

Richtlijn B cel ProLymfocytenLeukemie (B-PLL)

Versiedatum: 13-01-2021

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum: 09-06-2021

INITIATIEF: HOVON-CLL-werkgroep

IN SAMENWERKING MET: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Colofon

RICHTLIJN B-PLL

©2021

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

m.bellido@umcg.nl

Samenstelling Werkgroep

Organisatie: HOVON-CLL-werkgroep

Namen werkgroepleden richtlijn

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

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

Inhoud

Samenstelling werkgroep.....	2
Inleiding.....	4
Samenvatting aanbevelingen.....	5
Module 1: Diagnostiek B-PLL.....	8
Module 2: Prognosticering B-PLL.....	11
Module 3: Stadiering B-PLL.....	12
Module 4: Behandeling van B-PLL.....	13
Module 5: Follow-up van B-PLL.....	17
Implementatie.....	18
Sort grading.....	19
Kwaliteitsindicatoren.....	20
Literatuur.....	21

Inleiding

B cel prolymfocyten leukemie (B-PLL) is een zeer zeldzame neoplasie van B-cel prolymfocyten die in < 1% van de lymfocyttaire leukemieën voorkomt. De prolymfocyten moeten meer dan 55% van de totale lymfocyten in het perifere bloed vormen. Het is veelal een agressieve ziekte waarbij de meeste mensen zich presenteren met recent ontstane B-symptomen en splenomegalie. De gemiddelde leeftijd bij presentatie is 59-65 jaar. De ziekte komt vooral bij kaukasische mensen voor met een gelijke man vrouw verdeling (Swerdlow et al).

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

Doelstelling: Deze richtlijn is bedoeld ter optimalisering van diagnostiek, behandeling en follow-up van B-PLL en toepasbaar in alle Nederlandse ziekenhuizen. (Geen echelonering van toepassing)

Actualisatie: 2021

Samenvatting aanbevelingen

Module 1 Diagnostiek B-PLL

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

Aanbevelingen

(SORT C)

Anamnese: B symptomen, klachten van splenomegalie, anemie en/of trombocytopenie.

Lichamelijk onderzoek: grootte van lymfklieren, lever en milt.

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie met morfologie lymfocyten, nierfunctie, leverfunctie, LDH.

Immunofenotypering perifeer bloed : sIgM/sIgD, CD19, CD20 (sterk); CD22; CD79a; CD79b; FMC7; CD23, CD5, CD38, CD200 (negatief), CD25, CD103.

Moleculair onderzoek: TP53 mutaties

Cytogetisch onderzoek: FISH: t(11;14); del(17p)

Radiologie: CT hals/thorax/abdomen

Op indicatie bij twijfel aan diagnose:

Beenmergonderzoek: morfologie, immunofenotypering, histologie en immuunhistochemie (SOX11).

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

Aanbevelingen

(SORT C)

Anamnese: Niveau van functioneren (WHO performance score)

Lichamelijk onderzoek: vastleggen grootte van lymfklieren, lever en milt.

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie
Nierfunctie, leverfunctie, LDH.

Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen.

Module 2 Prognosticering B-PLL

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

Aanbevelingen

(SORT C)

Moleculair onderzoek: TP53 mutaties

Cytogetisch onderzoek: del(17p)

Module 3 Stadiering van B-PLL

Wanneer is er een behandelindicatie voor B-PLL?

Aanbevelingen

(SORT C)

Vaststellen van actieve ziekte (tabel 1)

Module 4 Behandeling van B-PLL

Wat is de eerstelijns behandeling van B-PLL zonder del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

1. FCR/ R-Bendamustine zo mogelijk gevolgd door een allogene stamceltransplantatie.

Wat is de eerstelijns behandeling van B-PLL met del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

1. Ibrutinib zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie
2. R-Idelalisib zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie

Wat is de behandeling van recidief B-PLL zonder del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

Zo mogelijk includeren in een klinische studie

1. Ibrutinib zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie
2. Alemtuzumab zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie
3. Miltbestraling ter palliatie

Wat is de behandeling van recidief B-PLL met del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

Zo mogelijk includeren in een klinische studie

1. Alemtuzumab gevolgd door allogene stamceltransplantatie.
2. R-Idelalisib gevolgd door allogene stamceltransplantatie
3. Miltbestraling ter palliatie

Wat is de follow up bij behandeling van B-PLL?

