

'Large granular lymphocyte' (LGL) leukemie/grootkorrelige lymfocytenleukemie: richtlijnen voor diagnostiek en behandeling

Large granular lymphocyte (LGL) leukemia: guidelines for diagnosis and treatment

dr. Y. Sandberg¹, dr. A.W. Langerak², dr. J.K. Doorduijn³, dr. M. van Gelder⁴, dr. M. van der Klift⁵, dr. S. Kersting⁶, *namens de werkgroep Chronische lymfatische leukemie van Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland*

SAMENVATTING

De werkgroep chronische lymfatische leukemie (CLL) van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie heeft de richtlijn 'large granular lymphocyte (LGL) leukemie' opgesteld. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering, gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en/of expert- of consensus-opinies. In de LGL-leukemierichtlijn wordt een antwoord geformuleerd op de volgende vragen: Welke diagnostiek dient te worden ingezet bij de verdenking op LGL-leukemie? Hoe dienen de diagnostische parameters te worden geïnterpreteerd en wanneer is er een indicatie voor behandeling? Wat is de meest geschikte eerstelijnsbehandeling bij patiënten met LGL-leukemie? Wat zijn de mogelijkheden voor tweede- of derdelijnsbehandeling bij falen op of recidief na eerstelijns therapie? (NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:349-356)

SUMMARY

The chronic lymphocytic leukemia (CLL) working party of the Dutch Society of Hematology has developed a national guideline for the diagnosis and treatment of large granular lymphocyte (LGL) leukemia. This guideline aims to support health care professionals in the management of patients with this rare disease. Since the number of clinical studies on LGL leukemia is very limited, statements and recommendations are mainly based on review of the literature and expert or consensus opinion. The LGL leukemia guideline aims to address the following questions: Which examinations are required to confirm the diagnosis of LGL leukemia? How to interpret diagnostic parameters and how to establish an indication for treatment? What is the optimal first-line therapy for patients with LGL leukemia? What are the options for second- or third-line therapy after failure on or relapse after first-line therapy?

¹internist-oncoloog/hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maasstad Ziekenhuis, afdeling Immunologie, Erasmus MC, ²laboratoriumspecialist medische immunologie, afdeling Immunologie, Erasmus MC, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht UMC+, ⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Amphia Ziekenhuis, ⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, HagaZiekenhuis.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. Y. Sandberg, internist-oncoloog/hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maasstad Ziekenhuis, Postbus 9100, 3007 AC Rotterdam, tel.nr.: 010 291 23 81, e-mailadres: sandberg@maasstadziekenhuis.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: de HOVON-CLL-werkgroep verricht onderzoeken met financiële ondersteuning van de volgende firma's: Roche/Genentech, Janssen, Abbvie. Dr. J.K. Doorduijn: geen; dr. M. van Gelder: vergoedingen voor consulting van advisory boards Janssen, Roche, Gilead, Celgene, Abbvie; dr. S. Kersting: vergoeding voor consulting van advisory boards Novartis, Gilead, Abbvie; dr. M. van der Klift: geen; dr. A.W. Langerak: advisory board Abbvie, research support Roche, Gilead; dr. Y. Sandberg: geen.

Trefwoorden: immuunsuppressieve therapie, LGL-leukemie, richtlijn

Keywords: guideline, immunosuppressive therapy, LGL leukemia

INLEIDING

Grootkorrelige lymfocytenleukemie ('large granular lymphocyte'-leukemie; LGL-leukemie) is een weinig voorkomende ziekte met een indolent beloop. De classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) kent sinds 2008 twee chronische LGL-aandoeningen, namelijk T-cel-LGL-leukemie (T-LGL-leukemie) en de chronische lymfoproliferatieve aandoening van 'natural killer'-cellen (NK-CLPD), waarbij T-LGL-leukemie de meest voorkomende entiteit van de twee is.¹ Beide aandoeningen hebben vergelijkbare klinische en biologische eigenschappen. LGL-leukemie presenteert zich typisch op hogere leeftijd (gemiddeld 60 jaar) en laat meestal een indolent klinisch beloop zien.² De belangrijkste klinische kenmerken betreffen chronische neutropenie en/of anemie en hepato-/splenomegalie; verder is LGL-leukemie frequent geassocieerd met auto-immuunziekten (32%) en andere maligniteiten (14%).³ LGL-leukemie is zeldzaam, met een voor de leeftijd gestandaardiseerde incidentie van 0,72 per 1.000.000 persoonsjaren, die niet verschilt voor mannen en vrouwen.⁴

ETIOLOGIE

LGL-proliferaties ontstaan uit normale cytotoxische LGL-cellen die 10-15% van de mononucleaire cellen in het bloed vormen (~85% van NK-cel-origine, ~15% van T-cel-origine). De LGL-lymfoproliferaties vormen een ziektespectrum, variërend van polyklonale, geactiveerde celpopulaties, via 'T-cell clonopathy of undetermined significance' (TCUS) en chronische lymfoproliferaties van NK-cel-origine, tot klinisch evidente LGL-leukemie.⁵

