

# CLL

Dr. M. J. Eckart

Onkologische Schwerpunktpraxis und  
Tagesklinik

Erlangen

Arbeitsgruppe maligne Lymphome 8.11.2008

# CLL

Häufigstes leukämisch verlaufendes Lymphom,

Inzidenz 3 : 100000 pro Jahr

männlich : weiblich      2:1

75 % bei Diagnosestellung > 65 Jahre, 25 % < 65 Jahre

Stadieneinteilung: Binet A - C, Rai 0 - 3

# CLL

1/3 der CLL Patienten braucht nie Therapie

1/3 ist nur langsam progredient

1/3 zeigt aggressiven Verlauf

ca. 65 % der Patienten bei Diagnose im Stadium Binet A / Rai I – II  
d.h. prog. Aussagekraft ist eher unscharf.

# CLL: Gemeldete Neuerkrankungen 2007

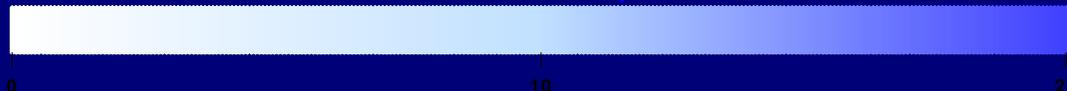
## Verteilung nach Kreisen (Mittelfranken)

n=59



### Zusätzlich erfaßt:

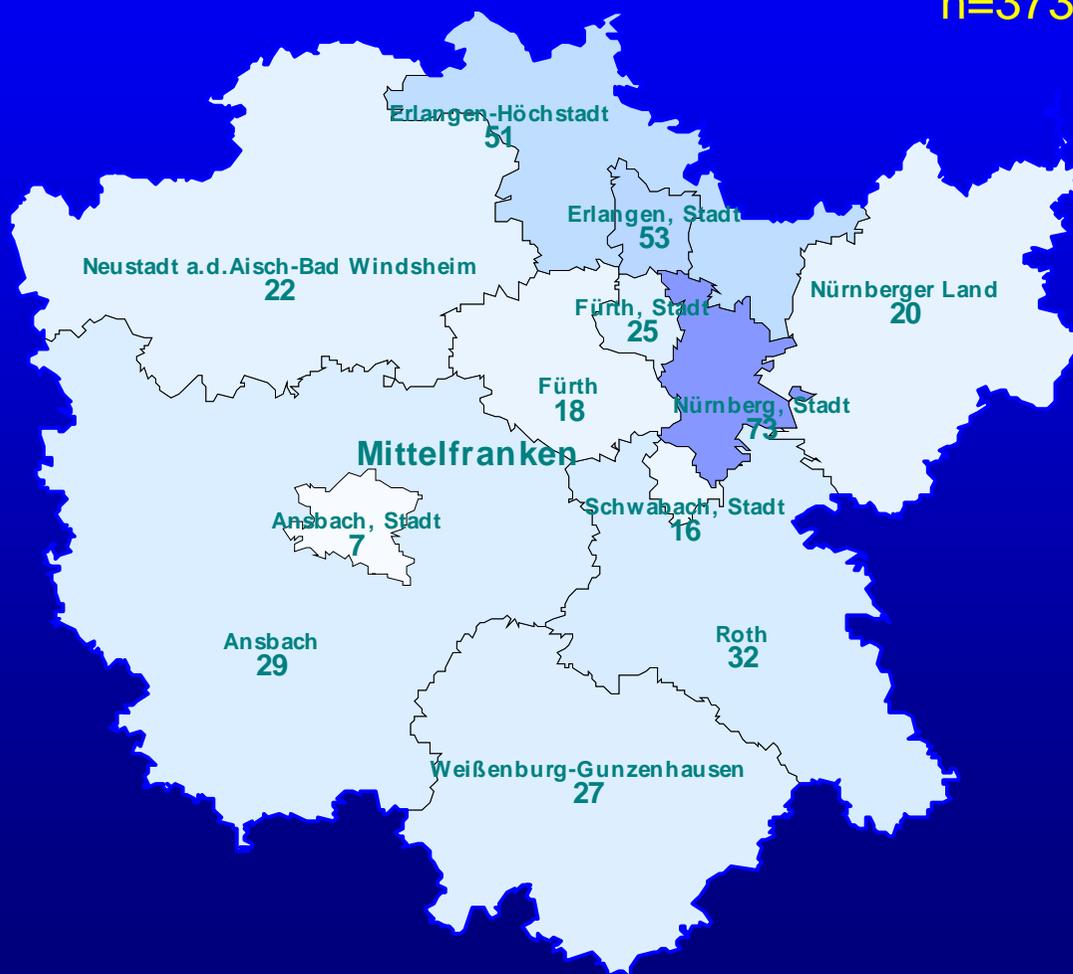
- 7 Adresse noch nicht bekannt
- 8 10 Pat. aus Bayern, nicht Mfr.
- 4 Pat. aus Deutschland, nicht Bayern



