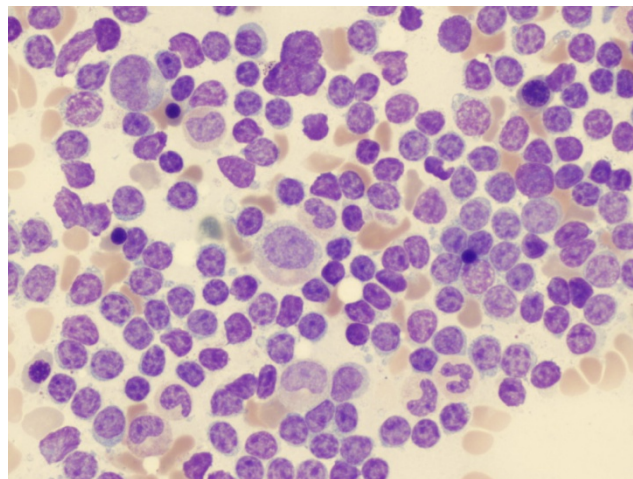


# Nationale retningslinjer for Kronisk Lymfatisk Leukæmi



Revideret maj 2016

## Indhold

1. [Introduktion](#)
2. [Diagnosenumre og databaseregistrering](#)
3. [Epidemiologi](#)
4. [Patologi, Immunfænotypning og cytogenetik](#)
  - 4.1.1. Patologi
- 4.2. Immunfænotypning
- 4.3. Cytogenetik
- 4.4. Transformation
5. [Diagnostik](#)
  - 5.1. Anamnese og objektiv undersøgelse
  - 5.2. Biokemiske undersøgelser
  - 5.3. Radiologiske undersøgelser
  - 5.4. Diagnose og differentiering mellem CLL, SLL og MBL
  - 5.5. Stadietildeling
    - 5.5.1. [CLL](#)
    - 5.5.2. [SLL](#)
  - 5.6. Immundefekter
  - 5.7. Autoimmunitet
6. [Klinisk forløb og prognostik](#)
  - 6.1. Risikovurdering baseret på stadie, mutationsstatus, FISH, ECOG og CIRS
  - 6.2. 'Fredelig' CLL
  - 6.3. 'Aktiv' CLL
7. [Behandling](#)
  - 7.1. Beslutning om behandlingsstrategi
  - 7.2. CLL
    - 7.2.1. [Førstelinjebehandling for patienter uden 17p-/p53 mutation egnede til standard behandling](#)
    - 7.2.2. [Førstelinjebehandling for patienter uden 17p-/p53 mutation egnede til reduceret behandling](#)
    - 7.2.3. [Førstelinjebehandling for patienter med 17p- eller p53 mutation egnede til standard behandling](#)
    - 7.2.4. [Førstelinjebehandling for patienter med 17p- eller p53 mutation egnede til reduceret behandling](#)
    - 7.2.5. [Andenlinjebehandling for patienter egnede med remissionsvarighed > 2 år](#)
    - 7.2.6. [Andenlinjebehandling for patienter egnede med remissionsvarighed < 2 år](#)
    - 7.2.7. [Tredjelinjebehandling og behandling ved yderligere recidiver](#)
    - 7.2.8. [Behandling af patienter kun egnede til palliativ behandling](#)
    - 7.2.9. [Splenekтоми og strålebehandling](#)
  - 7.3. [SLL](#)
  - 7.4. [Richters transformation og PLL](#)
  - 7.5. [Autoimmune tilstande](#)
  - 7.6. [Hypogammaglobulinæmi](#)
  - 7.7. [Vaccination](#)
  - 7.8. [Vækstfaktorer](#)
  - 7.9. [Allogen Knoqlemarvstransplantation](#)
8. [Kontrol](#)
9. [Forsikringsforhold og patientinformation](#)
10. [Appendices](#)
  - 10.1. [Samlet risikovurdering](#)
  - 10.2. [ECOG skala](#)
  - 10.3. [CIRS Score](#)
  - 10.4. [Behandlingsalgoritme](#)
  - 10.5. [Dosismodifikationer af \(R-\)FC](#)

## 10.6. [Responskriterier](#)

### 1. Introduktion

Den nationale guideline er udarbejdet af CLL gruppen under DLG. Gruppen består af: Ilse Christiansen, Aalborg (formand), Elisa Pulzycynsky, Århus, Dorthe Gillström, Århus, Stanislaw Pulzycynsky, Holstebro, Robert Pedersen, Holstebro, Olav Bergmann, Vejle, Linda Højbjerg Nielsen, Esbjerg, Henrik Frederiksen, Odense, Mikael Fredriksen Odense og Åbenrå, Christian Bjørn Poulsen, Roskilde, Christian Geisler, Rigshospitalet, Carsten Niemann, Rigshospitalet Pär Josefsson, Herlev og Lisbeth Enggaard, Herlev. Retningslinjerne for diagnostik og behandling af CLL skal opfattes som vejledende. Diagnostik baserer sig på de internationale guidelines<sup>1</sup>, indtil resultaterne for prospektive randomiserede undersøgelser med biologisk risikostratificering foreligger. Differentiering mellem CLL, SLL og MBL se 5.4.

### 2. [Diagnosenumre og databaseregistrering](#)

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL), udgør én sygdomsenhed, klassificeret under modne B-celle neoplasier i WHO klassifikationen.

Registreres i landspatientregistret:

CLL DC.91.1

SLL DC.83.0

Herudover registreres CLL og SLL i henholdsvis CLL og lymfomdatabasen i hæm. DMCG.

En tredje tilstand er kronisk monoklonal B-celle lymfocytose af ukendt betydning (MBL). MBL er defineret<sup>2</sup>, men ikke klassificeret præcist. Her påvises tilfældigt, ved flowcytometri, en lille klon af B-celler med klassisk CLL immunfænotype, uden samtidig tilstedeværelse af CLL eller SLL diagnostiske kriterier.

### 3. Epidemiologi

CLL har en skæv geografisk fordeling. Sygdommen er yderst sjælden i Asien, men er den almindeligste leukæmi i den vestlige hemisfære, hvor diagnosen udgør ca. 30 % af samtlige leukæmier. Incidensen for CLL i DK er ca. 6-7/100.000/år. I den hæmatologiske fællesdatabase registreres ca. 400 nye tilfælde/år af CLL i DK, i 2013 443. Medianalderen ved diagnose er godt 70 år. Mand/kvinde ratio er ca. 2/1. Førstegrads slægtninge til patienter med B-CLL har ca. 7 gange forøget risiko for B-CLL, dobbelt risiko for HD og ca. 1,5 gange øget risiko for NHL. Hos ca. 14 % af slægtninge til patienter med B-CLL kan monoklonal lymfocytpopulation med karakteristisk immunfænotype påvises<sup>3, 4</sup>.

Incidensen af SLL er cirka 10 % af CLL incidensen.

Prævalensen for MBL er 3-5 % hos raske personer over 60 år.

### 4. Patologi, immunfænotypning og cytogenetik

#### 4.1.

*Cytopatologi.* B-CLL cellerne er monomorft udseende små lymfocytter med rund kerne, karakteristisk klumpet kromatin, en uanselig nukleole og sparsomt cytoplasma. I udstrykningspræparater af blod og knoglemarv ses typisk en del "smudge cells" (Gumprechts fænomen). Prolymfocytter udgør sædvanligvis <10-15 % af de lymfocytære celler.