Aanbevelingen

(SORT C)

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), B symptomen, klachten passend bij anemie, splenomegalie, bijwerking van behandeling.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt.

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

Beenmergonderzoek: alleen bij een CR in het perifere bloed.

Op indicatie (bij lymfadenopathie of splenomegalie)

Beeldvorming: CT hals, thorax, abdomen

Module 1 Diagnostiek B-PLL

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

Aanbevelingen

(SORT C)

Anamnese: B symptomen, klachten van splenomegalie, anemie en/of trombocytopenie..

Lichamelijk onderzoek: grootte van lymfklieren, lever en milt.

Bloedonderzoek: Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie met morfologie lymfocyten, nierfunctie, leverfunctie, LDH.

Immunofenotypering perifere bloed : sIgM/sIgD, CD19, CD20 (sterk); CD22; CD79a; CD79b; FMC7; CD23, CD5, CD38, CD200, CD25, CD103.

Moleculair onderzoek: TP53 mutaties

Cytogetisch onderzoek: FISH t(11;14); del(17p).

Radiologie: CT hals, thorax, abdomen.

Op indicatie bij twijfel aan diagnose:

Beenmergonderzoek: cytomorfologie, immunofenotypering, histologie en immuunhistochemie (SOX11).

Onderbouwing

De klassieke klinische presentatie van B-PLL zijn recent ontstane klachten van B-symptomen en splenomegalie met soms een milde lymfadenopathie met een lymfocytose van meestal $>100 \times 10^9/L$. CZS betrokkenheid komt bijna niet voor, met maar een enkele bekende case report. B-PLL manifesteert zich meestal in het beenmerg, perifere bloed en in de milt. De prolymfocyten moeten meer dan 55% van het totale aantal lymfocyten in het perifere bloed bedragen (vaak is dit $>90\%$)^{1,2,3,4}.

Morfologisch zijn de prolymfocyten groter dan CLL cellen, met een prominente meestal centrale nucleolus. Het cytoplasma is vaak zwak tot matig basofiel zonder granules.

B-PLL heeft expressie van B-cel markers als CD19, CD20, CD22, CD79a, CD79b en FMC7. CD5 en CD23 zijn positief in 20-30% en 10-20% van de gevallen en CD200 is zwak positief of negatief. ZAP70 en CD38 zijn positief in ongeveer 50% van de gevallen. CD20 en sIg is sterk positief^{1,2}. CD103 is negatief. Casus met een verhoogd prolymfocytengetal en lymfoide proliferaties met een zelfde morfologie maar met een t(11;14)(q13;q32) translocatie of SOX11 expressie moeten worden uitgesloten, deze worden als leukemisch mantelcellenlymfoom beschouwd¹. Complexe karyotypes komen veelvuldig voor. Afwijkingen in TP53 (TP53 mutaties/del(17p)) worden gezien in meer dan 50%-75% van de gevallen^{1,2,3,4}. Dit verklaart waarschijnlijk ook het agressieve beloop en de ongevoeligheid voor behandeling met chemotherapie.

De prognose en behandeling worden bepaald door aanwezigheid van del(17p) of TP53 mutaties. MYC zonder del(17p) of TP53 mutatie geeft mogelijk een slechtere prognose, hier is echter geen andere

behandelstrategie voor⁵. Het advies is om geen MYC status te bepalen aangezien dit geen klinische consequenties heeft (expert opinion).

Literatuurverantwoording

Systemische literatuuranalyse is verricht.

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Revised 4th ed. 2017. Lyon, France, IARC.
2. Collignon A, Wanquet A, Maitre E, et al. Prolymphocytic leukemia: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19(4):29
3. Cross M, Dearden C. B and T cell prolymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol*. 2019; 32(3): 217-228.
4. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012; 120(3):538-551
5. Chapiro E, Pramil E, Diop M, et al. Genetic characterization of B-cell prolymphocytic leukemia: a prognostic model involving MYC and TP53. *Blood*. 2019; 134(21): 1821-1831.

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

Aanbevelingen

(SORT C)

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

Lichamelijk onderzoek: vastleggen grootte van lymfklieren, splenomegalie.

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie.

