

Chronische Lymphatische Leukämie

Therapieoptionen 2015

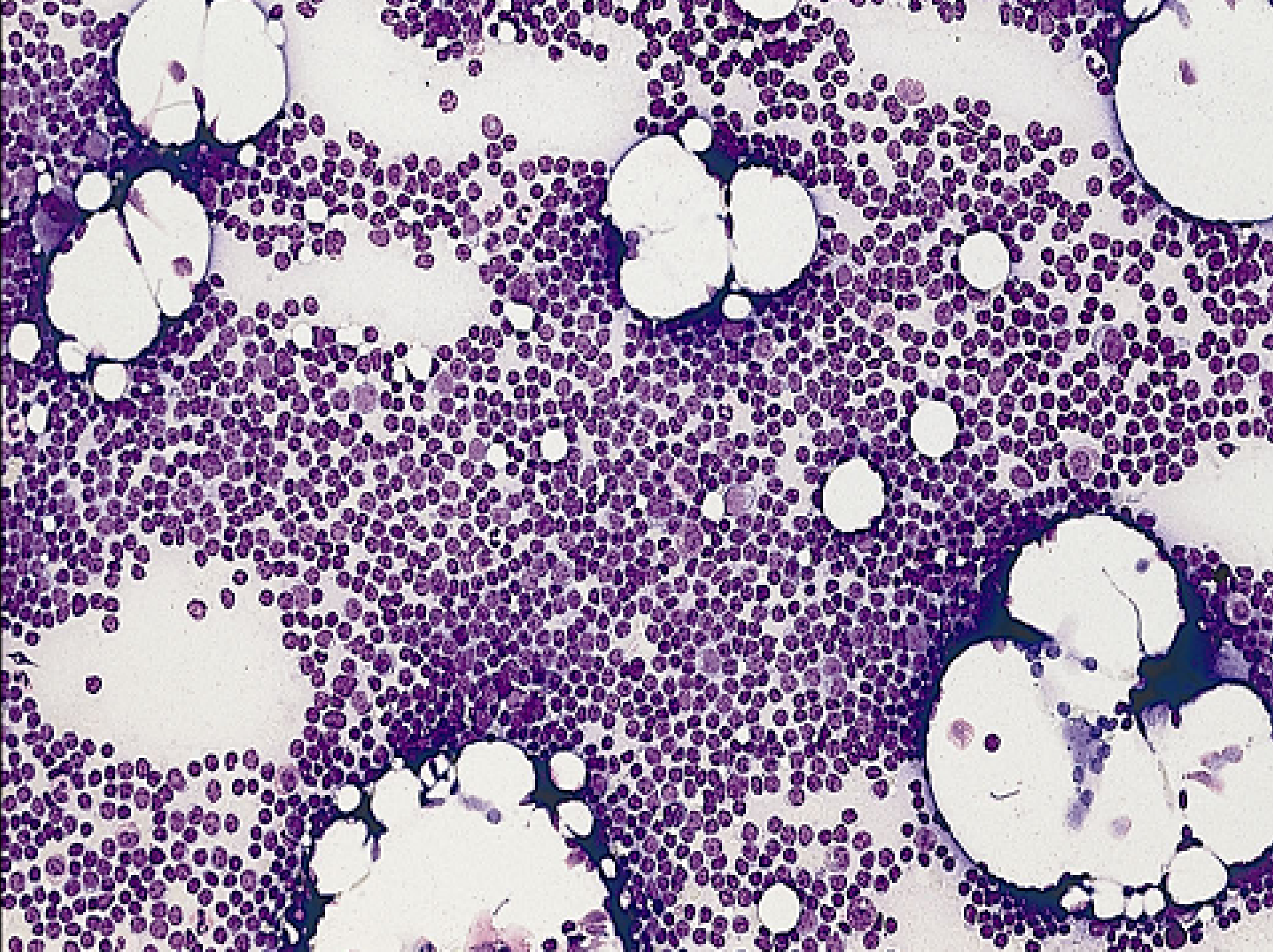
Zwickau, 21.03.2015

Dr. Wolfgang Elsel

Hämatologisch- Onkologische Schwerpunktpraxis

MVZ Poliklinik West Zwickau

A decorative graphic consisting of several sets of concentric circles in a lighter shade of blue, positioned in the lower right area of the slide.



Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

CLL = Synonym für B- CLL

(T-CLL, PLL, Haarzell- Leukämie)

**Unterschiedliche Prognose und Therapie
erfordern eine sichere Differenzierung**

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Inzidenz: 5/ 100.000, damit häufigste Leukämieform

Mittleres Erkrankungsalter: 65- 70 Jahre

Jedoch 20% sind jünger als 55 Jahre

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Leitsymptome:

- Indolente Lymphadenopathie
- Dyspnoe, Leistungsinsuffizienz (Anämie)
- Blutungen (Thrombozytopenie)
- Infektanfälligkeit (Immundefizienz)
- Oberbauchbeschwerden (Hepato-/ Splenomegalie)
- B- Symptomatik (Fieber/ Nachtschweiß/Gewichtsverlust)

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Diagnostik:

- Blutbildveränderungen **Lymphozytose** > 5.000/ ul
Anämie, Thrombozytopenie
- Serumuntersuchungen LDH, B2M, Ig, Coombstest
- Knochenmark Zytologie und Histologie mit IHC
- LK-Histologie
- Immunphänotypisierung (CD 5+, CD 23+, CD 20+, CD 10-)
- Zytogenetik (11q-, TP53-Gen-Mutationen, **17p-/ TP53-Verlust**)
- Molekulargenetik Mutation IgHV_{minus} → schlechte Prognose

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Einteilung: nach Rai (nach Binet)

Rai- Klassifikation:

- 0- Blutlymphozytose > 5.000
- I- Lymphozytose + Lymphadenopathie
- II- Lymphozytose + Spleno- u/o Hepatomegalie
- III- Lymphozytose + Anämie
- IV- Lymphozytose + Thrombopenie

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Einteilung: nach Binet

Binet- Klassifikation: (Lymphozytose > 4.000)

- A < 3 LK-Stationen, keine Anämie bzw. Thrombopenie
- B ab 3 LK-Stationen, keine Anämie bzw. Thrombop.
- C LK irrelevant, Hb < 10 g/dl, Thrombo < 100.000

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Therapie:

Eine alleinige Lymphozytose ist keine Therapieindikation !!!
70% der Patienten benötigen nie eine Therapie

Behandlungspflichtig sind:

- Anämie < 10 g/dl,
- Thrombopenie < 100.000 Gpt/l
- B- Symptome
- rasche Lymphozytenverdopplung
- Beschwerden durch große Lymphome, Organomegalie

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Therapie:

Beurteilung der Komorbidität:

nach CIRS (Cumulative Illness Rating Scale):

- fit „go go“ { ≤ 6 }
- unfit „slow go“
- gebrechlich „no go“

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Therapieziel:

„go go“: möglichst tiefe komplette Revision

„slow go“: Symptom- und Krankheitskontrolle

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Therapie „go go“:

- Standard: Rituximab/Fludarabin/Cyclophosphamid (CLL8)
- alternativ > 65 Jahre: Rituximab/Bendamustin (CLL10)

wichtig! R-FC > R-Benda hinsichtlich CR, PFS, MRD

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Therapie „slow go“:

lange Zeit Standard Chlorambucil

CLL 11-Studie:

Chlorambucil + Rituximab

Chlorambucil + Obinutuzumab (GA101)

Chlorambucil mono

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

—> Überlegenheit der Immun-Chemotherapie:

PFS 26,7 vs. 15,2 Monate, $p < 0,001$; CR 20,7 vs. 7%

auch Direktvergleich von G Clb vs. R Clb signifikante Überlegenheit für G Clb (hazard ratio 0,39)

➡ G Clb neuer Standard für „slow go“- Patienten

Obinutuzumab (GAZYVARO®) = Typ II-Antikörper

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Phase III- Studie ASH 2013:

Ofatumomab + Clb vs: Clb; PFS 22,4 vs. 13,1 Monate

AZERRA® = Typ 1-Antikörper

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

„targeted therapy“

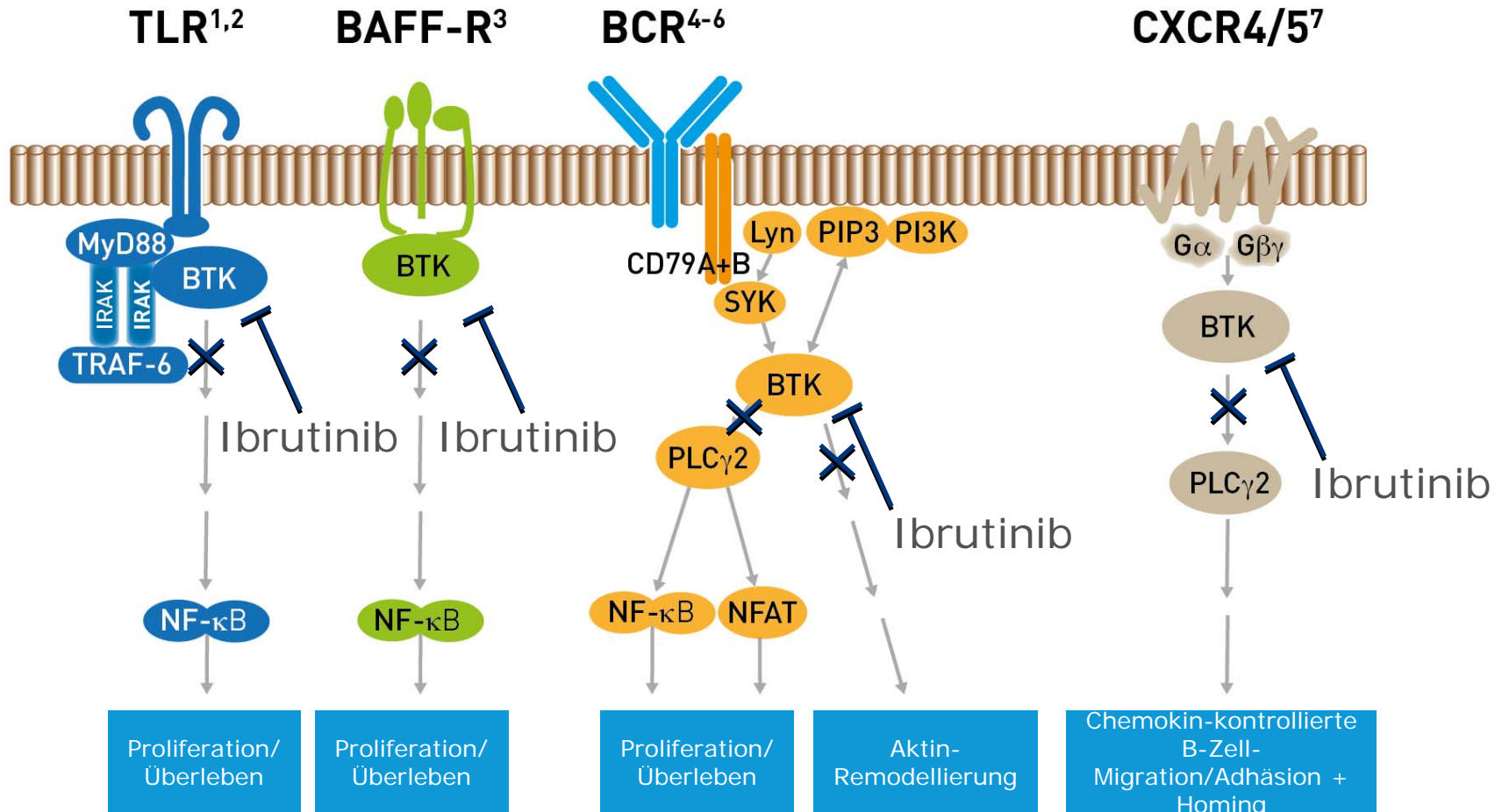
= Hemmstoffe des B-Zell-Rezeptor-Signalweges

Bruton-Tyrosinkinase (BTK)- Inhibitor:

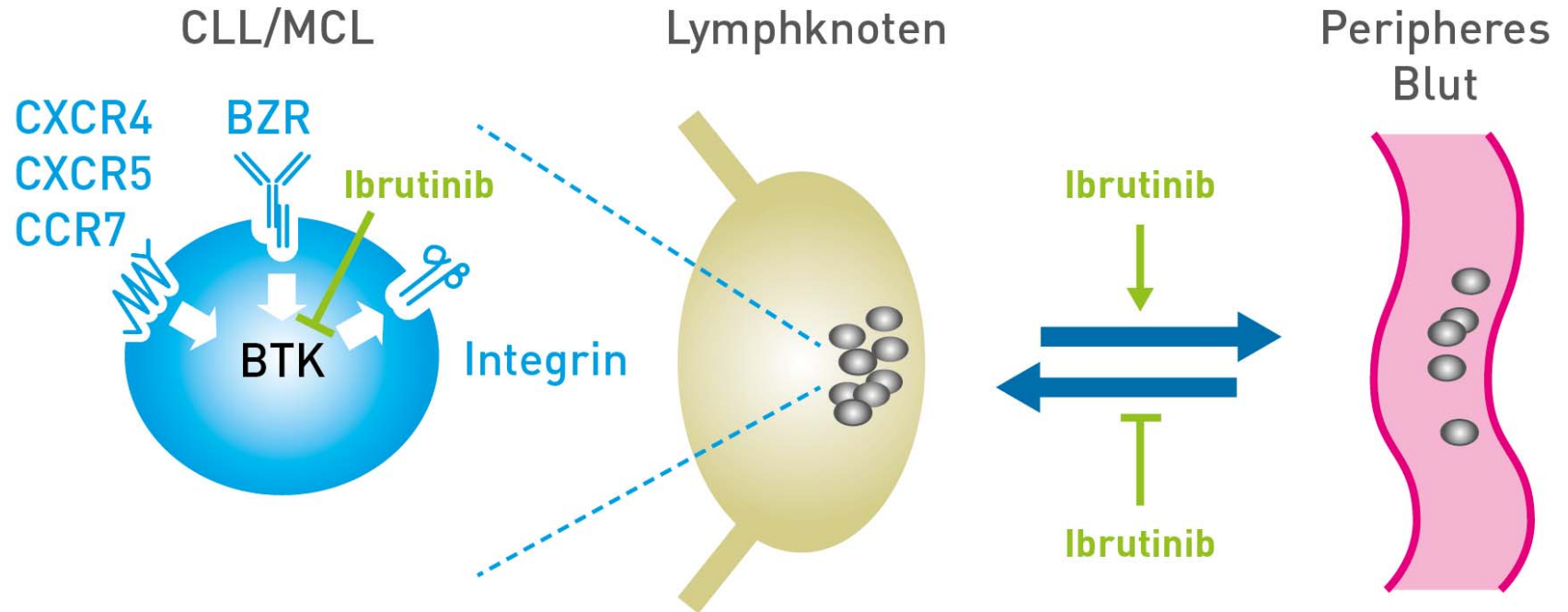
ibrutinib

Induktion von Apoptose von CLL-Zellen, Proliferations-,
Migrations- und Adhäsionshemmung

