Sjældne lymfoide leukæmier i hæmatologien

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
16. december 2023 (DLG)
Administrativ godkendelse
3. januar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. februar 2026

INDEKSERING
DLG, maligne lymfomer, leukæmier

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Hårcelle leukæmi 2
Hårcelle leukæmi variant 4
Large granular lymphocyte (LGL) leukemia 5
T-PLL 6
B-PLL 7
2. Introduktion 9
3. Grundlag 10
Hårcelle leukæmi 10
Hårcelle leukæmi variant 15
Large granular lymphocyte (LGL) leukemia 17
T-PLL 20
B-PLL 22
4. Referencer 25
5. Metode 28
6. Monitorering 29
7. Bilag 29
8. Om denne kliniske retningslinje 30

1. Anbefalinger (Quick guide)

Hårcelle leukæmi

1. **Diagnostik:**

   Diagnostik anbefales foretaget på knoglemarvsundersøgelse i henhold til gældende patologi klassifikation (A)

   Molekylære analyser: Det anbefales at analysere for BRAF V600E mutation. PCR-baseret analyse (ddPCR) på perifert blod eller knoglemarvs aspirat er at foretrække. Ved NGS analyse bør knoglemarvs aspirat anvendes frem for perifert blod.

2. **Udredning og stadieinddeling:**

   Der anbefales "stadie inddeling" med CT af hals, thorax og abdomen eller røntgen af thorax og UL af abdomen mhp. lymfeknudesvulst samt splenomegali (D)

   Hgb, EVF, MCV, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter, INR, APTT, ALAT, BASP, Bilirubin, CRP, Kalium, Natrium, Kreatinin, Karbamid, LDH, Urat, Calcium-ion, IgG, IgA, IgM, M-komponent, TSH, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose, Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab (B)

3. **Behandlingsindikation:**

   Følgende tilstande angiver behandlingsindikation (B):

   - Progressiv, symptomatisk splenomegali.
   - Cytopeni: Hæmoglobin <6,3 mmol/l og/eller Trombocytter <100 mia/l og/eller Neutrofile <1,0 mia/l.
   - Tilbagevendende eller alvorlige infektioner.
   - Systemiske symptomer (B-symptomer).

   Relativ kontraindikation for behandling: Pågående infektion

4. **Primær behandling af hårcelle leukæmi:**

   Yngre uden betydende co-morbiditet: Sc. cladribine 0.14 mg/kg/dag i 5 dage (B)

   Ældre eller betydende co-morbiditet: Rituximab monoterapi (C)

Ved pågående infektion og/eller grav neutropeni (<0,2 mia/L): Interferon og/eller rituximab eller vemurafenib forud for konsoliderende cladribine (D)

Understøttende behandling: Ved cladribin behandling anbefales understøttende behandling med sulfametoxazol med trimtroprim 400mg/80mg x 1 dagligt + valaciclovir 500mgx2 dagligt/aciclovir 800 mg dagligt i 3 mdr efter afsluttet behandling, samt G-CSF særlig ved neutropeni <0,5. Sulfametoxazol med trimtroprim startes 1 uge efter afsluttet cladribin grundet risiko for alvorlig hudreaktion på samtidig cladribin og sulfametoxazol med trimtroprim (B)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

5. Responsevaluering:

Responsevaluering udføres 4-6 måneder efter afsluttet terapi og inkluderer et eller flere af nedenstående parametre: Knoglemarvsbiopsi, blodprøver i form af Hæmoglobin, EVF, MCV, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter. CT / UL. BRAF V600E analyse (PCR baseret) (A)

6. Relapsbehandling:

Primær refraktær sygdom eller meget tidligt relaps (indenfor 24 måneder) efter cladribinbehandling, anbefales behandlet med vemurafenib + rituximab (B)

Relaps efter cladribinbehandling anbefales behandlet med cladribin +/- rituximab (B)

Ved senere linje behandling kan overvejes (prioriteret) vemurafenib +/- rituximab, BTKi, venetoclax (C)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

7. Opfølgning:

Der foreligger ingen evidens vedrørende opfølgning. Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Patienter bør følges på hæm. afdelinger uden afslutning (C)

Hårcelle leukæmi variant

8. Diagnostik:

HCL variant er en meget sjælden moden B-celle leukæmi der ikke er biologisk relateret til klassisk HCL. Typiske symptomer og fund er splenomegali, leukocytose, trombocytopeni/anæmi. Patientpopulation er som regel ældre end ved klassisk HCL.

Blodprøvetagning som ved HCL.

Diagnostik kan være udfordrende og baseres knoglemarvsundersøgelse med flowcytometri/immunhistokemi og fravær af BRAF mutation (A)

9. Primær behandling:
Asymptomatiske patienter observeres uden behandling (B)

Rituximab + cladribine (cladribine 0,14mg/kg s.c. i 5 dage, rituximab 375mg/m2) bør anvendes som 1. linje behandling (B)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

10. Relapsbehandling:

Rituximab-cladribine kan gentages hvis der har været en længere varende remission efter 1, linje behandling (B)

Overvej protokolleret behandling i klinisk forsøg hvis muligt. (F)

Andre behandlinger der kan overvejes er: Ibrutinib, rituximab +/- bendamustine, splenektomi (C)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

11. Opfølgning:

Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Patienter bør følges på en hæmatologisk afdeling uden afslutning (C)

Large granular lymphocyte (LGL) leukemia

12. Diagnostik:

T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGL) (ca. 85% af tilfældene) er en sygdom karakteriseret ved persisterende (>6 måneder) fund af klonale LGL-celler i perifert blod og marvinfiltration af samme celler. Diagnosen kan ofte stille på perifert blod (flowcytometri, CD3+ og CD57+) og påvisning af klonalitet af LGL-cellerne (A).

Chronic lymphoproliferativ disorders of NK-cells (CLPD-NKs) (ca. 15% af tilfældene) er ligeledes en sygdom karakteriseret ved persisterende (>6 måneder) fund af LGL-celler i perifert blod og marvinfiltration af klonale NK-celler. CLPD-NKs adskiller sig fra T-LGLved flowcytometri, (CD3- og CD56+). Klonalitet påvises sjældent (1) Restricted killer immunoglobulin-like receptor (KIR) expression ses ofte ved både T-LGL og CLPD-NK (A).

13. Primærbehandling:

Behandlingsstrategien af T-LGL og CLPD-NKs er som udgangspunkt den samme.

For asymptomatiske patienter er anbefalingen observation (B)

For patienter med gentagne infektioner, transfusionskrævende anæmi, autoimmune sygdomme som fx symptomatisk rheumatoid artritis eller patienter med meget lavt antal neutrofile granslocytter (<0,5x10^9/l) vil behandling som udgangspunkt være indiceret. Ugentlig oral methotrexat (MTX) eller alternativt oral cyklofosfamid anbefales som primærbehandling (B)

14. Relapsbehandling:

Hvis MTX har været anvendt som primær behandling vil næste behandlingsvalg normalt være oral cyklofosfamid og vice versa. Cyclosporin kan ligeledes anvendes i behandlingen, men reserveres ofte til brug ved svigt af MTX og cyklofosfamid (B)

15. Opfølgning:

Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Ved tegn på aktiv sygdom, blodprøver og fremmøde afhængig af symptomer. Ved stabil sygdom da blodprøver hver 6-12 md, og fremmøde "ved behov" (C)

T-PLL

16. Diagnostik:

T-celle prolymfocyt leukæmi (T-PLL) er en sjælden klinisk aggressiv lymfoproliferativ neoplasi lokaliseret til knoglemarv og blod og hyppigt splenomegali. Medianalderen på diagnosetidspunktet er godt 60 år.

