelen. In studies zijn responsbeoordeling volgens tabel 2 noodzakelijk.* ^{Grever 2017}

Tabel 2: respons beoordeling HCLc

Respons	Criteria voor respons
Complete remissie*	Hb > 6.8 mmol/L, trombocyten > 100x10 ⁹ /L, neutrofiële granulocyten > 1,5x10 ⁹ /L. Normale milt bij lichamelijk onderzoek. Morfologische afwezigheid van HCL in perifere bloed en beenmerg
Complete remissie +/- MRD	Complete remissie + op beenmergbiopsie immunohistochemische beoordeling van percentage HCL infiltraten
Partiële remissie	Hb > 6.8 mmol/L, trombocyten > 100x10 ⁹ /L, neutrofiële granulocyten > 1,5x10 ⁹ /L, > 50% afname in organomegalie en > 50% afname in HCL infiltraten in beenmergbiopsie
Stabiele ziekte	Geen tekenen van remissie
Progressieve ziekte	Toename van ziekte symptomen, 25% toename in organomegalie of 25% afname in perifere bloedwaardes (niet veroorzaakt door therapie)
Morfologisch recidief	Terugkeer van HCL in perifere bloed en/of beenmerg zonder cytopenie
Hematologisch recidief	Hb < 6.8 mmol/L, trombocyten < 100x10 ⁹ /L, neutrofiële granulocyten < 1,5x10 ⁹ /L

* beenmergonderzoek niet verrichten voor 4-6 maanden na cladribine

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van internationale richtlijnen en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referenties

Thompson 2017

Grever2017

Uitgangsvraag

Wat is de behandeling van een symptomatisch HCLc recidief > 2 jaar na behandeling?

Aanbevelingen

Recidief > 5 jaar na behandeling:

Cladribine conform eerstelijns behandeling

Recidief 2-5 jaar na behandeling:

Cladribine 5 daags schema conform eerstelijns behandeling, gevolgd door rituximab 8x 375mg/m² a 1 week

Conclusies

Conclusie	Grade
Cladribine bij recidief > 5 jaar na behandeling	C
Cladribine + rituximab bij recidief 2-5 jaar na behandeling	Expert opinion

Onderbouwing

De duur van de eerste remissie is meestal langer dan de duur van de 2^e remissie en de kans op complete remissie na recidief behandeling is minder groot dan bij eerstelijns behandeling. ^{Grever 2017} Indien eerstelijns behandeling een responsduur van tenminste 5 jaar heeft gegeven kan deze herhaald worden. Als er een relatief vroeg recidief is (tussen 2 en 5 jaar), is de werkgroep van mening dat potentiële versterking van het therapie effect van cladribine gewenst is. Uit kleine studies blijkt dat combinatie van rituximab met purine-analogen in 1^e en 2^e lijn tot een hoog percentage CR leidt, met ook MRD negativiteit. ^{Thompson2017}

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van internationale richtlijnen en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referenties

Thompson 2017

Grever2017

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij een symptomatisch HCLc recidief <2 jaar na behandeling?

Aanbevelingen diagnostiek

Diagnose heroverwegen

Beenmerg aspiraats (of perifere bloed bij dry tap): immunofenotypering (zie tabel 1), moleculaire diagnostiek (allel-specifieke PCR of next generation sequencing) BRAF^{V600E}, del(17p), TP53 mutatie, IGHV4-34 rearrangement, IGHV mutatie status

Beenmerg biopt: morfologische beoordeling (Hematoxyline-eosine kleuring, Gomorri kleuring) en uitgebreid immunohistochemisch onderzoek (zie tabel 3). Eventueel BRAF^{V600E} en TP53 mutatiediagnostiek, indien geen ander materiaal beschikbaar.

