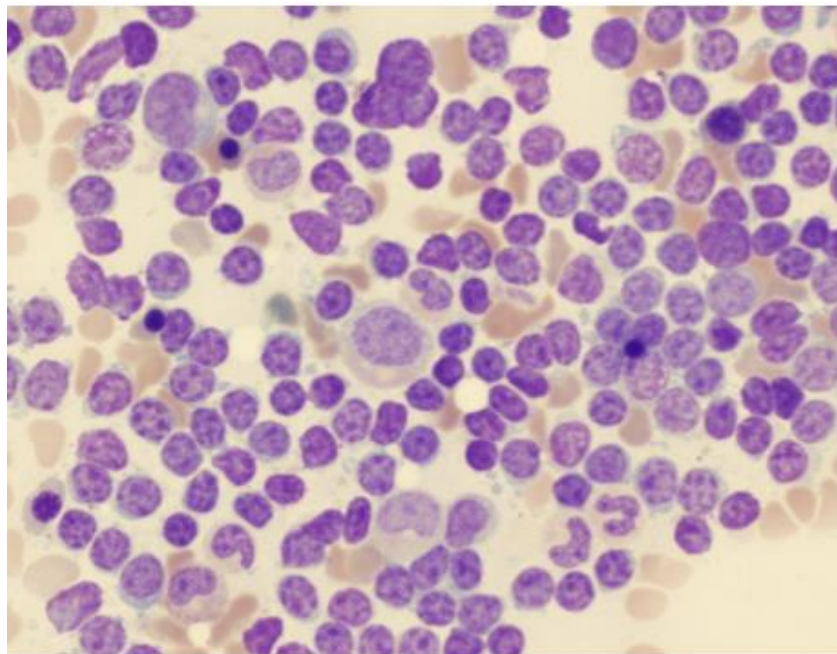


CLL

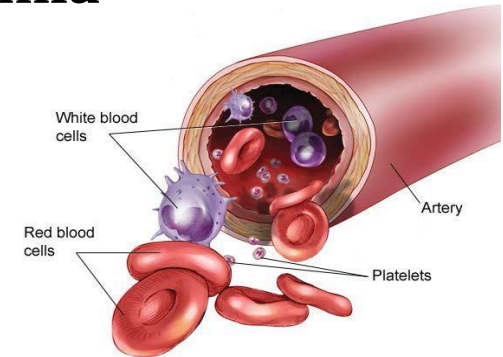
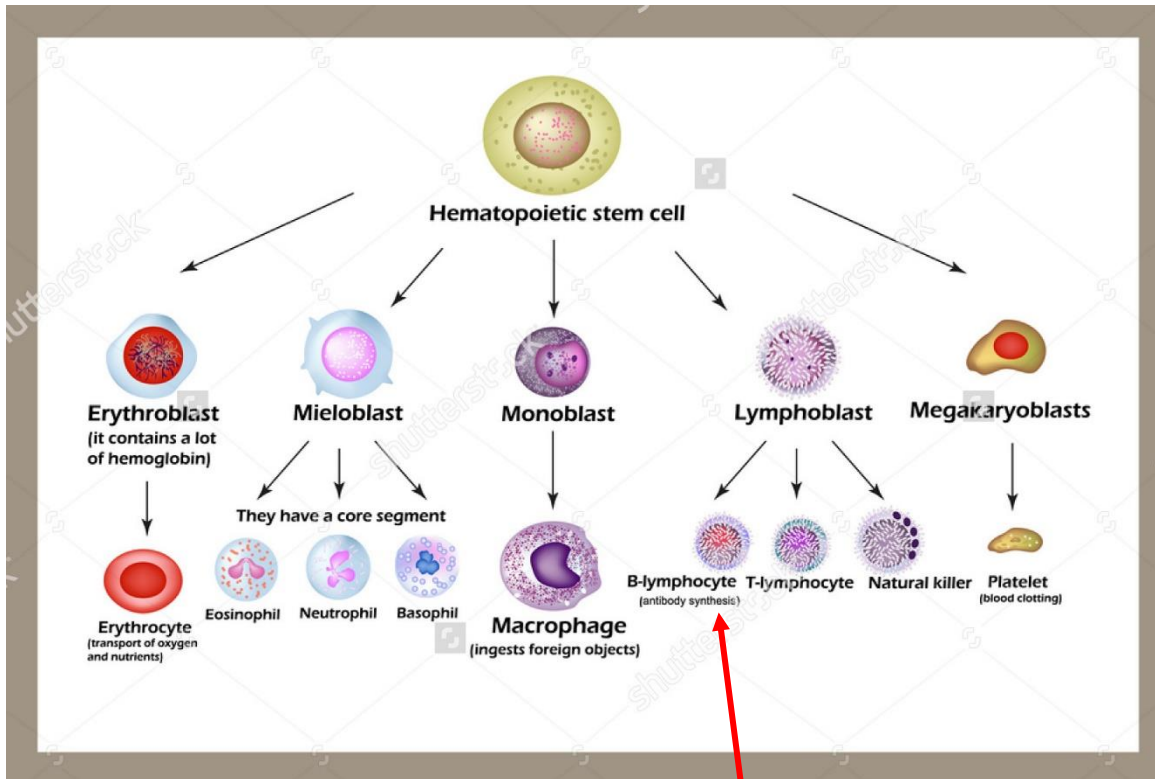
-og behandling



Jindrich Mourek d. 15.5.

Hvad er CLL

Chronic lymphocytic leukemia

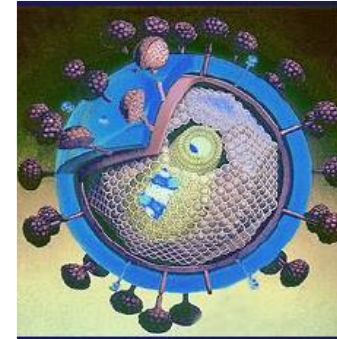


Perifert blod:
absolut lymfocytose
> 5 MIA/l med
morfologisk små,
modne lymfocytter.

