

Interne Leitlinie Chronische lymphatische Leukämie

Inhaltsverzeichnis

- DEFINITION UND ALLGEMEINES 2**
- DIAGNOSE 2**
 - KRITERIEN..... 2
 - DIAGNOSTIK 2
 - STAGING UND STADIENEINTEILUNG..... 3
 - PROGNOSTISCHE FAKTOREN 3
 - CLL-IPI..... 4
- HÄMATOLOGISCHE TUMORKONFERENZ 4**
- THERAPIE 4**
 - THERAPIESTRUKTUR..... 4
 - ERSTLINIE 5
 - Günstiges genetisches Risikoprofil* 5
 - Intermediäres genetisches Risikoprofil* 6
 - Genetisch es Hochrisiko* 6
 - PROGRESS / REFRAKTÄRITÄT / REZIDIV 6
 - THERAPIE BEI NACHWEIS EINER RICHTER-TRANSFORMATION 7
 - THERAPIE BEI AUTOIMMUNPHÄNOMENEN 8
 - SUPPORTIVE THERAPIE..... 8
- VERLAUFSKONTROLLEN 8**
 - VERLAUFSKONTROLLEN 8
- QUELLEN 8**
- VERSIONSHISTORIE 9**

Definition und Allgemeines

Die CLL ist ein indolentes (lymphozytisches) B-Zell-Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Der CLL geht ein zumeist nicht diagnostiziertes, klinisch asymptomatisches Vorstadium mit Vermehrung klonaler B-Zellen voraus. Diese haben die biologischen Merkmale von CLL-Zellen und werden als monoklonale B-Zell Lymphozytose (Risiko einer Progression in eine behandlungsbedürftige CLL etwa 1%/Jahr).

Diagnose

Kriterien

- Nachweis von mindestens 5.000 klonalen B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut über mindestens drei Monate. Unterhalb dieses Wertes kann eine monoklonale B-Zell Lymphozytose festgestellt werden, wenn keine Krankheitszeichen (B-Symptome, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Zytopenie etc.) vorliegen.
- Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung des Blutausstrichs
- Koexpression der B-Zell-Antigene CD19, CD20, und CD23 mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. Zusätzlich charakteristisch ist die relativ schwache Expression von Oberflächenmimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Igk oder Ig λ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/Igk oder CD19/Ig λ kann die Monoklonalität der Lymphozyten nachgewiesen werden.

Diagnostik

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf CLL (nach Onkopedia)

| Untersuchung | Anmerkungen |
|---|---|
| Anamnese | Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder / Leukozytenwerte, Familienanamnese |
| körperliche Untersuchung | Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen |
| Blutbild | Leukozyten mit Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten (bei Anämiezeichen) |
| multiparametrische Immunphänotypisierung | <ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD19 und CD23 • Koexpression von CD5 • schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 • Monoklonalität von Igk oder Igλ |
| Knochenmarkpunktion | in der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein |
| Lymphknotenbiopsie | nur bei nicht sicher einzuordnendem Ergebnis der Immunphänotypisierung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom) |

Tabelle 2: zusätzliche Diagnostik vor Therapieeinleitung

| Untersuchung | Anmerkungen |
|--------------------------|--|
| Genetik | <ul style="list-style-type: none"> • del(17p13)* (FISH) • TP53-Mutationsanalyse (Sanger-Sequencing oder NGS) • IGHV-Mutationsstatus (nur einmalig zu bestimmen) • komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen), evtl. hochkomplexer Karyotyp (≥5 Aberrationen) (Metaphasen-Zytogenetik) • weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen |
| weitere Laboranalysen | In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse • GFR vor allem bei geplanter Venetoclax-haltiger Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • β2-Mikroglobulin (prognostischer Parameter, siehe CLL-IPI) |
| Sonographie | Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten |
| CT (Hals/Thorax/Abdomen) | vor geplanter Venetoclax-haltiger Therapie zur Abschätzung des Tumorlyse-Risikos |
| EKG | vor Initiierung einer Therapie mit BTK-Inhibitoren (Vorhofflimmern, VES) |