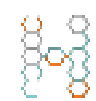
Ibrutinib inhibiert BTK



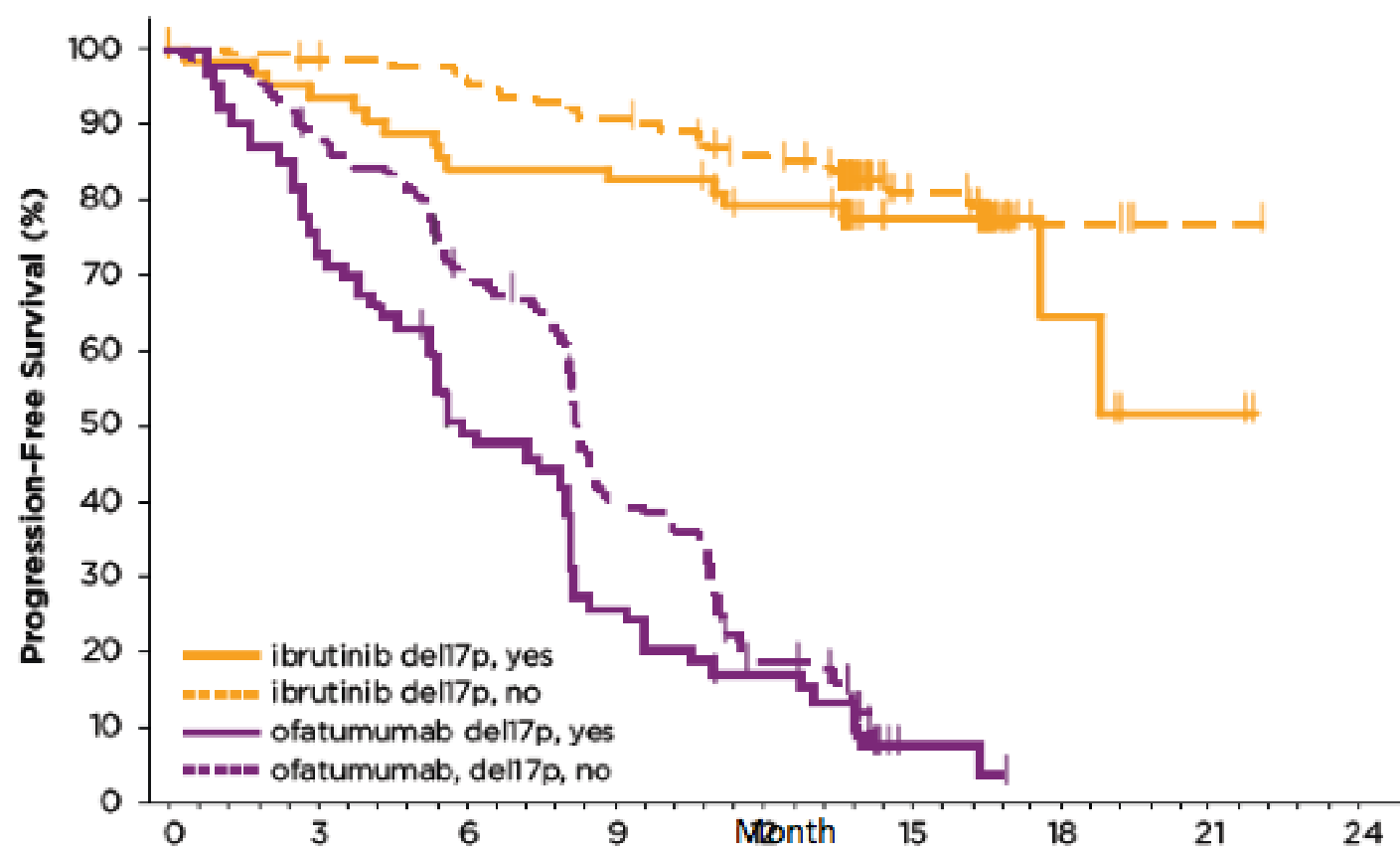
Ibrutinib inhibiert BTK



RESONATE™: genetic and subgroup analysis



No significant difference in PFS with or without del17p for ibrutinib



	ibrutinib del17p, no	ibrutinib del17p, yes	ofatumumab, del17p, no	ofatumumab del17p, yes
Median PFS (mo)	NR	NR	8.2	5.9
Hazard Ratio (95% CI)		1.314 (0.698-2.473)		1.413 (1.017-1.963)
Log-Rank p-value*		0.396		0.039

Brown et al., ASH 2014; abstract 3331 (poster presentation)

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Phase III- Studie RESONATE

(rezidierte bzw. refraktäre Patienten) mit CLL

ibrutinib vs. Ofatumumab:

PFS: Median nicht erreicht vs. 8,1 Monate

ORR: 85 vs. 24%

imbruvica[®] rezidierte/ refraktäre Patienten 420 mg/Tag oder
first line bei 17p-Deletion u/o TP53-Mutation

NW: Diarrhoe, Fatigue, Infektionen der oberen Luftwege
initiale Lymphozytose!

cave: Meiden von Antikoagulantien, Grapefruit, Bitterorange

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

PI3K-delta = Kinase des B-Zell-Rezeptors, die Proliferation und Überleben von malignen B-Zellen stimuliert