*Knoglemarvpatologi.* Knoglemarvsundersøgelse er ikke nødvendigt for diagnosen, men anbefales ved mistanke om knoglemarvsfortrængning og ved i øvrigt komplet respons efter endt behandling. Lymfocytinfiltrationen kan præsentere sig som nodulær, interstitiel, diffus eller en kombination heraf uden typiske paratrabekulære aggregater som ved andre lymfomsygdomme.

*Lymfeknudepatologi.* Lymfeknudebiopsi er sædvanligvis ikke nødvendig for at stille diagnosen B-CLL, men kan være nødvendig i differentialdiagnostisk øjemed overfor leukæmiserede lymfomer, og hvor der kan opstå mistanke om Richters transformation. Lymfeknuden udviser typisk udslettet arkitektur, diffus infiltration af ensartede små lymfocytære celler og med spredt forekomst af karakteristiske pseudofollikler (proliferationscentre), domineret af større lyse celler (paraimmunoblaster). Der er sædvanligvis en lav proliferationsrate.

**4.2. Immunfænotype.** CLL celler udtrykker definatorisk CD19, CD23, CD200 og CD5 samt svag ekspresion af CD20. Hertil kommer ekspresion af CD22 og CD79a. Cellerne er typisk FMC7 og Cyklin D1 negative. Der er svag monoklonal overfladeekspresion af IgM eller IgM og IgD med letkæde restriktion ( $\kappa/\lambda$ ).

#### 4.3. Cytogenetiske og molekylære undersøgelser

4.3.1. *Somatiske hypermutationer i immunglobulinens tunge kæde (IgVH).* Der undersøges for homologi til den oprindelige (germ-line) sekvens på DNA niveau med cut-off værdi defineret som 2 %. Patienter, hvis CLL celler er

uden IgVH mutationer, dvs. har mere end 98 % homologi kaldes i daglig tale 'umuteret' CLL, medens patienter med under 98 % homologi kaldes 'somatisk hypermuteret'.

4.3.2. *Cytogenetiske forandringer ved Fluorescerende in-situ Hybridisering (FISH)*. Undersøges på diagnosetidspunktet og ved sygdomsprogression (klonal udvikling) hos biologisk yngre patienter. Standardundersøgelse ved CLL er deletion 13q, deletion 11q, deletion 17p samt trisomi 12. Panelet kan evt. suppleres med prober for deletion 6q og IGVH (14q) translokation.

4.3.3. *PCR-undersøgelse for mutationer i TP53*. Ca. 1-3 % af CLL patienter har mutationer i TP 53 på diagnosetidspunktet, medens ca. 5-6 % har mutationen ved behandlingsbehov. PCR-undersøgelse for TP53 mutation kan afsløre mutationer i kromosom 17, som ikke detekteres med FISH. Det anbefales, at TP53 mutationsundersøgelse udføres hos patienter uden kendt deletion 17p ved FISH undersøgelse. Herudover anbefales, at TP 53 mutationsundersøgelse udføres hos patienter uden kendt deletion 17p- forud for alle efterfølgende behandlinger (klonal evolution)<sup>5</sup>.

4.3.4. *'Next generation sequencing'* er undersøgelser, som finder genomiske forandringer i hele genomet eller exomet. Herved er identificeret prognostiske markører som f.eks. NOTCH-1 og SF3B1<sup>6</sup>. Metoden kan afsløre komplekse karyotypiske forandringer, men er endnu ikke en standardundersøgelse.

4.3.5. *Alternativer til cytogenetiske og molekylære undersøgelser*. En lang række biologiske risikomarkører kan anvendes, hvis man ikke har adgang til molekylære eller cytogenetiske ydelser f. eks. ZAP-70 og CD38.

4.4. *Transformation*. Progression til prolymfocyt leukæmi viser sig ved øget antal prolymfocytter (>55 %) i blodet. Transformation af CLL til diffust storcellet B-lymfom (Richters syndrom) viser sig ved infiltration i lymfeknude/milt/knoglemarv af store centroblast-/immunoblastlignende celler. Transformation kan også ske men sjældnere til Hodgkin's lymfom. 80% af Richters transformation til DLBCL er klonalt relaterede, mens 20% ikke er klonalt relateret, og sidstnævnte har umiddelbart samme prognose som "de novo" DLBCL med standardbehandling (R-CHO(E)P)). Klonalitet kan undertiden afsløres med identifikation af afvigende letkæde type (kappa/lambda) i CLL og DLBCL klonen. Hvis ikke, kan sekventering af IGHV genet i CLL og DLBCL klonen bruges, hvor man skønner det har behandlingsmæssig konsekvens<sup>7</sup>

## 5. Undersøgelser på diagnosetidspunkt og ved kontrol

### 5.1.

#### Anamnese

Ved diagnose lægges særlig vægt på familieoplysninger (tilfælde af lymfoproliferativ sygdom) samt ko-morbiditet score(CIRS, appendiks 10.3) og performance status score(ECOG/WHO, appendiks 10.2). Evt. tidligere leukocytværdier registreres.

Ved diagnose og ved kontroller lægges vægt på: infektionsanamnese, almensymptomer i form af vægttab, nattesved, feber (uforklaret), træthed, tryksymptomer (bulk), anæmisymptomer, blødninger, samt evt. autoimmune manifestationer.

#### Objektiv undersøgelse

Ved såvel diagnose som kontroller foretages objektiv undersøgelse med særlig vægt på inspektion af fauces, palpation af alle lymfeknuderregioner inkl. trigonum femoralis. Lymfeknuder angives med 2-dimensionel størrelse for største glandel i hver region. Lever og milt udpalperes med angivelse af cm under kurvatur. Evt. fund af ko-morbiditet noteres.

### 5.2. Biokemiske undersøgelser

Ved diagnostik og kontrol anvendes som minimum nedenstående biokemi.

Tidspunkt Parameter	Diagnostik	Kontrol
<b>Knoglemarvsfunktion:</b>  Hæmoglobin, trombocytter, leukocytter med differentialtælling	Altid	Altid
<b>Risikovurdering:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FISH (PB eller KM)</li> <li>• IgVH mutationsstatus</li> <li>• TP53 mutationsundersøgelse</li> <li>• Evt. ZAP70 og/eller CD38</li> <li>• <math>\beta</math>2-mikroglobulin</li> </ul>	Altid Anbefales som standard Anbefales hvis negativ for deletion 17p. Hvis mutationsundersøgelse udelades Altid	Med mindre deletion 17p eller TP 53 mutation er kendt, gentages FISH forud for valg af behandling uafhængigt af antallet af tidligere behandlinger. Dette for at ekskludere klonal evolution. For patienter uden deletion 17p bør der suppleres med TP 53 undersøgelse.
<b>Anæmi:</b> Hæmolyse: Direkte antiglobulintest, retikulocytter, haptoglobin, LDH, bilirubin  Mangeltilstand: EVF, MCV, MCHC, folat, cobalamin, jern, transferrin, ferritin	Altid	Ved behov
<b>Immundefekt B-celler(inhærent)</b>  M-komponent, IgG, IgA, IgM	Altid	Ved infektionstendens
<b>Immundefekt T-celler(erhvervet) +/- B-celle</b> <b>immundefekt</b> CMV- og EBV-PCR		Ved infektioner hos patienter i behandling med purinanalogue og/eller monoklonale antistoffer samt i behandling med Idelalisib
<b>Organfunktion:</b> Nyretal Levertal Thyreoidetale	Altid	Ved behandling og efter behov

### 5.3. Radiologiske undersøgelser

Klassisk diagnostik, stadietildeling og behandling af CLL kræver ingen radiologiske undersøgelser. Resultater af radiologiske undersøgelser kan ikke anvendes til at revurdere klinisk stadietildeling. Kriterierne for anvendelse af radiologi er dog under revurdering. Følgende kan overvejes:

5.3.1. *Røntgen af thorax og ultralyd af abdomen:* Evt. på diagnosetidspunktet og ved relevant symptomatologi eller:

5.3.2. *Evt. CT-scanning af hals, thorax og abdomen.* På diagnosetidspunkt og/eller hos (yngre) patienter, hvor responskvalitet er relevant for den videre behandlingsplan. I den situation udføres CT-scanning før, halvvejs og ved afslutning af behandlingen.

