

# CLL

## Chronische lymphatische Leukämie

### Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Michael Girschikofsky (OKL); OA Dr. Michael Schiffer (SK)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); Dr. Manuel Orlinger (OKL)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Michael Girschikofsky Leitliniengruppe Protokoll v. 10.04.2012 Revision v. 04.11.2019

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines .....	3
2	Diagnostik und Scoring .....	3
2.1	Diagnostik .....	3
2.2	Therapieindikationen .....	3
2.3	Risikoeinschätzung – Prognose Score .....	4
2.4	Klonale B-Zell Lymphozytose .....	4
2.5	Stadieneinteilung nach Binet .....	5
3	Behandlungsplan .....	6
3.2	Erstlinientherapie .....	6
3.3	Zweitlinientherapie .....	7
3.4	Response .....	8
3.4.1	Definition lt. Studien .....	8
3.4.2	Response nach Substanz/Schema - 1 <sup>st</sup> line .....	8
3.5	Molekulare Remission - MRD .....	9
3.6	Stammzelltransplantation .....	9
4	Besondere klinische Situationen .....	9
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge .....	9
5.1	watch & wait .....	9
5.2	Nachsorge .....	10
6	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	10
7	Literatur/Quellenangaben .....	11
	Anhang: Studienblatt (optional) .....	11
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional) .....	11

## 1 Allgemeines

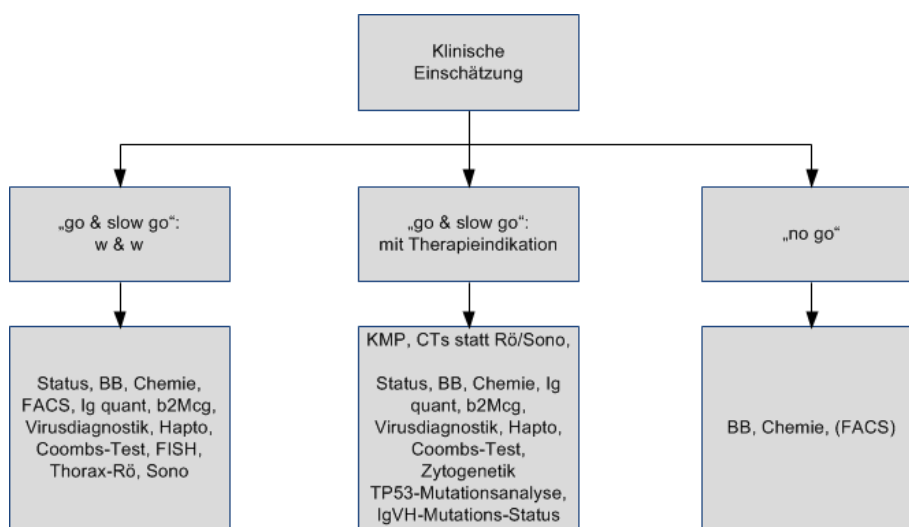
Das Behandlungsziel bei Patienten mit CLL bestimmt die Therapieintensität und Therapiedauer.

Für „go-go“-Patienten bedeutet das ein Erreichen von zumindest einer partiellen Remission, für „slow-go“ Patienten Symptomfreiheit und Krankheitsstabilisierung.

CAVEATS: WBC > 70 G/L (Rituximab erst ab Zyklus 2); Rituximabdosis ab Zyklus 2 auf 500 mg/m<sup>2</sup> steigern; kein Purinanalogen bei Hämolyse; MOABs (insb Alemtuzumab) sind bei bulky disease reduziert wirksam.

## 2 Diagnostik und Scoring

### 2.1 Diagnostik



Virusdiagnostik: Hep B+C, HIV, CMV

### 2.2 Therapieindikationen

- RAI III-IV bzw. BINET C (RAI I/II oder BINET B optional) oder
- progrediente Markinfiltration - Zytopenie
- massive (> 6 cm unter Ribo) oder sympt. Splenomegalie
- massive (> 10 cm LDM) oder sympt. Lymphadenopathie
- progressive Lymphozytose: >50% in 2 Mo, LDT < 6 Mo (ab > 30.000)
- Autoimmunzytopenien
- Allgemeinsymptome:
  - 10% Gewichtsverlust in 6 Mo
  - Fatigue > ECOG PS 2
  - Fieber > 38 C° für > 2 Wo
  - Nachtschweiß > 1 Mo
- Leukozytose >200.000/microL (Gefahr des Leukostasesyndroms/Hyperviskosität)
- Hypogammoglobulinämie stellt keine Indikation dar!
- negative prognostische Faktoren stellen alleine keine Indikation dar!