Idelalisib (Zydelig®) oraler Inhibitor von PI3K-d

Phase III- Studie ASH 2013: (Rezidiv einer CLL innerhalb von 24 Monaten; CIRS > 6, schlechte Nierenfunktion, eingeschränkte Km-Reserve)

Idelalisib-Rituximab vs. Placebo/Rituximab

mPFS nicht erreicht vs. 5,5 Monate; $p < 0,0001$

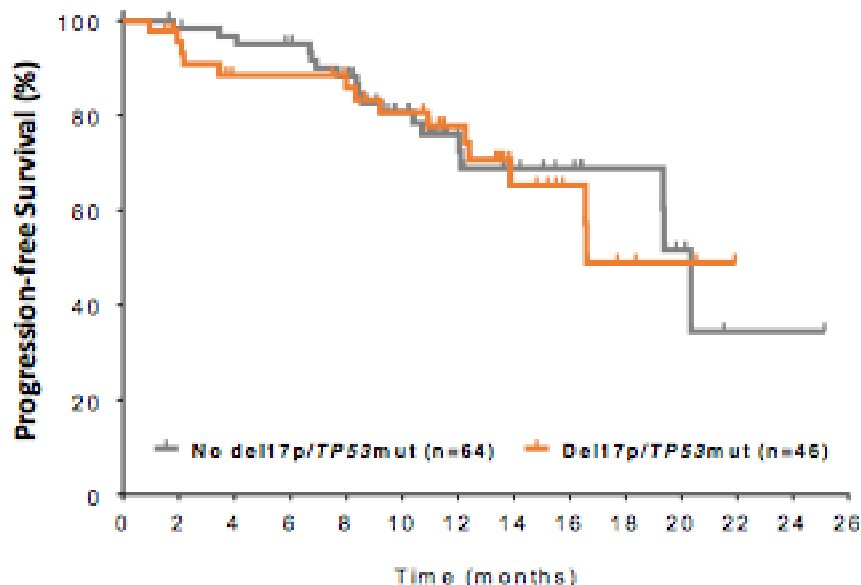
cave: Diarrhoe, Pneumonitis

PFS subgroup analysis

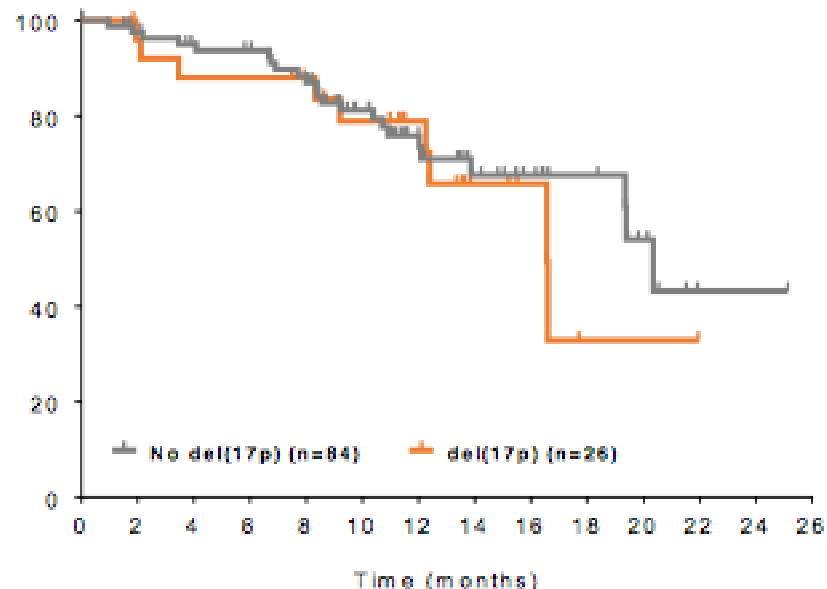
Idelalisib + R (n=110)



Del17p/TP53mut: Present vs Not Present



Del17: Present vs Not Present



	Median PFS (95% CI)	p-value
No del	20.3 mo (19.4, NR)	0.94
Del	16.6 mo (13.9, NR)	

	Median PFS (95% CI)	p-value
No del	20.3 mo (19.4, NR)	0.55
Del	16.6 mo (12.3, NR)	