# CLL: Alle lebenden Patienten mit Erstdiagnose 1998 bis jetzt

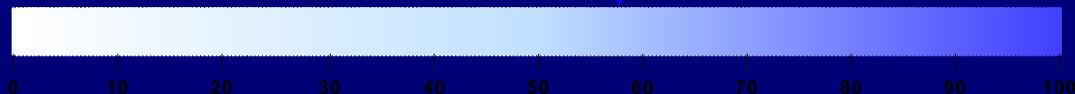
## Verteilung nach Kreisen (Mittelfranken)

n=373



### Zusätzlich erfaßt:

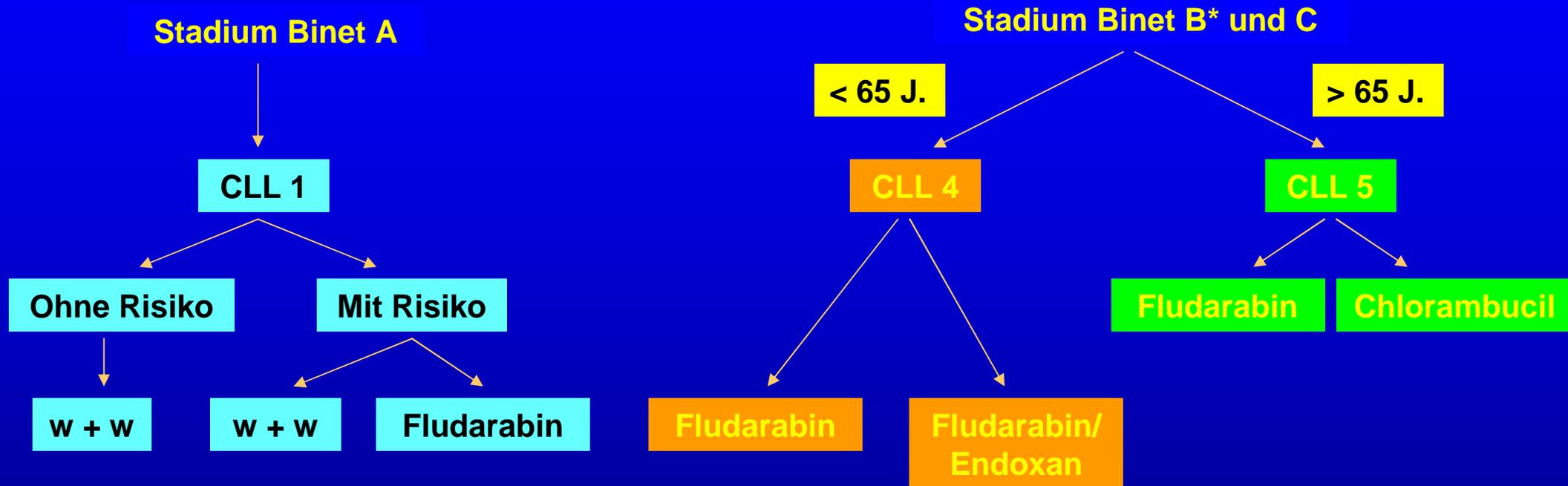
- 77 Pat. aus Bayern, nicht Mfr.
- 10 Pat. aus Deutschland, nicht Bayern
- 57 Adresse noch nicht bekannt



# Studien der DCLLSG

- 1. Generation : CLL 1, 3, 4 u. 5
- 2. Generation : CLL 7, 8, 9, 2L, 2O, u. 2M
- 3. Generation : CLL 10 u. 11

# 1. Studiengeneration der DCLLSG



\* mit Therapiebedürftigkeit

RF: Lymphozytenverdopplungszeit < 12 Mon.  
S-Thymidinkinase > 7 U/l  
S-β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/l  
nicht-noduläre Knochenmarkinfiltration

# CLL 1 Studie

## Aufbau

Neue prognostische Parameter : ?

