

Chronische lymphatische Leukämie

# Angekommen im Zeitalter der risikoadaptierten Therapie?

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste hämatologische Neoplasie. Der Verlauf der Krankheit ist sehr heterogen. Bei einigen Patienten nimmt die CLL einen sehr indolenten Verlauf und kann über Jahrzehnte kontrolliert werden, während andere Patienten innerhalb weniger Jahre, trotz maximaler Therapie, an der Krankheit versterben.

**+** La leucémie lymphoïde chronique (CLL) représente la néoplasie hématologique la plus courante. Le cours de la maladie est très hétérogène. Chez certains patients, la CLL prend un cours très indolent et peut être contrôlée pendant des décennies, alors que d'autres patients meurent en quelques années, malgré un traitement maximal de la maladie.

An prognostischen Tools stehen uns neben der klinischen Stadieneinteilung (Binet und Rai) zunehmend biologische und genetische Marker zur Verfügung, welche teilweise auch für das Therapieansprechen prädiktiven Wert haben. Ob FISH-Untersuchungen (del 17p, del 11q, Trisomie 12, del 13q), Mutationsanalysen (TP53) und die Bestimmung des IGHV Mutationsstatus erst bei bestehender Therapieindikation oder bereits bei Diagnose durchgeführt werden sollen, wird aktuell kontrovers diskutiert. Mit der Zulassung von Ibrutinib und Idelalisib, beides Hemmer der B-Zell-Rezeptor-induzierten Signalübertragung, und dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax (bisher nur FDA und EMEA) haben sich die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL massiv verbessert. Mit der Verfügbarkeit der neuen Substanzen wird auch der Stellenwert der «klassischen» Chemo-Immuntherapien in der Erstlinientherapie der CLL in Frage gestellt. Klinische Studien, welche die neuen Substanzen in Kombination mit Chemo- und / oder Immuntherapie in der Erstlinientherapie prüfen, sind im Gange.



PD Dr. med. Dominik Heim  
Basel

## CLL

Pro Jahr werden in der Schweiz ca. 400 neue CLL-Fälle diagnostiziert (NICER). Der grösste Teil der Patienten ist bei Diagnose über 65 Jahre alt (medianes Alter 72 Jahre), die Inzidenz der CLL steigt mit zunehmendem Alter an. Der CLL geht meist eine sogenannte monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) voraus (Abb. 1). Die MBL ist charakterisiert durch < 5 G/l klonale B-Zellen mit dem Phänotyp einer CLL im Blut bei asymptomatischen Patienten. Bei über 5% der über 60-jährigen Bevölkerung ist eine MBL nachweisbar. Das Risiko eines Übergangs in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt ca. 1% pro Jahr.

Gemäss iwCLL-Kriterien (2008) kann eine CLL diagnostiziert werden wenn folgende Kriterien vorliegen: vorwiegend reifzellige, kleine Lymphozyten im peripheren Blutausschlag und Nachweis von 5 G/l oder mehr klonaler (Leichtkettenrestriktion) B-Lymphozyten mit Koexpression von CD19, CD20 (schwach exprimiert), CD23 und CD5 in der Immunphänotypisierung.

Zum Staging gehören die Anamnese mit Frage nach B-Symptomen oder Infektneigung und der Status mit Suche nach Lymphadenopathie oder Organomegalie. Zusammen mit den Blutuntersuchungen kann dann bereits die Stadieneinteilung nach Binet (oder Rai) vorgenommen werden (Tab. 1). Eine Bildgebung oder eine Knochenmarkuntersuchung sind für die Diagnosestellung und das Staging nicht notwendig.

Bei den meisten Patienten wird die CLL in einem frühen Stadium diagnostiziert. Die CLL kann mit den konventionellen Therapien nicht geheilt werden. Eine Behandlungsindikation besteht somit erst bei

TAB. 1 Stadieneinteilung nach Binet		
Stadium	Definition	Medianes Überleben
A	Hämoglobin ≥ 100 g/l Thrombozyten ≥ 100 G/l < 3 beroffene Regionen <sup>2</sup> (LK <sup>1</sup> , Leber oder Milz)	> 10 Jahre
B	Hämoglobin ≥ 100 g/l Thrombozyten ≥ 100 G/l < 3 beroffene Regionen <sup>2</sup> (LK <sup>1</sup> , Leber oder Milz)	5 Jahre
C	Hämoglobin < 100 g/l Thrombozyten < 100 G/l	2–3 Jahre

<sup>1</sup> LK = Lymphknoten; <sup>2</sup> zu den Regionen (n=5) zählen zervikale, axilläre, inguinale LK-Vergrösserungen (unilateral oder bilateral), sowie Leber und Milzvergrösserungen (Erfassung nur durch körperliche Unterstützung).