CLL vs SLL (samme sygdom)

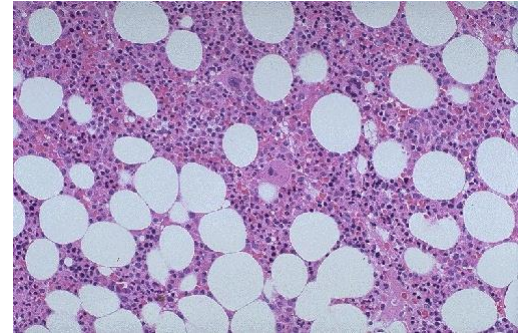
Hvordan stilles diagnosen?

- Flowcytometri på perifert blod
 - **altså på en blodprøve**
- Immunfænotypen
 - CD5+, CD19+, CD20+ (svag), CD23+ , (kraftig CD52+ekspr.)
 - monoklonalitet – ekspresion af enten kappa eller lambda
- Knoglemarv er ikke nødvendig
- CT scanning ikke nødvendigt – man bruger hænderne!

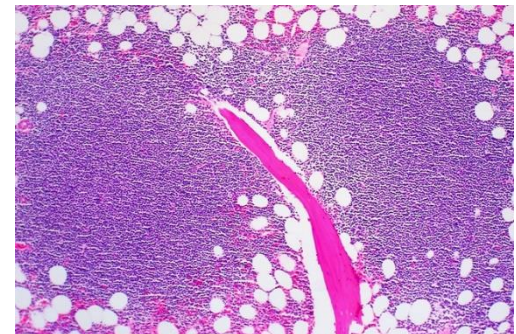


Normal knoglemarv

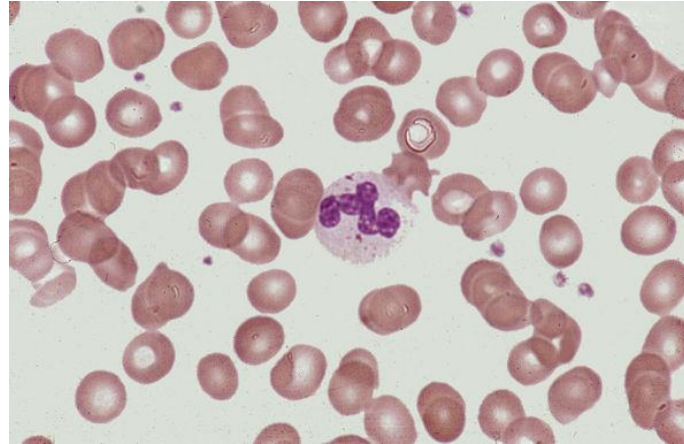
Knoglemarvsbiopsi – ikke absolut nødvendig, hvis de ovenstående kriterier er opfyldt. Knoglemarvsbiopsien skal vise, at $> 30\%$ af de kerneholdige celler er lymfoide celler af moden type. Infiltrationsmønsteret giver værdifuld prognostisk information; diffus infiltration har dårligere prognose end nodulær eller interstitiel (non-diffus).