De etiologie en pathofysiologie van LGL-lymfoproliferaties zijn nog (grotendeels) onbekend. Er is een hypothese dat chronische antigene stimulatie een rol speelt in de pathogenese van deze ziekte, wat past bij het effectorfenotype en het 'skewed' T-celreceptor (TCR)-repertoire zoals die worden gezien bij T-LGL-leukemie. Een sterke respons op virale/bacteriële antigenen (aangetoond voor hCMV bij de CD4⁺ T-LGL-variant) of autoantigenen (waarschijnlijk het geval voor CD8⁺ en TCR $\gamma\delta$ ⁺ T-LGL-varianten) kan de eerste stap zijn in de ontwikkeling van een T-LGL-leukemie.⁶⁻⁸ Bij TCR $\gamma\delta$ ⁺ T-LGL-leukemie is recentelijk aangetoond dat de

leukemische cellen lijken op geactiveerde TCR $\gamma\delta$ ⁺ T-cellen, maar dan met een verstoorde apoptose.⁹ Dysregulatie van het normale proces van activatie-geïnduceerde celdood (veroorzaakt door de wisselwerking van Fas-receptor en Fasligand) kenmerkt LGL-leukemie.

Naast de antigene stimulatie wordt verondersteld dat secundaire moleculaire afwijkingen noodzakelijk zijn voor transformatie van de chronisch gestimuleerde LGL-cellen. Verstoringen in 'signal transducer and activator of transcription' (STAT)-signaaltransductie staat centraal in de pathofysiologie van LGL-leukemie. Constitutieve activatie van STAT3/STAT5b door activerende mutaties wordt bij met name CD8⁺ T-LGL- en NK-LGL-leukemie gezien.^{10,11} Deze genetische afwijkingen komen echter maar bij een deel van de patiënten voor (STAT3 in 25% tot 78% van T-LGL-leukemie en 30% tot 48% bij NK-CLPD) en kunnen dus niet de gehele LGL-leukemogenese verklaren.²

Omdat er nog veel onduidelijk is rondom dit ziektebeeld, is een beter begrip nodig van de mechanismen die leiden tot ontstaan en overleving van LGL-leukemiecellen. Om deze reden is nu een LGL-registratieonderzoek (IDeAL; Immuno-Dysregulatie en Aberranties in LGL-leukemie) opgezet met als doel meer inzicht te verkrijgen in de klinische kenmerken en biologische mechanismen van LGL-lymfoproliferaties.

DIAGNOSTIEK

ANAMNESE

Klachten van anemie, infecties, koorts, vermoeidheid, klachten passend bij splenomegalie, klachten passend bij auto-immuunaandoeningen (met name artritis).

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Vastleggen van grootte van lymfeklieren, lever en milt, gewrichtsonderzoek (aanwijzingen voor artritis), huidafwijkingen (passend bij systeemziekte).

BLOEDONDERZOEK

Hemoglobine, leukocyten, trombocyten, manuele leukocyten-differentiatie, nierfunctie, leverfunctie, immuunglobulines, directe antiglobulinetest, serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV, reumafactor, antinucleaire antistoffen, bezinking.

In samenwerking met: College van Medisch Immunologen (CMI), Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Network for Molecular Diagnostics of Hematologic Malignancies (MODHEM), Nederlandse vereniging voor cytometrie (NVC), Nederlandse Vereniging voor HematoPathologie (NVHP), patiëntenorganisatie Hematon, dr. K. Hebeda, dr. J.W. Leeuwis, dr. M.M.M.H. Huibers, prof. dr. D. de Jong, namens de Nederlandse Vereniging voor HematoPathologie (NVHP), dr. W.A.F. Marijt, dr. ir. J. Ruinemens-Koerts, namens de Nederlandse Vereniging voor Cytometrie, dhr. E. Out, namens de Commissie Belangenbehartiging, Stichting Hematon, Utrecht.

ONTVANGEN 17 JULI 2019, GEACCEPTEERD 29 AUGUSTUS 2019.

TABEL 1. Rijp T-cel/NK-cel-panel immuunfenotypering.

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

IMMUUNFENOTYPERING PERIFIEER BLOED

(zie Tabel 1)

INDIEN KLONALITEITSONDERZOEK GEWENST IS BIJ VERDENKING OP T-LGL-LEUKEMIE

Moleculair onderzoek: TCRB- en/of TCRG-genherschikkingsonderzoek. Mutatieanalyse met behulp van 'next generation sequencing' (NGS) (o.a. *STAT3/STAT5b*).

INDIEN VERDENKING OP NK-CLPD

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

**OP INDICATIE, INDIEN DIAGNOSE NIET EEN-
DUIDIG OF INDIEN DIFFERENTIAALDIAGNOSE
APLASTISCHE ANEMIE/PUUR-RODE-BLOED-
CELLEN-ANEMIE OF MYELODYSPLASTISCH
SYNDROOM (MDS) BEVAT**

Beenmergonderzoek: cytomorfolgie, immuunfenotypering, histologie en immuunhistochemie.