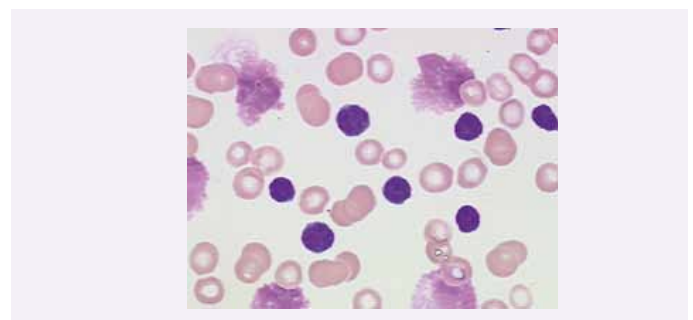


Abb. 1: Reifzellige Lymphozytose im peripheren Blut

**ABB. 2** Behandlungsstrategie entsprechend klinischem Zustand



fortgeschrittener Krankheit mit Anämie oder Thrombozytopenie (Binet C) oder bei sogenannter «aktiver Erkrankung» (Tab. 2). Die Intensität der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Zustand und dem Alter des Patienten (Abb. 2). Etablierte Chemo-Immuntherapien (CIT) sind Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab (FCR), Bendamustin-Rituximab (BR) und Chlorambucil-Obinutuzumab (Obi-Cb). Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

**Prognostische Scores und prädiktive Faktoren**

Neben der klinischen Stadieneinteilung (Tab. 1) gibt es eine Vielzahl an biologischen und genetischen Prognosefaktoren: Patientenalter, Geschlecht, Leukozytenzahl, del 17p, del 11q, Trisomie 12, del 13q, Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, IGHV-Mutationsstatus, TP53-/SF3B1-/NOTCH1-/BIRC3-Mutationen, CD38- oder ZAP70-Expression. Verschiedene Scores zur Prognose bezüglich Überleben und/oder der Zeit bis zur Behandlungsbedürftigkeit wurden in den vergangenen Jahren publiziert. Der CLL-IPI wurde auf Grund einer Metaanalyse von 8 prospektiv randomisierten Studien mit insgesamt über 3400 Patienten erstellt und 2016 publiziert (1). Mit der Kombination von TP53-Aberration, IGHV-Mutationsstatus, beta2-Mikroglobulin, klinischem Stadium und Alter können 4 Risikogruppen mit signifikant unterschiedlichem 5-Jahresüberleben separiert werden. All diesen Scores gemeinsam ist die Verwendung von Daten aus der Ära vor dem klinischen Einsatz der neuen Medikamente. Während Scores, welche die Zeit bis zur Therapiebedürftigkeit prognostizieren, auch in Zukunft valide bleiben dürften, ist der Wert von Scores, welche das Überleben voraussagen mit dem zunehmenden Einsatz der B-Zell-Rezeptor (BCR) Inhibitoren und dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax in Frage gestellt (2). In den aktuellen Guidelines (Onkopedia, NCCN) wird die zusätzliche Analyse von biologischen oder genetischen Markern zu Erhebung von prognostischen Scores nicht als essentieller Bestandteil des diagnostischen Work-up angesehen.

**TP53-Aberration**

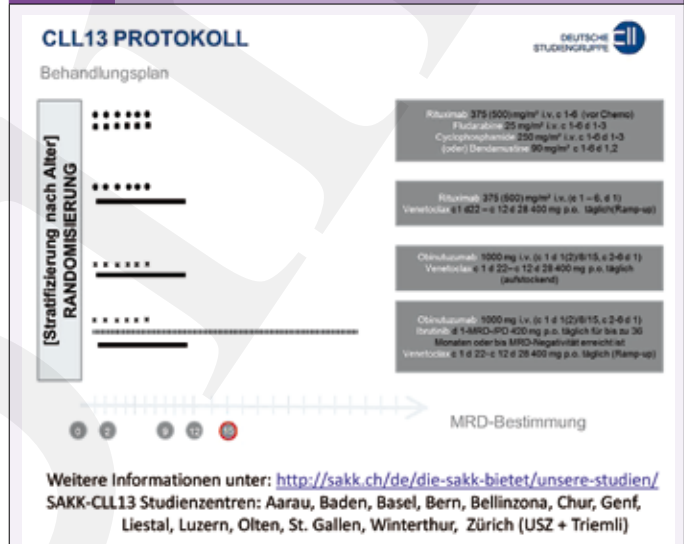
Bei symptomatischen Patienten und bei absehbarem Therapiebedarf hingegen ist die Suche nach einer TP53-Aberration (zytogenetisch del17p und molekulargenetisch TP53-Mutation) Voraussetzung für die Wahl der richtigen Behandlung. TP53-Aberrationen finden sich bei Erstbehandlung in ca. 10% der Patienten. Im Rückfall haben ca. 30% und bei refraktärer CLL ca. 50% der Patienten