5.3.3. Der er ikke indikation for rutinemæssige scanninger i follow-up perioder.

5.3.4. Hos patienter med deletion 11q eller udtalte B-symptomer kan der foreligge monstrøs intra-abdominal sygdom, hvorfor scanning kan være relevant

5.3.5. PET-CT scanning kan give supplerende information ved mistanke om Richters transformation bl.a. om relevant biopsisted

#### 5.4. Diagnose af CLL og SLL samt MBL stilles ud fra følgende kriterier:

**CLL:** persisterende ( $\geq 3$  mdr.) lymfocytose i perifert blod  $> 5$  mia. monoclonale B-celler/l, med klassisk morfologi på udstrygningspræparat samt CD5/CD19/CD23/CD20'dim' positiv immunfænotype ved flowcytometri.

**SLL:** Klassisk morfologi og immunfænotype i lymfeknudebiopsi, uden ledsagende lymfocytose ( $< 5$  mia./l.)

**MBL:** Klon  $< 5$  mia. monoclonale B-celler/l med CLL fænotype i det perifere blod uden ledsagende CLL eller SLL diagnostiske kriterier. Der er næsten altid knoglemarvsinfiltration<sup>8</sup>

CLL diagnosen kan stilles alene på blodprøver med flowcytometri og vurdering af udstrygningspræparat.

Lymfeknudebiopsi er kun indiceret til diagnostik af SLL uden lymfocytose, eller ved mistanke om Richters transformation.

Knoglemarvsundersøgelse er ikke nødvendig på diagnosetidspunktet, men er indiceret ved:

- Udredning af uforklaret anæmi, trombocytopeni eller neutropeni.
- Før start på behandling for CLL med mistænkt knoglemarvsfortrængning
- Dokumentation af komplet respons.

#### 5.5. Stadienddeling

##### 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 stadienddeling:*

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

- *Rai stadienddeling:*

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Kun cytopenier med baggrund i marvinsufficiens kan definere klinisk stadium.

##### 5.5.2. SLL

Stadienddeles som Non-Hodgkin's lymfom Ann Arbor klassifikation indtil leukæmisering (CLL).

#### 5.6. Immundefekter

Infektion er den hyppigste dødsårsag ved CLL. CLL patienter har ofte en immundefekt med varierende grader af nedsat B-celle, T-celle og NK-celle funktion i kombination med neutropeni og/eller hypogammaglobulinæmi. Graden af immundefekt bør vurderes i alle tilfælde af infektion og inddrages i behandlingsvalget. Vurdér infektionstendensen ved de ambulante kontroller, og vurder eventuel indikation for immunglobulinprofylakse (jf. afsnit 7.5) eller vækstfaktor (jf.

afsnit 7.7.). CLL patienter må generelt forventes at respondere dårligt på vaccination, og rutine vaccinationer kan ikke anbefales (jf. afsnit 7.6). Enhver vaccination bør følges op mhp påvisning af relevant antistofsvær. Hos højrisiko patienter med feber specielt patienter behandlet med T-celle depleterende stoffer (purinanaloger, alemtuzumab og Idelalisib), bør CMV og EBV reaktivering overvejes og relevant diagnostik iværksættes.

### 5.7. Autoimmunitet

CLL patienter har ofte autoimmune fænomener, typisk immunmedierede cytopenier. Differentialdiagnosen til immunmedieret cytopeni er marvfortrængning, hvorfor knoglemarvsundersøgelse i mange tilfælde er velindiceret i udredningen af cytopenier, suppleret med DAT ved mistanke om hæmolyse. Øvrige mistænkte autoimmune sygdomme udredes efter de relevante specialers rekommandationer.

## 6. Klinisk forløb og prognostik

CLL patienter er ofte asymptomatiske på debuttidspunktet. Den primære strategi er derfor for de fleste patienter observation uden behandling. Lymfocytallet vurderes (<20, 20-50, > 50)<sup>9</sup>. Lymfocytfordoblingstid under 12 måneder er en vigtig indikator for progressiv sygdom. Ændringer i klinisk stadium eller tegn på knoglemarvssvigt er ligeledes indikatorer på progressiv sygdom. Vurdering af de biologiske risikofaktorer er nyttige i planlægning af observationsforløbet og ikke mindst ved information af patienten, men er endnu ikke *per se* afgørende for behandlingstidspunkt eller behandlingsvalg. Behandlingstidspunkt samt -valg afgøres udelukkende ved Binet stadium kombineret med symptomatologi samt en vurdering af egnethed til behandling, performance status (ECOG ≤ 2, se appendiks 10.2) og ko-morbiditet (CIRS ≤ 6, se appendiks 10.3). ECOG og CIRS værdier over de anførte er forbundet med øget toksicitet ved en given behandling og skal indgå i overvejelserne forud for behandlingsvalg. For patienter, hvor non-myeloablative allogene stamcelletransplantation potentielt kan komme på tale anbefales dog bestemmelse af minimum to biologiske risikoparametre. En samlet risikovurdering samt median overlevelse findes i appendiks 10.1.

### 6.1. 'Fredelig' CLL

Er karakteriseret ved:

- Del13q14 som eneste cytogenetiske abnormitet
- Muteret IgVH gen (ikke VH3-21)
- Lymfocytfordoblingstid > 12 måneder
- Binet stadium A
- Normalt hæmoglobin
- Lymfocytaltal <30x10<sup>9</sup>/l

10-års overlevelsen for disse patienter er over 80 %. De kan som regel følges halv- eller helårligt, evt. afsluttes til egen læge (høj alder, ko-morbiditet).

### 6.2. 'Aktiv' CLL

De øvrige CLL former følges typisk med ambulant kontrol hver 3. måned, men hyppigere, hvis patienten nærmer sig behandling. Behandling af CLL bør kun iværksættes, når et eller flere af følgende tegn på aktiv sygdom foreligger (IWCLL guidelines<sup>1</sup>):

- Progressivt knoglemarvssvigt
  - Udvikling eller forværring af ikke immunbetinget anæmi
  - Udvikling eller forværring af ikke immunbetinget trombocytopeni
- Massiv eller progressiv lymfeknudesvulst
- Massiv eller progressiv splenomegali
- Progressiv lymfocytose
  - Mere end 50 % stigning på 2 måneder
  - Lymfocytfordoblingstid <6 måneder

- Almentsymptomer
  - Vægttab (>10 %) i løbet af 6 måneder
  - Feber af ukendt årsag i mere end 2 uger
  - Nattesved
  - Udtalt træthed
- Steroidresistente autoimmune cytopenier

## 7. Behandling

### 7.1. Beslutning om behandlingsstrategi.

Behandlingsstrategi afhænger af både patientspecifikke faktorer, sygdomskaraktistika og behandlingsmuligheder. Patientspecifikke faktorer: performance status (ECOG), ko-morbiditet (CIRS), alder, patientpræferencer.