Staging und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach Binet erfolgt über eine Blutbildanalyse und körperliche Untersuchung.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Binet (nach Onkopedia)

| Stadium | Definition |
|----------|---|
| A | Hämoglobin ≥10 g / dl Thrombozyten ≥100.000 / µl unter 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz) |
| B | Hämoglobin ≥10 g / dl Thrombozyten ≥100.000 / µl 3 oder mehr betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz) |
| C | Hämoglobin < 10 g / dl Thrombozyten < 100.000 / µl |

Legende:

¹ LK = Lymphknoten;

² zu den Regionen (n=5) zählen zervikale, axilläre, inguinale LK-Vergrößerungen (unilateral oder bilateral), sowie Leber- und Milzvergrößerungen (Erfassung nur durch körperliche Untersuchung).

Prognostische Faktoren

- Beta-2 Mikroglobulin
- TP53-Alterationen (17p-Deletion (FISH) und TP53-Mutation)
- Mutationsstatus der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV)
- Komplexer Karyotyp

CLL-IPI

Der CLL-IPI (International Prognostic Index) kann zur Abschätzung der Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie bestimmt werden. Er ist für die Wahl der Primärtherapie nicht relevant.

Tabelle 4: Internationaler CLL-Prognoseindex (Variablen)

| Unabhängiger Risikofaktor | Ausprägung | Punktwert |
|---------------------------|-------------------------|-----------|
| TP53 Status | Deletiert oder mutiert | 4 |
| IGHV-Mutationsstatus | unmutiert | 2 |
| Serum-β2-Mikroglobulin | > 3,5 mg/L | 2 |
| Klinisches Stadium | Rai I-IV oder Binet B-C | 1 |
| Alter | >65 Jahre | 1 |

Tabelle 5: Internationaler CLL-Prognoseindex (Risikogruppen)

| Risikogruppe | Gesamtpunktwert | Gesamtüberleben nach 5 Jahren [%] |
|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
| Niedriges Risiko | 0 - 1 | 93,2 |
| Mittleres Risiko | 2 - 3 | 79,3 |
| Hohes Risiko | 4 - 6 | 63,3 |
| Sehr hohes Risiko | 7 - 10 | 23,3 |

Hämatologische Tumorkonferenz

Nach erfolgter Diagnostik und Staging werden ALLE Patienten zeitnah in der hämatologischen Tumorkonferenz vorgestellt zur Festlegung der weiteren Therapie und des Therapieziels. Dabei wird auch ein möglicher Studieneinschluß geprüft. Dies gilt ebenso für Patienten mit einem Rezidiv / Progress.

