

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V03210259

Kronisk lymfatisk leukæmi

Caspar da Cunha-Bang¹, Christian Brighel^{1, 2} & Carsten Utoft Niemann^{1, 3}

1) Klinik for blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsfaglige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V03210259

HOVEDBUDSKABER

- Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) har indtil for få år siden været en sygdom, som blev behandlet med kemoimmunterapi.
- I dag indeholder danske guidelines anbefalinger for stratificeret målrettet behandling.
- Målrettet kombinationsbehandling justeret ud fra løbende minimal restsygdom-målinger og tilpasset molekyllær risikostratificering af patienter med CLL forventes at blive indført.

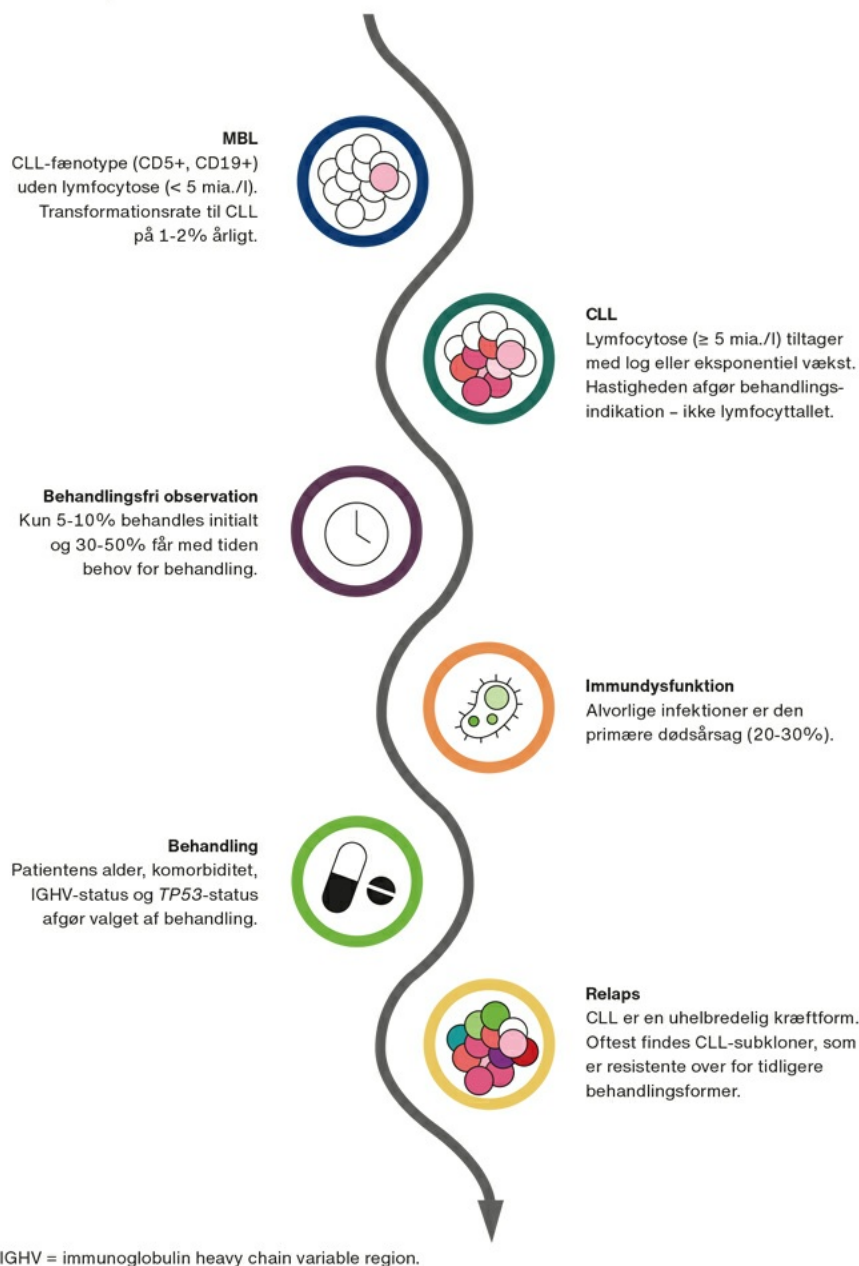
Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er den hyppigste leukæmiform i verden, hvor der i Danmark forekommer ca. 450 nye tilfælde om året. CLL ses hyppigst blandt ældre, mandlige patienter med en medianalder på 70 år ved diagnostidspunktet [1]. Sygdommen skyldes klonal ekspansion af modne B-lymfocytter i blod, lymfeknuder, sekundære lymfoide organer og knoglemarv. Ætiologien er ukendt, men sprøjtegifte kan øge risikoen for udvikling af CLL, og der ses en tydelig familiær ophobning af CLL, hvilket indikerer en vis arvelig komponent.