Nierfunctie, leverfunctie, LDH.

Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV.

Cytogetetica: (FISH): 17p-deletie.

Moleculair onderzoek: TP53 mutatiestatus.

Beeldvorming: CT hals, thorax, abdomen.

Onderbouwing

Aanvullend onderzoek is erop gericht om stadium van de ziekte vast te stellen, en complicaties van de ziekte in kaart te brengen. Virale screening (hepatitis B, C, HIV) wordt ingezet ivm risico's van behandeling bij actieve infectie of risico op reactivatie. Daarnaast dienen 17p-deletie en TP53-mutatiestatus bepaald worden om een inschatting te maken over prognose en (on)gevoeligheid voor chemo-immunotherapie. Meer dan 50% van de B-PLL-patiënten heeft bij presentatie een TP53 mutatie/del(17p) met een prognostisch slechter risico. MYC zonder del(17p) of TP53 mutatie geeft mogelijk ook een slechtere prognose, hier is echter geen andere behandelstrategie voor⁵. Het advies is om geen MYC status te bepalen bij ontbreken van klinische consequenties (expert opinion).

Literatuurverantwoording

Systemische literatuuranalyse is verricht.

1. Collignon A, Wanquet A, Maitre E, et al. Polymphocytic leukemia: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19(4):29
 2. Cross M, Dearden C. B and T cell polymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol.* 2019; 32(3): 217-228.
 3. Chapiro E, Pramil E, Diop M, et al. Genetic characterization of B-cell polymphocytic leukemia: a prognostic model involving MYC and TP53. *Blood.* 2019; 134(21): 1821-1831.
-

Module 2 Prognosticering B-PLL

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

Aanbevelingen

(SORT C)

Cytogenetica: FISH naar (del) 17p

Moleculair onderzoek: mutatieonderzoek naar TP53

Onderbouwing

Meer dan 50%-75% van de B-PLL-patiënten heeft bij presentatie een TP53 mutatie/del(17p) met een prognostisch slechter risico.

Literatuurverantwoording

Systemische literatuuranalyse is verricht:

1. Collignon A, Wanquet A, Maitre E, et al. Polymphocytic leukemia: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19(4):29
2. Cross M, Dearden C. B and T cell prolymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol.* 2019; 32(3): 217-228.

Module 3 Stadiering van B-PLL

Wanneer is er een behandelindicatie voor B-PLL?

Aanbevelingen

(SORT C)

Vaststellen van actieve ziekte (tabel 1)

Onderbouwing

Een klein deel van de patiënten met B-PLL (10-15%) kent een tijdelijk indolent beloop. Bij deze patiënten kan worden afgewacht tot zij een behandelindicatie ontwikkelen ^{1,2}.

Tabel 1: Criteria voor actieve ziekte

Constitutionele symptomen	Significante vermoeidheid: WHO performance score ≥ 2 Ongewild gewichtsverlies > 10% in 6 maanden Nachtweten zonder aanwijzing voor infectie Koorts > 38°C zonder aanwijzing voor infectie
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

Literatuurverantwoording

Systemische literatuuranalyse is verricht.

1. Cross M, Dearden C. B and T cell prolymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol.* 2019; 32(3): 217-228.
2. Shvidel, et al. B-cell Prolymphocytic Leukemia: A Survey of 35 Patients Emphasizing Heterogeneity, Prognostic Factors and Evidence for a Group with an indolent disease course. *Leuk Lymphoma.* 2009 Jul;33(1-2):169-179.

Module 4 Behandeling van B-PLL

Wat is de eerstelijns behandeling van B-PLL zonder del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

1. FCR of R-Bendamustine zo mogelijk gevolgd door een allogene stamceltransplantatie.

Onderbouwing

Bij B-PLL zonder (del) 17p of TP53 mutatie wordt conventionele behandeling met chemo-immunotherapie met Fludarabine, Cyclofosfamide, Rituximab (FCR) of Rituximab-Bendamustine (R-Bendamustine) aangeraden^{1,2,3}. De overleving van B-PLL lijkt zeer beperkt ook zonder TP53 afwijkingen^{1,2,3}. Dit maakt dat bij respons wordt geadviseerd indien mogelijk te consolideren met een allogene stamceltransplantatie^{1,2}. De literatuur over allogene stamceltransplantatie bij B-PLL is zeer beperkt. De grootste studie is een database studie van de CIBMTR (n=47) waarbij na allogene stamceltransplantatie een PFS van 3,5 maanden wordt beschreven⁴. Wel is een derde van deze patiënten na een jaar nog in leven zonder progressie van ziekte en bestaan er meerdere case reports van langere overlevingsduur na allogene stamceltransplantatie^{5,6}.