OP INDICATIE, BIJ AANVULLENDE VRAGEN

X-thorax (indien aanwijzing voor infectie of andere longafwijking), echo abdomen (indien aanwijzingen voor hepato-/splenomegalie, maar bij lichamelijk onderzoek niet betrouwbaar vast te stellen), CT-thorax-abdomen (indien aanwijzingen voor lymfadenopathie, maar bij lichamelijk onderzoek niet betrouwbaar vast te leggen).

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De diagnose LGL-leukemie moet worden overwogen indien een patiënt zich presenteert met cytopenie, recidiverende infecties en/of een auto-immuunziekte. Ook maligniteiten zijn met LGL-leukemie geassocieerd (zie Tabel 2). Bij cytomorfologische analyse van het perifere bloed worden middelgrote, ronde of ovale lymfocyten gezien met excentrische nuclei met gecondenseerd nucleair chromatine zonder duidelijke nucleolus en met een opvallend ruim cytoplasma met daarin een aantal azurofiele granulae (zie Figuur 1). Deze middelgrote lymfocyten kunnen echter morfologisch niet worden onderscheiden van normale reactieve cytotoxische lymfocyten. In zeldzame gevallen gaat de klonale lymfocytose niet gepaard met de typische morfologie of er is sprake van een relatief laag aantal LGL-cellen (<1 x 10⁹/l). Aanvullend beenmergonderzoek kan dan in de meerderheid van de gevallen infiltratie van LGL-leukemiecellen aantonen, meestal in een sinusoidaal of interstitieel patroon (zie Figuur 2, pagina 353). De cytopenie zoals die vaak wordt gezien betreft niet een verdringing, maar is een uiting van

auto-immuniteit. Het beenmerg is namelijk meestal normotot hypercellulair. Cytopenieën, maar ook auto-immuunfenomenen, zijn het gevolg van de productie van pro-inflammatoire cytokinen en ook de STAT3-geactiveerde LGL-cellen veroorzaken orgaanschade bij een auto-immunreactie.² Beenmergonderzoek kan ook van toegevoegde waarde zijn indien puur-rode-bloedcellen-anemie ('pure red cell aplasia'; PRCA), aplastische anemie (AA) of myelodysplastisch syndroom (MDS) als oorzaak van anemie wordt vermoed, al dan niet in combinatie met LGL-leukemie.² Daarnaast kunnen LGL-proliferaties, meestal hyperplasieën, voorkomen bij indolente B-celmaligniteiten zoals chronische lymfatische leukemie/kleincellig lymfocytair lymfoom of 'hairy cell'-leukemie en in de context van iatrogene immuunderegulaties (o.a. lenalidomide). Geadviseerd wordt immunohistochemisch te kleuren tegen ten minste CD3, CD4, CD8, CD56 en CD57, waarbij daarnaast CD2, CD5, CD7, TIA1 en/of GranzymeB, en B-celmarkers (zoals CD20, CD79a) worden aangeraden.¹ LGL-leukemie toont soms verlies van CD5 en/of CD7. B-celmarkers kunnen een reactief lymfoïd infiltraat accentueren of een onderliggend laaggradig B-cel non-hodgkinlymfoom aantonen. CD56 is meestal negatief bij LGL-leukemie, en indien positief, veelal bij CD57-negativiteit, dient een chronisch lymfoproliferatieve ziekte van NK-cellen (NK-CLPD) te worden overwogen.

Bij immunofenotypering van de LGL-proliferatie is het belangrijk onrijpe T-celneoplasmata uit te sluiten (zie *Figuur 3*, pagina 354). De panels zijn opgesteld door de Nomenclatuurcommissie van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML), sectie Immunologische en Moleculaire Celdiagnostiek (IMCD) (zie Richtlijnen op de website www.cytometrie.nl; zie ook *Tabel 1*). Uitgangspunt van deze panels is om vast te stellen dat het om een rijp cellig

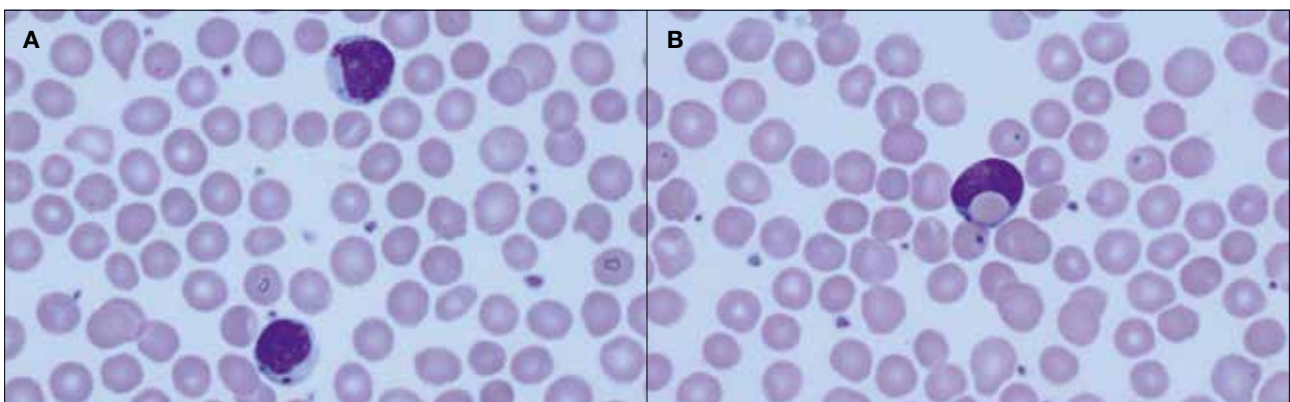
TABEL 2. Ziekten geassocieerd met LGL-leukemie.²