## 2.3 Risikoeinschätzung – Prognose Score

Aggressiver Verlauf zu erwarten bei:

- Zytogenetik/FISH: **del(17p)** oder **del(11q)**
- **CD 38 > 30 %** oder **IgVH nicht mutiert**

### CLL-IPI Prognose Score

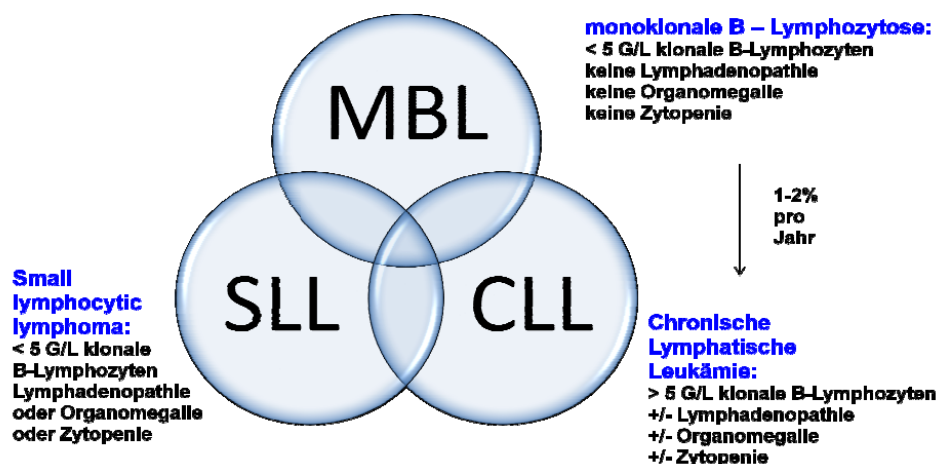
		Punkte
TP53 status	Deleted or mutated	4
IGHV mutational status	Unmutated	2
β <sub>2</sub> -microglobulin concentration	> 3,5mg/L	2
Clinical Stage	Rai I-VI or Binet B-C	1
Age	> 65 years	1

Score	CLL-IPI category	OS at 5 years (%)	Potential clinical consequence
1	Low risk	93,2	Do not treat
2-3	Intermediate risk	79,3	Do not treat except if the disease is really symptomatic
4-6	High risk	63,3	Treatment indicated except if the disease is asymptomatic
7-10	Very high risk	23,3	If you need to treat, do not use chemotherapy but rather novel agents or treatment in clinical trials

The International CLL-IPI working group, Lancet Oncol 2016; 17: 779–90.