Literatuurverantwoording

Systemische literatuur analyse is verricht.

1. Cross M, Dearden C. B and T cell prolymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol*. 2019; 32(3): 217-228.
2. Dearden C. Management of prolymphocytic leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015(1):361-367.
3. Collignon A, Wanquet A, Maitre E, et al. Prolymphocytic leukemia: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19(4):29
4. Kalaycio M, Kukreya M, Woolfrey A, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for Prolymphocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(4): 543-7.
5. Arima H, Ono Y, Tabita A, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for B-cell prolymphocytic leukemia in partial remission. *Int J Hematol*. 2014; 99(4): 519-522.
6. Castagna L, Sarina B, Todisco E, et al. Allogeneic Peripheral Stem-Cell Transplantation With Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Refractory Primary B-cell Prolymphocytic Leukemia: A Long-Term Follow-Up. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35(12):1225.

Wat is de eerstelijns behandeling van B-PLL met del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

1. Ibrutinib zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie
2. R-Idelalisib zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie

Onderbouwing

TP53 afwijkingen impliceren chemotherapie ongevoeligheid. Het advies is om patiënten met een TP53 mutatie/del (17p) te behandelen met ibrutinib, danwel bij contra-indicaties met R-idelalisib^{1,2,3,4,5,6,7}. Bij deze zeldzame ziekte zijn geen gerandomiseerde studies verricht en is het beleid gebaseerd op case series/case reports. De toxiciteit van R-Idelalisib is hoger dan van Ibrutinib. Vanwege de zeer slechte prognose van de patiënten met B-PLL en TP53 afwijkingen is het advies indien mogelijk te consolideren met allogene stamceltransplantatie^{1,2,8,9}.

Literatuurverantwoording

Systemische literatuuranalyse is verricht.

1. Cross M, Dearden C. B and T cell prolymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol.* 2019; 32(3): 217-228.
2. Dearden C. Management of prolymphocytic leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015(1):361-367.
3. Arima H, Ono Y, Tabita A, et al. Succesful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for B-cell prolymphocytic leukemia in partial remission. *Int J Hematol.* 2014; 99(4): 519-522.
4. Gordon M, Raess P, Young K, et al. Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2017; 179(3):501-503.
5. Satoko O, Kazuo O and Masaharu N. Effective upfront treatment with low dose ibrutinib for a patient with B cell prolymphocytic leukemia. *Invest New Drugs.* 2020.
6. Eyre T, Fox C, Shankara P, et al. Idelalisib-Rituximab induces clinical remissions in patients with TP53 disrupted B cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2017; 177(3):486-491.
7. Moore J; Baran A, Meacham P, et al. Initial treatment of B-cell prolymphocytic leukemia with ibrutinib. *J Hematol.* 2020; 95(5):E108-E110.
8. Kalaycio M, Kukreya M, Woolfrey A, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for Prolymphocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(4): 543-7.

9. Castagna L, Sarina B, Todisco E, et al. Allogeneic Peripheral Stem-Cell Transplantation With Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Refractory Primary B-cell Prolymphocytic Leukemia: A Long-Term Follow-Up. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35(12):1225.

Wat is de behandeling van recidief B-PLL zonder del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

Zo mogelijk includeren in een klinische studie

1. Ibrutinib zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie
2. Alemtuzumab zo mogelijk gevolgd door allogene stamceltransplantatie
3. Miltbestraling ter palliatie