På baggrund heraf kan patienten vurderes at tilhøre en af flg. 3 grupper:

1. *Egnet til standard behandling*. Vejledende: ECOG 0-1, CIRS  $\leq$  6
2. *Egnet til reduceret behandling* (mindre toksisk behandling). Vejledende: ECOG 1-2, CIRS > 6
3. *Kun egnet til palliativ behandling*. Vejledende: ECOG 3-4 og CIRS >6

Sygdomskaraktistika: Tumorbyrde inkl. stadium, risikoprofil i henhold til FISH, mutationsstatus og andre prognostika

Behandlingsmuligheder: ønsket behandlingsmål (kurativ versus symptomatisk behandling), toksicitet

Responskriterier fremgår af appendiks 10.6

Overvej altid inklusion i protokoller for behandlingskrævende patienter. Uden for protokollert behandling behandles efter retningslinjer som nedenfor anført. Se også behandlingsalgoritme appendiks 10.4:

### 7.2. CLL

#### 7.2.1. Første linjebehandling for patienter uden deletion 17p/p53 mutation egnede til standarddosis behandling<sup>10, 11</sup> og under 65 år og EGFR > 70

##### 7.2.1.1. RFC x 6, status efter 3 behandlingsserier

Dosis og administration:

#### R-FC p.o.

Inf. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v dag 1 1.serie, Serie 2-6: 500 mg/m<sup>2</sup> (gives inden kemoterapi)

Tbl. Fludarabin 40 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3

Tbl. Cyclofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3

Eller

##### 7.2.1.2.

#### R-FC i.v.

Inf. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v dag 1 1. serie, Serie 2-6: 500 mg/m<sup>2</sup> (gives inden kemoterapi)

Inf. Fludarabin 25 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dag 1-3

Inf. Cyclofosfamid 250 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dag 1-3

**Kommentar:** Ved højt lymfocytal >100 og/eller stor tumorbyrde kan Rituximab udskydes til 2. kur eller Rituximab dosen deles over 2 dage. For patienter med svær pågående hæmolyse er Fludarabin kontraindiceret.

For både 7.1.1.1 og for 7.1.1.2 gælder behandlingsinterval: 4 uger og

Dosisreduktion: behandling modificeres som anført i appendiks 10.5

#### 7.2.2. Første linje behandling for patienter uden deletion 17p/p53 mutation egnede til standardbehandling men $\geq$ 65 år eller patienter <65 år egnede til reduceret behandling (CIRS $\leq$ 6 og/eller EGFR $\leq$ 70) *Kommentar:* CLL 10 studiet viser, at RFC er toksisk for ældre patienter $\geq$ 65 år (mangler publikation). Samtidigt viser for BR OS ved 4 år på over 90 %<sup>12</sup> medens G- og R-Chlorambucil



viser OS ved 3 år på ca. 80-85 % (ref. 14). Selvom studierne ikke adresserer de samme patientpopulationer, anbefales BR for ældre uden væsentlig ko-morbiditet og for yngre der ikke tåler RFC. Dette indtil der foreligger sammenlignelige studier.

#### **7.2.2.1. Rituximab-Bendamustin max. x 6**

Dosis og administration:

Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og 2, Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> første cyklus derefter 500 mg/m<sup>2</sup>

OBS! For udvalgte patienter mellem 65 og 70 år uden ko-morbiditet kan RFC standardbehandling anvendes men data antyder at toksiciteten af denne behandling eliminerer fordelene for den ældre patientpopulation<sup>13</sup>

#### **7.2.3. Første linjebehandling for patienter uden deletion 17p-/p53 mutation ikke egnede for standardbehandling (CIRS > 6), men egnede til reduceret behandling**

CIRS score er ikke en regelret geriatrisk vurdering og en score > 6 kan dække over velregulerede tilstande, uden at man klinisk bedømmer ko-morbiditet som væsentlig. Det er derfor gruppens anbefaling, at man for patienter under 65 ikke lader CIRS score > 6 stå alene i vurderingen af valg af behandling. Selvom der ikke findes sammenlignelige studier mellem anti-CD20 plus Chlorambucil mod anti-CD20 plus Bendamustin må det anses, at patienter i god performance med velregulerede ko-morbiditetstilstande vil kunne profitere af behandling med BR evt. i reduceret Bendamustin dosis til 70 mg/m<sup>2</sup>. For patienter med CIRS score 7 eller mere har CLL-11 studiet vist såvel forlænget PFS som OS, når Chlorambucil gives med tillæg af enten Rituximab eller Gazyvaro i forhold til Chlorambucil alene. PFS er betydeligt længere med Gazyvaro, mediant 28 mdr. medens PFS med Rituximab er ca. 15. mdr.<sup>14</sup>. Da førstelinjebehandling kan gentages ved remissionsvarighed over 24 mdr. vil mange patienter behandlet med Chlorambucil og Gazyvaro kunne gentage førstelinjebehandling ved sygdomsprogression, medens meget færre patienter ville kunne gentage Chlorambucil og Rituximab behandling og i stedet skulle behandles med Ibrutinib, et betydeligt dyrere alternativ og samtidigt også en kontinuerlig evt. livslang behandling, indtil uacceptabel toksicitet eller til progression.

Complement studiet har vist at tillæg af Ofatumumab til Chlorambucil giver forlænget PFS. PFS er noget kortere end med Chlorambucil plus Gazyvaro, men om dette er en signifikant forskel vides ikke, da der ikke er lavet direkte sammenlignelige studier. Uden at der foreligger randomiserede data mellem Rituximab og Ofatumumab antyder Complement studiet længere PFS med Ofatumumab end med Rituximab, men om forskellen er betinget af en betydeligt højere dosis Chlorambucil i dobbelt så lang tid i Complement studiet i forhold til CLL-11 studiet eller af forskelle mellem de 2 anti-CD20 antistoffer er uvist.

Der er forskel på såvel virkningsmekanisme som toksicitetsprofil for de tre antistoffer. Gazyvaro er et type II antistof med primær effekt i form af direkte celledød og ADCC effekt, medens både Ofatumumab og Rituximab er type I antistoffer med primært komplement medieret effekt. På baggrund af ovenstående ræsonnement om de to randomiserede studier (CLL11 og Complement) anbefales som førstevalg Chlorambucil plus Gazyvaro, og ligeværdighed mellem Chlorambucil plus Ofatumumab eller plus Rituximab. Men valget af Gazyvaro og Chlorambucil kan ikke anses for obligat på nuværende tidspunkt og de enkelte centre kan derfor vælge et af de to øvrige alternativer som præference.

**7.2.3.1. Chlorambucil 0,5 mg/kg dag 1+15 plus Gazyvaro 100 mg dag 1 og 900 mg dag 2, 1000 mg dag 8 + 15, herefter Gazyvaro 1000 mg dag 1 i de efterfølgende 5 cykler. En cyklus er 28 dage**

Eller

**7.2.3.2. Chlorambucil 10 mg/m<sup>2</sup> i 7 dage plus Azerra 300 mg dag 1 og 1000 mg dag 8. Herefter 1000 mg dag 1 af hver efterfølgende cyklus på 28 dage. Max. 12 gange.**

Eller

**7.2.3.3. Chlorambucil 0,5 mg/kg dag 1+15 plus Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> i 1. cyklus, derefter Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> i de efterfølgende 5 cykler af 6 i alt. En cyklus er 28 dage**

For patienter som skønnes ikke at være velegnede til antiCD20 behandling (kun palliativ behandling) kan følgende regimer overvejes:

**7.2.3.4. Chlorambucil som kontinuerlig behandling i 0,5 - 1 år.**

Dosis og administration:

Tbl. Chlorambucil 2-8 mg x 1 dagligt

Behandlingen kan evt. initialt suppleres med Tbl. Prednisolon 25-50 mg x 1 dgl  
Eller