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

nächste Schritte:

BCL2-Inhibitoren Venetoclax (ABT-199, GDC-0199)

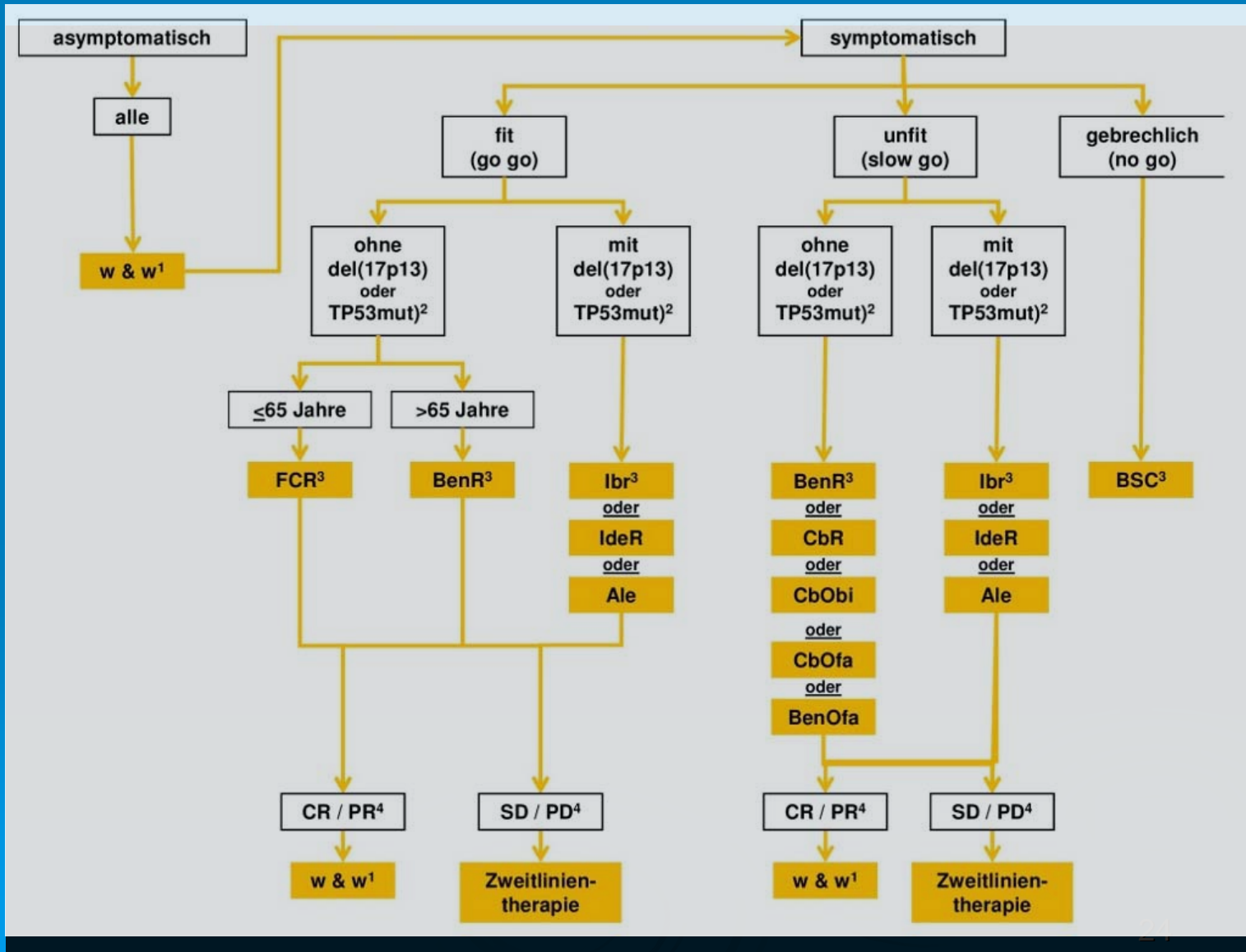
BCL2- ein mitochondriales Protein, in vielen Tumoren überexprimiert, schützt Tumorzellen vor Apoptose

ASH 2014 zwei Phase 1b- Studien:

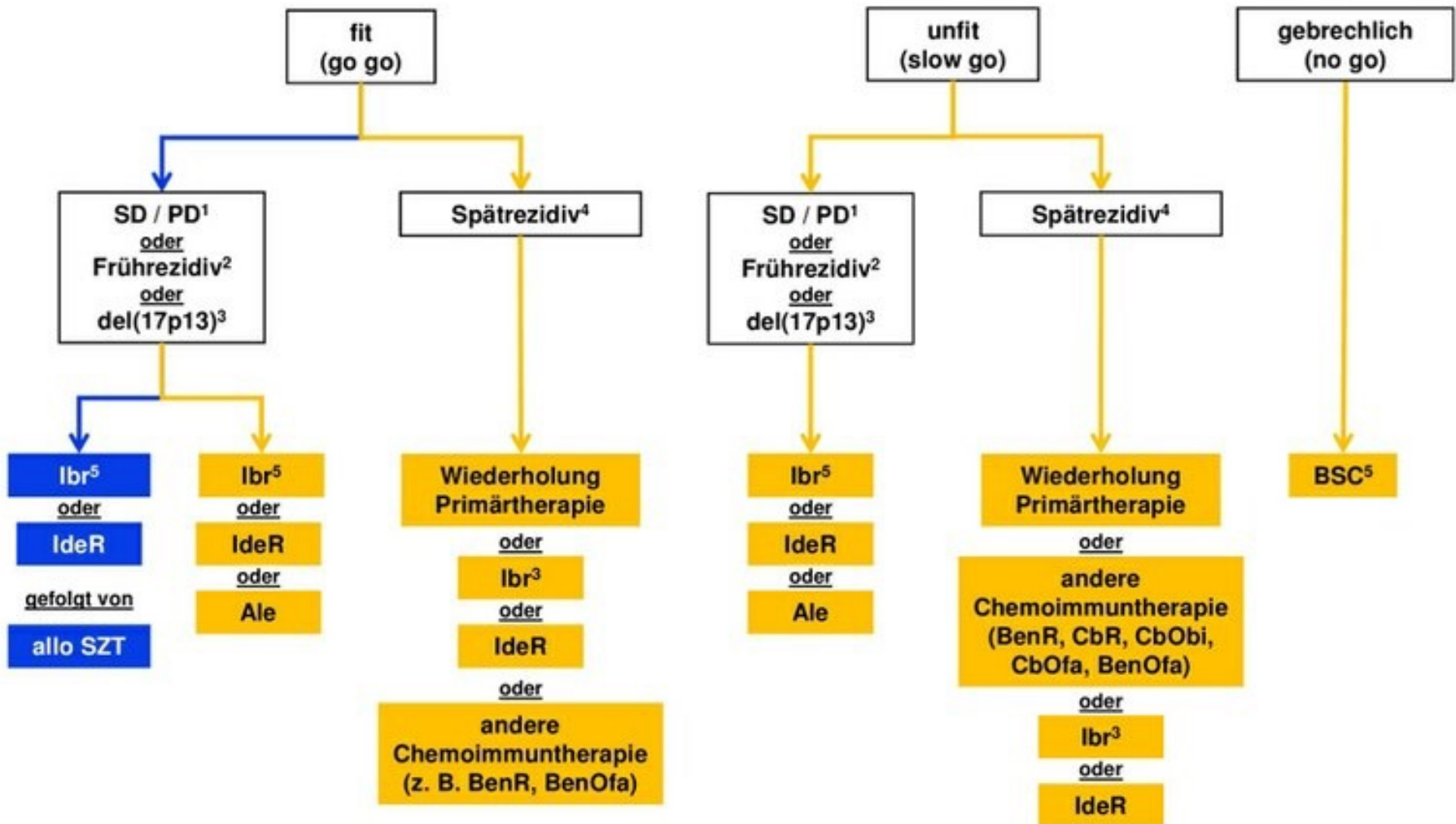
I. Venetoclax - Rituximab (r/r CLL oder SLL) ORR 82%

II. Venetoclax- Obinutuzumab; ähnlich wirksam, wie Ven./Ritux

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)



Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)



Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Vielen Dank !