Onderbouwing

De weinige literatuur van behandeling van B-PLL met ibrutinib betreft met name patiënten met TP53 afwijkingen. De werkgroep vindt dat bij alle gevallen van recidief B-PLL zonder TP53 afwijkingen (zeer zeldzaam) een uitgebreid gewogen beleid moet plaatsvinden. Echter vanwege de zeldzaamheid van de ziekte is gekozen voor eerste keus behandeling met ibrutinib. Er is 1 case report⁴ die goed effect van ibrutinib laat zien bij B-PLL zonder TP53 afwijking. De goede langer durende respons van behandeling van B-PLL met TP53 afwijkingen met ibrutinib geeft de suggestie dat bij recidief ziekte bij B-PLL zonder TP53 afwijkingen ibrutinib mogelijk voordeel zou kunnen bieden ten opzichte van behandeling met alemtuzumab^{1,2,3,4}. Dit is slechts gebaseerd op case reports. Tevens zijn case reports van patiënten met B-PLL die responderen op behandeling met venetoclax of pentostatine, maar ook resistentie van B-PLL op venetoclax is beschreven. Vanwege de weinige data van deze 2 middelen op dit moment wordt hier geen advies over gegeven^{6,7,8}. Tevens is het advies bij alemtuzumab om infectieprofylaxe middels cotrimoxazol en valaciclovir te geven voor 6 maanden. Bij recidief B-PLL blijft het advies te consolideren met een allogene stamceltransplantatie indien dit niet is verricht in eerste lijn.

Literatuurverantwoording

Systemische literatuuranalyse is verricht.

1. Gordon M, Raess P, Young K, et al. Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2017; 179(3):501-503.
1. Satoko O, Kazuo O and Masaharu N. Effective upfront treatment with low dose ibrutinib for a patient with B cell prolymphocytic leukemia. *Invest New Drugs*. 2020.
2. Moore J; Baran A, Meacham P, et al. Initial treatment of B-cell prolymphocytic leukemia with ibrutinib. *J Hematol*. 2020; 95(5):E108-E110.
3. Damlay et al. Ibrutinib therapy is effective in B-cell prolymphocytic leukemia exhibiting MYC aberrations. *Leuk Lymphoma*. 2018 Mar;59(3):739-742.
4. Dearden C. How I treat B-cell Prolymphocytic Leukemia. *Blood*. 2012; 120(3):538-551

5. Christoforidou A et al. B-Cell prolymphocytic leukemia successfully treated with B-cell receptor antagonists, but resistant to venetoclax. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(3):149-52.
6. Patil N, Went R. Venetoclax is an option in B-cell prolymphocytic leukaemia following progression on B-cell receptor pathway inhibitors. *Br J Haematol*. 2019; 186(4):e80-e82.
7. *Donner H et al.* Pentostatin in prolymphocytic leukemia: phase II trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Study Group. *J Natl Cancer Int*. 1993; 85(8):658-62.

Wat is de behandeling van recidief B-PLL met del(17p) of TP53 mutatie?

Aanbevelingen

(SORT C)

Zo mogelijk includeren in een klinische studie

1. Alemtuzumab gevolgd door allogene stamceltransplantatie.
2. R-Idelalisib gevolgd door allogene stamceltransplantatie
3. Miltbestraling ter palliatie

Onderbouwing

Alemtuzumab leidt tot een kortdurende respons en gaat gepaard met een vrij hoog infectie risico^{1,2,4}. In het verleden was het advies alemtuzumab als eerste keus behandeling te geven in patiënten met een TP53 afwijking^{3,4}. Geadviseerd wordt om bij alemtuzumab infectieprofylaxe te geven middels cotrimoxazol en valaciclovir. R-Idelalisib kan na ibrutinib nog een redelijke respons geven, maar tegen hoge toxiciteit⁵. Bij recidief B-PLL blijft het advies te consolideren met een allogene stamceltransplantatie indien dit niet is verricht in eerste lijn.

Literatuurverantwoording

Systemische literatuur analyse is verricht.

1. Chaar B and Petruska P. Complete Response to Alemtuzumab in a Patient With B Prolymphocytic Leukemia. *Am J of Hematol*. 2007; 82(5): 417.
2. McCune S, Gockerman J, O Moore J, et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43(5):1007-11.
3. Dearden C. How I treat B-cell Prolymphocytic Leukemia. *Blood*. 2012; 120(3):538-551
4. Dearden C. Management of prolymphocytic leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015(1):361-367.
5. Coelho H; Badior M; Melo T. Sequential Kinase inhibition (ibrutinib/Idelalisib) induces clinical remission in B cell Prolymphocytic Leukemia harboring a 17p deletion. *Case Rep Hematol*. 2017

Module 5 Follow-up van B-PLL

Wat is de follow up bij behandeling van B-PLL?