**7.2.3.5. Chlorambucil (+ prednisolon) intermitterende, ½-1 år.**

Dosis og administration:

Tbl. Chlorambucil 10 mg/m<sup>2</sup> d 1-5 evt. 1-7 som i det engelske CLL4 studie

Behandlingen kan evt. initialt suppleres med Tbl. Prednisolon 100 mg x 1 d 1-5

**7.2.3.6. Første linjebehandling for patienter med deletion17p/p53 mutation egnede til standardbehandling og egnet til reduceret behandling**

BCR inhibitoren Ibrutinib er at foretrække på baggrund af betydende autoimmune komplikationer som colitis, pneumonitis m.v. for Idelalisib. For patienter, hvor der er kontraindikation mod Ibrutinib frem for alt hjertesygdom og behov for antikoagulation med Warfarin kan Idelalisib plus Rituximab anvendes. Pneumocysteprofylakse bør institueres ved denne behandling ligesom der skal være skærpet fokus på evt. CMV-reakivering. For patienter, som er kandidater til mini-allogen KMT iværksættes donorsøgning ved behandlingsstart med henblik på transplantation i god PR eller CR. For patienter som ikke er kandidater for allogen mini-KMT gives behandlingen indtil sygdomsprogression.

**7.2.3.7. Anden linjebehandling, remissionsvarighed > 2 år**

Førstelinde behandling gentages med mindre der er nytillkommet deletion 17p eller TP 53 mutation. For Patienter, hvor BR skal gentages kan overvejes tillæg af Ibrutinib<sup>15</sup> (Helios studiet). Det er imidlertid uklart, om tillæg af Ibrutinib til BR er bedre end Rituximab plus Ibrutinib eller Ibrutinib alene, ligesom det ikke vides om anvendelse af Ibrutinib i 3. linjebehandling opnår samme OS som anvendelsen af BR plus Ibrutinib i 2. linjebehandlingen. På denne baggrund anses det på nuværende tidspunkt ikke at være obligat med tillæg af Ibrutinib til BR ved andenlinjebehandling. For patienter, der behandles med anden immunkemoterapi og som ikke er i CR efter reinduktionsbehandling har PROLONG studiet vist at vedligeholdelsesbehandling med Ofatumumab hver 2. måned i op til 2 år<sup>16</sup> forlænger TTNT med ca. 6 mdr. Effekten af vedligeholdelsesbehandling anses ikke at være så betydende at det har kunnet godkendes i EMA. På denne baggrund er det den nationale gruppes anbefaling at Ofatumumab vedligeholdelse ikke anvendes rutinemæssigt. Hvis der er deletion 17 p eller TP53 mutation skiftes til Ibrutinib. Hvis der er kontraindikation til Ibrutinib kan Rituximab og Idelalisib anvendes. Alemtuzumab kan overvejes.

**7.2.3.8. Anden linje behandling for patienter remissionsvarighed <2 år**

Patienterne bør undersøges for klonal evolution inden valg af terapi. For patienter uden deletion17p/p53 mutation kan følgende regimer overvejes i prioriteret rækkefølge:

Ibrutinib alene

Idelalisib plus Rituximab, hvis der er kontraindikation for Ibrutinib

*For udvalgte patienter kan følgende overvejes:*

*Patienter i god performance uden væsentlig ko-morbiditet:*

Ibrutinib plus BR

Bendamustin i kombination med Rituximab

Alemtuzumab

Cladribin og Cyclofosamid evt. i kombination med Rituximab

CVP/CHOP evt. i kombination med i kombination med Rituximab

FCM i kombination med Rituximab

*Patienter med væsentlig ko-morbiditet:*

Chlorambucil i kombination med antiCD20 antistof

Højdosis methylprednisolon (1 g/m<sup>2</sup> i 5 dage hver 4. uge)

For patienter med deletion 17p eller p53 mutation er førstevalget Ibrutinib ved kontraindikation mod dette Idelalisib plus Rituximab eller evt. Alemtuzumab. Konventionel kombinations kemoterapi er oftest uden effekt.

For denne patientgruppe med kortvarig remission, hvor der er fundet HLA-identisk donor (beslægtet eller ubeslægtet) kan non-myeloablative stamcelletransplantation overvejes (jf. afsnit 7.8).

#### **7.2.3.9. Tredjelinjebehandling og behandling ved yderligere recidiver.**

Behandlingen vil være baseret på individuelt skøn baseret på remissionsvarighed af andenlinjebehandling, biologisk alder, risikoprofil, ECOG- og CIRS scores. Følgende regimer kan overvejes:

R-FC aldersreduceret x 3-6

Bendamustin 70-90 mg/m<sup>2</sup> kombineret med Rituximab

CVP evt. kombineret med Rituximab

Chlorambucil evt. kombineret med anti-CD20 antistof

Hvis patienter ikke har modtaget BCR-inhibitor +/- Rituximab i 1. og anden linjebehandling vil behandling med BCR-inhibitor være indiceret. Der er hidtil få data for skift af BCR-inhibitor ved progression fra en anden BCR-inhibitor, men foreløbige data tyder på kortvarigt respons på skift. Man kan overveje at søge om Venetoclax på compassionate use basis indtil præparatet bliver registreret, formentlig efteråret 2016.

#### **7.2.3.10. Behandling af patienter kun egnede til palliativ behandling**

Behandlingen vil afhænge af det palliative behov.

Steroid kan lindre almensymptomer, ligesom beskeden cytoreduktiv behandling f.eks. Chlorambucil kan være indiceret. Generende lymfomer kan evt. strålebehandles. Enkelte patienter kan muligvis være aktuelle for behandling med BCR-inhibitor.

#### **7.2.3.11. Splenektomi og strålebehandling.**

Splenektomi kan være indiceret ved behandlingsrefraktære autoimmune tilstande (jf. afsnit 7.4) samt hos patienter med behandlingsrefraktær CLL med tryksymptomer og/eller hypersplenisme. Overvej pneumokok- og Hæmofilus influenzavaccination (jf. afsnit 7.6).

Palliativ stråleterapi kan overvejes til patienter med behandlingsrefraktær CLL, som har betydende lokaliseret tumor med tryksymptomer eller af kosmetiske hensyn. Dosen er oftest 2x2 Gy. Palliativ stråleterapi kan desuden overvejes til patienter med symptomatisk splenomegali, hvor Splenektomi er kontraindiceret.

### **7.3. SLL**

SLL behandles efter samme retningslinjer som CLL undtagen ved lokaliseret sygdom, hvor kurativt intenderet involved field radioterapi er standardbehandling. Standarddosis er 30 Gy på 15 fraktioner.

### **7.4. Richters transformation og PLL**

Diffust storcellet B-celle lymfom (Richters transformation) udvikles hos cirka 3 % af patienter<sup>17</sup> og er en meget alvorlig komplikation med forventet levetid på få måneder. Andre histologier end DLBCL ses også. Der eksisterer ingen dokumenteret effektiv behandling for Richters transformation, og aggressiv behandling efter retningslinjerne for storcellede lymfomer er ofte uden effekt. På basis af det eneste tilgængelige store, men retrospektive, materiale anbefales foreløbig aggressiv kemoterapi +/- radioterapi efter retningslinjer for storcellede lymfomer (R-CHO(E)P-14), og for patienter i CR og PR om muligt henvisning til non-myeloablative allogen knoglemarvstransplantation. Progression til PLL er yderst sjældent<sup>8</sup>. Der findes ingen dokumenteret standardbehandling.