Diagnosen stilles ved Knoglemarvsundersøgelse inklusiv flowcytometri (A)
Blodprøvetagning som ved HCL.

17. Primær behandling:

Asymptomatiske patienter med stabil lymfocytose uden peni observeres uden behandling (C)

Standard 1. linjebehandling er alemtuzumab i.v. 30 mg x 3 ugentligt i 12-16 uger med op titrering 3mg, 10mg, 30mg i uge 1 (B)

Ved nedsat eller manglende behandlingseffekt af alemtuzumab anbefales supplerende ugentlig pentostatin i.v. 4 mg/m2 (B)

Ved transplantationsegnede patienter anbefales henvisning til allogen HCT ved opnåelse af CR. Såfremt der ikke findes egnet knoglemarvs donor anbefales HDT med stamcellestøtte (C)

Alemtuzumab tåles som regel fint af ældre patienter og der kan opnås langvarig remission.

Der anbefales understøttende behandling med sulfametoxazol med trimtroprim 400mg/80mg x 1 dagligt + valaciclovir 500mgx2 dagligt/aciclocir 800 mg dagligt samtidig med alemtuzumab behandling og i minimum 6 måneder efter afsluttet behandling.

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

18. Relapsbehandling:

Der findes kun små opgørelser og kasuistikker vedrørende recidiverende eller refraktær T-PLL. Såfremt der findes tilgængelig en protokolleret behandling anbefales dette.

Ved remissionsvarighed i mere end 6 måneder kan der gives fornyet behandling med alemtuzumab. Er der ikke tidligere behandlet med pentostatin anbefales dette (B)

Ved hurtigt recidiv eller primært refraktær sygdom anbefales kombinationsbehandling med alemtuzumab, pentostatin eller cladribin, venetoclax og vorinostat (C)

Bendamustin kan forsøges, men har som regel kun forbigående effekt (C).

Anden targeteret behandling der er forsøgt i case reports er tofacitinib, ruxolitinib og olaparib (C)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

19. **Opfølgning:**

Følges med behandlingsfri observation. Recidiv viser sig typisk ved begyndende lymfocytose. Recidivet bekræftes ved fornyet diagnostik. Der kan i bedste fald opnås langvarig remission, men recidiv må forventes. Kun ved allogen HCT kan der være tale om kurativ behandling (D)

B-PLL

20. **Diagnostik:**

B-pro lymfocyt leukæmi (B-PLL) en sjælden sygdom som udgør < 1% af B-celle leukæmier. Udredning som ved hårcelleleukæmi (D).

Immunfænotypisk kan B-PLL ikke skelnes fra HCL variant og mange patienter som tidligere var kategoriseret som B-PLL vil i dag kategoriseres som HCL variant. Flertallet har muteret TP53.

21. **Behandling:**

Ved symptomatisk sygdom og behandlingsbehov kan man lade sig vejlede af tilstedeværelse af TP53-mutation. I de tilfælde har behandling med BTK- eller BCL2-inhibitor kasuistisk vist sig effektivt (C).

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

22. Opfølgning:

Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af respons på behandling, symptomer og sygdomsudvikling (D)

2. Introduktion

Retningslinjen beskriver en samling af uafhængige og forholdsvis sjældne lymfoide leukæmier i hæmatologien der ikke er omfattet af andre kliniske retningslinjer. Det drejer sig om hårcelle leukæmi, hårcelle leukæmi variant, LGL, T-PLL og B-PLL.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patologi

Klassifikationen af hæmatologiske sygdomme er ikke en entydig størrelse. Opdaterede klassifikationer implementeres med jævne intervaller og udviklingen drives i disse år i høj grad af den enorme udvikling i genetiske analyser. I WHO klassifikationen 4 reviderede udgave 2017 er de nævnte sjældne lymfoide leukæmier definerede som særskilte sygdomme (2).
Der er i 2022 udgivet dels et udkast til 5 WHO klassifikation *"The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Lymphoid Neoplasms"*(WHO5) (3) og dels et udkast til et klassifikationssystem der på nogle områder adskiller sig fra WHO5 nemlig *"The International consensus Classification of Mature Lymfoide neoplasmer: a report from the Clinical Advisory Commettee"* ICC (4). De ovennævnte sjældne lymfoide leukæmier klassificeres forskelligt i de to klassifikationssystemer. I ICC er de nævnte sygdomme fortsat definerede som særskilte sygdomme, mens udkastet til den reviderede WHO5 indeholder justeringer for hårcelle leukæmi variant og B-PLL.
I denne behandlingsvejledning har vi valgt at arbejde ud fra den eksisterede WHO klassifikation fra 2017.

Patientgruppe

Denne retningslinje omfatter patienter med sjældne lymfoide leukæmier i hæmatologien, mere specifikt hårcelle leukæmi, hårcelle leukæmi variant, LGL, T-PLL og B-PLL.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Hårcelle leukæmi

1. Diagnostik

Diagnostik anbefales foretaget på knoglemarvsbiopsi + aspiration i henhold til gældende patologi klassifikation (A)

Molekylære analyser: Det anbefales at analysere for BRAF V600E mutation. PCR-baseret analyse (ddPCR) på perifert blod eller knoglemarvs aspirat er at foretrække. Ved NGS analyse bør knoglemarvs aspirat anvendes frem for perifert blod.

Litteratur og evidensgennemgang

Patologi:
Diagnosen HCL stilles normalt ved knoglemarvsundersøgelse, om end den i sjældne tilfælde kan stilles på perifert blod, ved splenektomi eller lymfeknudebiopsi.
Grundet differential diagnostiske muligheder med samtidig ofte set udtalte cytopenier, anbefales i alle tilfælde at udføre knoglemarvsundersøgelse, medmindre der er kontraindikation herfor.
Ofte ses "dry tap", hvorfor en god cristabiopsi er vigtig for diagnosen. Diagnosen sikres som regel ved morfologisk undersøgelse (klassiske "hårceller"), immunhistokemisk undersøgelse samt ved analyse for BRAFV600E. I fald der opnås tilstrækkeligt materiale ved knoglemarvs aspiration suppleres med flowcytometri. Man kan i nogle tilfælde bruge blod til flowcytometri i fald der ikke opnås sufficient materiale ved knoglemarvsbiopsi.
HCL celler viser ekspression af pan-B-celle-antigener (f.eks. CD19, CD20, CD22) sammen med CD103, CD11c, CD123, FMC7, CD200 og CD25. Endvidere ses ekspression af cyclin D1, TBET, Annexin A1 og BRAFV600E (5). Ekspression af Annexin A1 og BRAFV600E synes selektiv for HCL ift. anden B-celle neoplasi, men de udtrykkes ikke af alle HCL(6).

Genetiske forandringer eller molekylære forandringer:
Talrige genetiske abnormiteter er blevet beskrevet ved HCL, men endnu er ingen blevet inkorporeret i de diagnostiske kriterier. Der synes dog konsensus om, at langt de fleste (>95%) klassiske HCL er positive for BRAF V600E-mutationen (7). Forskellige metoder kan anvendes til påvisning BRAF V600E. Den største følsomhed opnås ved PCR-baseret analyse (qPCR eller dPCR) der giver mulighed for angivelse af allelbyrde. Der kan anvendes såvel perifert blod som knoglemarvsaspirat. Hvor der er adgang til qPCR eller dPCR analyse kan man bruge den til monitorering af HCL sygdommen, i stil med BCR:ABL1 analysen ved CML (ref: personlig meddelelse fra Prof. Pallisgaard). Da man ofte ser dry-tap, bør man prioritere aspirat til cytologi, herefter flowcytometri før evt. analyse for BRAF V600E, da sidstnævnte kan analyseres på blod. Ofte anvendt "targeteret" NGS har typisk en lavere følsomhed end PCR med et "cut-of" på 1-5 % allelbyrde, hvilket i nogle

tilfælde ikke er sensitivt nok til at fange mutationen, særligt hvis udført på perifært blod. Ved NGS for BRAF V600E bør prioriteres knoglemarvsaspirat som substrat.
BRAF V600E analyse ved immunhistokemi er en mulighed, men synes ikke at have samme sensitivitet som PCR og NGS baserede teknikker (8).