Zytogenetik: 11q-, 17p-, Trisomie 12

CD 38 Expression,

ZAP – 70 Status

IgV<sub>H</sub> Mutationsstatus

Lymphozytenverdopplungszeit

Infiltrationsmuster Knochenmark.

Thymidinkinase

β - 2 - Mikroglobulin

# CLL 1 Studie

Ergebnisse ( N 878 Patienten )

- | Gut                               | Schlecht                     |
|-----------------------------------|------------------------------|
| • ZAP – 70 neg                    | ZAP – 70 pos                 |
| • IgV <sub>H</sub> mutiert        | IgV <sub>H</sub> unmutiert   |
| • CD 38 neg                       | CD 38 pos                    |
| • Kein 11q -                      | 11q –                        |
| • Kein 17p -                      | 17p –                        |
| • Verdopplungszeit > 12 Monate    | Verdopplungszeit < 12 Monate |
| • Thymidinkinase < 3,0 U/l        | Thymidinkinase > 3,0 U/l     |
| • Befallsmuster KM ohne Bedeutung |                              |

# CLL4 Protokoll der DCLLSG für junge Patienten mit fortgeschrittener CLL

CLL, < 65 Jahre ,  
unbehandelt, Binet  
Stadium C (or A/B mit  
Symptomen)

**6 x F**  
F 25 mg/m<sup>2</sup>, Tage 1–5  
q 28

**6 x FC**  
F 30 mg/m<sup>2</sup>, Tage 1–3  
C 250 mg/m<sup>2</sup>, Tage 1–3  
q 28

# Zusammenfassung der CLL4 Studie

N 375 Patienten



	<b>F</b>	<b>FC</b>
PFS	20 Monate	48 Monate
OS	kein Unterschied	
CR	7%	24 %
OR	83 %	94 %

Eichhorst et al, Blood 2006 ; 107(3) 885 -891

- **Neuer Standard für go go Patienten : FC**
- **CLL 10 Studie**

# CLL5 Protokoll der DCLLSG für fortgeschrittene CLL bei slow go Patienten

CLL,  $\geq 65$  Jahre, unbehandelt, Binet Stadium  
C oder B (mit Symptomen) oder A mit B-  
Symptomen