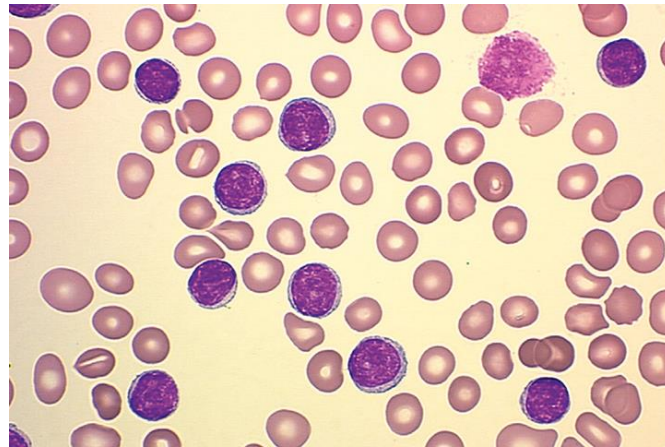
Knoglemarv med CLL



Normalt blod



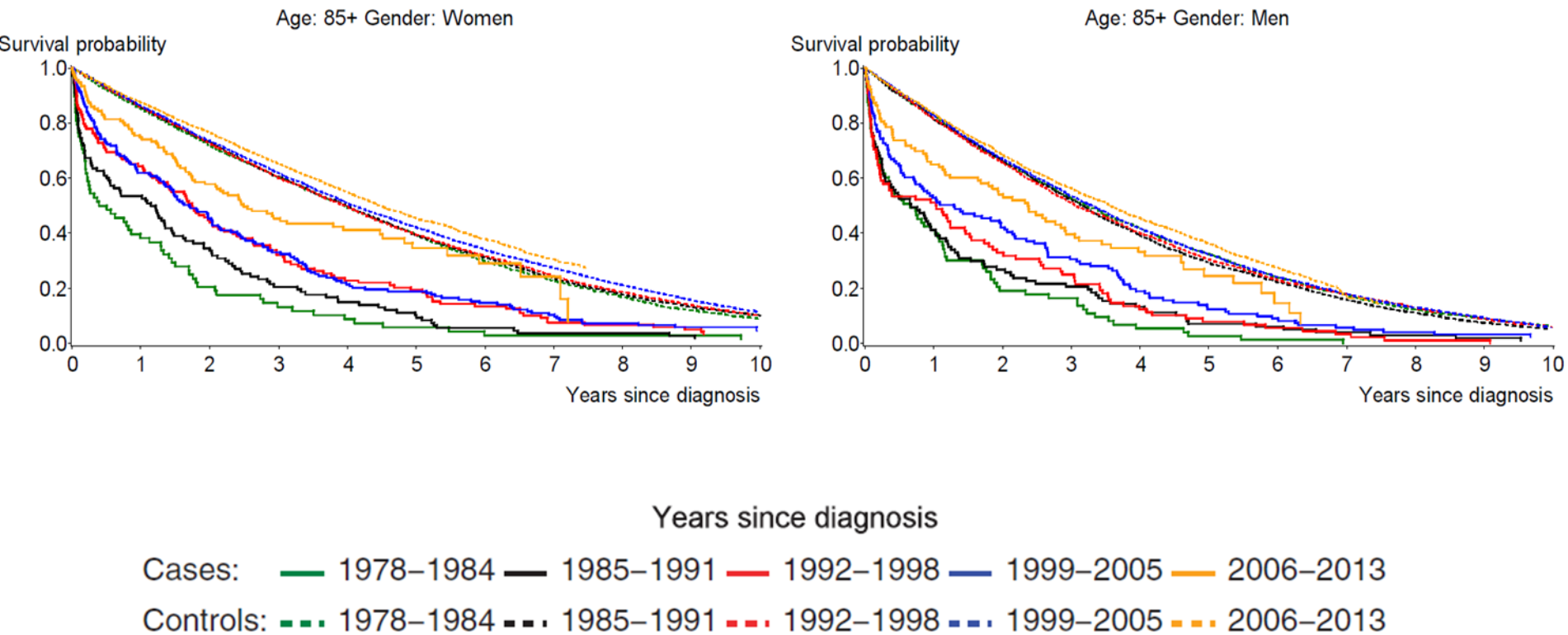
Blod fra patient med CLL



Epidemiologi

- Optræder især i den ældre aldersgruppe (gammelmandsleukæmi), men ses ned til 40 års alder.
- Den gennemsnitlige alder på diagnosetidspunktet er ca 70 år.
- Incidensen er højest i Nord-Amerika og Europa (5-7:100.000) og lavest i fjernøsten. 500 per år i DK.
- Mand/kvinde ratio er 2:1.

CLL udvikling i overlevelse, ældre



Ætiologi/patofysiologi/biologi:

- Ukendt årsag, dog findes der familier med ophobning af CLL, uden at arvegangen er kendt.
- CLL karakteriseres ved en *tiltagende akkumulation af leukæmiske B-celler* i blod og lymfoidt væv.
- Akkumulation skyldes *blokering af apoptosen* (programmeret celledød), forårsaget bl.a. af forskellige anti-apoptotiske proteiner (bl.a. bcl-2 og bcl-xl). Nok ”flere fejl” / mutationer der fører til sygdom.
- De leukæmiske celler lever således længere, mens der ikke er tale om abnorm hurtig vækst.

Symptomer

80% optræder som et tilfældigt fund og pt. har få eller ingen symptomer.

Anæmisymptomer, infektioner pga. granulocytopeni og blødning pga. thrombocytopeni på baggrund knoglemarvssvigt.

Infektioner pga. nedsat Ig produktion, nedsat antistofrespons og kompromitteret T-celleimmunitet.

Træthed, vægttab*, nattesved*, subfebrilia*, arthritis urica pga. hypermetabolisme. (*=B-symptomer)

Mekanisk ubehag/tryksymptomer pga. splenomegali og/eller forstørrede glandler.

Objektive fund (1)

Lymfeknudesvulst findes hos ca. 80% på diagnosetidspunktet.

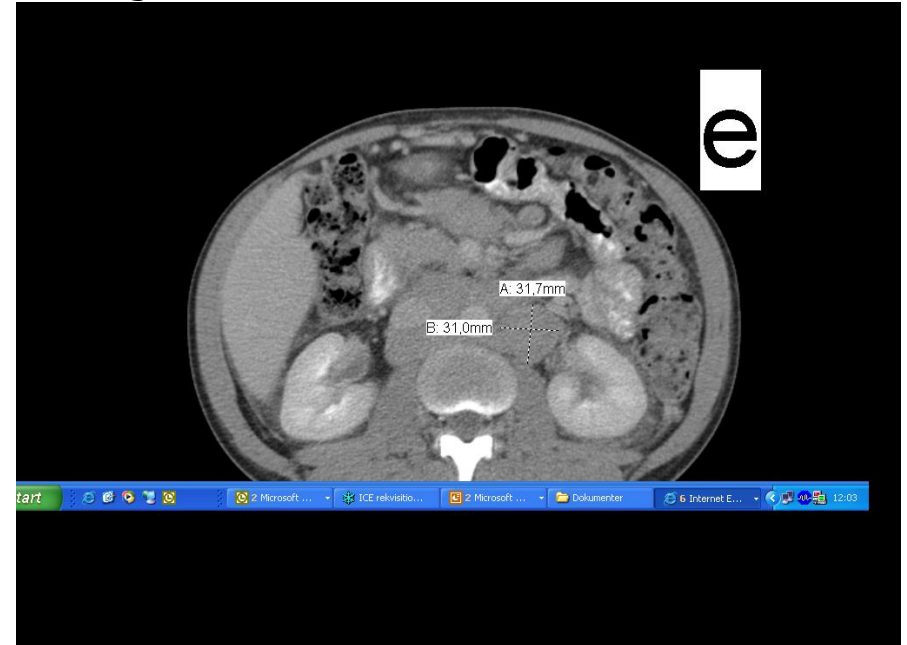
Stor milt/Splenomegali findes hos ca. 50% på diagnostidspunktet og kan, hvis milten er stor, bidrage til en evt. anæmi og thrombocytopeni.

Stor lever/Hepatomegali ses sjældent på diagnosetidspunktet, men ofte i det avancerede sygdomsstadium, hvor leverparenkympåvirkning kan afspejle leukæmisk infiltration. Findes biokemisk et obstruktionsmønster (stigende basisk fosfatase og bilirubin) må kompression af galdeveje pga. forstørrede glandler i porta hepatis overvejes.

Lymfeknuder



Lymfeknudesvulst



Splenomegali



Kliniske komplikationer

- Infektioner pga:

Neutropenia, hypogammaglobulinaemia, lymphopenia, compromised T-cell mediated immunity –

BEHANDLING: immunoglobulin, vækstfaktor...