### **7.5. Autoimmune tilstande**

Autoimmun (DAT positiv) hæmolytisk anæmi eller immunbetinget trombocytopeni behandles med prednisolon 1 mg/kg i 2-4 uger, efterfulgt af langsom udtrækning i løbet af 2-4 måneder. Der er modstridende oplysninger om risiko for behandlingsassocieret AIHA. Man har tidligere opfattet Fludarabin som havende særlig risiko for at inducere AIHA, men det britiske MRC CLL4 studie har rapporteret, at risikoen faktisk er størst for Chlorambucil monoterapi, og at den falder med stigende behandlingsintensitet, dvs. ved F eller FC. Debut af AIHA under behandling bør føre til pausering og indsættelse af prednisolon.

Der findes ingen internationale rekommandationer for patienter med CLL kompliceret af AIHA og/eller ITP refraktære for prednisolon. Behandlingsvalg vil være individualiseret under hensyntagen til evt. behandlingsindikation for CLL. Ofte følges retningslinjerne for behandling af AIHA og ITP i øvrigt dvs. f.eks. Rituximab, IVIG, Cyclofosamid, Cyclosporin, etc. Splenektomi kan være indiceret<sup>18</sup> specielt til patienter, som er refraktære for anden eller tredjelinjebehandling af den autoimmune tilstand.

### **7.6. Hypogammaglobulinæmi**

IgG under 6 g/l er ikke i sig selv behandlingsindikation. Patienter med nedsatte IgG niveauer og tegn på humoral immundefekt (recidiverende luftvejsinfektioner, gentagne antibiotikakure eller gentagne indlæggelse med feber af ukendt årsag) kan imidlertid have gavn af immunglobulin substitutionsterapi<sup>19</sup>. For patienter med hypogammaglobulinæmi og to antibiotikakrævende indenfor 3 måneder foreslås:

- S.C.: 0,1 mg/kg ugentligt. Patienter kan oplæres i selvadministration s.c. Der findes flere ligeværdige præparater f.eks. Gammanorm og Subcuvia.
  - I.V.: 0,5 g/kg i.v. i tre dage (loading), efterfulgt af 0,2-0,4 g/kg i.v. hver 3-4 uge.
- Giv behandlingen i 6-12 måneder, og hold herefter pause. Ved recidiv af infektionerne er der indikation for livslang behandling.

### **7.7. Vaccination**

Der er ikke international konsensus angående rutine vaccination af CLL. Sygdommen er karakteriseret af hæmmet antigenpræsentation og nedsat antistofdannelse i forhold til responset hos raske. Ofte anvendes dog pneumokok- og årlig influenzavaccination<sup>20</sup>. Vaccination institueres normalt ikke under pågående immunsuppressiv behandling, idet antistofsvaret i denne situation er yderligere hæmmet.

### **7.8. Vækstfaktorer**

CLL patienter med vedvarende symptomatisk anæmi (og lav serum-EPO) eller neutropeni, kan have fordel af behandling med erythropoietin eller G-CSF

### **7.9. Allogen Knoglemarvstransplantation**

Rekommandationerne for allogen knoglemarvstransplantation fastlægges af transplantationsudvalget under DHS og kan findes på bl.a. følgende netadresse: [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk) under vejledninger/knoglemarvstransplantation

Standard (myeloablative) allogen knoglemarvstransplantation er associeret med meget høj behandlingsrelateret mortalitet ved CLL og kan ikke anbefales. Non-myeloablative allogen KMT (mini-KMT), kan være en behandlingsmulighed for udvalgte patienter med biologisk alder under 70 år:

- Patienter med del17p med behandlingskrævende CLL.
- Primær RFC resistens
- Behandlingskrævende sygdomsprogression <24 måneder efter intensiv (immuno)-kombinationskemoterapi (f.eks. (R)-FC behandling)
- Behandlingskrævende CLL <6 mdr. efter afsluttet purinanalogue monoterapi
- Richters transformation med respons på behandling

For alle indikationer gælder, at den forventede remissionsvarighed uden mini-KMT i reglen er kort. Derfor anbefales tidlig søskendedonor udredning hos alle højrisiko patienter <70 år, der udvikler aktiv CLL. Data indikerer, at patienter

med ko-morbiditet og/eller stor tumorbyrde (lymfeknuder > 5 cm på transplantationstidspunktet) klarer sig dårligere efter mini-KMT end patienter med god sygdomskontrol. Bedst mulige remission bør derfor søges opnået forud for mini-KMT. Hvis alemtuzumab anvendes bør dette seponeres senest to måneder før for mini-KMT for ikke at interferere med transplantationsprocessen.

## 8. Kontrolforløb

Kontrolforløb for patienter med CLL er individuelt livslangt. Kontrolforløbet afhænger af patientens risikoprofil, alder og behandling. I 'rolig' fase ofte 6 -12 måneders kontroller, i 'aktiv' fase hyppigere.

Biologisk ældre patienter i Binet stadium A/(B) med lymfocytaltal <20, lymfocytfordoblingstid >12 måneder, somatisk hypermuteret samt med del13q- kan således følges 1-2 gange årligt, og afhængig af ko-morbiditet, geografi m.v. evt. afsluttes til fortsat opfølgning hos egen læge med anvisning af kriterier for genhenvielse.

## 9. Forsikringsforhold og Patientinformation

CLL er i reglen undtaget fra dækning i policer for kritisk sygdom. De fleste har dog også en formulering som siger at forsikringen dækker alle alvorlige leukæmisygdomme, og det er den dækning der skal søges til intermediær og højrisiko patienter.

DHS arbejder aktuelt på patientinformationsmateriale. I mellemtiden kan henvises til: [www.cancer.dk](http://www.cancer.dk): kronisk lymfatisk leukæmi.

## 10. Appendices

### 10.1. Samlet risikovurdering, historiske data

Risikovurdering	Stadium (Binet)	IgVH mutationsstatus	FISH	Median overlevelse
Lav	A	Muteret	Del13q	> 12 år
Intermediær	AB	Muteret	Normal eller Trisomi 12,	7.5 – 10 år
Høj	Uanset stadie	IgVH3-21 (Muteret eller umuteret)	Uanset FISH-fund	Ca.4,5 år <sup>21</sup>
	C (Ikke AIHA/ITP)	Begge kategorier	Uanset FISH-fund	Ca. 4 år <sup>22</sup>
	AB	Umuteret	Uanset FISH-fund	<7,5 år
	AB	Begge kategorier	Del 11q eller Del17p	<7,5 år