**6 x F**

**F 25 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1–5 i.v.  
q 28 d**

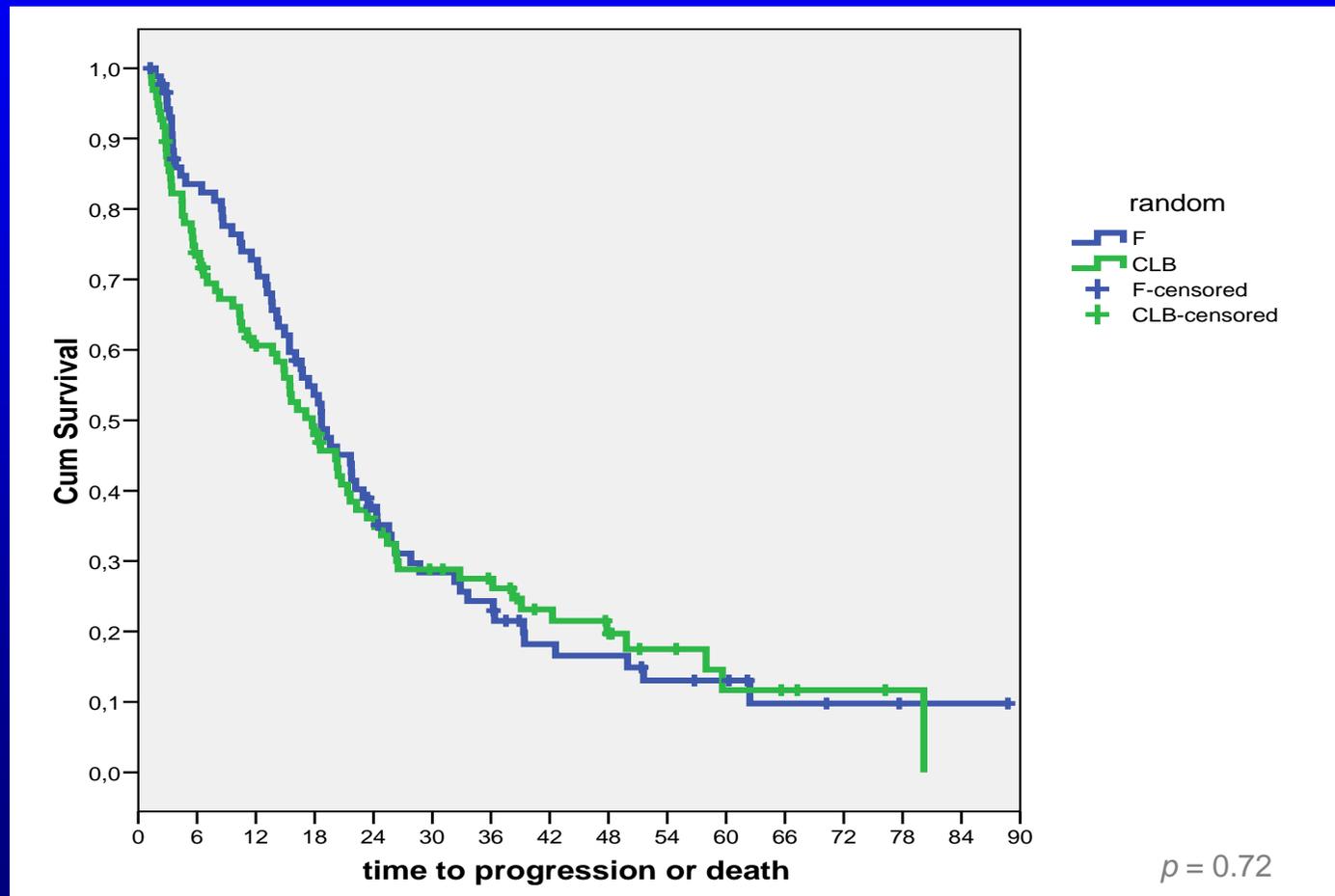
**Clb (max. 12 Monate)**

**Clb 0.4 mg/kg BW p.o.  
Dosis Eskalation bis 0.8mg/kg BW  
q 15 d**

# CLL5 Protokoll

## Progressionsfreies Überleben (PFS)

Median observation time = 52.9 months (1-95)