- Autoimmune tilstande:

Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA), pure red cell aplasia (PRCA), immune-mediated thrombocytopenia (ITP) – BEHANDLING: binyrebarkhormon, Rituximab

- Richter's transformation (5–10%) : BEHANDLING: kemoterapi

Definition: Transformation hos pt. med CLL/SLL til en mere højmaligntilstand; DLBCL (hyppigst), Mb. Hodgkin, PLL, HCL, lymfoblast-lymfomer og en sjælden gang T-NHL.

- Sekundær malignitet

5.5. Stadietinddeling

5.5.1. CLL

Der findes to almindeligt anvendte enkle systemer, begge baseret på palpationsfundene ved objektiv undersøgelse, hæmoglobinkoncentration og trombocytal. Traditionelt har Binet stadier været anvendt i Europa og anbefales som standard i Danmark.

- *Binet stadietinddeling:*

- A: Lymfadenopati og/eller splenomegali og/eller hepatomegali i 0 - 2 regioner^a.
- B: Lymfadenopati og/eller splenomegali og/eller hepatomegali i 3 - 5 regioner^a
- C: Anæmi^b (hgb <100 g/l svarende til ca.6,2 mmol/l) og/eller trombocytopeni^b (<100 mia./l).

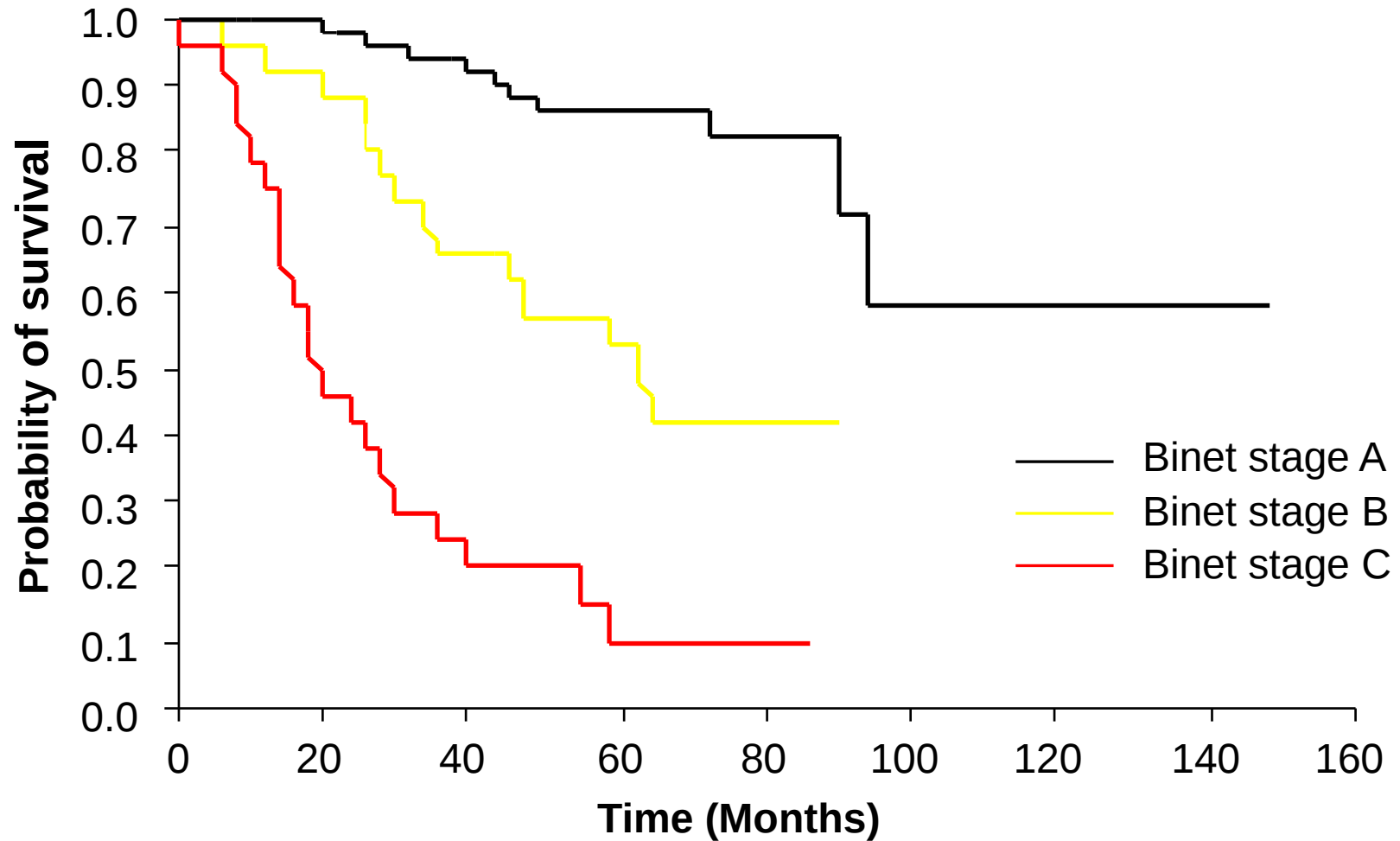
- *Rai stadietinddeling:*

- 0 Ingen af nedenstående
- I Lymfadenopati.
- II Splenomegali og/eller hepatomegali.
- III Anæmi^b (hgb <6,2 mmol/l).
- IV Trombocytopeni^b (<100 mia./l).

^a Der regnes med 5 regioner: Hoved-hals inklusive Waldeyers ring, aksiller (bilateral involvering regnes som 1 region, lysker (bilateral involvering regnes som 1 region), milt og lever.

^b Kun cytopenier med baggrund i marvinsufficiens kan definere klinisk stadium.