QX Calculate: <https://www.qxmd.com/apps/calculate-by-qxmd>

## 2.4 Klonale B-Zell Lymphozytose



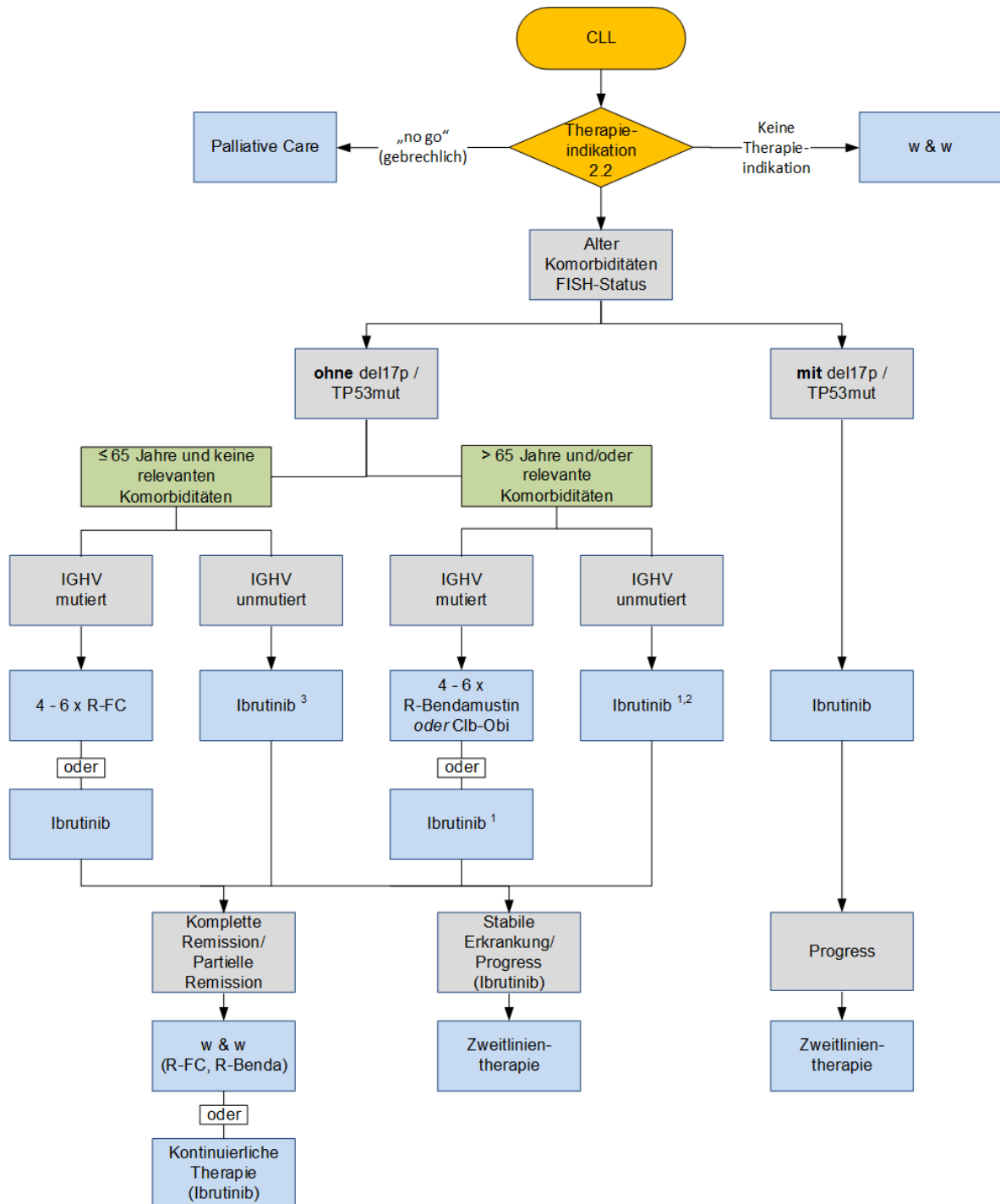
## 2.5 Stadieneinteilung nach Binet

Stadium	Definition
<b>A</b>	Hämoglobin $\geq 10$ g/dl Thrombozyten $\geq 100.000 / \mu\text{l}$ < 3 betroffene Regionen <sup>2</sup> (LK <sup>1</sup> , Leber oder Milz)
<b>B</b>	Hämoglobin $\geq 10$ g/dl Thrombozyten $\geq 100.000 / \mu\text{l}$ $\geq 3$ betroffene Regionen <sup>2</sup> (LK <sup>1</sup> , Leber oder Milz)
<b>C</b>	Hämoglobin < 10 g/dl Thrombozyten < 100.000 / $\mu\text{l}$

<sup>1, 2</sup> Die Beurteilung der Regionen erfolgt klinisch und definiert die Beteiligung der cervikalen, axillären, inguinalen LK, Leber und/oder Milz.

### 3 Behandlungsplan

#### 3.1 Erstlinientherapie



<sup>1</sup> Option:

- Ibrutinib/Obinutuzumab (iLLUMINATE-Studie)