Hos cirka to tredjedele af patienterne ses klonale karyotypiske forandringer, særlig på kromosom 5 (trisomi 5, pericentriske inversioner og interstitielle deletioner, der involverer bånd 5q13)(9).

2. Udredning og stadieinddeling:

Der anbefales "stadie inddeling" med CT af hals, thorax og abdomen eller rtg. thorax og UL af abdomen mhp. lymfeknudesvulst samt splenomegali (D)

Hgb, EVF, MCV, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter, INR, APTT, ALAT, BASP, Bilirubin, CRP, Kalium, Natrium, Kreatinin, Karbamid, LDH, Urat, Calcium-ion, IgG, IgA, IgM, M-komponent, TSH, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose, Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Cirka 10% af alle HCL vil ved diagnose have lymfeknudesvulst, næsten altid abdominalt. Ved variant HCL samt ved relaps ses det hyppigere (10). Den klinisk vurdering af splenomegali er ofte forbundet med betydelige usikkerheder, hvorfor anbefales CT eller UL til vurdering af lymfeknudesvulst og splenomegali. I tilfælde af abdominal lymfeknudesvulst og / eller splenomegali kan post-treatment CT eller UL bruges til respons evaluering.
Biokemisk undersøgelse ved diagnose og virus-screen forud for behandling følger guidelines for andre lymfom/leukæmi sygdomme. Det foreligger os bekendt ikke specifikke data for HCL.

3. Behandlingsindikation:

Følgende tilstande angiver behandlingsindikation (B):

- Progressiv, symptomatisk splenomegali.
- Cytopeni: Hæmoglobin <6,3 mmol/l og/eller Trombocytter <100 mia/l og/eller Neutrofile <1,0 mia/l.
- Tilbagevendende eller alvorlige infektioner.
- Systemiske symptomer (B-symptomer).

Relativ kontraindikation for behandling: Pågående infektion

Litteratur og evidensgennemgang

Modsat andre lavmaligne B-celle sygdomme som fx CLL, vil størstedelen af HCL udvikle et behandlingsbehov. Heraf har størstedelen et behandlingsbehov allerede ved diagnosetidspunkt. Et fåtal på 10-20% præsenterer sig med asymptomatisk sygdom og generelt anbefales her observation uden behandling. Man kan argumentere for at det er en "Wait-and-Worry" situation, og der foreligger os bekendt ikke randomiserede studier som belyser om denne tilgang reelt har en værdi.
De studier som ligger til grund for de behandlingstilgange vi har, har haft som indikationer, at der skal være udviklet betydende cytopeni og/eller generende splenomegali og/eller infektionstendens (11, 12) . De anførte grænser må betragtes som absolutte indikationer for behandling og blot én skal være opfyldt for at starte behandling. Behandling kan startes før angivende absolutte grænser, efter individuel vurdering (fx. ved hastig sygdomsprogression, ved patient ønske mm)
Det er belyst i flere studier, at den observerede overdødelighed ved HCL ses i forbindelse med initiering af behandling. Årsagen til dette er ikke belyst til fulde, men der synes generel enighed om, at infektioner har væsentlig betydning. Allerede efter 1 år efter behandling er såvel dødelighed som infektionsrisiko reduceret til nær baggrundsniveau (13, 14).
Det anses derfor for kontraindiceret at starte myelosuppressiv behandling (eg. Purinanalog) under pågående infektion grundet risiko for fatale infektioner.

4. Primær behandling:

Yngre uden betydende co-morbiditet: Sc. cladribine 0.14 mg/kg/dag i 5 dage (B)

Ældre eller betydende co-morbiditet: Rituximab monoterapi (C)

Ved pågående infektion og/eller svær neutropeni (<0,2 mia/L): Interferon, rituximab eller vemurafenib forud for konsoliderende cladribine (D)

Understøttende behandling: Ved cladribin behandling anbefales understøttende behandling med sulfametoxazol med trimtroprim 400mg/80mg x 1 dagligt + valaciclovir 500mgx2 dagligt/aciclovir 800 mg dagligt i 3 mdr efter afsluttet behandling, samt G-CSF særlig ved neutropeni <0,5 mia/L. Sulfametoxazol med trimtroprim startes 1 uge efter afsluttet cladribin grundet risiko for alvorlig hudreaktion ved samtidig behandling med cladribin og sulfametoxazol med trimtroprim (B)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

Litteratur og evidensgennemgang

Purinanalogerne, cladribin (2-CdA) eller pentostatin (DCF), anbefales internationalt som 1. linie behandling af symptomatiske HCL-patienter uden betydende comorbiditeter (15, 16). I Danmark er der tradition for at bruge

Cladribine subcutant i doseringen 0,14 mg /kg/dag i 5 dage (17, 18). Alternativt kan bruges såvel IV regimer, som ugentlige regimer. Cladribine har en respons rate på 87%-100% patienter, inklusive CR hos 85%-91%, efter et enkelt behandlingsforløb (19) .

Genbehandling med cladribin +/- rituximab kan overvejes ved PR hos yngre (20).

Væsentligste bivirkning ved cladribin er betydelig og langvarigt myelosuppression og neutropeni. Brugen af G-CSF er omdiskuteret. Et ældre fase-2 studie (1999)(21) som ofte citeres i denne sammenhæng fandt en reduktion i varigheden af neutropeni (<1,0) efter cladribine fra 22 dage i historiske kontroller til 9 dage ved brug af filgrastim i en dosis på 5 mikrogr/kg. Man så en reduktion i antallet af febrile dage hos patienterne men denne var ikke signifikant. Forfatternes konklusion på daværende tidspunkt var, at man ikke kunne anbefale G-CSF. Senere studier og klinisk erfaring ved kemoterapi induceret neutropeni tilskriver brugen af G-CSF ved forventet længerevarende neutropeni. Således er vores anbefaling at give G-CSF ved neutropeni, fex. filgrastim 30 IE dgl til neutrofile >1,0 mia/L i 2 dage eller PegFilgrastim 6 mg evt. gentaget ugentligt.

Der er udført flere studier med højere doseringer med cladribine, uden at man med sikkerhed har fundet sikker gevinst ved højere dosering. Vi har kun fundet 1 studie med dosisreduktion til 0,10 mg/kg/dag i 5 vs 7 dage og dette foreløbigt kun præsenteret som abstract (22). Her kunne man ikke finde signifikant forskelle i responsrater. Der sås reduktion i antallet af infektioner, hvor infektioner hyppigst forekom i 7 dages regimet (23.9% vs 10.4%; P=.0,03).

Således synes "lavest effektive dosis" cladridibin ikke at være sikkert etableret, og kan være et attraktivt valg hos skrøbelige pt`er, hvor ønskes et dybere respons, at tilbyde dosisreducet cladribine. En personlig præference hos forfatteren er cladribin 0,14 mg/kg/dag i 3 dage.

Hos svært comorbide, hvor sygdomskontrol og langvarig remission ikke er målet, da kan rituximab monoterapi være et attraktivt valg grundet den lave toksicitet (23, 24). Et regime på ugentligt rituximab 375 mg/kvm i 4 uger, evt efterfulgt af rituximab 375 mg/kvm hver 4 uge, 4 gange i alt kan være en mulighed.