	Frequentie (%)
Solide maligniteit	4-10
Auto-immuuncytopenie	5
B-celmaligniteit	5
Auto-immuunziekte/ systeemziekte (RA)	10-20 (10-18)
MDS	3-10
Overig	<1

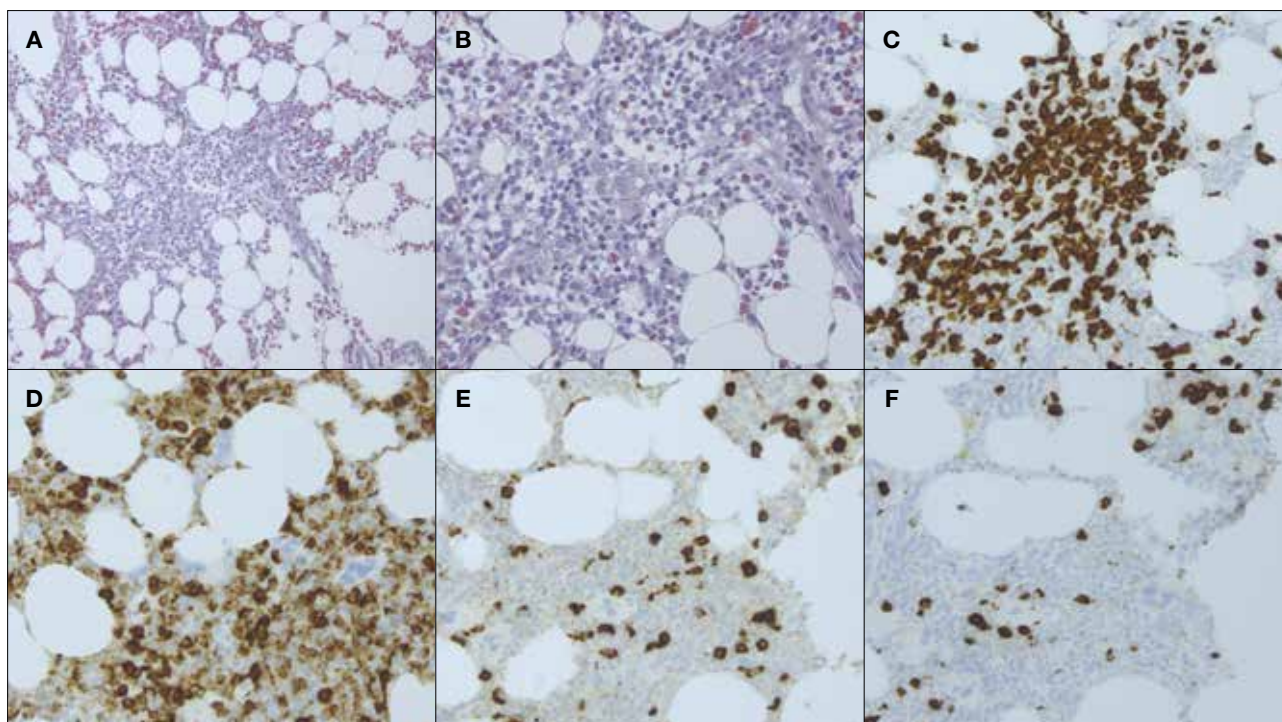
RA=reumatoïde artritis, MDS=myelodysplastisch syndroom.

T-celneoplasma gaat. De T-cel-definiërende markers membraan CD3 en/of cytoplasmatisch CD3 zijn hiervoor essentieel. Om een onrijpe/voorloper T-celmaligniteit uit te sluiten wordt gebruikgemaakt van CD1 en TdT. De andere markers worden gebruikt om andere rijp cellige T-celneoplasmata te herkennen of om verlies van markers vast te stellen, wat ondersteuning kan bieden om de verdenking op een rijp cellig T-celneoplasma uit te spreken.¹

Met immunofenotypering is geen definitieve monoklonaliteit vast te stellen. Indien dit gewenst is, dient aanvullend moleculair onderzoek plaats te vinden met behulp van TCRB- en/of TCRG-genherschikkingsonderzoek op bloed, beenmerg-aspiraats of beenmergbiopsie (zie *Figuur 4*, pagina 355).



FIGUUR 1. Perifere bloeduitstrijk met May-Grünwald-Giemsa-kleuring van patiënt met chronische lymfoproliferatieve aandoening van 'natural killer'-cellen (NK-CLPD). Afwijkende 'large granular lymphocytes' (LGL's) met kerninkepingen en grove azurofiele korrels in het cytoplasma (**A**) en een fagocyterende LGL (**B**). Oorspronkelijke vergroting objectief 60x (**A**) en 100x (**B**). Met dank aan O. Toryal, hemacytoloog, afdeling Klinische Chemie, Maasstad Ziekenhuis.