Biologisk kan sygdommen opdeles i to subtyper afhængigt af om immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV)-generne har gennemgået rekombination og somatisk hypermutation (SHM) i lymfeknudernes germinalcenter. IGHV-generne koder delvist for B-cellereceptoren (BCR), som efter SHM, isotypeskift og immunologisk selektion opnår specificitet over for cirkulerende antigener. Hvis SHM har ændret > 2% IGHV-germlinegenerne (dvs. < 98% germlinehomologi) har patienten muteret IGHV-status (M-CLL), mens det omvendte gør sig gældende for umuteret IGHV-status (U-CLL) [2]. For patienter med M-CLL er der tale om IGHV med høj affinitet, men lav BCR-signaleringsgrad og et mere fredeligt forløb klinisk, hvorimod BCR er polyreaktiv ved U-CLL med øget BCR-signalering og et mere aggressivt klinisk forløb til følge. På baggrund af IGHV-sekvensen og immunfænotypen for CLL-celler har det været muligt at detektere CLL-klonen mere end ti år forud CLL-diagnosen som monoklonal B-cellelymfocytose (MBL). MBL er en hyppig præmalign tilstand, som findes hos mere end 12% af raske mandlige bloddonorer over 65 år med en årlig transformationsrate til CLL på ca. 1% [3].

Det kliniske forløb for CLL er meget heterogent, og omkring halvdelen af patienterne får aldrig behandlingsbehov. Beslutningen om påbegyndelse af behandling træffes i dag efter grundig risikostratificering og på baggrund af kriterier såsom kort lymfocytfordoblingstid, knoglemarvsinfiltration og deraf følgende cypopenier, tumortryk og B-symptomer [4]. Standardbehandlingen har siden 2010 været kemo- og immunterapi (KIT), men siden 2014 er flere effektive målrettede behandlinger blevet godkendt til patienter med højrisikosygdom og/eller relaps [5]. CLL kan på nuværende tidspunkt ikke kureres, men der er håb om, at den optimale kombination af nye målrettede behandlinger vil føre til langvarig remission og måske klinisk helbredelse, ligesom patienter med god prognostisk fænotype kan opnå mere end ti års remission efter KIT

(Figur 1).

FIGUR 1 Skematisk tidslinje fra monoklonal B-lymfocytose (MBL), som er en prækronisk lymfatisk leukæmi (CLL)-tilstand, til CLL og en årrække med behandlingsfri observation, men med en grad af immundysfunktion. Senere udvikling af behandlingsbehov og evt. senere relaps.



DIAGNOSE

Forekomsten af CLL er stigende som følge af den demografiske udvikling med en stadigt ældre befolkning, hvor rutineblodprøver med differentieltælling kan afsløre lymfocytose. De fleste patienter med CLL får stillet diagnosen på baggrund af tilfældig påvist lymfocytose, palpabel lymfadenopati og/eller organomegali. En betydelig del af patienterne får stillet diagnosen i forbindelse med udredning for infektioner, der er hyppigere hos patienter med CLL end i baggrundsbefolkningen [6, 7].