Aanbevelingen

SORT C

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), B symptomen, klachten passend bij anemie, splenomegalie, bijwerking van behandeling.

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt.

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

Beenmergonderzoek: alleen bij een CR in het perifere bloed

Op indicatie (bij lymfadenopathie of splenomegalie)

Beeldvorming: CT hals, thorax, abdomen

Onderbouwing

Respons beoordeling in het perifere bloed dient elke 4 weken plaats te vinden tijdens behandeling.

Beenmergonderzoek alleen bij CR in het perifere bloed. Op indicatie bij lymfadenopathie en/of splenomegalie evaluatie met CT hals/thorax/abdomen. Na behandeling advies tot follow-up elke 3-4 maanden.

Literatuurverantwoording

Systemische literatuuranalyse is verricht.

1. Cross M, Dearden C. B and T cell prolymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol.* 2019; 32(3): 217-228.
2. Dearden C. Management of prolymphocytic leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015(1):361-367.

Implementatie

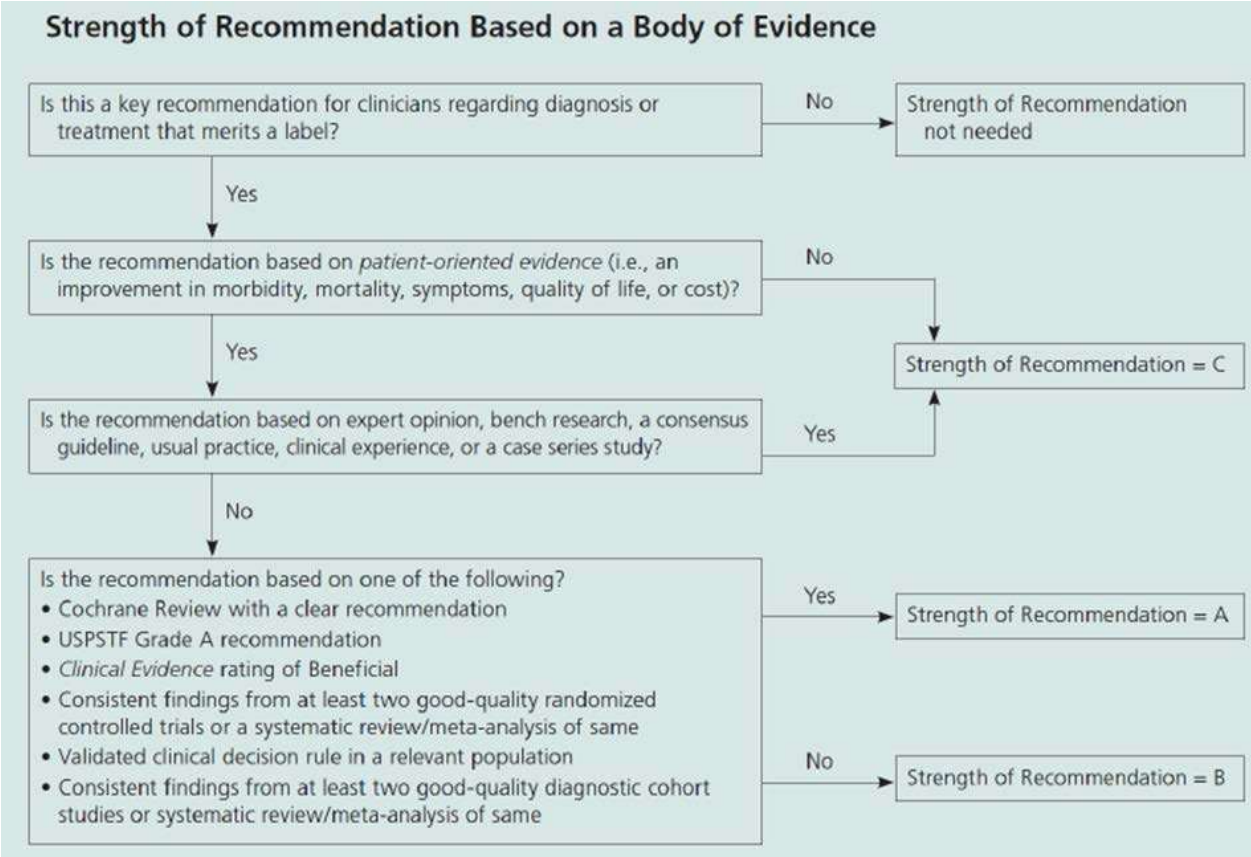
De conceptringlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Circa [5] respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op [13-01-2021] 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 (www.hovon.nl) en de NVvH (www.hematologienederland.nl)
 - Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie
 -
-