Hoog risico factoren beoordelen: ernstige anemie, vergrote milt, afwezigheid BRAF^{V600E}, TP53 defecten (del(17p), TP53 mutatie), expressie IGHV4-34 rearrangement, ongemuteerd IGHV

Overleg met (indien van toepassing) consultverlenend ziekenhuis

Tabel 3: immunohistochemische kleuringen beenmergbiopt

Minimaal vereist	Additioneel ter onderbouwing HCLc
CD20	Immunohistochemische kleuring BRAF ^{V600E}
CD79a	Annexine A1
CD5	CD25

Cycline D1	CD123
	Additioneel bij overweging andere kleincellig B cel lymfomen
	CD10
	BCL6
	BCL2
	CD23
	CD138
	Kappa/Lambda
	Immuunglobuline zware ketens
	SOX11
	LEF1

Aanbevelingen behandeling

BRAF^{V600E} aanwezig en geen hoog risico factoren:

Cladribine 5 daags schema conform eerstelijns behandeling, gevolgd door rituximab 8x 375mg/m² a 1 week

BRAF^{V600E} aanwezig en hoog risico factoren aanwezig:

Overweeg vemurafenib 2dd960, tenminste 8 weken, maximaal 24 weken (streef 16-18 weken), dosis aanpassing op geleide van bijwerkingen^{Tiacci 2015}, alternatief 6x bendamustine 90mg/m²-rituximab a 4 weken
Burotto 2013

Meerdere relapsen en BRAF^{V600E} aanwezig:

Overweeg vemurafenib 2dd960, tenminste 8 weken, maximaal 24 weken (streef 16-18 weken), dosis aanpassing op geleide van bijwerkingen^{Tiacci 2015}, alternatief 6x bendamustine 90mg/m²-rituximab a 4 weken

HCL waarbij BRAF^{V600E} afwezig en IGHV4-34 aanwezig (aparte entiteit, zie richtlijn HCLv):

Overweeg ibrutinib 1dd420mg

HCL BRAF^{V600E} aan of afwezig en grote milt:

Overweeg splenectomie

Conclusies

Conclusie	Grade
Cladribine-rituximab indien snel recidief HCLc met BRAF ^{V600E} aanwezig en geen hoog risico factoren	C
Vemurafenib bij snel recidief HCLc met BRAF ^{V600E} en hoog risico factoren aanwezig	Expert opinion
Vemurafenib bij meerdere relapsen HCLc met BRAF ^{V600E} aanwezig	Expert opinion
Bendamustine –rituximab bij snel recidief HCLc met BRAF ^{V600E} en hoog risico factoren aanwezig	Expert opinion
Bendamustine –rituximab bij meerdere relapsen HCLc met BRAF ^{V600E} aanwezig	Expert opinion
Ibrutinib bij HCL waarbij BRAF ^{V600E} afwezig en IGHV4-34 aanwezig	Expert opinion
Splenectomie bij snel recidief HCLc met grote milt	Expert opinion

Onderbouwing

Indien er een snel recidief is opgetreden, is het belangrijk de diagnose te heroverwegen en een verklaring te vinden voor de korte remissieduur. Hoog risico kenmerken voor kortere responsduur zijn ernstige anemie of massale milt bij 1^e behandeling, aanwezigheid van TP53 defecten (del(17p) of TP53 mutatie), aanwezigheid van IGHV-34 mutatie en ongemuteerde IGHV. ^{Grever2017} De afwezigheid van de BRAF^{V600E} mutatie is ook een hoog risico factor. Daarom moet voor het bepalen van de BRAF^{V600E} mutatie een gevoelige techniek worden gebruikt

waarmee de mutatie in 10% of minder leukemische cellen in perifeer bloed of beenmergaspiraats kan worden aangetoond, zoals allel-specifieke PCR of next generation sequencing. ^{Grever 2017}

De moleculaire variant van HCL zonder BRAF ^{V600E} en met IGHV4-34 rearrangement of ongemuteerd IGHV heeft een klinisch agressief beloop met suboptimaal resultaat op purine-analogen. ^{Thompson 2017} Bij deze groep suggereren preklinische data effectiviteit van ibrutinib. ^{Sivina 2014} Er is geen standaard advies voor patiënten met HCLc met een hoog risico profiel. ^{Grever 2017} Er is 1 studie verricht met vemurafenib in recidief en refractair HCL (met BRAF ^{V600E}), met een respons van 96%-100%. ^{Tiacci 2015} Ook bendamustine-rituximab is effectief in recidief/refractair HCLc. ^{Burotto 2013} Splenectomie is een palliatieve optie als er geen andere mogelijkheden zijn. ^{Thompson 2017}

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van internationale richtlijnen, de referentielijst van de richtlijnen en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referenties

Grever 2017

Thompson 2017

Tiacci 2015

Sivina 2014

Burotto 2013

Uitgangsvraag

Wat is de follow-up na behandelde HCLc?