I Danmark anvendes diagnostiske kriterier defineret ved den internationale workshop for CLL (iwCLL), hvor diagnosen kan stilles i tilfælde af vedvarende (> 3 måneders) lymfocytose (≥ 5 mia./l klonale B-lymfocytter) med flowcytometrisk påvisning af små CD5+, CD19+, CD20(dim), CD23+ B-lymfocytter med kappa- eller lambda-letkæderestriktion (Tabel 1). Påvisning af smudge-celler eller nøgne kerner ved differentialtælling er endvidere et typisk fund ved CLL [4].

TABEL 1 Diagnostiske og behandlingskriterier for patienter med kronisk lymfatisk leukæmi i henhold til den internationale workshop.

Diagnostiske kriterier

Persisterende^a klonal lymfocytose

CLL: flowcytometrisk påvisning af CD5+, CD19+, CD23+, CD20 (dim)-B-celler med letkæderestriktion i perifert blod

SLL: klassisk morfologi og immunfænotype i lymfeknudebiopsi uden ledsagende lymfocytose^b

Behandlingskriterier

Knoglemarvssvigt med anæmi^c og/eller $< 100 \times 10^9$ trombocytter/l

Splenomegali 6 cm under ribbenskurvatur eller symptomatisk

Lymfadenopati > 10 cm eller symptomatisk

Progressiv lymfocytose^d eller > 50% stigning over 2 mdr. gældende fra $> 30 \times 10^9$ lymfocytter/l

B-symptomer i form af vægttab^e i løbet af 6 mdr.

Feber af ukendt årsag i > 2 uger

Nattesved så sengetøj eller nattøj må skiftes

Eller

Udtalt træthed så funktionsniveau påvirkes

Steroidresistente cytopenier

CLL = kronisk lymfatisk leukæmi; Hgb = hæmoglobin.

a) > 3 mdr.

b) $< 5 \times 10^9$ lymfocytter/l

c) Hgb-koncentration $< 6,2$ mM.

d) Lymfocytfordoblingstid < 6 mdr.

e) > 10%.

BEHANDLINGSINDIKATION

Ud over de diagnostiske kriterier definerer iwCLL-retningslinjerne indikationen for at påbegynde behandling, som de fleste lande, herunder Danmark, baserer de nationale retningslinjer på. Behandlingsindikationer vurderes ud fra patienters B-symptomer, anæmi, trombocytopeni og objektiv undersøgelse med fokus på lymfeknudesvulst og organomegali (Tabel 1) [4]. Der er aldrig påvist forbedret overlevelse ved tidlig terapeutisk intervention blandt patienter i behandlingsfri observation eller med tidligt stadie.

STRATIFICERING AF RISIKO

Da de fleste patienter følges uden behandling, er risikostratificering afgørende for ambulant opfølgning. Patienter med CLL risikostratificeres på baggrund af kliniske og parakliniske parametre. Det kliniske stadie i

henhold til *Rai* og *Binet* blev udviklet for over 40 år siden og anvendes uændret i dag (**Tabel 2**) [8]. Desuden anvendes β 2-mikroglobulin og genetiske markører såsom IGVH-mutationsstatus og fluorescens in situ-hybridisering for fire rekurrente kromosomforandringer (del(13q), tri(12), del(11q), del(17p)) og *TP53*-mutationsstatus. Høj alder, avanceret klinisk stadie, forhøjet β 2-mikroglobulinniveau, U-CLL, deletion af kromosom 17p og *TP53*-mutationer er ugunstige prognostiske markører [9, 10]. Del(17p) eller *TP53*-mutation er ligeledes prædiktive for behandling, da disse genetiske forandringer medfører resistens over for KIT.

TABEL 2 Binets kliniske stadieinddeling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi.