Therapie

Therapiestruktur

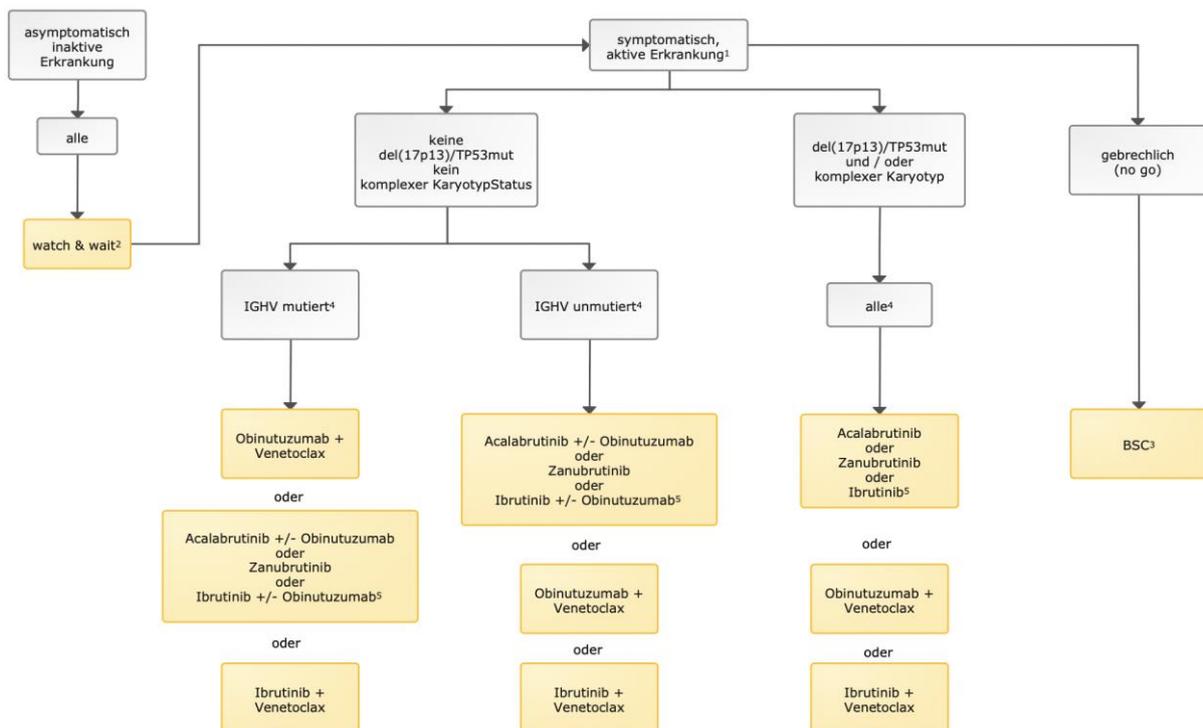
Eine Therapieindikation besteht in Stadium Binet C sowie in Stadium Binet B oder A, wenn Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie

- massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht
- massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ l, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- B-Symptome
- schwerwiegende Fatigue

Erstlinie

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL (nach Onkopedia)



Günstiges genetisches Risikoprofil

IGHVmut, keine TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp:

- zeitlich befristete Therapie mit Venetoclax/Obinutuzumab (12 Zyklen)

| | | |
|---|--|---|
|  ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE | Interne Leitlinie | Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne Leukämie gültig ab: 21.06.2024 Vers: 3 Seite: 6 von 9 |
| | Interne Leitlinie Chronische lymphatische Leukämie | |
| Internes Dokument | | |

- alternativ bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Wunsch nach einer vollständig oralen Therapie Zweitgenerations-BTK-Inhibitor - Acalabrutinib oder Zanubrutinib - als orale Dauertherapie
- bzw. auf Patientenwunsch (einmal tägliche Gabe von Ibrutinib versus zweimal tägliche Einnahme von Acalabrutinib) bzw. Nicht-Verfügbarkeit ggf. auch Ibrutinib (cave erhöhte Kardiotoxizität)
- alternativ Ibrutinib + Venetoxlax (zeitlich limitiert 14 Monate)

Intermediäres genetisches Risikoprofil

unmutierter IGHV-Status, keine del(17p) oder TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp:

- primär kontinuierliche Therapie auf der Basis von Zweitgenerations-BTKI (Acalabrutinib +/- Obinutuzumab; Zanubrutinib)
- Alternativ kann auch bei IGHV-unmutierten Pat. eine zeitlich befristete Therapie mit Venetoclax/Obinutuzumab (12 Zyklen) erfolgen, wobei sich unter dieser Kombinationstherapie im Rahmen der CLL14-Studie ein signifikanter PFS-Unterschied für Pat. mit unmutiertem IGHV-Status (im Vergleich zu IGHV_{mut}) zeigte (randomisierter Vergleich steht aus)
- Ibrutinib/Venetoclax eher nicht zu empfehlen aufgrund eines verkürzten PFS von Pat. Mit IGHV_{unmut} im Vgl. zu Pat. mit IGHV_{mut}