**TAB. 2** Indikation der CLL-Therapie

**Stadium Binet C**  
**Stadium Binet B oder A, wenn Kriterien für eine «aktiv Erkrankung» vorliegen:**

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombozytopenie
- massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie;
- 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/µl
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
  - ▶ ungewollter Gewichtsverlust > 10% in 6 Monaten
  - ▶ Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
  - ▶ Nachtschweiss über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
  - ▶ schwerwiegende Fatigue

**ABB. 3** Protokoll der CLL-13-Studie



eine TP53-Aberration. Das Ansprechen, die Remissionsdauer und das Überleben nach Chemo-Immuntherapie (CIT) sind bei diesen Patienten deutlich schlechter als bei Patienten, welche keine TP53-Aberration aufweisen. BCR-Inhibitoren zeigten im Rückfall und bei CIT-refraktären Patienten hohe Ansprechraten und anhaltende Remissionen (3). TP53-Aberrationen behalten aber auch unter Ibrutinib eine negative prognostische Bedeutung: PFS und Gesamtüberleben bleiben signifikant schlechter als für Patienten mit intaktem TP53. Die Resultate sind im historischen Vergleich zu CIT-behandelten Patienten jedoch immer noch beeindruckend. BCR-Inhibitoren sind deshalb auch für die Erstlinientherapie von Patienten mit TP53-Aberration zugelassen und sollten hier primär eingesetzt werden. Bei jüngeren Patienten mit einer «Hochrisiko-CLL» (TP53-Aberration und/oder komplexer Karyotyp) sollte jedoch frühzeitig Kontakt mit einem Zentrum für allogene Stammzelltransplantation hergestellt werden. Gemäss Onkopedia-Richtlinien haben andere prognostische Marker bei Behandlungsbeginn keinen Einfluss auf die Wahl der Therapie und müssen deshalb auch nicht bestimmt werden.

TAB. 3 Prognostische Marker, welche die Therapieentscheidungen beeinflussen	
Patient	Komorbidität Alter
Krankheit	TP53-Aberration IGHV-Mutationsstatus
Behandlung	Remissionsdauer

### IGHV-Mutationsstatus

Bereits vor 18 Jahren wurde erkannt, dass der Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV) die Prognose der CLL-Patienten entscheidend mitbeeinflusst. Eine CLL mit unmutiertem IGHV zeigt biologisch einen ganz anderen Verlauf als eine IGHV-mutierte CLL. Die IGHV-unmutierte CLL ist eine aggressivere Krankheit, die Zellen sind genetisch instabil, akquirieren im Verlauf häufiger genetische Defekte und sind über BCR-Stimulation einfach in Proliferation zu bringen. Ca. 40% der CLL-Patienten haben einen mutierten IGHV. Mit CIT, insbesondere der Kombination Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab (FCR), erreicht man in Patienten mit IGHV-mutierter CLL sehr hohe Raten an kompletten Remissionen und an MRD-negativen kompletten Remissionen, welche teilweise sehr dauerhaft sind. Krankheitsrückfälle werden mit zunehmender Remissionsdauer seltener, die Kurven für das progressionsfreie Überleben scheinen in eine Plateauphase überzugehen (4, 5). Bei Patienten mit unmutierter CLL hingegen sind die Ansprechraten und das Progressionsfreie Überleben (PFS) nach CIT signifikant schlechter, die Rückfallrate bleibt über die Zeit konstant. In einer Studie mit 300 Patienten, welche mit FCR behandelt wurden, ist nach knapp 13 Jahren medianem Follow-up das mediane PFS für Patienten mit mutiertem IGHV noch nicht erreicht worden, während das PFS für Patienten mit unmutierter CLL 4.2 Jahre betrug. Im Gegensatz zu den Erfahrungen mit CIT scheinen Patienten mit unmutiertem IGHV-Status besonders gut auf BCR-Inhibitoren anzusprechen. IGHV-unmutierte CLL-Zellen weisen in vitro eine höhere Proliferationsrate auf, welche abhängig ist von der BCR-Stimulation. Diese Beobachtung kann eine Erklärung sein für die gute Wirksamkeit der BCR-Inhibitoren in dieser Situation. Patienten mit unmutierter CLL zeigten in den bisher publizierten Studien ein vergleichbares PFS und OS unter Behandlung mit BCR-Inhibitoren wie Patienten mit mutierter CLL.