Ved pågående infektion og/eller neutropeni, er der en bekymring for fatale infektioner.

Derfor anbefales i forskellige internationale guidelines (herunder ESMO guidelines)(16) at starte med mindre myelotoksisk behandling såsom rituximab og/eller Interferon eller vemurafenib grundet den lavere risiko for længerevarende myelosuppression.

5. Responsevaluering

Responsevaluering udføres 4-6 måneder efter afsluttet terapi og inkluderer et eller flere af nedenstående parametre: Knoglemarvsprøve, blodprøver i form af Hæmoglobin, EVF, MCV, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter. CT / UL. BRAF V600E analyse (PCR baseret) (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ingen sikkert definerede respons evaluerings kriterier. Klassisk responsvurdering har haft knoglemarvsbiopsi samt aspiration 4– 6 måneder efter cladribinbehandling (25). Komplet remission her defineret som fravær af hårceller fra det perifere blod og knoglemarv, sammen med normalisering af evt lymfeknudesvulst, splenomegali samt fravær af perifere penier. Partiel respons (PR) er defineret som en normalisering af cytopenier, sammen med en forbedring på minimum 50 % i både organomegali og knoglemarvsinfiltration, med uden cirkulerende hårceller.

PCR baseret analyse af BRAF V600E er imidlertid en potent indikator for fravær af recidualsygdom, hvorfor det er forfatternes opfattelse at analyse af BRAFV600E ofte kan erstatte knoglemarvsundersøgelsen.

Ved PR med betydelig resterende HCL, kan en anden serie med cladribin være indiceret for at opnå CR. I et enkeltcenter opfølgningsundersøgelse af 242 patienter, 41 18 behandlede patienter med cladribin (12 som førstelinje og seks som anden linje behandling) som var i PR efter cladribin behandling blev behandlet med yderligere en fuld serie cladribin 4-7 måneder efter initiel behandling, hvilket fører til CR hos 14 patienter, heraf (20).

Det synes dog at være sjældent brugt i Danmark at genbehandle ved PR.

6. Relapsbehandling:

Primær refraktær sygdom eller meget tidligt relaps (indenfor 24 måneder) efter cladribinbehandling, anbefales behandlet med vemurafenib + rituximab (B)

Relaps efter cladribinbehandling anbefales behandlet med cladribin +/- rituximab (B)

Ved senere linje behandling kan overvejes (prioriteret) vemurafenib +/- rituximab, BTKi, venetoclax (C).

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

Litteratur og evidensgennemgang

Tilbagefald efter tidligere cladribin-behandling, er sværere at behandle og er i risiko for at få en betydelig reduktion i restlevetid. De terapeutiske muligheder vil ofte afhænge af varigheden af den første remission. Tilbagefald inden 2 år opfattes som at være tidligt recidiverende/refraktære HCL-patienter. Bedste terapeutiske mulighed, anses at være vemurafenib + rituximab,(26) under forudsætning for at man kan påvise BRAF v600e mutation.
For remissioner mellem 2 og 5 år, anbefales brug af cladribin + rituximab, primært på baggrund af et lille prospektiv undersøgelse, der inkluderer 59 ubehandlede patienter, heraf 14 recidiv HCL-patienter. Den 5-årige failure-free overlevelse var hos disse 100 %. Behandlingen bestod i standard dosis cladribin og en måned senere rituximab 375 mg/m2 ugentligt i 8 uger (27).
Relaps efter langvarig remission (> 5år) kan overvejes genbehandlet som i 1. linie evt. med tillæg af rituximab.

Senere linie behandling er meget individuel, og må baseres på tidlige givet behandling om remissionsvarighed.
Som udgangspunkt anses vemurafenib +/- rituximab som en effektiv behandling med acceptable bivirkninger.
Der foreligger små studier med såvel BTKi (ibrutinib)(28) som BCL-2 hæmmere (venetoclax)(29) som har vist aktivitet ved multilinie behandlet HCL.
Data er så beskedne at der ikke kan laves anbefalinger på denne baggrund.
Moxetumomab pasudotox (CD22 targeteret behandling) har været brugt i udlandet på denne indikation, men er nu afregistreret og bør/kan ikke bruges.

7. Opfølgning:

Der foreligger ingen evidens vedrørende opfølgning. Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Patienter bør følges på hæm. afdelinger uden afslutning (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen evidens vedrørende opfølgning. Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Patienter bør følges på hæm. afdelinger uden afslutning.
Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Patienter bør følges på hæm. afdelinger uden afslutning.

Hårcelle leukæmi variant

8. Diagnostik:

HCL variant er en meget sjælden moden B-celle leukæmi der ikke er biologisk relateret til klassisk HCL. Typiske symptomer og fund er splenomegali, leukocytose, trombocytopeni/anæmi. Patientpopulation er som regel ældre end ved klassisk HCL.

Blodprøvetagning som ved HCL.

Diagnostik kan være udfordrende og baseres knoglemarvsundersøgelse med flowcytometri/immunhistokemi og fravær af BRAF mutation (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Diagnostik kan være udfordrende og stilles på knoglemarvsbiopsi. Differential diagnoser: splenisk diffus ”red pulp” småcellet B-cell lymfom (SDRPL) og splenisk marginal zone lymfom (SMZL)). Ved tvivl eventuelt suppleret med milt biopsi. Flowcytometri / immunfenotype typisk med CD11c+, FMC7+, CD22+, CD25-, CD5-,

CD23-,CD200-(30, 31). TP53 (30-40%) og MAP2K1 mutationer er hyppige. BRAF V600E negativ (mutation og immunhistokemi).

9. Primær behandling:

Asymptomatiske patienter observeres uden behandling (B)

Rituximab + cladribine (cladribine 0,14mg/kg s.c. i 5 dage, rituximab 375mg/m2) bør anvendes som 1. linje behandling (B)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

10. Relapsbehandling:

Rituximab-cladribine kan gentages hvis der har været en længere varende remission efter 1. linje behandling (B)

Overvej protokolleret behandling i klinisk forsøg hvis muligt. (F)

Andre behandlinger der kan overvejes er: Ibrutinib, rituximab +/- bendamustine, splenektomi (C)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingskrævende patienter (behandlingsindikation baseres på samme kriterier som ved klassisk HCL – se under "Hårcelleleukæmi" punkt 3., dvs. cytopenier, B-symptomer, symptomatisk splenomegali/lymfomer, recidiverende infektioner) bør som første linje ikke behandles med purin analog alene, men sammen med rituximab (cladribine 0,14 mg/kg s.c. i 5 dage og rituximab 375 mg/m2 ugentligt x 8 (32). Med den behandling kan der forventes op til 80% patienter fortsat i remission efter et par år. [B] (33) Cirka halvdelen af patienter vil dog få relaps indenfor 5 år efter første behandling.

Ved relaps bør behandling i kliniske forsøg overvejes, men der vil i Danmark være ekstrem sjældent mulighed for dette.

Der er begrænset antal af meget små patient kohorter med HCL-variant relaps uden randomiserede studier.

Gentagelse af 1. linje behandling med R-cladribine er relevant ved senere relaps (> 2 år). Andre behandlings muligheder kan overvejes: Ibrutinib (420mg x 1) med ORR omkring 55% [B] (28, 34, 35) (C).

R-bendamustine har også vist effektivitet i små case rapports både i 1. linje og relaps behandling (36, 37) (C).

Palliativ splenektomi kan overvejes (D).