SORT grading



Kwaliteitsindicatoren

Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie Immunofenotypering volgens richtlijn

Kwaliteitsindicator behandeling 1

Behandelindicatie en behandelplan conform advies richtlijn

Kwaliteitsindicator behandeling 2

Cytogenetica (FISH) 17p-deletie of TP53-mutatie verricht vooraf aan behandeling

Literatuur

1. Arima H, Ono Y, Tabita A, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for B-cell prolymphocytic leukemia in partial remission. *Int J Hematol.* 2014; 99(4): 519-522.
2. Castagna L, Sarina B, Todisco E, et al. Allogeneic Peripheral Stem-Cell Transplantation With Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Refractory Primary B-cell Prolymphocytic Leukemia: A Long-Term Follow-Up. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35(12):1225
3. Chaar B and Petruska P. Complete Response to Alemtuzumab in a Patient With B Prolymphocytic Leukemia. *Am J of Hematol.* 2007; 82(5): 417.
4. Chapiro E, Pramil E, Diop M, et al. Genetic characterization of B-cell prolymphocytic leukemia: a prognostic model involving MYC and TP53. *Blood.* 2019; 134(21): 1821-1831.
5. Christoforidou A et al. B-Cell prolymphocytic leukemia successfully treated with B-cell receptor antagonists, but resistant to venetoclax. *Leuk Lymphoma.* 2020; 61(3):149-52.
6. Coelho H; Badiou M; Melo T. Sequential Kinase inhibition (ibrutinib/Idelalisib) induces clinical remission in B cell Prolymphocytic Leukemia harboring a 17p deletion. *Case Rep Hematol.* 2017
7. Collignon A, Wanquet A, Maitre E, et al. Prolymphocytic leukemia: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19(4):29
8. Cross M, Dearden C. B and T cell prolymphocytic leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol.* 2019; 32(3): 217-228.
9. Damlay et al. Ibrutinib therapy is effective in B-cell prolymphocytic leukemia exhibiting MYC aberrations. *Leuk Lymphoma.* 2018 Mar;59(3):739-742.
10. Dearden C. Management of prolymphocytic leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015(1):361-367.
11. Eyre T, Fox C, Shankara P, et al. Idelalisib-Rituximab induces clinical remissions in patients with TP53 disrupted B cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2017; 177(3):486-491.
12. Gordon M, Raess P, Young K, et al. Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2017; 179(3):501-503.
13. Kalaycio M, Kukreya M, Woolfrey A, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for Prolymphocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(4): 543-7.
14. McCune S, Gockerman J, O Moore J, et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43(5):1007-11.
15. Moore J; Baran A, Meacham P, et al. Initial treatment of B-cell prolymphocytic leukemia with ibrutinib. *J Hematol.* 2020; 95(5):E108-E110.
16. Satoko O, Kazuo O and Masaharu N. Effective upfront treatment with low dose ibrutinib for a patient with B cell prolymphocytic leukemia. *Invest New Drugs.* 2020.
17. Shvidel, et al. B-cell Prolymphocytic Leukemia: A Survey of 35 Patients Emphasizing Heterogeneity, Prognostic Factors and Evidence for a Group with an indolent disease course. *Leuk Lymphoma.* 2009 Jul;33(1-2):169-179.
18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Revised 4th ed. 2017. Lyon, France, IARC.

Systematische literatuur analyse

Cochrane library: geen systemische reviews beschikbaar

Pubmed met zoektermen: [Prolymphocytic] AND [Leukemia] (344 resultaten)

Vanaf 2010 zijn alle titels doorgelezen, alle artikelen over B-PLL zijn samenvattingen doorgelezen en bruikbare artikelen opgenomen in richtlijn. Tevens via literatuurlijst van de artikelen enkele aanvullende artikelen gevonden.