Stadie	Definition
A	< 3 grupper forstørrede lymfeknuder
B	\geq 3 grupper forstørrede lymfeknuder
C	Anæmi: Hgb-koncentration < 6,2 mM, og/eller < 100×10^9 trombocytter/l

Hgb = hæmoglobin.

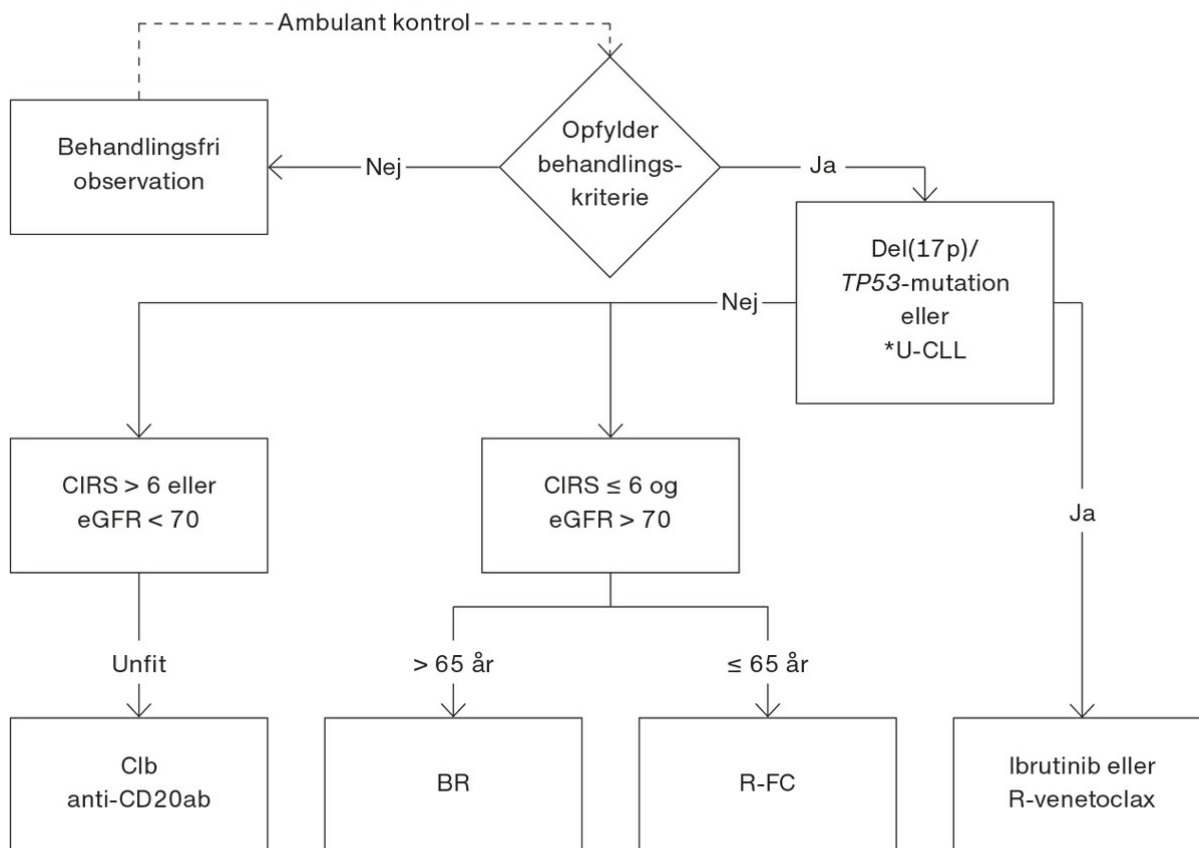
BEHANDLINGSPRINCIPPER

Behandlingen af CLL omfatter KIT og målrettet behandling, mens kurativt intenderet allogent stamcelletransplantation kan overvejes i sjældne tilfælde. Kimærisk antigenreceptor T-celle (CAR-T)-terapi og bispecifikke antistoffer har fortsat kun eksperimentel betydning ved CLL. Førstevalget er som udgangspunkt en kombination af kemo- og immunterapi, men hos patienter med del(17p) eller *TP53*-mutation, som er resistente over for kemoterapi, anbefales behandling med kontinuerlig ibrutinib (Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmer) indtil sygdomsprogression eller venetoclax (BCL2-hæmmer)-baseret behandling.