11. Opfølgning:

Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Patienter bør følges på en hæmatologisk afdeling uden afslutning (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen evidens vedrørende opfølgning. Anbefalingen er at intervaller i opfølgning (kliniske kontroller, blodprøvetagning) afpasses individuelt afhængig af sygdomsudvikling og fx afhængig af behov for kontrol og blodprøvetagning under de forskellige behandlinger, patienter med HCL-variant bør ikke afsluttes fra hæmatologisk amb. opfølgning (D).

Large granular lymphocyte (LGL) leukemia

12. Diagnostik:

T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGL) (ca. 85% af tilfældene) er en sygdom karakteriseret ved persisterende (>6 måneder) fund af klonale LGL-celler i perifert blod og marvinfiltration af samme celler. Diagnosen kan ofte stille på perifert blod (flowcytometri, CD3+ og CD57+) og påvisning af klonalitet af LGL-cellerne (A)

Chronic lymphoproliferativ disorders of NK-cells (CLPD-NKs) (ca. 15% af tilfældene) er ligeledes en sygdom karakteriseret ved persisterende (>6 måneder) fund af LGL-celler i perifert blod og marvinfiltration af klonale NK-celler. CLPD-NKs adskiller sig fra T-LGL ved flowcytometri, (CD3- og CD56+). Klonalitet påvises sjældent (1) Restricted killer immunoglobulin-like receptor (KIR) expression ses ofte ved både T-LGL og CLPD-NK) (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Diagnosen T-LGL kan ofte stilles på perifert blod der undersøges med flowcytometri. Knoglemarvsundersøgelse er primært indiceret ved differential diagnostiske udfordringer. Flowcytometrisk påvises CD8+/CD3+/CD57+/CD45RA+/CD62L-. Få cases er CD4+. Endvidere påvises TCR beta, granzym B, TIA-1 og perforin. Det er essentielt at der påvises klonalitet dokumenteret ved T-celle gen re-arrangements undersøgelse af T-cellerne (1). STAT3 mutation findes hos ca. 1/3 af patienterne (1, 2).

Diagnosen CLPD-NKs kan som udgangspunkt ligeledes stilles på perifert blod der undersøges med flowcytometri. Også her er knoglemarvsundersøgelse primært indiceret ved differential diagnostiske udfordringer. Flowcytometrisk påvises CD3-/CyCD3+/CD16+/CD57/. CD5 og CD7 er ofte dim. CD56 og CD8 kan være positive eller negative. Cytotoxiske markører påvises. CLPD-NKs kan være meget vanskelige at

adskille fra reaktive tilstande. Hos ca. 1/3 kan der også her påvises STAT3 mutation, og påvisning af denne mutation ekskluderer normalt non-neoplastisk NK celle proliferation (1, 2). Abnorm ekspression af KIR isoforme (mangel eller restriktion) opfattes som surrogat markør for klonalitet.

13. Primærbehandling:

Behandlingsstrategien af T-LGL og CLPD-NKs er som udgangspunkt den samme.

For asymptomatiske patienter er anbefalingen observation (B)

For patienter med gentagne infektioner, transfusionskrævende anæmi, autoimmune sygdomme som fx symptomatisk rheumatoid artritis eller patienter med meget lavt antal neutrofile granslocytter (<0,5x10^9/l) vil behandling som udgangspunkt være indiceret. Ugentlig oral methotrexat (MTX) eller alternativt oral cyklofosfamid anbefales som primærbehandling (B)

14. Relapsbehandling

Hvis MTX har været anvendt som primær behandling vil næste behandlingsvalg normalt være oral cyklofosfamid og vice versa. Cyclosporin kan ligeledes anvendes i behandlingen, men reserveres ofte til brug ved svigt af MTX og cyklofosfamid (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingsstrategien af T-LGL og CLPD-NKs er som udgangspunkt den samme og vil blive behandlet samlet.

Asymptomatiske patienter: Idet sygdommene er indolente og langsomt udviklende er strategien for asymptomatiske patienter som udgangspunkt observerende. Behandling med erytropoietin kan dog anvendes som understøttende behandling hos patienter med isoleret anæmi. Granulocyt stimulerende behandling (G-CSF) kan anvendes som understøttende behandling ved neutropeni, man skal dog være opmærksom på risikoen for forværring af splenomegali (38, 39, 40) (B).

Symptomatiske patienter: For patienter med fx gentagne infektioner, patienter med transfusionskrævende anæmi, patienter med autoimmune sygdomme som fx symptomatisk rheumatoid artirtis eller patienter med meget lavt antal neutrofile granslocytter (<0,5x10^9/l) vil behandling som udgangspunkt være indiceret. Gentagne infektioner er hyppigste behandlingsindikation. Idet LGLs er drevet af cytotoxiske celler er immunsuppression hjørnestenen i behandlingen. Der er ingen international defineret standardbehandling.

Mange anbefaler ugentlig methotrexat (MTX) som primære behandlingsvalg(38, 39, 40). En dosis på 10mg/m2 givet en gang ugentligt tolereres af mange patienter. Det er accepteret at starte i lavere dosis fx 5-7,5mg givet en gang ugentligt med en gradvis øgning til 10mg/m2 over 1-3 måneder (41). Forventningen er en responsrate

på omkring 50% og respons kan forventes indenfor 4 måneder (40). I nogle studier gives prednison i samlet 1-2 måneder samtidig med MTX, men prednison som monoterapi har ingen plads i behandlingen, idet responsrater ved prednison som monoterapi er lave. Der er ingen klare retningslinjer for varigheden af MTX behandlingen og behandlingen bør afpasses individuelt. For patienter der responderer er varigheden af behandlingen ofte flerårig under forudsætning af fravær af betydende toksitet [D].. Vurderingen i forfattergruppen til denne retningslinje er, at man ved CR kan overveje stop af MTX ½-1 år efter opnået CR mens man ved PR fortsætter behandling med MTX indtil manglende effekt eller bivirkninger. Methotrexat medfører folinsyremangel hos ca. 30 % af patienterne, hvilket kan medføre bivirkninger i form af kvalme, blærer i munden og hårtab. Methotrexat behandlingen bør derfor kombineres med folsyre, 1 mg dgl., undtagen på methotrexatdagen eller 5-10 mg pr. uge, som tages en anden dag end methotrexatdagen (38) (Methotrexat (inflammatoriske reumatiske sygdomme) - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk) .

Oral cyklofosfamid i en dosis på 50-100mg dagligt har ligesom MTX vist responsrater på omkring 50% ved tidligere ubehandlede patienter (38, 39, 40). Oral cyklofosfamid i kombination med prednison er beskrevet særlig effektiv ved LGL og samtidig pure red cell aplasi (42). Tid til respons er normalt 1-4 måneder. Den samlede behandlingsvarighed bør ikke overstige 6-12 måneder på grund af risiko for toxicitet fx i form af knoglemarvssuppression, øget risiko for infektioner og sekundære maligniteter.

Lavdosis cyclosporine reserveres ofte som alternativ relapsbehandling hos patienter hvor der er behandlingssvigt på behandling med MTX og cyklofosfamid. En startdosis på 2-3mg/kg delt i to doser og givet hver 12 time kan være tilstrækkelig, og der stiles efter et terapeutisk niveau 200-300 ng/L (dalværdi) (43). Varigheden af behandlingen er ofte langvarig og afpasses individuelt. Man skal være særlig opmærksom på bivirkninger i form af fx nedsat nyrefunktion og højt blodtryk samt relativt mange interaktioner ved anden medicin.