Aanbevelingen

Responsbeoordeling 4-6 maanden na behandeling:

Anamnese: koorts, infecties, klachten van splenomegalie, vermoeidheid, gewichtsverlies

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van de milt

Bloedonderzoek: Hb > 6,8 mmol/l of trombocyten > 100 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten > 1,0 x 10⁹/l

Aanbevelingen

Indien partiële remissie of complete remissie follow-up a 3-12 maanden:

Anamnese: koorts, recidiverende of ernstige infecties, klachten van splenomegalie, extreme vermoeidheid, gewichtsverlies > 10% in 6 maanden

Lichamelijk onderzoek: progressieve splenomegalie

Bloedonderzoek: Hb < 6,8 mmol/l of trombocyten < 100 x 10⁹/l of neutrofiële granulocyten < 1,0 x 10⁹/l

Onderbouwing

Omdat cladribine langdurige myelosuppressie geeft is het van belang het effect van de behandeling pas 4-6 maanden later te beoordelen. Het beoogde resultaat van behandeling is tenminste partiële remissie. Ook bij partiële remissie kan er jarenlang asymptomatische ziekte zijn. ^{Grever 2017} De werkgroep is van mening dat buiten studies er geen noodzaak is voor aanvullend beenmergonderzoek indien er bij anamnese, lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek aanwijzing is voor partiële of complete remissie.

Na cladribine is er langdurige T-cel depletie, terwijl opportunistische infecties zeldzaam zijn. Er is geen standaard aanbeveling voor monitoring van het aantal CD4+ T-cellen. ^{Grever 2017}

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gebruik gemaakt van de internationale richtlijn en expertise van de richtlijnwerkgroep.

Referentie

Grever 2017

Uitgangsvraag

Wat zijn patiënt specifieke aandachtspunten bij diagnostiek, behandeling en follow-up van HCL?

Aanbevelingen

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

Uitleg over meerdere toedieningschema's cladribine en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

Uitleg over mogelijkheid valaciclovir en cotrimoxazol wel of niet gebruiken en gezamenlijke besluitvorming over behandelplan

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

Advies griepvaccinatie

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

Onderbouwing

Patiënten worden door hun ziekte geconfronteerd met nieuwe situaties waarin belangrijke beslissingen genomen dienen te worden. Als er verschillende opties voor zorgverlening mogelijk zijn, die wat betreft bijwerkingen, effectiviteit of gevolgen voor de patiënt gelijkwaardig zijn, dient de voorkeur van de patiënt meegewogen te worden. Dit gezamenlijke besluitvormingsproces wordt ook wel 'shared decision making' of 'samen beslissen' genoemd, met als doel hogere patiënttevredenheid en betere uitkomst van zorg. (<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 patiëntrichtlijnen, keuzehulpen en informatie of lotgenotencontact van de patiëntenvereniging zijn. (<https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen>) (<https://www.hematon.nl/leukemie/hairy-cell+leukemie+hcl>)

Het is van belang patiënten te instrueren hoe infecties voorkomen kunnen worden en wanneer acute behandeling nodig is, zoals bij koorts en neutropenie of gordelroos. Grever2017

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

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

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gebruik gemaakt van expertise van de vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging en de richtlijnwerkgroep.