Gemäss aktuellen Richtlinien wird CIT als Erstlinientherapie für alle CLL-Patienten ohne TP53-Aberration empfohlen. CIT, insbesondere FCR, ist eine intensive, mit signifikanter Toxizität belastete Therapie. Auch wegen der hohen Rate an sekundären Tumoren, insbesondere sekundäre myeloische Neoplasien, muss der Einsatz der CIT bei Patienten mit unmutierter CLL, welche nicht mit einem sehr guten Verlauf unter dieser Therapie rechnen können, in Frage gestellt werden. Natürlich bleiben noch viele Fragen offen. Im Gegensatz zur CIT gibt es keine Langzeitdaten zur Toxizität der BCR/BCL-2 Inhibitoren. Der optimale Einsatz der neuen Medikamente als Monotherapie, in Kombination mit CD-20-Antikörpern, CIT oder untereinander wird aktuell in klinischen Studien evaluiert. Die SAKK nimmt an der CLL-13 Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) teil (Abb. 3). Die Rekrutierung in der Schweiz ist gerade angelaufen.

#### PD Dr. med. Dominik Heim

Hämatologie, Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4, 4031 Basel  
dominik.heim@usb.ch

**Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur:

1. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779-790.
2. Davide Rossi, Bernhard Gerber & Georg Stüssi: Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2016, 58:7, 1548-1560
3. John C. Byrd, M.D., Richard R. Furman, M.D., Steven E. Coutre, M.D., Ian W. Flinn, M.D., Ph.D., Jan A. Burger, M.D., Ph.D., Kristie A. Blum, M.D., Barbara Grant, M.D., Jeff P. Sharman, M.D., Morton Coleman, M.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Jones, M.D., M.P.H., Weiqiang Zhao, M.D., Ph.D., Nyla A. Heerema, Ph.D., Amy J. Johnson, Ph.D., Juthamas Sukbuntherrng, Ph.D., Betty Y. Chang, Ph.D., Fong Clow, Sc.D., Eric Hedrick, M.D., Joseph J. Buggy, Ph.D., Danelle F. James, M.D., and Susan O'Brien, M.D. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42
4. Philip A. Thompson, Constantine S. Tam, Susan M. O'Brien, William G. Wierda, Francesco Stingo, William Plunkett, Susan C. Smith, Hagop M. Kantarjian, Emil J. Freireich, and Michael J. Keating. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;127(3):303-309
5. Barbara Eichhorst, Anna-Maria Fink, Jasmin Bahlo, Raymonde Busch, Gabor Kovacs, Christian Maurer, Elisabeth Lange, Hubert Köppler, Michael Kiehl, Martin Sökler, Rudolf Schlag, Ursula Vehling-Kaiser, Georg Köchling, Christoph Plöger, Michael Gregor, Torben Plesner, Marek Trnety, Kirsten Fischer, Harmut Döhner, Michael Kneba, Clemens-Martin Wendtner, Wolfram Klapper, Karl-Anton Kreuzer, Stephan Stilgenbauer, Sebastian Böttcher, Michael Hallek, on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group (GCLLSG): 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

#### Take-Home Message

- ◆ Prognostische Scores, welche genetische Marker berücksichtigen, sind bei Diagnosestellung nicht erforderlich, können aber helfen die Zeit bis zur Behandlungsbedürftigkeit abzuschätzen
- ◆ TP53 Aberrationen (del17 p und TP53 Mutation) sollen vor Beginn der Erstlinien- Behandlung und auch vor jeder weiteren Therapie gesucht werden
- ◆ Patienten mit TP53 Aberration profitieren von einer Therapie mit BCR-Inhibitoren
- ◆ Der IGHV Mutationsstatus charakterisiert CLL-Subtypen, welche sich in Bezug auf Aggressivität, genetische Stabilität, Sensitivität gegenüber BCR-Stimulation/Inhibition und Ansprechen auf Chemo-Immuntherapie unterscheiden
- ◆ Die CLL 13 Studie (siehe Abbildung 2) ist in der Schweiz aktiviert

#### Message à retenir

- ◆ Des scores pronostiques qui prennent en compte les marqueurs génétiques ne sont pas nécessaires pour le diagnostic, mais peuvent aider à estimer le temps nécessaire jusqu'à la nécessité d'un traitement
- ◆ Les aberrations de TP53 (p del17 et de mutation TP53) doivent être recherchées avant le début du traitement de première ligne et également avant tout autre traitement
- ◆ Les patients avec une aberration de TP53 profitent d'un traitement avec des inhibiteurs de BCR
- ◆ L'état de mutation de l'IGHV caractérise des sous-types de CLL qui diffèrent en termes de l'agressivité, de la stabilité génétique, de la sensibilité à la stimulation/inhibition par BCR et concernant la réponse à la chimio-immunothérapie
- ◆ L'étude CLL 13 (voir la figure 2) est active en Suisse