FIGUUR 2. Beenmergbiopsie waarin deels haardvormige infiltratie van T-LGL. Infiltratie T-LGL met haardvorming in het beenmerg (**A, B**; chlooracetaat-esterasekleuring) met CD3-positieve cellen (**C**) waaronder ook T-LGL-cellen die positief zijn voor CD8 (**D**), CD57 (**E**) en granzyme B (**F**). Oorspronkelijke vergroting objectief 10x (**A**) respectievelijk 20x (**overig**). Met dank aan dr. K.H. Lam, patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC.

NK-CLPD is een diagnose die alleen bij duidelijke toename van NK-cellen in bloed of beenmerg kan worden vermoed. Er is geen standaardtest om monoklonaliteit vast te stellen. Door middel van immuunfenotypering met antistoffen tegen 'killer-cell immunoglobulin-like receptor' (KIR) of een combinatie van CD94 en HLA-DR kan monoklonaliteit wel waarschijnlijker worden gemaakt.¹²

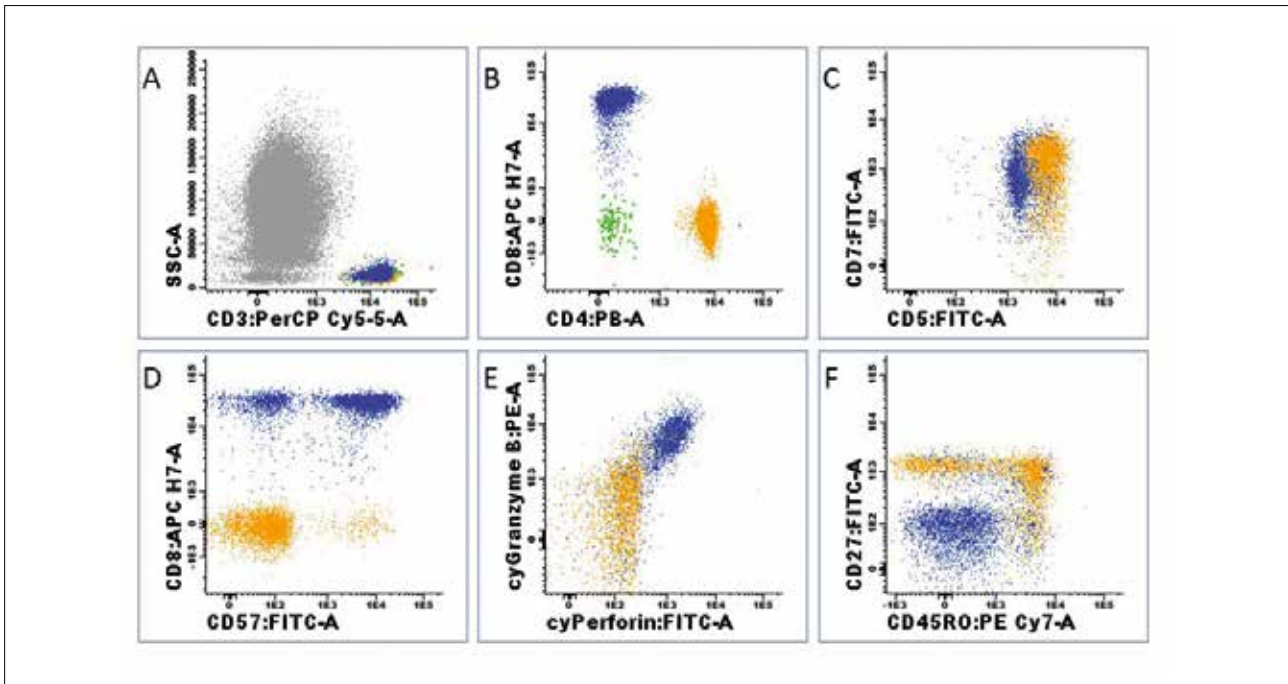
STADIËRING EN PROGNOSTICERING

Er bestaat geen stadiumindeling voor LGL-leukemie. In de praktijk is het belangrijk te onderscheiden wanneer er een behandelindicatie is. Iets minder dan de helft van de patiënten heeft ergens in het ziektebeloop behandeling nodig.³ Indicaties voor behandeling zijn ernstige neutropenie (neutrofiële granulocyten $<0,5 \times 10^9/l$) of milde neutropenie met recidiverende infecties, symptomatische of transfusieafhankelijke anemie (Hb $<6,2$ mmol/l), trombopenie (trombocyten $<50 \times 10^9/l$), B-symptomen of symptomatische geassocieerde auto-immuunziekte.^{2,13}

LGL-leukemie wordt beschouwd als een indolente ziekte. Patiënten met LGL-leukemie hebben doorgaans een goede prognose.⁴ Ziekte-gerelateerd overlijden wordt met name veroorzaakt door ernstige infecties, die bij $<10\%$ van de patiënten voorkomen.²