Kemo- og immunterapi

Der er evidens for længere overlevelse og progressionsfri overlevelse (PFS) ved kombinationsbehandling med KIT. For patienter under 65 år med ubehandlet CLL og fravær af del(17p) eller *TP53*-mutationer er standardbehandlingen seks serier (a 28 dage) med tablet fludarabin og cyclophosphamid dag 1-3 kombineret med anti-CD20-antistoffet rituximab på dag 1 (R-FC). Især yngre patienter kan bringes i langvarig remission med R-FC, hvilket ikke opnås i samme grad med den mindre toksiske kombination af bendamustin og rituximab (BR) seks serier a 28 dage, bendamustin givet intravenøst på dag et og to (rituximab kun på dag et) er førstevalg til patienter over 65 år [11]. Ved betydelig komorbiditet eller nedsat nyrefunktion vælges peroral chlorambucil hver 14. dag kombineret med anti-CD20-antistoffet obinutuzumab i seks serier a 28 dage (**Figur 2**). Alle behandlingsregimerne gives typisk ambulant.

FIGUR 2 Anbefalet behandlingsalgoritme jf. den danske CLL-gruppe. Cumulative illness rating score (CIRS), estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR), chlorambucil (Clb), bendamustin plus rituximab (BR), fludarabin, cyclophosphamid plus rituximab (R-FC).



*) Disclaimer: På trods af dokumenteret gevinst ved brug af målrettet behandling til patienter med umuteret immunoglobulin heavy chain variable region (U-CLL) er dette pga. prisen på behandlingen ikke godkendt af Medicinrådet, selvom den er vurderet til at give klinisk merværdi og er anbefalet i nationale og internationale guidelines.

Brutons tyrosinkinasehæmmere

Ibrutinib er en oral BTK-hæmmer, som effektivt blokerer enzymatisk aktivitet i BCR-signaleringsvejen, som er afgørende for CLL-cellernes overlevelse og proliferation. Det blev godkendt i 2014 på baggrund af længere PFS for patienter med ugunstig prognostiske faktorer i form af *TP53*-mutation, del(17p) eller tidligt relaps efter KIT [12, 13]. Ibrutinib medførte responsrater på op til 97% uafhængigt af tidligere identificerede ugunstige prognostiske faktorer [14, 15]. Senere studier med sammenligning af kontinuerligt givet ibrutinib over for seks serier BR, R-FC eller obinutuzumab-chlorambucil viste også signifikant længere PFS for især patienter med U-CLL [12, 16, 17].

I en dansk opgørelse af 205 patienter behandlet med ibrutinib var den samlede etårsoverlevelse 88%. Næsten samtlige patienter (97%) oplevede dog bivirkninger, og 42% måtte stoppe med ibrutinibbehandling pga. bivirkninger eller sygdomsprogression [18]. De væsentligste bivirkninger, som fører til seponering af ibrutinib, er blødning, infektioner og kardiell toksicitet, især atrieflimren.

Flere BTK-hæmmere er siden blev udviklet og viser lovende resultater, hvorfor det må forventes, at de snart vil blive godkendt.

bliver godkendt til brug i Danmark [19]. En væsentlig parameter for godkendelse af ny, målrettet behandling er dog omkostningerne, som er betydelig højere end for KIT. Listepriisen for en måneds behandling med ibrutinib er 56.663 kr., og i en nylig analyse konkluderedes det, at omkostningerne pr. ekstra kvalitetsjusteret leveår ved brug af ibrutinib i førstelinjebehandling beløber sig til flere millioner kr. [20].