Referenties

<https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/Richtlijnen-en-shared-decision-making-in-de-praktijk.aspx#platform>

<https://www.demedischspecialist.nl/samen-beslissen>

<https://www.hematon.nl/leukemie/hairy-cell+leukemie+hcl>

Grever2017

<https://www.snpn.nl>

<http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg>

Kennislacunes

Het is niet bekend of behandeling met cotrimoxazol invloed heeft op het optreden van infecties na behandeling met cladribine en hoe lang deze behandeling zou moeten duren

Het is niet bekend of toevoeging van rituximab aan cladribine in 1^e of 2^e lijn leidt tot langere progressie vrije overleving

Er is geen bewijs voor wat de optimale therapie is bij snel recidief HCL

Kwaliteitsindicatoren

Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytdifferentiatie
Immunofenotypering

Kwaliteitsindicator behandeling

eerstelijns behandeling is cladribine, tenzij een contra-indicatie

Kwaliteitsindicator bij recidief <2 jaar

Moleculaire diagnostiek (allel-specifieke PCR of next generation sequencing) BRAF^{V600E}
op beenmergaspiraats/bloed OF immunohistochemische kleuring BRAF^{V600E} op beenmergbiopsie

Implementatie

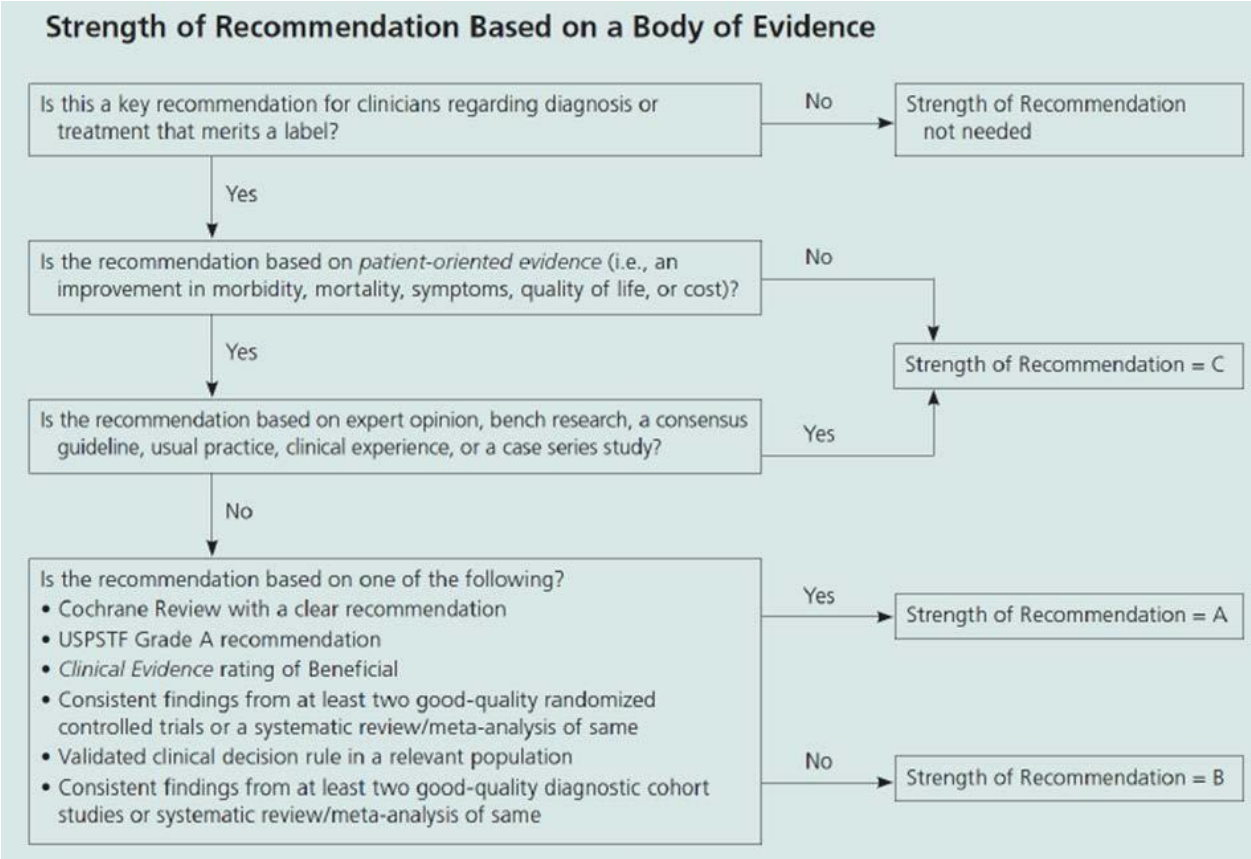
De conceptringlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Geen van de leden heeft commentaar ingezonden. De richtlijn werd op 9-11-2017 door de HOVON-CLL-werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Autorisatie heeft plaatsgevonden op 14-03-2018.