### 10.2. ECOG

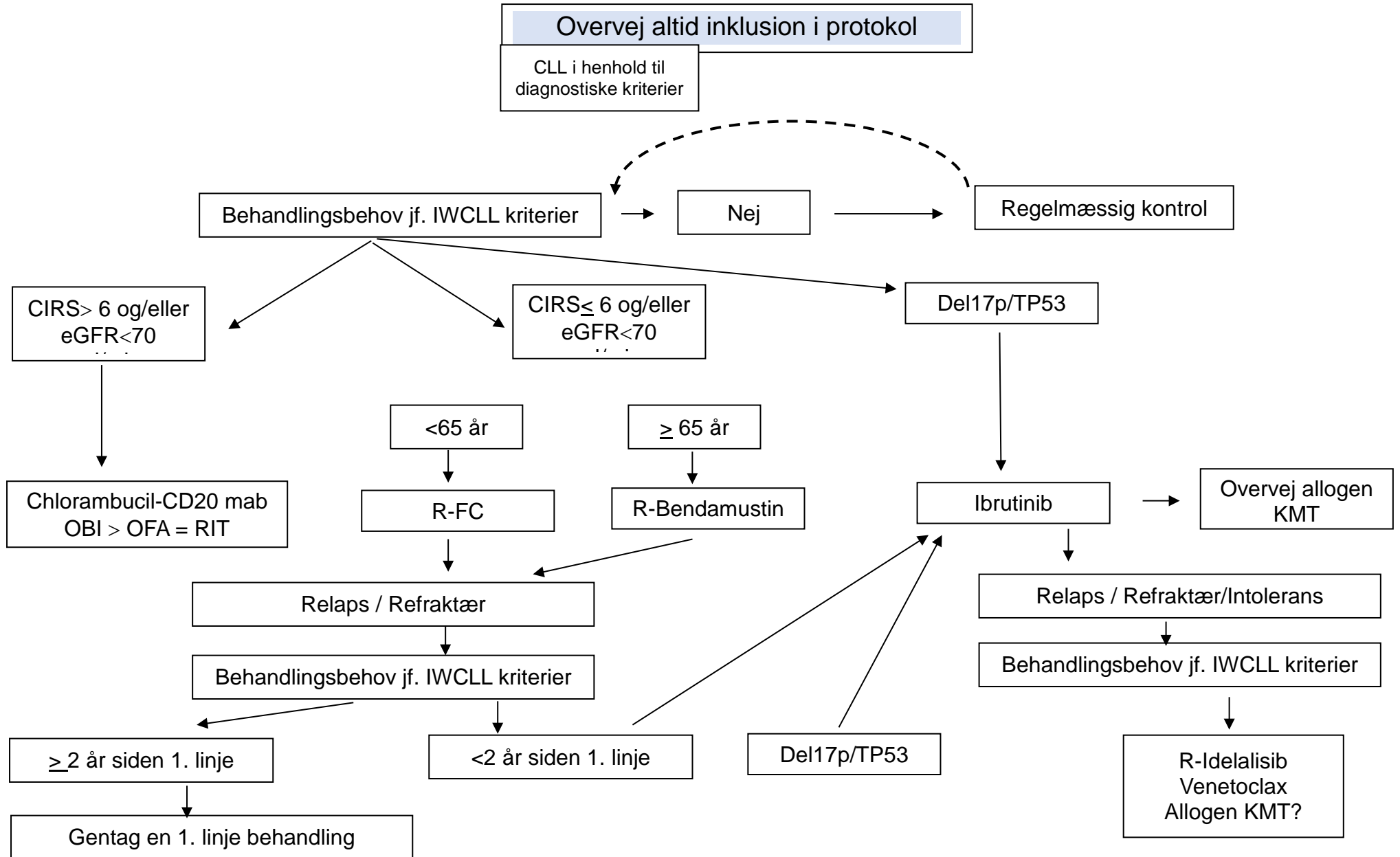
*ECOG performance status:*

- 0: Fuldt aktiv. Er i stand til at udføre alle aktiviteter, som før sygdommen uden begrænsninger.
- 1: Let nedsat ydeevne, men oppegående og i stand til at udføre lettere arbejde.
- 2: Kan ikke arbejde. Oppegående mere end 50 % af tiden og er selvhjulpent.
- 3: I seng eller stol mere end 50 % af tiden, begrænset selvhjulpent.
- 4: I seng hele tiden. Ikke selvhjulpent.

10.3. CIRS til gradering af ko-morbiditet

Kun sygdom/organpåvirkning ikke betinget af CLL tages i betragtning. Ved flere sygdomme i samme organsystem, vurderes den med sværest påvirkning.		
<b>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale</b>		
Scoring af ko-morbiditet		
0	Intet problem	Organsystem ikke påvirket
1	Let	Sygdom/påvirkning m./u. behandlingsbehov, meget god prognose, ingen påvirkning af pt.'s aktivitet
2	Moderat	Sygdom/påvirkning m. behandlingsbehov, god prognose, påvirkning af pt.'s aktivitet
3	Svær	Sygdom/påvirkning m. påtrængende behandlingsbehov, usikker prognose, betydelig påvirkning af pt.'s aktivitet
4	Meget svær	Livstruende sygdom/påvirkning m. akut behandlingsbehov, dårlig prognose
Organsystem	Art af sygdom/påvirkning	Score
Hjerte		
Blodtryk		
Kar		
Luftveje		
Øre/næse/hals		
Øvre mave-tarmkanal		
Nedre mave-tarmkanal		
Lever		
Nyrer		
Urogenitalt		
Bevægeapparat		
Endokrint/metabolisk		
Neurologisk		
Psykiatrisk		
	Total score:	

## 10.4. Behandlingsalgoritme



**10.5. Dosismodifikationer af (R-)FC (anvendes ved patienter intolerante for Bendamustin)**

**Nyrefunktion:**

Creatininclearance	>70 ml/min	30-70 ml/min	<30 ml/min
Fludarabin	100 %	80 %	kontraindiceret
Cyklofosamid	100 %	75 %	kontraindiceret

**Hæmatologi:**

	Hb $\geq$ 4.9 mmol/l <b>og</b> Neutrofilital $\geq$ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l <b>og</b> Trombocytal $\geq$ 75 x 10 <sup>9</sup> /l <b>eller</b> baselineværdierne for neutrofilital og trombocytal er uændrede	Hb<4.9 mmol/l <b>og/eller</b> Neutrofilital<1.5 x 10 <sup>9</sup> /l <b>og/eller</b> Trombocytal< 75 x 10 <sup>9</sup> /l <b>og</b> neutropeni eller trombocytopeni er nyttilkommet
Fludarabin og Cyclofosamid	100 %	<b>Udsæt max 3 x 14 dage</b> <b>A:</b> Ved normaliserede værdier< 14 dage gives 75 % af dosis for begge præparater <b>B:</b> Ved normaliserede værdier $\geq$ 14 < 42 dage gives 50 % af dosis for begge præparater <b>C:</b> Hvis cytopeni $\geq$ 42 dage seponeres behandlingen

Infektioner, se næste side!



Infektioner:

Grad <sup>a)</sup>	0 og 1 <sup>a)</sup>	2 og 3 <sup>a)</sup> For 3: med Hb $\geq$ 4.9 mmol/l og Neutrofilital $\geq$ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l <sup>b)</sup> og Trombocytal $\geq$ 75 x 10 <sup>9</sup> /l <sup>b)</sup>	3 <sup>a)</sup> med Hb<4.9 mmol/l og/eller Neutrofilital<1.5 x 10 <sup>9</sup> /l <sup>b)</sup> og/eller Trombocytal< 75 x 10 <sup>9</sup> /l <sup>b)</sup>	4 <sup>a)</sup>
Fludarabin og Cyklofosamid	100 %	Udsæt max. 4 uger. <b>A:</b> hvis infektionsproblem løst genoptages behandling i 100 % Dosering <b>B:</b> Ved fortsat infektionsproblem seponeres behandling	Udsæt max. 3 x 14 dage. <b>A:</b> Hvis antibiotika er seponeret og der er normalisering i hæm. kvantiteter < 14 dage gives 75 % dosis for begge præparater <sup>c)</sup> <b>B:</b> Hvis antibiotika er seponeret og der er normalisering i hæm. kvantiteter $\geq$ 14 < 42 dage gives 50 % dosis for begge præparater <sup>c)</sup> <b>C:</b> værdier ikke normaliserede på 6 uger. Seponer behandlingen	Kontraindiceret

<sup>a)</sup> **Grader:** 0: ingen infektioner 1: mild infektion uden behov for intervention 2: Velafgrænset infektion som kræver lokal behandling 3: Infektioner som kræver i.v. behandling (bakterier, svamp eller vira) 4: Livstruende infektioner

<sup>b)</sup> Gælder kun under forudsætning af at værdierne var over dette niveau ved opstart af behandling. Hvis neutrofilital og/eller trombocytal er lave på baggrund af knoglemarvssuppression ved opstart af terapi er minimumskravet at baseline værdierne er konstante.