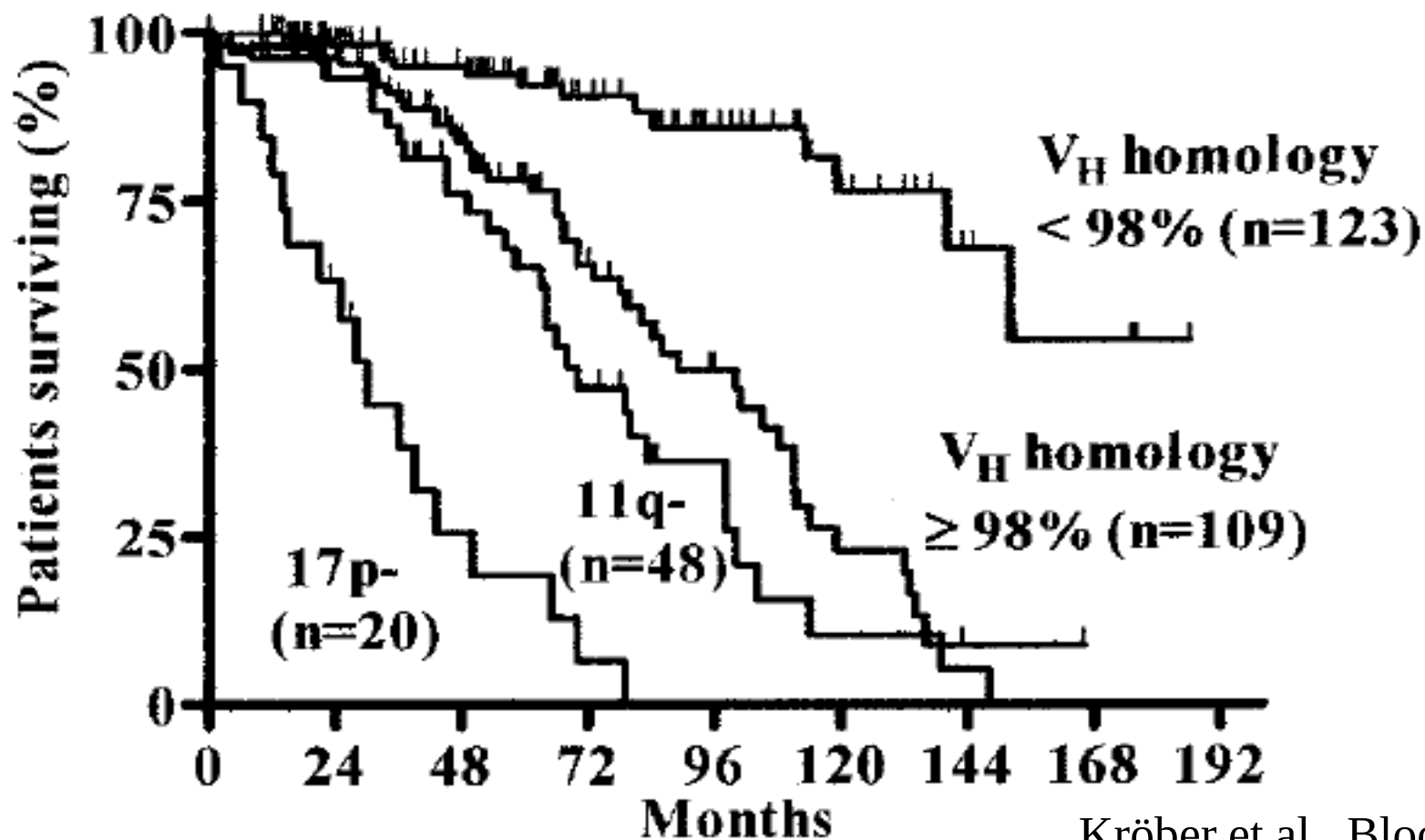
Overall Survival According to Binet Clinical Stage



Prognostiske us

- IGVH analyse tages for at give patienten en prognose
- FISH CLL og Tp53 mutation tages både for at give patienten en prognose og for at beslutte den rigtige behandling.
- FISH CLL skal ALTID tages før behandlingsstart
- MRD (-ikke rutine endnu)

Overlevelse afhængig af mutationsstatus og de to prognostisk dårligste kromosomforandringer.



CLL International prognostisk score CLL-IPI

Variabel	Risiko	Score
TP53 (17p)	Muteret eller deleteret	4
IgVH status	IgVH Umuteret	2
β2-mikroglobulin mg/l	>3.5	2
Klinisk Stadium	Binet B/C eller Rai I-IV	1
Alder	>65	1
Samlet Prognostisk score		0-10
Risikogruppe	Score	
Lav	0-1	
Intermediær	2-3	
Høj	4-6	
Meget høj	7-10	