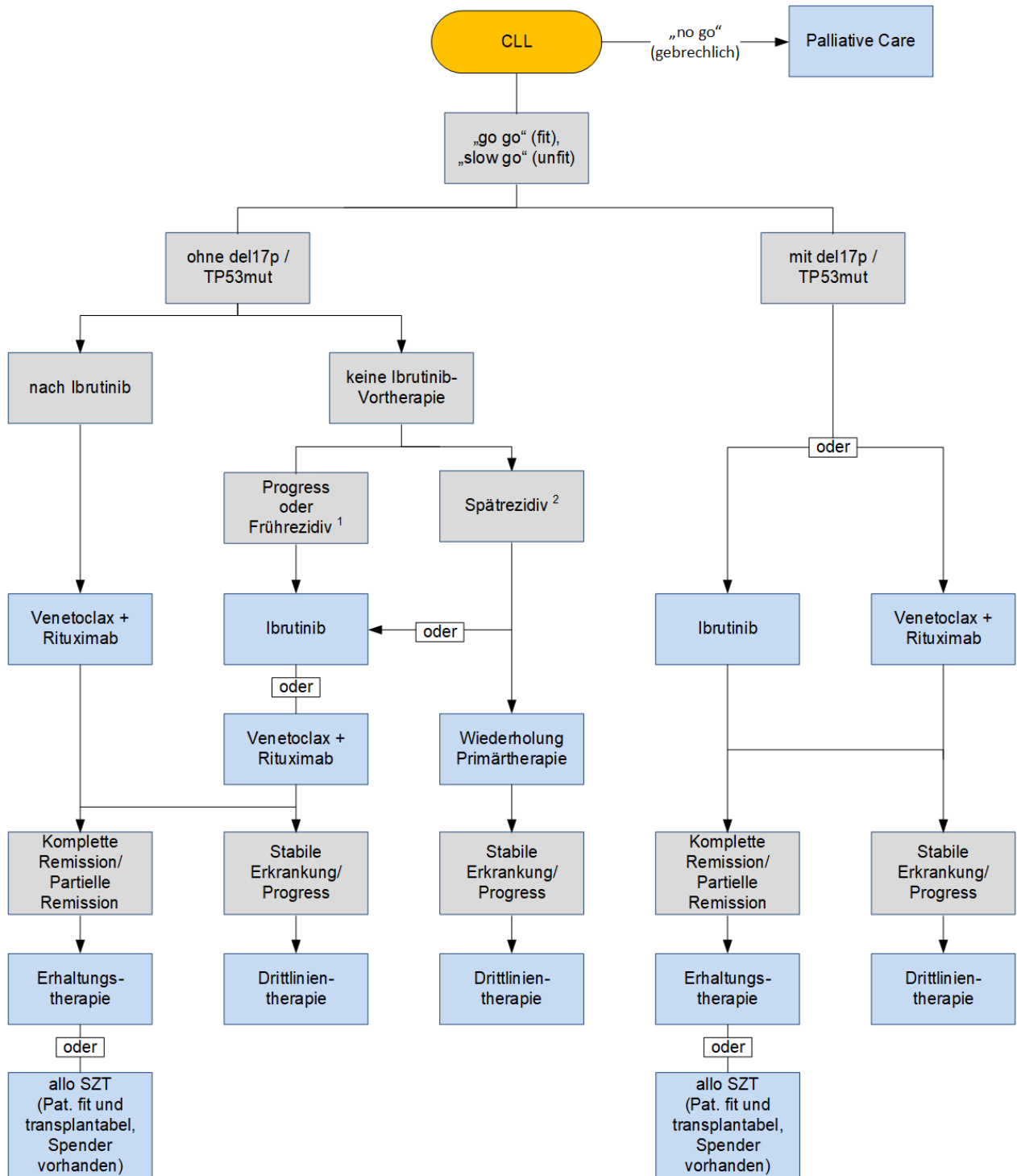
<sup>3</sup> Alternative:

- 4-6x R-FC

<sup>2</sup> Alternativtherapie bei KI für Ibrutinib oder falls keine Dauertherapie erwünscht ist:

- Chlorambucil/Obinutuzumab
- R-Bendamustin (Benda 90mg/m<sup>2</sup>, wenn relevante Komorbiditäten 70mg/m<sup>2</sup>)

### 3.2 Zweitlinientherapie



<sup>1</sup> Frührezidiv:

- innerhalb 2-3 Jahre

<sup>2</sup> Spätrezidiv:

- > 2-3 Jahre

### 3.4 Response

#### 3.4.1 Definition lt. Studien

Parameter	CR*	PR*	PD*
<b>Group A</b>			
Lymphadenopathy†	None > 1.5 cm	Decrease ≥ 50%	Increase ≥ 50%
Hepatomegaly	None	Decrease ≥ 50%	Increase ≥ 50%
Splenomegaly	None	Decrease ≥ 50%	Increase ≥ 50%
Blood lymphocytes	< 4000/μL	Decrease ≥ 50% from baseline	Increase ≥ 50% over baseline
Marrow‡	Normocellular, < 30% lymphocytes, no B-lymphoid nodules. Hypocellular marrow defines CRI (5.1.6).	50% reduction in marrow infiltrate, or B-lymphoid nodules	
<b>Group B</b>			
Platelet count	> 100 000/μL	> 100 000/μL or increase ≥ 50% over baseline	Decrease of ≥ 50% from baseline secondary to CLL
Hemoglobin	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL or increase ≥ 50% over baseline	Decrease of > 2 g/dL from baseline secondary to CLL
Neutrophils‡	> 1500/μL	> 1500/μL or > 50% improvement over baseline	

Group A criteria define the tumor load, group B criteria define the function of the hematopoietic system (or marrow).

\*CR (complete remission): all of the criteria have to be met, and patients have to lack disease-related constitutional symptoms; PR (partial remission): at least two of the criteria of group A plus one of the criteria of group B have to be met; SD is absence of progressive disease (PD) and failure to achieve at least a PR; PD: at least one of the above criteria of group A or group B has to be met.

†Sum of the products of multiple lymph nodes (as evaluated by CT scans in clinical trials, or by physical examination in general practice).

‡These parameters are irrelevant for some response categories.

#### 3.4.2 Response nach Substanz/Schema - 1<sup>st</sup> line

Schema	C1b <sup>4,2</sup>	Flu <sup>2</sup>	Benda <sup>4</sup>	FC <sup>2</sup>	FCR <sup>3</sup>	Alem <sup>5</sup>	R-Dexa <sup>6</sup>
Response%	31-72	80	68	94	95	83	96
CR%	2-7	15	31	38	72	24	32
medPFS mo	8-20	23	22	43	80	23	30

#### Literatur

1. M. Hallek et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-5456
2. Catovsky et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 230–39
3. C.S. Tam et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-80.
4. U. Knauf et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Epub JCO* Aug. 2009.
5. M. Kaufman et al. Alemtuzumab in the up-front setting. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(2) 459–464.
6. JE Castro et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia advance online publication*, 20 August 2009.
7. RR Furman et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar13;370(11):997-1007.
8. Seymour et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:1107-1120.



### 3.5 Molekulare Remission - MRD

Optional (bei gogo Patienten mit CR), da vorerst ohne klinische Konsequenz!

Die MRD wird definiert als  $< 1$  CLL Zelle/10.000 Blut oder KM Zellen (bei  $< 3$ mo post Therapie) und kann sowohl mit PCR als auch mit Flowzytometrie nachgewiesen werden.

### 3.6 Stammzelltransplantation

Autologe Transplantation: wird nicht mehr empfohlen!

Allogene Transplantation:

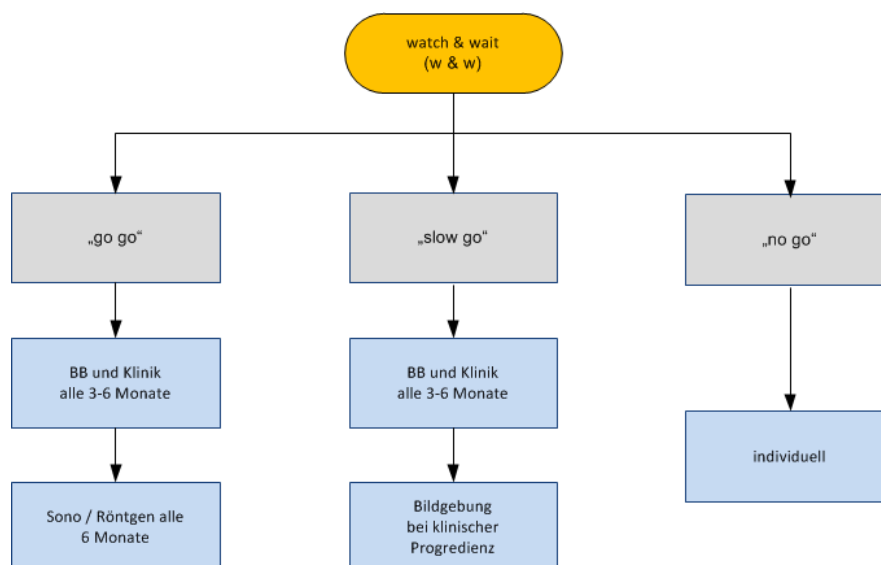
- Non-Responder oder Rezidiv  $< 24$  Monate
- behandlungsbedürftige 17p- (p53)-Mutation