Bcl2-hæmning

Venetoclax er et oralt tilgængelig BH3-mimetika, der via binding til Bcl2 inducerer apoptose ved aktivering af caspasekaskaden. Risikoen for tumorlysesyndrom er betydelig, hvorfor der anvendes såkaldt ramp-up, hvor dosis gradvist øges [21].

To års venetoclaxbehandling i kombination med seks serier rituximab (a 28 dage) er godkendt til patienter med CLL-relaps på baggrund af forlænget PFS sammenlignet med seks serier BR (to års PFS 84% vs. 36%). Der er efterfølgende også påvist overlevelsesgevinst (fire års OS 85% vs. 67%) [22]. Et års venetoclaxbehandling i kombination med seks serier obinutuzumab til behandlingsnaive patienter med U-CLL anbefales i internationale og danske guidelines på baggrund af længere PFS end ved standardbehandling med KIT [23]. Det er fortsat uvist, om behandlingen vil blive godkendt i Danmark på baggrund af sundhedsøkonomiske hensyn. Således har Medicinrådet i første omgang forbeholdt målrettet behandling til patienter med del(17p), *TP53*-mutation eller relaps.

KOMPLIKATIONER OG FOREBYGGELSE AF INFEKTIONER

Risiko for alvorlige infektioner er generelt øget blandt patienter med CLL og personer med MBL [7, 24]. Immnehæmningen skyldes en dysfunktion i tumormikromiljøet mellem de klonale B-celler, T-celler, monocytter og myeloide celler. Derfor anbefales hurtig udredning ved mistanke om infektion samt påbegyndelse af empirisk antibiotikabehandling (Figur 1).

Der anbefales årlig vaccination mod influenza samt 13-valent pneumokovaccination efterfulgt af 23-valent vaccine. Viden om COVID-19 er fortsat begrænset, men tidlige opgørelser blandt patienter med CLL viser en mortalitet på næsten 50% i internationale opgørelser og omkring 25% i danske opgørelser, hvorfor prioritering af patienter med CLL til vaccination også ved fremtidige epidemier anbefales.

Højere forekomst af alvorlige infektioner ses hos ubehandlede patienter med CLL og i endnu højere grad blandt immunsupprimerede patienter efter CLL-behandling [7].

FREMtiden inden for BEHANDLING AF KRONISK LYMFATISK LEUKÆMI

Behandlingsmulighederne inden for CLL har udviklet sig hastigt gennem de seneste ti år. Der afventes endvidere vigtige forsøgsresultater i slutningen af 2021 fra GAIA/CLL13 og VISION/HO141. Princippet med behandlingsfri observation indtil behandlingsindikation stammer fra æraen med KIT og må forventes at blive udfordret i den nærmeste fremtid. Der pågår allerede aktive forsøg, som udfordrer paradigmet med indledningen af ibrutinib ved diagnose hos patienter med højrisikosygdom uden iwCLL-indikation for behandling [25]. Endvidere pågår der et dansk ledet studie, PreVent-ACaLL, som ved hjælp af machine learning-modeller kan identificere højrisikopatienter, som randomiseres til enten standardobservation eller 12 ugers kombinationsbehandling med BTK-hæmmer og BCL2-hæmmer [26, 27].

Behandlingsresponsen ikkedetekterbar minimal restsygdom (uMRD) målt ved følsomme molekylærbiologiske analyser på blod er på vej til at erstatte den traditionelle responsevurdering for hurtigere og bedre at teste effekten af nye behandlingsregimer. Det forventes, at opnåelse af uMRD ved målrettet behandling vil forbedre

overlevelsen, og overvågning med MRD bliver sandsynligvis indført i den kliniske hverdag.