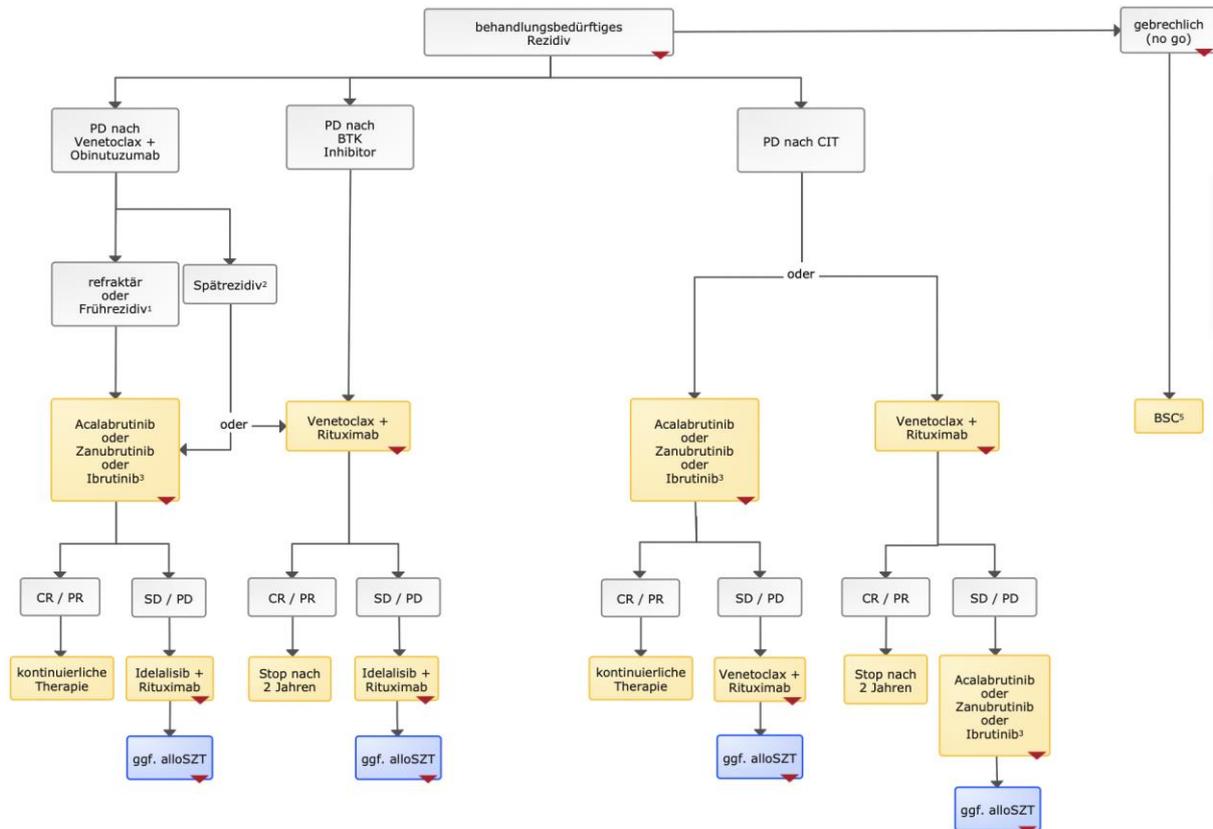
Genetisches Hochrisiko

del(17p), TP53-Mutation; komplex aberranter Karyotyp:

- kontinuierliche Einsatz von BTKI, primär Acalabrutinib oder Zanubrutinib (sekundär bei Kontraindikation auch Ibrutinib möglich)
- bei fehlender Eignung für BTKI: Venetoclax/Obinutuzumab (über 12 Zyklen) oder kontinuierliche Venetoclax-Monotherapie (Cave signifikant schlechteres PFS in CLL14-Studie bei TP53 Mutation)
- ggf. zeitlich limitierte Kombinationstherapie (über ca. 14 Monate) auf der Basis von Ibrutinib plus Venetoclax (I+V) – allerdings nur kleine Subgruppe mit genet. Hochrisiko und kurze Nachbeobachtung