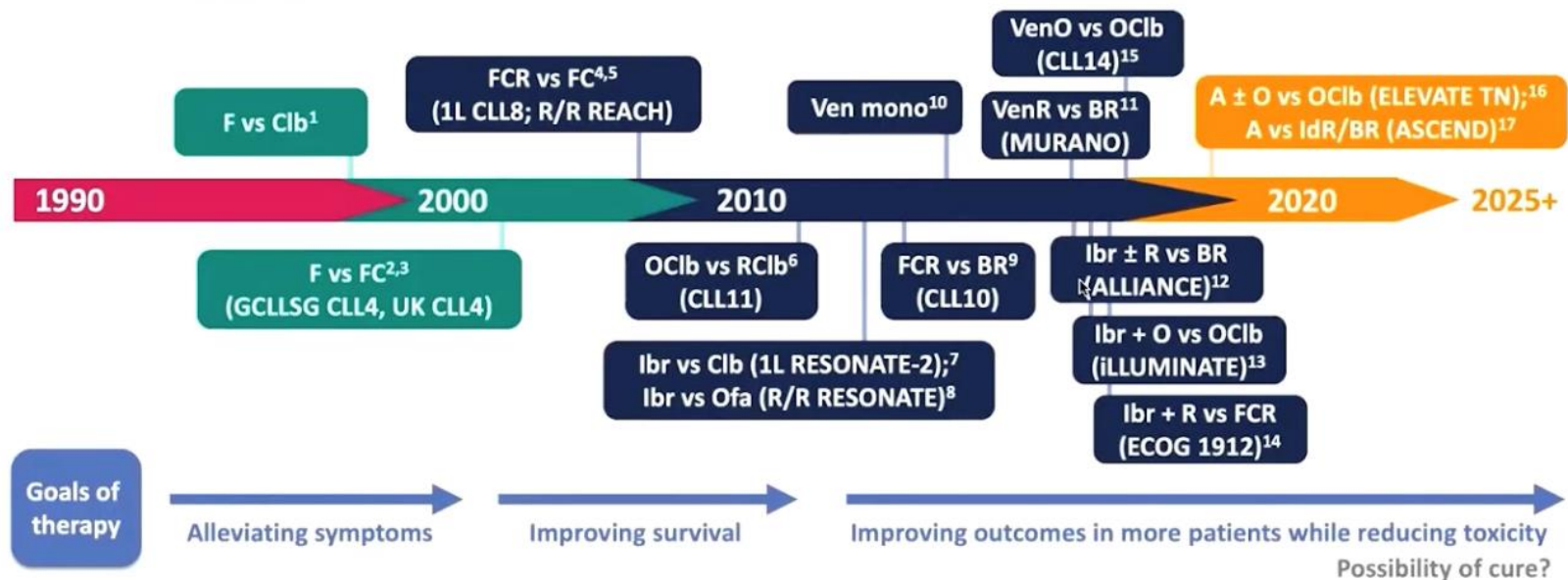
CLL-IPI category	OS at 5 years	Potential clinical consequence
Low-risk	93.2%	Do not treat
Intermediate-risk	79.3%	Do not treat except if the disease is really symptomatic
High-risk	63.3%	Treatment indicated except if the disease is asymptomatic
Very high-risk	23.3%	If you need to treat do not use chemotherapy but rather novel agents or treatment in clinical trials.

Behandling overvejes når pt har et eller flere af nedenstående

- Anæmi = lav blodprocent
- Thrombocytopeni = lav blodpladdetal
- Forstørrede og generende lymfeknuder
- Forstørret milt med symptomer herfra
- 50% stigning af CLL celler i blod på <2 måneder
- Symptomer (B-symptomer)

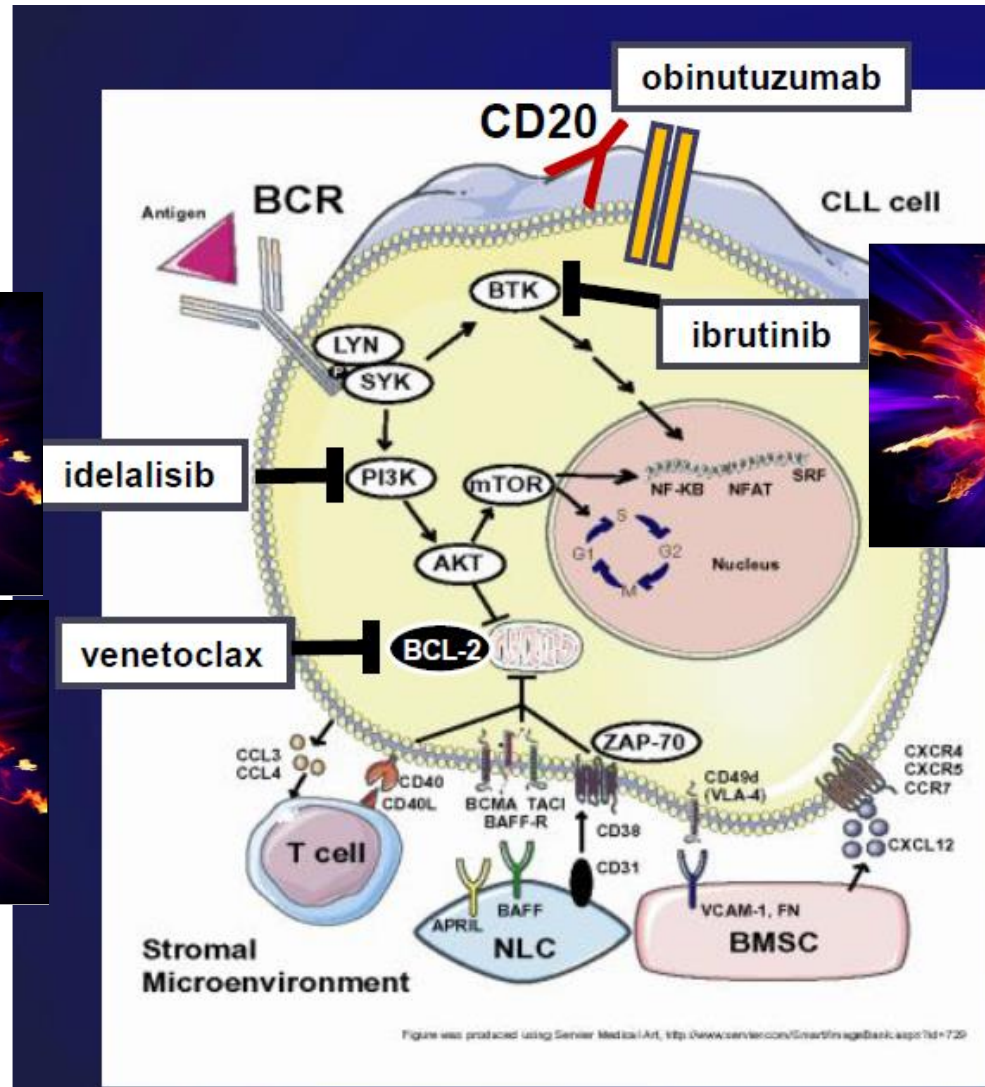
KM-biopsi tages før behandling for at sikre at CLL er årsagen til lav blodprocent /anæmi/ og eller lave blodpladder-