BEHANDELING

Immuunsuppressieve therapie is de standaardbehandeling voor LGL-leukemie, gebaseerd op het idee dat LGL-leukemie wordt veroorzaakt door continu geactiveerde cytotoxische lymfocyten. Uit retrospectieve onderzoeken komen uiteenlopende responsen zonder een duidelijk verschil tussen methotrexaat (MTX), cyclofosfamide of ciclosporine A (CsA), met een mediane respons van 40-50%, variërend van 21% tot 85%.^{2,14} Complete responsen komen minder vaak voor: 21% bij MTX, 33% voor cyclofosfamide en minder dan 5% voor CsA. De gemiddelde responsduur met MTX is 21 maanden, maar recidieven komen vaak voor.² Patiënten die onvoldoende respons hebben op MTX kunnen met cyclofosfamide vaak alsnog een respons laten zien. Patiënten die op zowel MTX als cyclofosfamide geen respons hebben, kunnen alsnog op CsA responderen. MTX en CsA kunnen worden gecontinueerd zolang het goed wordt verdragen, met controle op hepatitis en longtoxiciteit in geval van MTX en nierfunctie en hypertensie in geval van CsA. Indien een complete hematologische respons optreedt, kan worden overwogen de behandeling te staken.^{15,16} Cyclofosfamide dient niet langdurig te worden gebruikt vanwege het potentiële risico op ontwikkeling van secundaire maligniteiten.^{2,13,14} Aangezien het doel van de behandeling met MTX het uitschakelen



FIGUUR 3. Flowcytometrische immuunfenotypering. **A-B.** Binnen de CD3⁺ T-cel populatie wordt verder ingezoomd op de CD4⁺ (oranje) en CD8⁺ (blauwe) T-cellen. **C-F.** Op basis van de verdere markers wordt een afwijkende CD8⁺ T-cel populatie gezien met een fenotype dat kan passen bij de diagnose T-LGL (zwakker CD5⁺, CD7⁺, deels CD57⁺, CyPerforine⁺, CyGranzymeB⁺, CD27⁺, CD45RO⁺).

van de cytotoxische lymfocyten is, is ‘rescue’ met foliumzuur niet nodig. Behandeling met purineanalogen (cladribine, fludarabine) als monotherapie of in combinatie kan worden overwogen bij patiënten met ‘bulky disease’.¹⁷

EERSTELIJNSTHERAPIE

Gezien de zeldzaamheid van de diagnose en het ontbreken van gerandomiseerde onderzoeken is er geen bewijs voor superioriteit van een specifiek behandelingschema of behandel-

duur. Eerstelijnsbehandeling bestaat uit MTX 10 mg/m²/week, ten minste vier maanden (geen foliumzuur noodzakelijk) (zie Tabel 3). Indien na vier maanden onvoldoende respons is bereikt, overweeg dan een andere therapie. Indien partiële respons is bereikt, wordt continueren van de behandeling gedurende één jaar aanbevolen. Indien complete hematologische respons is bereikt, overweeg staken van de medicatie één maand later.¹⁶

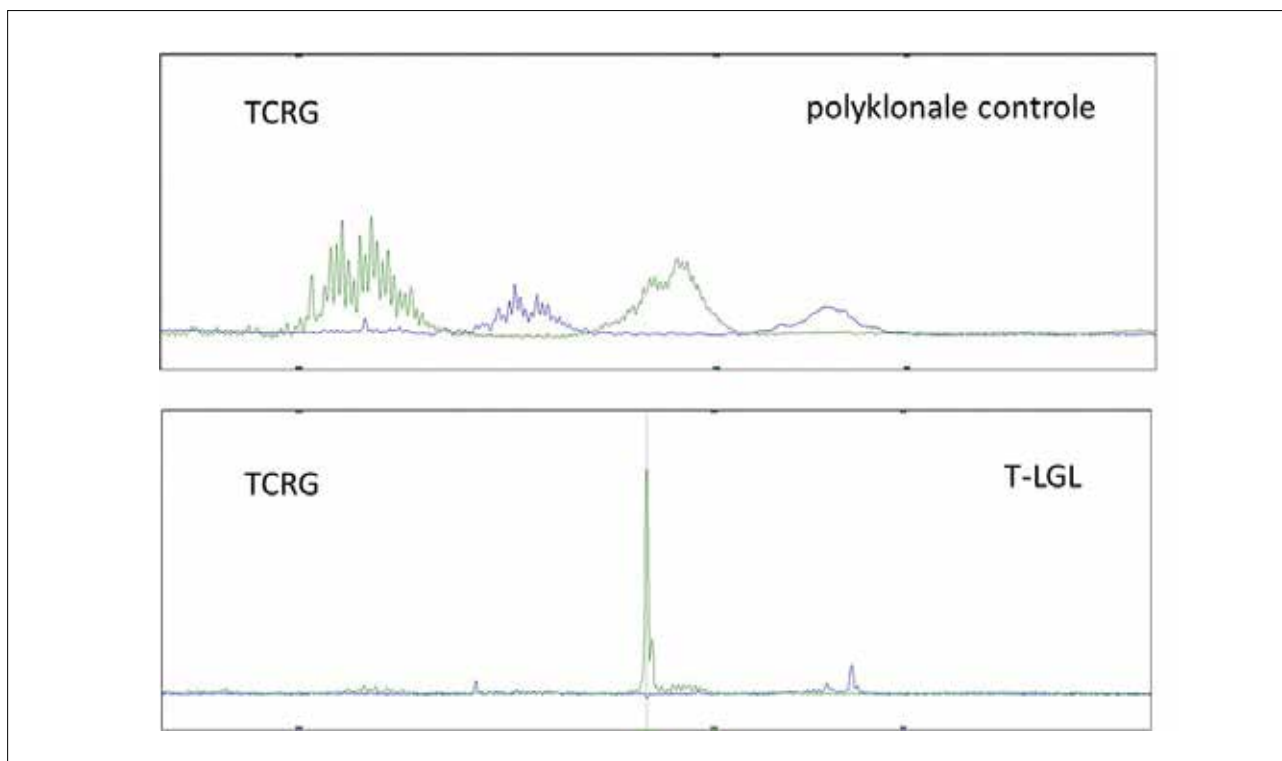
Een alternatieve behandeling, met name bij anemie of puur rode-bloedcellen-anemie of na onvoldoende respons op MTX, betreft cyclofosfamide 100 mg/dag, ten minste vier maanden. Bij respons wordt de behandeling gecontinueerd gedurende 8-12 maanden of tot één maand na complete hematologische respons.^{16,18}