Progress / Refraktärität / Rezidiv

Abbildung 2: Zweitlinientherapie der CLL (nach Onkopedia)



Die Zweitlinientherapie hängt ganz überwiegend von der vorausgegangenen Therapie ab:

- Nach BTK-Inhibitoren: Venetoclax/Ritux. (über 2 Jahre) oder Venetoclax mono (Dauertherapie)
- Nach Venetoclax/Obinutuzumab: BTK-Inhibitoren (bevorzugt 2. Generations-)
- Nach Chemoimmuntherapie: Venetoclax/Rituximab oder BTK-Inhibitoren

Bei frühem Progress/Rezidiv (< 2-3 Jahre) soll eine erneute Lymphknotenhistologie erfolgen zum Ausschluss einer Richter-Transformation; dabei sollte die Auswahl der zur Biopsie optimal geeigneten Läsion bei multifokalem Befall über eine FDG-PET-CT erfolgen.

Therapie bei Nachweis einer Richter-Transformation

- Bei Transformation in ein diffus großzelliges B-Zell Lymphom: R-CHOP mit Empfehlung einer konsolidierenden allogenen SZT (bei fehlender Eignung alternativ autologe SZT)
- Bei Transformation in ein Hodgkin Lymphom: Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin Lymphom

| | | |
|---|--|---|
|  ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE | Interne Leitlinie | Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne |
| | Interne Leitlinie Chronische lymphatische Leukämie | Leukämie |
| Internes Dokument | | gültig ab: 21.06.2024 Vers: 3 Seite: 8 von 9 |

Therapie bei Autoimmunphänomenen

- Beim alleinigen Auftreten einer Autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) oder Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Therapie mit Kortikosteroiden indiziert: Prednisolon 1-1,5 mg/kg KG
- Bei ITP mit Blutung Grad III-IV sollte zusätzlich polyvalentes Immunglobulin appliziert werden (0,4 g/kg KG täglich über 3 Tage), ggf. kombiniert mit Thrombozytenkonzentraten
- Bei steroidrefraktärer Autoimmunzytopenie ggf. wöchentliche Rituximabgaben (375 mg/m²)
- Alternativ Cyclosporin A (5-8 mg/kg/d, Ziel-Talspiegel 5-8 ng/ml, Azathioprin oder Cyclophosphamid
-

Supportive Therapie

CLL-Patienten zeigen häufig im Krankheitsverlauf Infektkomplikationen durch Abnahme der Immunglobulin-Konzentrationen und weitere Mechanismen eines erworbenen Immundefizits. Die Patienten sollen sorgfältig überwacht und Infekte intensiv allgemein-internistisch behandelt werden. Kriterien für eine prophylaktische Substitution mit Immunglobulinen sind:

- Schwere, rezidivierende Infektionen
- Ineffektiver antimikrobielle Therapie
- Nachweis des Fehlens einer spezifischen Antikörperbildung (nach Impfung)
- Serum IgG Spiegel < 4g/l

Verlaufskontrollen

Verlaufskontrollen

- Bei asymptomatischen Patienten alle 3-6 Monate Blutbild, LDH und klinische Untersuchung
- Bei V.a. Rezidiv sollen erneute molekulargenetische Untersuchungen erfolgen (del17p bzw. TP53-Mutation, komplexer Karyotyp)

Quellen

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (Version 1.0 – März 2018)

https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-032OLk_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04_verlaengert.pdf

Onkopedia Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (Januar 2023)

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>

ESMO clinical practice guideline Diffuse large B-cell lymphoma (Januar 2021)

| | | |
|---|---|--|
|  ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE | Interne Leitlinie Interne Leitlinie Chronische lymphatische Leukämie | Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne |
| | Internes Dokument | gültig ab: 21.06.2024 Vers: 3 Seite: 9 von 9 |

<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia>

Versionshistorie

Erstellt von Annette Nolte, 03.11.23