Ved refraktær LGL er der ingen standardbehandling og bedste mulighed vil ofte være inklusion i protokolleret behandling hvis en aktiv behandlingsprotokol eksisterer. Purinanaloger, bendamustine, ruxolitinib, nævnes som muligheder ligesom splenectomi kan overvejes hos behandlingsresistente patienter med symptomgivende splenomegali (39). Hos yngre patienter med refraktær sygdom skal allogen knoglemarvstransplantation overvejes.

15. Opfølgning:

Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af symptomer og sygdomsudvikling. Ved tegn på aktiv sygdom, blodprøver og fremmøde afhængig af symptomer. Ved stabil sygdom da blodprøver hver 6-12 md, og fremmøde "ved behov" (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen evidens vedrørende opfølgning. Anbefalingen er at intervaller i opfølgning (kliniske kontroller, blodprøvetagning) afpasses individuelt afhængig af sygdomsudvikling og fx afhængig af behov for kontrol og blodprøvetagning under de forskellige behandlinger (D).

T-PLL

16. Diagnostik:

T-celle prolymfocyt leukæmi (T-PLL) er en sjælden klinisk aggressiv lymfoproliferativ neoplasi lokaliseret til knoglemarv og blod og hyppigt splenomegali. Medianalderen på diagnosetidspunktet er godt 60 år.

Diagnosen stilles ved Knoglemarvsundersøgelse inklusiv flowcytometri (A) Blodprøvetagning som ved HCL.

Litteratur og evidensgennemgang

T-PLL er sjældent forekommende og diagnosticeres ved bloduddstryg, knoglemarvsundersøgelse. Der er typisk udtalt lymfocytose med ekspression af CD2, CD3, CD7, CD4+/CD8neg. (60%), CD4+/CD8+ (25%), CD4neg./CD8+ (15%) med klonalt TCR re-arrangement. Differentialdiagnostisk må overvejes Mucosis fungoides/Sézarys syndrom, T-LGL leukæmi, Adult T-celle leukæmi/lymfom og leukæmiseret PTCL.

Kliniske manifestationer kan være hepatosplenomegali, lymfadenopati, perifere ødemer (især periorbitale ødemer), pleuraeffusion, ascites og hudmanifestationer.

17. Primær behandling:

Asymptomatiske patienter med stabil lymfocytose uden cytopeni observeres uden behandling (B).

Standard 1. linjebehandling er alemtuzumab i.v. 30 mg x 3 ugentligt i 12-16 uger med op titrering 3mg, 10mg, 30mg i uge 1 (B)

Ved nedsat eller manglende behandlingseffekt af alemtuzumab anbefales supplerende ugentlig pentostatin i.v. 4 mg/m2 (B)

Ved transplantationsegnede patienter anbefales henvisning til allogen HCT ved opnåelse af CR. Såfremt der ikke findes egnet knoglemarvs donor anbefales HDT med stamcellestøtte.

Alemtuzumab tåles som regel fint af ældre patienter og der kan opnås langvarig remission.

Der anbefales understøttende behandling med sulfametoxazol med trimtroprim 400mg/80mg x 1 dagligt + valaciclovir 500mgx2 dagligt/aciclocir 800 mg dagligt

samtidig med alemtuzumab behandling og i minimum 6 måneder efter afsluttet behandling.

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

18. Relapsbehandling

Der findes kun små opgørelser og kasuistikker vedrørende recidiverende eller refraktær T-PLL. Såfremt der findes tilgængelig en protokolleret behandling anbefales dette.

Ved remissionsvarighed i mere end 6 måneder kan der gives fornyet behandling med alemtuzumab. Er der ikke tidligere behandlet med pentostatin anbefales dette (B).

Ved hurtigt recidiv eller primært refraktær sygdom anbefales kombinationsbehandling med alemtuzumab, pentostatin eller cladribin, venetoclax og vorinostat (C)

Bendamustin kan forsøges, men har som regel kun forbigående effekt (C)

Anden targeteret behandling der er forsøgt i case reports er tofacitinib, ruxolitinib og olaparib (C)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

Litteratur og evidensgennemgang

Oftest har T-PLL en klinisk aggressiv præsentation på diagnosetidspunktet. I tilfælde af asymptomatisk præsentation med stabil eller kun langsomt progredierende lymfocytose uden marvfortrængning anbefales behandlingsfri observation, hvor det kan vare flere år før der opstår behandlingskrævende sygdomsprogression. Ved vedvarende stationær beskeden lymfocytose uden progression over 2 år bør diagnosen genovervejes.

Konventionel kemoterapi (i.e. CHOP, bendamustin, ceukeran) er ofte uden eller med kun kortvarig effekt.

Der anbefales 1. linjebehandling med alemtuzumab (anti-CD52 antistof, Campath-IH)) 30 mg i.v. x 3 ugentligt i 12-16 uger med op titrering i uge 1 (44, 45, 46). Undersøgelse ad CD52 ekspression kan sjældent tilbydes. Alemtuzumab øger risikoen for opportunistiske infektioner og reaktivering af CMV, hvorfor der skal gives forebyggende sulfotrim og valaciclovir. og der skal udføres regelmæssigt fx ugentlig kvantitativ PCR for CMV. Alemtuzumab er som regel veltålt også af ældre patienter.

Ved manglende eller utilfredsstillende effekt af behandlingen anbefales supplerende penostatin i.v. 4mg/m2 ugentligt (47, 48). Ved god effekt efter 4 ugers behandling kan det efterfølgende gives hver 2. uge. Alternativt kan gives cladribin s.c. 0,14 mg/kg i 5 dage med 4 ugers mellemrum i alt 3-4 gange. Pentostatin er dog den purin analog, som har vist størst aktivitet i T-PLL.

Såfremt der opnås CR anbefales for transplantationsegnede patienter konsoliderende behandling med nonmyeloablativ allogen HCT. Såfremt der ikke findes donor anbefales HDT med stamcellestøtte.

Recidiv bør bekræftes ved fornyet diagnostik. Det ville være ønskeligt med undersøgelse for CD52 ekspression efter tidligere alemtuzumabbehandling, men dette kan sjældent tilbydes.

Såfremt der opnås langvarig remission efter alemtuzumab kan der ved remission på ny gives behandling med alemtuzumab.

Ved refraktær sygdom eller hurtigt recidiv er prognosen særdeles dårlig. Der findes kun få og små opgørelser over behandling ved refraktær T-PLL og generelt anbefales inklusion i protokol såfremt dette er tilgængeligt.

Ellers anbefales kombinationsbehandling med alemtuzumab, pentostatin eller cladribin, venetoclax og vorinostat (49).

Bendamustin kan forsøges, men har som regel kun forbigående effekt (50).

Anden targeteret behandling der er forsøgt i case reports er vofacitinib, ruxolitinib og olaparib.

19. Opfølgning:

Følges med behandlingsfri observation. Recidiv viser sig typisk ved begyndende lymfocytose. Recidivet bekræftes ved fornyet diagnostik. Der kan i bedste fald opnås langvarig remission, men recidiv må forventes. Kun ved allogen HCT kan der være tale om kurativ behandling (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen evidens vedrørende opfølgning. Anbefalingen er at intervaller i opfølgning (kliniske kontroller, blodprøvetagning) afpasses individuelt afhængig af sygdomsudvikling og fx afhængig af behov for kontrol og blodprøvetagning under de forskellige behandlinger.

B-PLL

20. Diagnostik:

B-pro lymfocyt leukæmi (B-PLL) en sjælden sygdom som udgør < 1% af B-celle leukæmier. Udredning som ved hårcelleleukæmi (D)

Immunfænotypisk kan B-PLL ikke skelnes fra HCL variant og mange patienter som tidligere var kategoriseret som B-PLL vil i dag kategoriseres som HCL variant. Flertallet har muteret TP53.