Een tweede alternatief kan zijn om ciclosporine (CsA) 5-10 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses, met streefspijspiegel 200-350 ng/ml) te gebruiken.¹⁵ Bij respons continueren en overweeg staken van de medicatie één maand na het bereiken van een complete hematologische respons (zie Tabel 4, pagina 356).

TWEDELIJNS EN LATERE-LIJNSBEHANDELING

Indien bij eerstelijnsbehandeling is gekozen voor MTX, dan zijn tweedelijnsbehandelmogelijkheden cyclofosfamide of

TABEL 3. Behandelingsmogelijkheden bij LGL-leukemie. ²	
Eerste lijn	
Methotrexaat	10 mg/m ² /week, ten minste vier maanden
Cyclofosfamide	100 mg/dag, ten minste vier maanden
Tweede en latere lijn	
Ciclosporine (CsA)	5-10 mg/kg/ dag, verdeeld over twee doses, met streefspijspiegel 200-350 ng/ml
Purineanalogen (cladribine, fludarabine, bendamustine)	1-3 kuren



FIGUUR 4. TCRG-klonaliteitsanalyse. In tegenstelling tot het polyklonale TCRG-herschikkingspatroon bij de controle (bloed van gezonde donor) wordt een evidente monoklonale TCRG-herschikking gezien bij de T-LGL-casus.

ciclosporine. Ook de derdelijnsmogelijkheid is dan een van deze middelen. Vanwege de zeldzaamheid van de diagnose en het ontbreken van klinische onderzoeken is er slechts beperkt bewijs voor alternatieve behandelmogelijkheden bij een LGL-leukemie die niet of onvoldoende reageert op MTX, cyclofosfamide en CsA, of dit niet kan verdragen. Goede remissies bij behandeling met purineanalogen (cladribine, fludarabine, bendamustine) zijn beschreven, waarbij is gestreefd naar korte behandelingen (1-3 kuren) om toxiciteit te beperken.¹⁹ Splenectomie bij patiënten met splenomegalie geeft bij ongeveer de helft van de patiënten een tijdelijke respons (zie Tabel 4).²

BEHANDELDOEL

Het doel van de behandeling van LGL-leukemie is het verminderen van symptomatologie en verbetering van het bloedbeeld. Vanwege het indolente beloop van LGL-leukemie is het nastreven van complete remissie geen behandeldoel. Stabiele ziekte is geen acceptabele respons, omdat behandeling is gestart vanwege symptomatologie of cytopenie. In de dagelijkse praktijk kan op klinische parameters responsbeoordeling plaatsvinden, waarbij verbetering van symptomatologie en perifere bloedwaarden voldoende zijn om effect van therapie te beoordelen.

De uiteindelijke responsbeoordeling moet niet eerder dan

na vier maanden behandeling worden verricht, omdat een respons lang op zich kan laten wachten en een ingezette behandeling niet te snel als niet-effectief moet worden beschouwd. Voor onderzoeken is een responsbeoordeling gedefinieerd (zie Tabel 3).²⁰ Er kunnen ook aanvullende maatregelen worden genomen bij symptomatische LGL-leukemie. Bij problematische neutropenie kan behandeling met (peg) filgrastim het aantal neutrofiële granulocyten snel laten stijgen. Ook kan prednison 1 mg/kg effectief zijn bij ernstige immuun-neutropenie. Behandeling van de LGL-leukemie blijft dan toch geïndiceerd. Monotherapie met prednison heeft weinig respons op LGL-leukemie, maar kan wel reumatische klachten verminderen.² De juiste dosering hiervoor kan dan in overleg met de reumatoloog worden afgestemd.