## 4 Besondere klinische Situationen

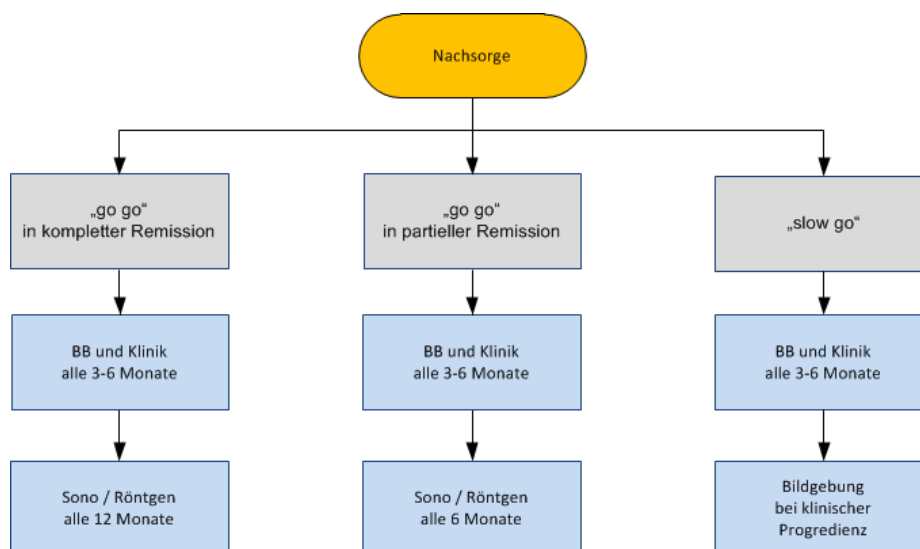
- Hep B Screening vor Antikörpertherapie
- Herpes und Pneumocystis –Prophylaxe bei Purinanaloga u/o. MabCampath
- CMV-Screening bei MabCampath
- Jährliche Influenza- und alle 5 Jahre Pneumokokkenimpfung  
Erfolgreiche Influenzaimpfung allerdings frühestens 9 Mo post Rituximab zu erwarten;  
keine Lebendimpfungen !
- Rekurrente Infektionen und IgG  $< 500$  mg/dl: 0,3-05 g/kgKG IVIG/mo
- Nur bestrahlte Blutprodukte supportieren

## 5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 5.1 watch & wait



## 5.2 Nachsorge



Cave: bei rascher Progredienz, hoher LDH an Übergang in hm-NHL denken (LK-Exstirpation!)

## 6 Dokumentation und Qualitätsparameter

1. Response der Primärtherapie: OR (CR+PR) > 90 % und CR > 70 %
2. PFS der Primärtherapie: 2a PFS: > 90%; 4a PFS: >75%
3. Infektionsrate ab Primärtherapie: 1. Jahr < 10%, 2. Jahr < 5% (<10% bei R-Erhaltung) an Grad III/IV Events
4. > 85 % der Patienten leitlinienkonform behandelt

## 7 Literatur/Quellenangaben

Hallek et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL. Blood 2008 ;111:5446-5456

ESMO minimum recommendations for diagnosis, treatment and follow up of CLL

NCCN guidelines Non Hodgkins Lymphoma

Böttcher S et al: Minimal Residual Disease Quantification Is an Independent Predictor of Progression-Free and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Analysis From the Randomized GCLLSG CLL8 Trial. Published Ahead of Print on February 13, 2012 as 10.1200/JCO.2012.36.9348

DGHO/onkopedia, Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), Stand April 2019.

P Dreger et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia (2007) 21, 12–17

The International CLL-IPI working group, An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2016; 17: 779–90.

Seymour et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378:1107-1120.

Woyach JA et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL, N Engl J Med 2018; 379:2517-2528.

### Anhang: Studienblatt (optional)

### Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)