Litteratur og evidensgennemgang

Diagnosen er omdiskuteret og anbefales udgået af WHO5. B-pro lymfocyt leukæmi (B-PLL) er en moden men aggressiv og sjælden sygdom som udgør < 1% af B-celle leukæmier. Den største publicerede behandlingsserie udgør 14 patienter behandlet med pentostatin (51) ellers er diagnostik og behandling med nye lægemidler beskrevet kasuistisk (52, 53, 54). Medianalderen er 70 år. Patienterne præsenterer sig med fremskreden sygdom, B-symptomer og splenomegali. Historisk har sygdommen været svær at behandle grundet resistens mod konventionel kemoterapi. Biokemisk ses lymfocyttal >100 mia/l og anæmi samt trombocytopeni. I blodet skal prolymfocytter udgøre mere end 55% (A). Klinisk og immunfænotypisk kan sygdommen være svær at skelne fra CLL og grænsen på 55% pro-lymfocytter har ikke noget biologisk rationale. CLL har ofte svag ekspression af CD20 i modsætning til B-PLL. Immunhistokemisk er lymfocytterne kraftigt CD20 pos, cyclinD1 negative, CD5 beskrives som positive hos 20-30% og i disse tilfælde bør man overveje leukæmiseret mantlecelle lymfom. Udredning i øvrigt som beskrevet ved hårcelleleukæmi. (B). Immunfænotypisk kan B-PLL ikke skelnes fra HCLv. og mange patienter som tidligere var kategoriseret som B-PLL vil i dag kategoriseres som HCLv. Cytogenetiske analyser er afgørende for behandlingsvalg og i differentialdiagnostik. Sygdommen er karakteriseret ved høj forekomst af molekylære/cytogenetiske aberrationer som i andre leukæmier er forbundet med dårlig prognose og behandlingsresistens. Således har flertallet kompleks karyotype, MYC- og TP53 mutation. Andre cytogenetiske analyser bør overvejes i differentialdiagnostisk øjemed herunder translokation (11;14) og (14;18). For en detaljeret diskussion af differentialdiagnostik og behandling henvises til (46).

21. Behandling:

Ved symptomatisk sygdom og behandlingsbehov kan man lade sig vejlede af tilstedeværelse af TP53-mutation. I de tilfælde har behandling med BTK- eller BCL2-inhibitor kasuistisk vist sig effektivt (C)

Idet der er tale om en meget sjælden sygdom er ingen af disse lægemidler godkendt på denne indikation af medicinrådet.

Litteratur og evidensgennemgang

Ved symptomatisk sygdom og behandlingsbehov kan man lade sig vejlede af tilstedeværelse af TP53-mutation. Den største behandlingsserie med nye lægemidler er 8 patienter behandlet i Storbritannien med idelalisib og rituximab, halvdelen som 1. linje behandling. Behandling med rituximab hver 2. uge i cyklus 1-2, herfeter hver 4. i cyklus 3-6. Idelalisib 150mg x 2 dagligt indtil progression eller toksicitet. Syv af 8 patienter

havde TP53 mutation. Alle 8 responderede, en patient døde af lungecancer under induktion. Kun 5/8 gennemførte behandling med 6 cycli. Efter median opfølgning på 21 mdr var 2 pt endnu i behandling med idelalisib. Konklusivt synes behandlingen effektiv og at b-celle receptor targetteret behandling er en vej fremad for denne patientgruppe som har meget dårlig prognose som ikke kan inkluderes i trials (44). Behandling BTK- eller BCL2-inhibitor har også kasuistisk vist sig effektivt og i lyset af bedre toksicitetsprofil kan behandling med venetoclax og BTK-hæmmer overvejes (52).

22. Opfølgning:

Individuel opfølgningsplan anbefales afhængig af respons på behandling, symptomer og sygdomsudvikling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Da antallet af publicerede cases efter 2010 er færre end 20 findes der selvsagt ingen høj evidens. Må man lade sig vejlede af generelle anbefalinger på det område.

Bemærkninger og overvejelser

Sygdommene der behandles i retningslinjen er relativt sjældne eller meget sjældne. Der foreligger derfor ingen anbefalinger vedrørende lægemidlerne fra medicinrådet. For udvalgte dyre lægemidler skal der derfor søges om tilladelse til brug af lægemidlerne i de lokale lægemiddelkomiteer. Man skal endvidere være opmærksom på at der for et lægemiddel som alemtuzumab skal ansøges særskilt om udleveringstilladelse ved lægemiddelstyrelsen på denne indikation ligesom bestilling af vederlagsfrit alemtuzumab skal ske gennem Clinigen (https://cliniport.co.uk). Pentostatin skaffes ligeledes via Clinigen med udleveringstilladelse koblet på pt.s CPR nr.(compassionate use).

4. Referencer

1. Lamy T, Moignet A, Loughran TP, Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. Blood. 2017;129(9):1082-94.
2. J. Swerdlow, Campo E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2017.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
4. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-53.
5. Uppal G, Ly V, Wang Z-X, Bajaj R, Solomides CC, Banks PM, et al. The Utility of BRAF V600E Mutation-Specific Antibody VE1 for the Diagnosis of Hairy Cell Leukemia. American Journal of Clinical Pathology. 2015;143(1):120-5.
6. Falini B, Tiacci E, Liso A, Basso K, Sabattini E, Pacini R, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). Lancet. 2004;363(9424):1869-70.
7. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2011;364(24):2305-15.
8. Brown NA, Betz BL, Weigelin HC, Elenitoba-Johnson KS, Lim MS, Bailey NG. Evaluation of allele-specific PCR and immunohistochemistry for the detection of BRAF V600E mutations in hairy cell leukemia. Am J Clin Pathol. 2015;143(1):89-99.
9. Haglund U, Juliusson G, Stellan B, Gahrton G. Hairy cell leukemia is characterized by clonal chromosome abnormalities clustered to specific regions. Blood. 1994;83(9):2637-45.
10. Mercieca J, Puga M, Matutes E, Moskovic E, Salim S, Catovsky D. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. Leuk Lymphoma. 1994;14 Suppl 1:79-83.
11. Golomb HM. Hairy cell leukemia: lessons learned in twenty-five years. Journal of Clinical Oncology. 1983;1(10):652-6.
12. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017;129(5):553-60.
13. Teodorescu M, Engebjerg MC, Johansen P, Nørgaard M, Gregersen H. Incidence, risk of infection and survival of hairy cell leukaemia in Denmark. Dan Med Bull. 2010;57(12):A4216.
14. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374-403.
15. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bhat S, Bociek G, Brander D, et al. Hairy Cell Leukemia, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(11):1414-27.
16. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v100-7.
17. Liliemark J, Albertioni F, Juliusson G, Eksborg S. A limited sampling strategy for estimation of the cladribine plasma area under the concentration versus time curve after intermittent i.v. infusion, s.c. injection, and oral administration. Cancer Chemother Pharmacol. 1996;38(6):536-40.