I dag anvendes ibrutinib eller venetoclax som enkeltstoffer, men det forventes, at behandlingskombinationer af to, tre og fire stoffer vil dominere, efterhånden som evidensen inden for området udvikles. Særligt kombinationer af venetoclax og ibrutinib har som tidligere anført vist at inducere høje rater af komplet remission med samtidig uMRD hos patienter efter tidsbegrænset behandling [28].

For patienter med refraktær sygdom vil nyere strategier som bispecifikke antistoffer eller CAR-T-celler muligvis også erstatte behovet for allogen transplantation. Mindre studier af anti-CD19 CAR-T-celler til patienter med relaps på BTK-hæmmere har vist initiale responsrater på over 70%, men opfølgningstiden er ganske begrænset [29].

De kommende år forventes der både kvantitative og kvalitative livsforbedringer blandt patienter med CLL. De danske CLL-retningslinjer opdateres løbende baseret på resultater fra de igangværende kliniske forsøg under hensyntagen til internationale guidelines [30].

Korrespondance Carsten Utoft Niemann. E-mail: carsten.utoft.niemann@regionh.dk

Antaget 24. juni 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. oktober 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V03210259

SUMMARY

Chronic lymphocytic leukaemia

Caspar da Cunha-Bang, Christian Brighel & Carsten Utoft Niemann

Ugeskr Læger 2021;183:V03210259

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common leukaemia in the world with approximately 450 new cases yearly in Denmark. The disease is highly heterogeneous, and half of the patients will never require treatment. The standard treatment is chemoimmunotherapy, but highly effective targeted therapies are approved for patients with high-risk disease or relapse as summarised in this review. The Danish CLL guidelines are continuously updated based on results from ongoing clinical trials and international guidelines.

REFERENCER

1. da Cunha-Bang C, Geisler C, Enggaard L et al. The Danish National Chronic Lymphocytic Leukemia Registry. *Clin Epidemiol* 2016;8:561-5.
2. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-54.
3. Nieto WG, Almeida J, Romero A et al. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. *Blood* 2009;114:33-7.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745-60.
5. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. 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.
6. da Cunha-Bang C, Simonsen J, Rostgaard K et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J* 2016;6:e499.
 7. Andersen MA, Rostgaard K, Niemann CU et al. Antimicrobial use before chronic lymphocytic leukemia: a retrospective cohort study. *Leukemia* 2021;35:747-51.
 8. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
 9. International C-I 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.
 10. da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann CU. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. *Blood* 2016;128:2181-3.
 11. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17:928-42.
 12. Shanafelt TD, Wang X V, Kay NE et al. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-43.
 13. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-76.
 14. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
 15. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-37.
 16. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-28.
 17. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56.
 18. Aarup K, Rotbain EC, Enggaard L et al. Real-world outcomes for 205 patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Eur J Haematol* 2020;105:646-54.
 19. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:323-32.
 20. Niemann CU. Cost-effectiveness targeting CLL. *Blood* 2020;136:1896-8.
 21. Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies. *Blood* 2018;132:1248-64.
 22. Kater AP, Wu JQ, Kipps T et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2020;38:4042-54.
 23. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019;380:2225-36.
 24. Moreira J, Rabe KG, Cerhan JR et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia* 2013;27:136-41.
 25. Ibrutinib as early therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL) - full text view.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03207555> (23 feb 2021).
 26. Agius R, Brieghel C, Andersen MA et al. Machine learning can identify newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection. *Nat Commun* 2020;11:363.
 27. da Cunha-Bang C, Agius R, Kater AP et al. PreVent-ACaLL Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for treatment. A randomized study with extensive imm. *Blood* 2019;134:4304.
 28. Jain N, Keating M, Thompson P et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med* 2019;380:2095-

103.

29. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017;35:3010-20.
30. Retningslinjer fra Dansk lymfomgruppe. <http://www.lymphoma.dk/retningslinjer> (16. mar 2021).