Evolution of CLL treatment and goals of therapy – Key milestones



1. Rai KR, et al. *N Engl J Med* 2000; **343**:1750–1757; 2. Eichhorst BF, et al. *Blood* 2006; **114**:3382–3391; 3. Catovsky D, et al. *Lancet* 2007; **370**:230–239; 4. Hallek M, et al. *Lancet* 2010; **376**:1164–1174; 5. Robak T, et al. *J Clin Oncol* 2010; **8**:1756–1765; 6. Goede V, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1101–1110; 7. Burger JA, et al. *N Engl J Med* 2015; **373**:2425–2437; 8. Byrd JC, et al. *N Engl J Med* 2014; **372**:213–223; 9. Eichhorst B, et al. *Lancet Oncol* 2016; **17**:928–942; 10. Roberts AW, et al. *N Engl J Med* 2016; **374**:311–322; 11. Seymour JF, et al. *N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120; 12. Woyach JA, et al. *N Engl J Med* 2018; **379**:2517–2528 (incl. suppl.); 13. Moreno C, et al. *Lancet Oncol* 2019; **20**:43–56; 14. Shanafelt TD, et al. *N Engl J Med* 2019; **381**:432–443; 15. Fischer K, et al. *N Engl J Med* 2019; **380**:2225–2236; 16. Sharman JP, et al. *Lancet* 2020; **379**:1278–1291; 17. Ghia P, et al. *J Clin Oncol* 2020; **38**:2849–2861.
- A, acalabrutinib; B, bendamustine; C, cyclophosphamide; Clb, chlorambucil; F, fludarabine; Ibr, ibrutinib; Id, idelalisib; mono, monotherapy; O, obinutuzumab; Ofa, ofatumumab; R, rituximab; Ven, venetoclax.

Små molekyler-målrettet behandling



Targeteret behandling

- De sidste 10 år er behandlingen med targeteret behandling indenfor CLL tiltaget.
- Vigtigste nye grupper:
 - BTK-hæmmere (ibrutinib, acalabrutinib, zanabrutinib, pirtobrutinib)
 - PI3K-hæmmere (idealisib, duvelisib, TGR1202)
 - BCL2-hæmmere (venetoclax*)

*[venetoclax SmPC](#)

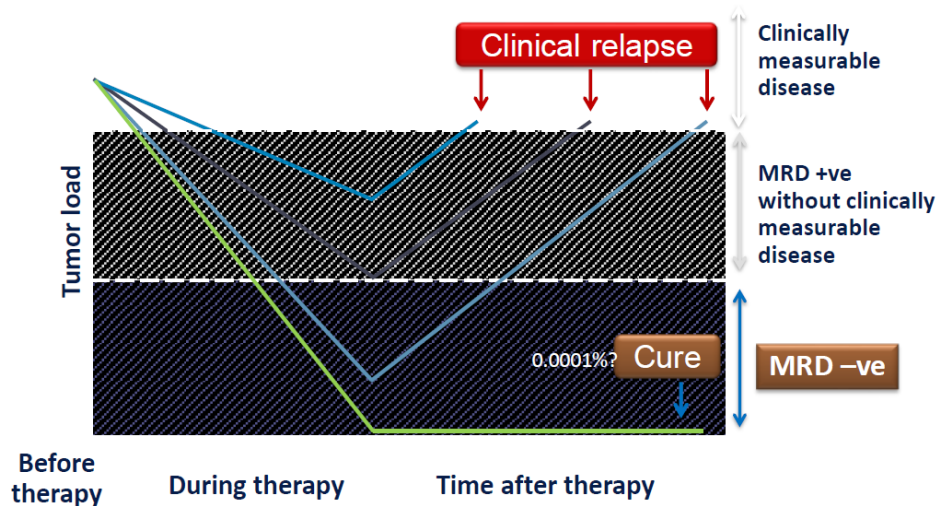
Oftere mindre toxicitet end konventionel kemoterapi

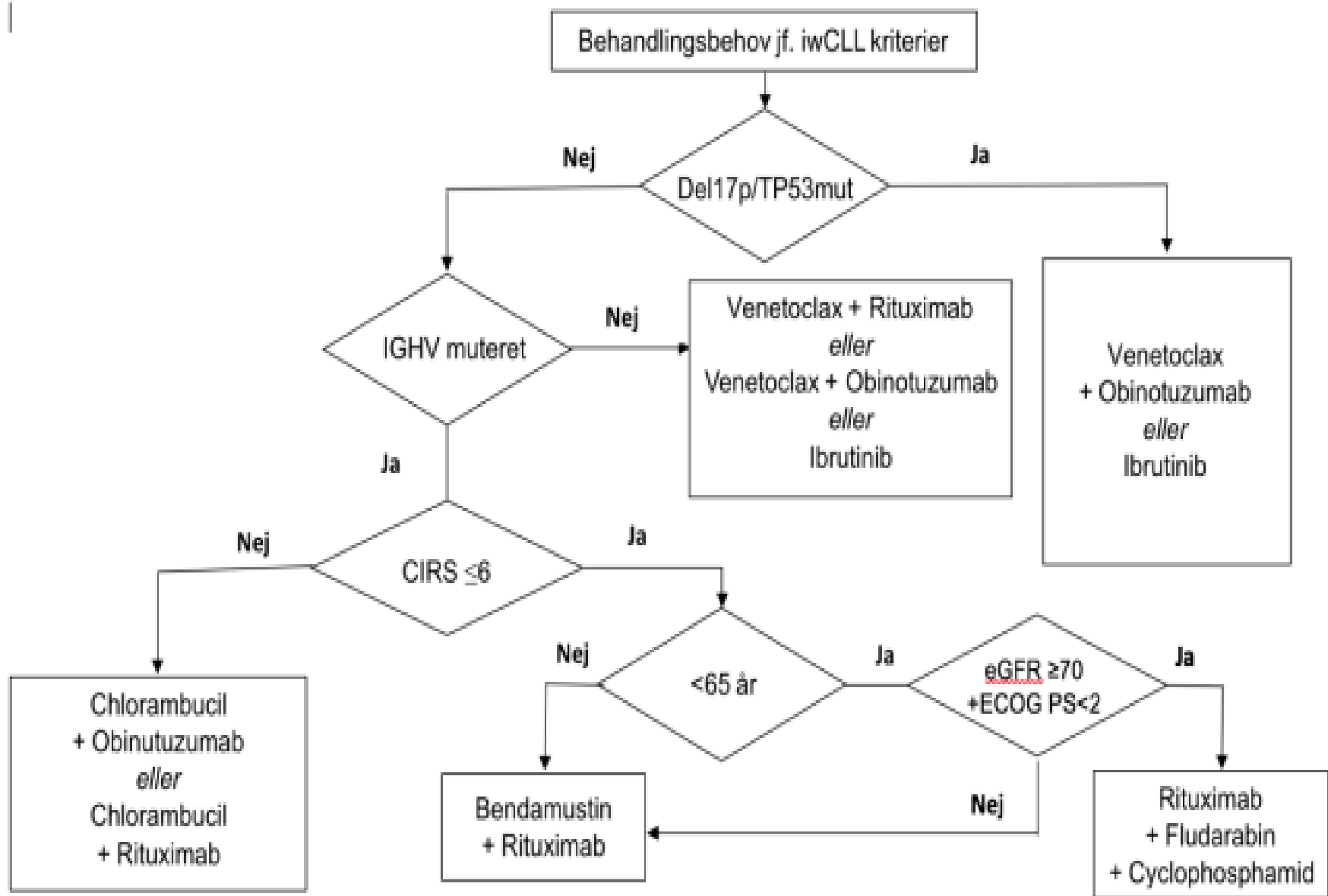
Ukendt effekt af stofferne på den lange bane