18. Saven A, Cheung WK, Smith I, Moyer M, Johannsen T, Rose E, et al. Pharmacokinetic study of oral and bolus intravenous 2-chlorodeoxyadenosine in patients with malignancy. J Clin Oncol. 1996;14(3):978-83.
19. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood. 1998;92(6):1918-26.
20. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. Blood. 2014;123(2):177-83.
21. Saven A, Burian C, Adusumalli J, Koziol JA. Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. Blood. 1999;93(8):2471-7.
22. Forconi F, Cencini E, Zaja F, Intermesoli T, Fiore F, Puccini B, et al. Analysis of Toxicity and Efficacy of Subcutaneous Cladribine at Reduced or Standard Doses (Five Versus Seven Consecutive Days) In Patients with Hairy Cell Leukemia (HCL) In the ICGHCL2004 Protocol by the Italian Cooperative Group on Hcl. Blood. 2010;116(21):701-.
23. Leclerc M, Suarez F, Noël MP, Vekhoff A, Troussard X, Claisse JF, et al. Rituximab therapy for hairy cell leukemia: a retrospective study of 41 cases. Ann Hematol. 2015;94(1):89-95.
24. Akinosoglou K, Melachrinou M, Makatsoris T, Sakellakis M, Papakonstantinou C, Gogos CA, et al. Rituximab as frontline monotherapy in untreated hairy cell leukemia patients. Ann Hematol. 2015;94(6):1069-70.
25. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. Br J Haematol. 2012;156(2):186-95.
26. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, Capponi M, Ambrosetti A, Lucia E, et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. N Engl J Med. 2021;384(19):1810-23.
27. Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. Br J Haematol. 2016;174(5):760-6.
28. Rogers KA, Andritsos LA, Wei L, McLaughlin EM, Ruppert AS, Anghelina M, et al. Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. Blood. 2021;137(25):3473-83.
29. Tiacci E, De Carolis L, Santi A, Falini B. Venetoclax in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(10):952-4.
30. Matutes E. Diagnostic and therapeutic challenges in hairy cell leukemia-variant: where are we in 2021? Expert Rev Hematol. 2021;14(4):355-63.
31. Kreitman RJ. Hairy cell leukemia: present and future directions. Leuk Lymphoma. 2019;60(12):2869-79.
32. Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR, Arons E, Roth L, Sapolsky J, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clin Cancer Res. 2013;19(24):6873-81.
33. Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Wang HW, Zhou H, et al. Long term follow-up of a phase II study of cladribine with concurrent rituximab with hairy cell leukemia variant. Blood Adv. 2021;5(23):4807-16.
34. Bohn JP, Wanner D, Steurer M. Ibrutinib for relapsed refractory hairy cell leukemia variant. Leuk Lymphoma. 2017;58(5):1224-6.
35. Paillassa J, Safa F, Troussard X. Updates in hairy cell leukemia (HCL) and variant-type HCL (HCL-V): rationale for targeted treatments with a focus on ibrutinib. Ther Adv Hematol. 2022;13:20406207221090886.
36. Imoto N, Koyama D, Sugiura I, Kurahashi S. Long-term follow-up after rituximab plus bendamustine in a patient with relapsed or refractory hairy cell leukemia variant: A case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(5):e24457.

37. Visentin A, Imbergamo S, Frezzato F, Pizzi M, Bertorelle R, Scomazzon E, et al. Bendamustine plus rituximab is an effective first-line treatment in hairy cell leukemia variant: a report of three cases. Oncotarget. 2017;8(66):110727-31.
38. Dearden C. Large granular lymphocytic leukaemia pathogenesis and management. Br J Haematol. 2011;152(3):273-83.
39. Park SH, Lee YJ, Kim Y, Kim HK, Lim JH, Jo JC. T-large granular lymphocytic leukemia. Blood Res. 2023;58(S1):S52-s7.
40. Lamy T, Loughran TP, Jr. How I treat LGL leukemia. Blood. 2011;117(10):2764-74.
41. Loughran TP, Jr., Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. Blood. 1994;84(7):2164-70.
42. Fujishima N, Sawada K, Hirokawa M, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, et al. Long-term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. Haematologica. 2008;93(10):1555-9.
43. Pawarode A, Wallace PK, Ford LA, Barcos M, Baer MR. Long-term safety and efficacy of cyclosporin A therapy for T-cell large granular lymphocyte leukemia. Leuk Lymphoma. 2010;51(2):338-41.
44. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjønnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood. 2001;98(6):1721-6.
45. Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood. 2011;118(22):5799-802.
46. Keating MJ, Cazin B, Coutré S, Birhiray R, Kovacsovics T, Langer W, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. J Clin Oncol. 2002;20(1):205-13.
47. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, MacLennan K, Catovsky D. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. J Clin Oncol. 1994;12(12):2588-93.
48. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, Faderl S, Jones D, Ferrajoli A, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. J Clin Oncol. 2009;27(32):5425-30.
49. Andersen MA, Valentin R, Dissing Sjö L, Borgwardt L, Schmiegelow K, Andersen MK, et al. Combining epigenetic therapy with venetoclax overcomes alemtuzumab resistance in T-cell prolymphocytic leukemia. A case report of a 26-year-old man with a prior history of T-cell acute lymphoblastic leukemia and GI-T lymphoma. Acta Oncol. 2020;59(12):1547-51.
50. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, Pignon JM, Debarri H, Guidez S, et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2015;168(6):916-9.
51. Döhner H, Ho AD, Thaler J, Stryckmans P, Sonneveld P, de Witte T, 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 Inst. 1993;85(8):658-62.
52. Chen LY, Eyre TA. Venetoclax induces deep and durable minimal residual disease-negative remission in high-risk TP53 disrupted B prolymphocytic leukaemia. Eur J Haematol. 2022;109(5):590-2.
53. Eyre TA, Fox CP, Boden A, Bloor A, Dungawalla M, Shankara P, et al. Idelalisib-rituximab induces durable remissions in TP53 disrupted B-PLL but results in significant toxicity: updated results of the UK-wide compassionate use programme. Br J Haematol. 2019;184(4):667-71.
54. Siddiqui MT, Price A, Ferrajoli A, Borthakur G. Sustained MRD negative remission in del17p and TP53 mutated B cell prolymphocytic leukemia with ibrutinib and venetoclax. Leuk Res Rep. 2021;16:100266.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning på de enkelte anbefalinger i efteråret 2023 med søgning i medline og embase. Herudover er der hentet relevante viden fra udvalgte systematiske reviews.

Litteraturgennemgang

Gruppens medlemmer har gennemgået litteraturen og udvalgt de relevante publikationer.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet af gruppens medlemmer.

Interessentinvolvering

Kun gruppens medlemmer har været involveret i denne retningslinje.

Høring

Retningslinjen er udarbejdet af en bred skare af hæmatologer udpeget af Dansk Lymfomgruppes bestyrelse. Retningslinjen sendes derfor ikke i høring. Retningslinjen forventes at skulle gennemgås på Dansk Lymfomgruppes halvårlige møde i foråret hvor nye og udvalgte opdaterede retningslinjer fremlægges.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Dansk Lymfomgruppes bestyrelse har godkendt retningslinjen den 16. december 2023.

Administrativ godkendelse:
Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har godkendt retningslinjen den 3. januar 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ikke anbefalinger der forventes at kunne medføre betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Der er tale om sjældne sygdomme, hvorfor yderligere forskning i specielt behandlingerne er meget velkommen.

Forfattere og habilitet

- Paw Jensen, overlæge, hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital *"ingen interessekonflikter" (tovholder)*
- Michael Roost Clausen, overlæge, hæmatologisk afdeling, Vejle sygehus. Interessekonflikter: Consultancy fees fra Janssen, Abbvie og Genmab.
- Jindrich Mourek, overlæge, Rigshospitalet, København *"ingen interessekonflikter"*
- Pår Lars Josefsson, overlæge, Rigshospitalet, København *"ingen interessekonflikter"*
- Lise Mette Rahbek Gjerdrum, overlæge, patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde *"ingen interessekonflikter"*
  Christian Bjørn Poulsen, overlæge, hæmatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde *"ingen interessekonflikter"*

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen forventes opdateret om 2-2½år. Dansk Lymfomgruppes bestyrelse gennemgår løbende behovet for opdateringer af anbefalinger og planlægger tidspunktet for dette.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra den Hæmatologiske Fællesdatabase i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.