<sup>c)</sup> **OBS:** dosis må ikke øges i efterfølgende serier

10.7. Responskriterier *iwCLL guidelines*

CR	Lymfocytaltal i perifert blod < 4 mia/l
	Lymfeknudesvulst maksimalt 1,5 cm
	Normal lever-og miltstørrelse, klinisk bedømt
	Ingen B-symptomer
	Normal knoglemarvsfunktion
CRi	Som CR bortset fra inkomplet knoglemarvs regeneration
PR	Mindst 50 % fald i lymfocytaltallet i perifert blod
	Mindst 50 % reduktion af lymfeknudesvulstens størrelse og ingen nytilkommen lymfeknudesvulst
	Mindst 50 % reduktion af leverens og miltens størrelse hvis organomegali før behandling
	Én af følgende: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Neutrofilital &gt; 1,5 mia/l uden GCSF,</li> <li>● Trombocytter &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l eller mindst 50% højere end før behandling uden vækstfaktor</li> <li>● Hb &gt; 11g/dl eller mindst 50 % højere end før behandling uden vækstfaktor og uden transfusion</li> </ul>
PD	Mindst 50 % stigning i antallet af lymfocytter i perifert blod
	Nytilkommen forstørret lymfeknude, hepatomegali eller splenomegali
	Mere end 50 % vækst af i forvejen forstørret lymfeknude, milt eller lever
	Transformation
	Knoglemarvsinsufficiens som skyldes CLL infiltration
SD	Respons < PR, men uden tegn til PD

## 10.8. Referencer

- <sup>1</sup> Hallek M., Cheson B.D, Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K. R., Kipps T.J. :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) Jun 15; 111 (12): 5446-56. (Version Dec. 2008).
- <sup>2</sup> Goldin LR, Landgren O, Marti GE and Caporaso NE: Familial aspects of Chronic lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL) and Related Lymphomas. *European J. Clin Med Oncol* (2010) 2(1):119-126
- <sup>3</sup> Goldin *et al*: Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family- Cancer Database. *Blood* (2004) 104 (9): 1850-1854
- <sup>4</sup> David *et al*: High-density mapping and follow-up studies on chromosomal regions 1, 3, 6, 12, 13 and 17 in 28 families with chronic lymphocytic leukaemia. *BJH* (2005), 133: 59-61
- <sup>5</sup> Pospisilova S., Gonzalez D., Malcikova J., Trbusek M., Rossi D., Kater A.P., Cymbalista F., Eichhorst B., Hallek M., Döhner H., Hillmen P., van Oers M., Gribben J., Ghia P., Montserrat E., Stilgenbauer S., and Zenz T.: ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in Chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* (2012) 26: 1458-1461
- <sup>6</sup> Rodríguez D, Bretones G, Arango JR Valdespino V, Campo E, Quesada V, Lopez-Otin C: Molecular pathogenesis of CLL and its evolution. *Int J Hematol* (2015) 101:219–228
- <sup>7</sup> Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, Arcaini L, Lucioni M, Rocque GB, Xu-Monette ZY, Visco C, Chang J, Chigrinova E, Forconi F, Marasca R, Besson C, Papadaki T, Paulli M, Larocca LM, Pileri SA, Gattei V, Bertoni F, Foà R, Young KH, Gaidano G: The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* 2011;117(12):3391-3401
- <sup>8</sup> Randen U, Tierens AM, Tjønnefjord GE, Delabie J: Bone marrow histology in monoclonal B-cell lymphocytosis shows various B-cell infiltration patterns. *Am J Clin Pathol* 2013; 139 (3): 390-395
- <sup>9</sup> Wierda W.G., O'Brien S., Wang X., Faderi S., Ferrajoli A., Do KA, Cortes J., Thomas D., Garcia-Manero G., Koller C., Beran M., Giles F., Ravandi F., Lerner S., Kantarjian H., Keating M: Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (2007)109:4679-4685
- <sup>10</sup> M Hallek, K Fischer, G Fingerle-Rowson, A M Fink, R Busch, J Mayer, M Hensel, G Hopfinger, G Hess, U von Grünhagen, M Bergmann, J Catalano, P L Zinzani, F Caligaris-Cappio, J F Seymour, A Berrebi, U Jäger, B Cazin, M Trneny, A Westermann, C M Wendtner, B F Eichhorst, P Staib, A Bühler, D Winkler, T Zenz, S Böttcher, M Ritgen, M Mendila, M Kneba, H Döhner, S Stilgenbauer, on behalf of an international group of investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group: Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial; *Lancet* (2010) 376: 1164–74
- <sup>11</sup> [Fischer K](#), [Bahlo J](#), [Fink AM](#), [Goede V](#), [Herling CD](#), [Cramer P](#), [Langerbeins P](#), [von Tresckow J](#), [Engelke A](#), [Maurer C](#), [Kovacs G](#), [Herling M](#), [Tausch E](#), [Kreuzer KA](#), [Eichhorst B](#), [Böttcher S](#), [Seymour JF](#), [Ghia P](#), [Marlton P](#), [Kneba M](#), [Wendtner CM](#), [Döhner H](#), [Stilgenbauer S](#), [Hallek M](#): Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial, *Blood*, 2016 Jan 14;127(2):208-15
- <sup>12</sup> Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, Stauch M, Kneba M, Lange E, Langerbeins P, Pflug N, Kovacs G, Goede V, Fink AM, Elter T, Fischer K, Wendtner CM, Hallek M, Eichhorst B: Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG) *Haematologica* November 2015 100: 1451-1459
- <sup>13</sup> Tausch E, Stilgenbauer: Chronic Lymphocytic leukemia: Current standards and novel approaches. *Internis (Berl)* 2014; 55 (12):1406-1409
- <sup>14</sup> Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC, Montillo M, Fegan C, Asikanius E, Humphrey K, Fingerle-Rowson G, and Hallek M: Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* (2015) 29, 1602–1604
- <sup>15</sup> Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoiloova O, Panagiotidis P, Goy A, Mato A, Pavlovsky MA, Karlsson C, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps C, Balasubramanian S, Howes A, Hallek M: Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated

chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):200-11

<sup>16</sup> Van Oers MHJ et al: Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukemia (PROLONG): An open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*; vol 16 813; oct 2015:1370-1379

<sup>17</sup> WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, edited by Swerdlow SH *et al*, 2008

<sup>18</sup> Gribben J G: How I treat autoimmune hemolytic anemia in CLL. *Blood* (2010)115:187-197

<sup>19</sup> Hamblin A. D. and Hamblin T. J.: The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia *British Medical Bulletin* (2008) 87: 49–62

<sup>20</sup> Morrison VA: Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: Pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches; *Best Practice & Research Clinical Haematology* 23 (2010) 145–153

<sup>21</sup> Lin K., Manocha S., Harris R. J., Matrai Z., Sherrington P. D., Pettitt A. R.: High frequency of p53 dysfunction and low level of VH mutation in chronic lymphocytic leukemia patients using the VH3-21 gene segment. *Blood* (2003) 102:1145-1146

<sup>22</sup> Abrisqueta P., Pereira A., Rozman C., Aymerich M., Giné E., Moreno C., Muntanola A., Rozman M., Villamor N., Hodgson K., Campo E., Bosch F., Montserrat E.: Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2004): The hospital of Barcelona Experience. *Blood* (2009) 114: 2044-2050