MRD: Minimal residual sygdom

Indtil nu har man ikke ment, at CLL kan helbredes, bortset fra i de få tilfælde, hvor man har kunnet gennemføre allogen KMT (og pt. har overlevet).

Det ser dog ud til, at hvis man kan fjerne alle tegn på CLL, f. eks. undersøgt vha. flow cytometri med en sensitivitet på 1 CLL celle/100.000-1.000.000, så lever pt. længere og nogle er måske helbredt





.....og

tilbagemelding fra MR (medicinrådet)!

Ny CLL behandlingsvejledning (FEB 2024)

Omkostningsanalyse APR 2024

- Tidligere ubehandlede patienter med CLL

Anvend til 70 % af populationen

-Acalabrutinib, ibrutinib, acalabrutinib + obinutuzumab, ibrutinib + venetoclax, venetoclax + obinutuzumab, zanubrutinib

+ Deletion17p/TP53-mutation

Overvej

-Venetoclax¹ + rituximab¹

- Deletion17p/TP53-mutation

Umutteret IGHV

Overvej

-Venetoclax¹ + rituximab¹

Anvend ikke rutinemæssigt

-Bendamustin + rituximab²
-Chlorambucil +
obinutuzumab²

Anvend ikke

-Chlorambucil + rituximab²
-Fludarabin +
cyclophosphamid + rituximab²

Mutteret IGHV

Anvend til særligt egnede patienter

-Fludarabin +
cyclophosphamid + rituximab²

Overvej

-Venetoclax¹ + rituximab¹
-Bendamustin + rituximab²
-Chlorambucil +
obinutuzumab²

Anvend ikke rutinemæssigt

-Chlorambucil + rituximab²

Ambulant opfølgning

Lavrisiko patienter kan afsluttes

Tidl. Behandlede ptt. afsluttes ikke

Amb. kontroller hver 3,6,12. mdr.

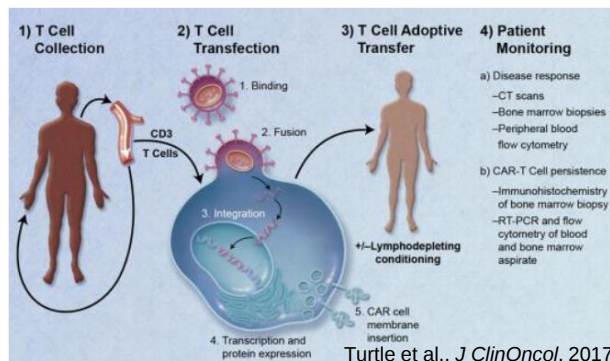
Tel.kons. / fremmøde

Perspektiv

- Vedvarende vs. Tidsbegrænset beh.
- Udvikling af nye antistoffer
 - Bispecific antibody(Epcoritamab) (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20)
 - Three-specific antibody



- Udvikling af nye små molekyler
- CAR T-celle terapi
- Fremtid uden kemoterapi
- Og CURE??



Resume & FAQ

Spørgsmål fra CLL gruppen.

- Hvad er CLL for en sygdom?
 - Hvorfor får man CLL
 - Hvad gør CLL med den syge?
 - Hvad er det nyeste indenfor CLL?
 - Hos flere af os er mistanken om CLL kommet, fordi man i en anden anledning har taget blodprøver, er det ofte at det sker?
 - Hvad er intervallet for Leukocyterne før man begynder behandling for CLL?
 - Nogen af os har fået kemo som behandling og nogen har fået immunterapi. Hvilken behandling bliver primært givet i dag?
 - At døje med dårligt immunsystem på grund af behandlingen man har fået, er det noget som er et problem for mange?
 - Og dem som har dårligt immunsystem dør også med tilbagevendende betændelse tilstande, er det noget man kan gøre for at undgå det?
 - Hvorfor bruger man ikke Rituximab længere?
 - Kan CLL give smerter i led og skelettet?
 - Er Allopurinol god behandling for led smerte?
 - Er det almindeligt at de som har CLL dør med svøvnløshed?
 - Er det almindeligt at de som har CLL dør med restless leg syndrom?
 - Hvilke følger/senfølger er almindelige i henhold til CLL og hvordan kan man hjælpe på disse?
 - Hvordan leve et godt liv med CLL?
 - Sygdommen er kronisk, men kan man godt blive frisk ind i mellem?
-
- Hvordan bliver dette område organiseret på Færøerne fremover?
 - Hvor mange har CLL på Færøerne?