FOLLOW-UP BIJ LGL-LEUKEMIE

LGL-leukemie is een indolente ziekte die alleen hoeft te worden behandeld bij symptomatologie of cytopenie. Infectieuze complicaties als gevolg van neutropenie zijn het grootste risico. Indien patiënt wordt behandeld met immuunsuppressieve behandeling dienen controles gericht op bijwerkingen van deze medicatie plaats te vinden (hepatitis en longtoxiciteit voor MTX en nierfunctie en hypertensie voor CsA).²

Controlefrequentie: elke 3-12 maanden, afhankelijk van

TABEL 4. Responsbeoordeling LGL-leukemie vier maanden na start therapie.²⁰

Respons	Criteria voor respons
Complete immunologische remissie	Hematologische complete remissie + normale flowcytometrie
Complete moleculaire remissie	Hematologische complete remissie + geen T-celkloon met TCRB- en/of TCRG-klonaliteitsanalyse
Hematologische complete remissie	Hb >7,5 mmol/l, trombocyten >150 x 10 ⁹ /l, neutrofiële granulocyten >1,5 x 10 ⁹ /l, lymfocyten >4 x 10 ⁹ /l en in differentiatie normaal aantal LGL's
Hematologische partiële remissie	Verbetering van bloedwaarden, maar die niet voldoet aan de criteria voor complete remissie (zoals neutrofiële granulocyten >0,5 x 10 ⁹ /l of vermindering van transfusienoodzaak)
Behandelfalen	Geen van bovengenoemde responsen na vier maanden behandeling
Progressieve ziekte	Verergering van cytopenie of organomegalie

bloedbeeld en beloop in de tijd, wordt aanbevolen waarbij de anamnese is gericht op recidiverende infecties, B-symptomen, symptomatische anemie en symptomatische auto-immuunziekte. Bij bloedonderzoek is controle van het bloedbeeld voldoende.

IDeAL-ONDERZOEK

Vanuit het Erasmus MC en het Maasstad Ziekenhuis is recentelijk een LGL-registratieonderzoek opgezet onder de naam IDeAL (ImmuunDysregulatie en Aberranties in LGL). Centra vanuit heel Nederland kunnen aan het IDeAL-onderzoek deelnemen (contact: dr. Y. Sandberg en/of dr. A.W. Langerak). Een getekende toestemmingsverklaring in het proefpersoneninformatieformulier (PIF) is vereist voor deelname aan het onderzoek.

De algehele doelstelling van dit LGL-registratieonderzoek is om de biologische heterogeniteit van LGL-lymfoproliferaties te ontrafelen en te correleren met klinische kenmerken. De meer specifieke doelstellingen betreffen:

- Aanleggen van een LGL-leukemiedatabase (klinische gegevens en laboratoriumgegevens).
- Opzetten van een LGL-leukemiebiobank (bloedcellen, DNA/RNA, plasma).
- Bepalen van LGL-leukemiefenotype in vergelijking met normale T-/NK-cellen (en subtypen) bij gezonde ouderen.
- Bepalen van het klonale TCR-repertoire van T-LGL-leukemie in vergelijking met het TCR-repertoire bij gezonde ouderen en bestuderen van de bijdrage van signaaltransductie via de TCR.
- Bepalen van (epi)genetische en transcriptionele

veranderingen die LGL-leukemiecellen onderscheiden van hun normale tegenhangers (cytotoxische lymfocyten).

- Evalueren van biomarkers in LGL-leukemiecellen en/of plasma.

De uiteindelijke doelstelling van het onderzoek is te komen tot betere diagnostische, en vooral prognostische markers, en nieuwe aangrijpingspunten voor specifieke therapie.

REFERENTIES

1. Swerdlow SH, et al. World Health Organization, 2017.
2. Lamy T, et al. Blood 2017;129:1082-94.
3. Bareau B, et al. Haematologica 2010;95:1534-41.
4. Dinmohamed AG, et al. Leukemia 2016;30:1449-51.
5. Langerak AW, et al. Br J Haematol 2003;123:561-2.
6. Rodriguez-Caballero A, et al. Blood 2008;112:4609-16.
7. Sandberg Y, et al. Blood Cancer J 2014;4:e172.
8. Sandberg Y, et al. Leukemia 2006;20:505-13.
9. Kallemeijn MJ, et al. PLoS One 2017;12:e0175670.
10. Jerez A, et al. Blood 2012;120:3048-57.
11. Koskela HL, et al. N Engl J Med 2012;366:1905-13.
12. Barcena P, et al. Oncotarget 2015;6:42938-51.
13. NCCN Guidelines Version 2.2015. T-cell large granular lymphocytic leukemia. www.nccn.org/guidelines.
14. Sanikommu SR, et al. Leuk Lymphoma 2018;59:416-22.
15. Battiwalla M, et al. Br J Haematol 2003;123:449-53.
16. Loughran TP, et al. Leukemia 2015;29:886-94.
17. Matutes E. Expert Rev Hematol 2017;10:251-8.
18. Moignet A, et al. Leukemia 2014;28:1134-6.
19. Sternberg A, et al. Br J Haematol 2003;120:699-701.
20. Lamy T, et al. Blood 2011;117:2764-74.