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 (www.hovon.nl) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
 - Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie
-

SORT grading



Literatuur

- Brunetti L, Di Noto R, Abate G, Gorrese M, et al. CD200/OX2, a cell surface molecule with immunoregulatory function, is consistently expressed on hairy cell leukaemia neoplastic cells. *Br J Haematol.* 2009 Jun;145(5):665-7.
- Burotto M, Stetler-Stevenson M, Arons E, et al. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia. *Clin Cancer Res.* 2013 Nov 15;19(22):6313-21.
- Cornet E, Delmer A, Feugier P, Garnache-Ottou F, et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol.* 2014 Dec;93(12):1977-83.
- Del Giudice L, Matutes E, Morilla R, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica* 2004;89:303-308.
- Dong HY, Weisberger J, Liu Z, Tugulea S. Immunophenotypic analysis of CD103+ B-lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics. *Am J Clin Pathol.* 2009 Apr;131(4):586-95.
- Dinmohamed A, Visser O, Posthuma W et al. Relative survival reaches a plateau in Hairy Cell leukemia (HCL): a population-based study on incidence, primary treatment and survival among 1,427 patients diagnosed in the Netherlands, 1989-2014. Poster EHA 2017
- Grever MR, Blachly JS, Andritsos LA, et al. Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev.* 2014 Sep;28(5):197-203.
- Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood.* 2017 Feb 2;129(5):553-560
- Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. *Br J Haematol.* 2012;156:186-195.
- Matutes E, Martínez-Trillos A, Campo E. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015 Dec;28(4):253-63.
- Pillai V, Pozdnyakova O, Charest K, et al. CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol.* 2013 Oct;140(4):536-43.
- Quest GR, Johnston JB. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015 Dec;28(4):180-92.
- Richtlijn Bloedtransfusie 2011
- Robak T. Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 3–10.
- Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v100-v107.
- Shao H, Calvo KR, Grönborg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res.* 2013 Apr;37(4):401-409.
- Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. *Leuk Lymphoma.* 2011 Jun;52 Suppl 2:11-3.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. Volume 2. Lyon, France: World Health Organization; 2008
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. World Health Organization;2017
- Sivina M, Kreitman RJ, Arons E, et al. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: a new therapeutic approach. *Br J Haematol.* 2014 Jul;166(2):177-88.
- Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med.* 2015 Oct 29;373(18):1733-47.

- *Thompson PA, Ravandi F. How I manage patients with hairy cell leukaemia. Br J Haematol. 2017 May;177(4):543-556*
 - *Venkataraman G, Aguhar C, Kreitman RJ, et al. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 2011 Oct;136(4):625-30.*
 - *Yasuda H, Tsutsui M, Tanaka M, et al. Accurate flow cytometric gating of the large lymphocyte region is a powerful screening method for detecting hairy cell leukemia presenting with a low tumor burden. Intern Med. 2015;54(10):1287-9.*
-

Belangenconflict

De HOVON-CLL-werkgroep verricht studies met financiële ondersteuning van de volgende firma's: Acerta, Celgene, Roche/Genentech, Janssen, Abbvie, BMS, Gilead

A. de Graaf: geen

M. Hoogendoorn: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Novartis

A.Kater: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Gilead, Abbvie

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

Ontvangen researchgelden: Sanofi, Celgene, Gilead, Roche, Abbvie, Janssen

S.Kersting: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Novartis, Gilead, Abbvie

E.F.M. Posthuma: Vergoedingen Advisory Board: Roche, Gilead, Abbvie

R. Raymakers: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Novartis

W. Slieker: geen

E. van der Spek: Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Amgen, Abbvie