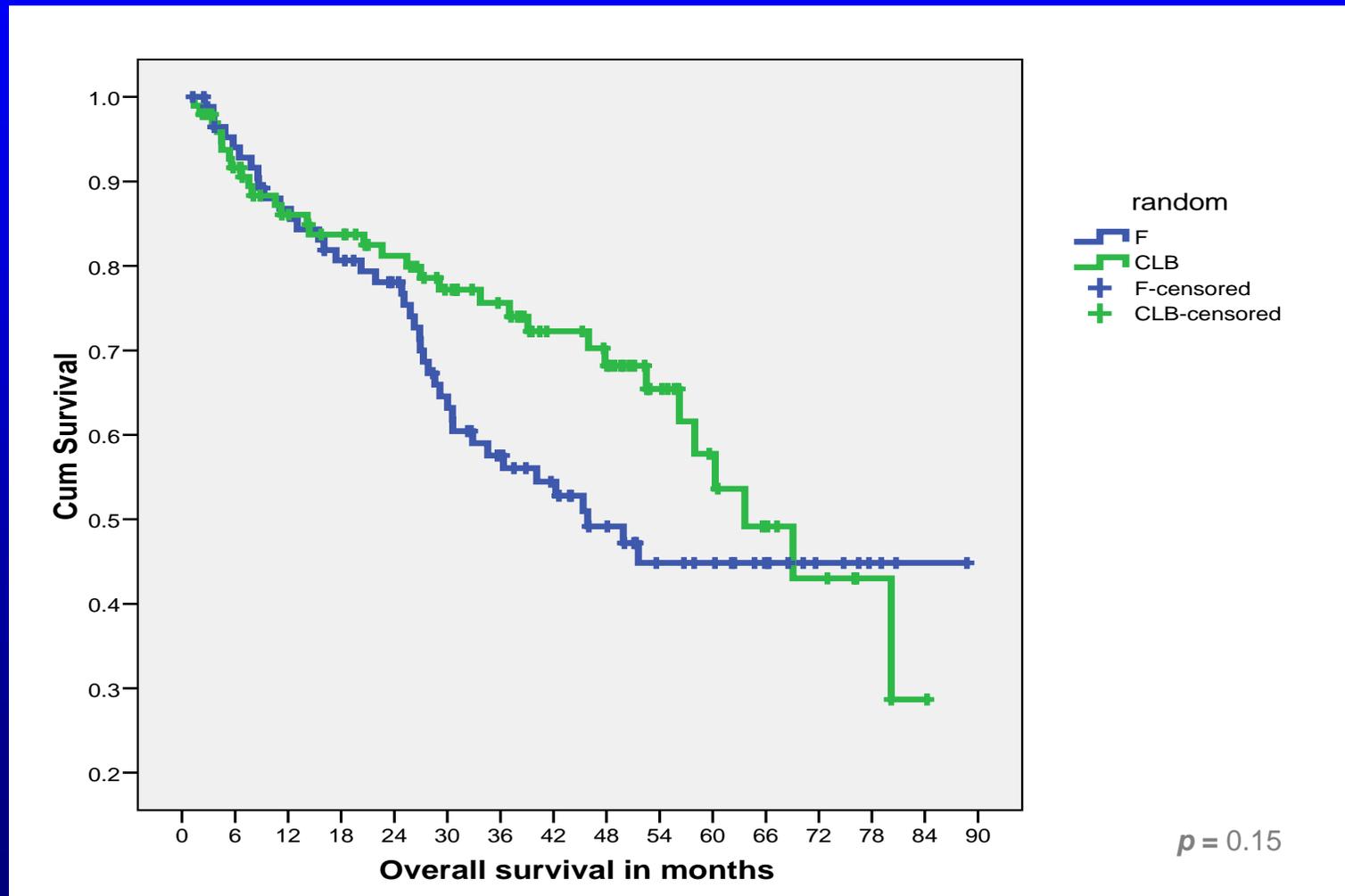


Progression defined by the NCI criteria

Median PFS: F 18.7 months; Clb 17.8 months

# CLL5 Protokoll

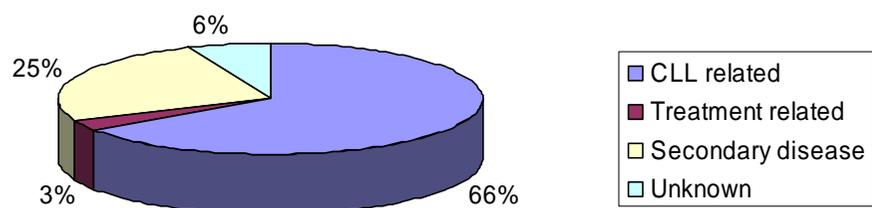
## Overall Survival (OS)



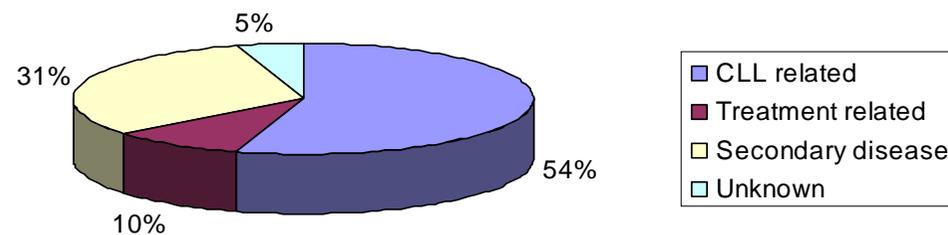
Median OS: F 45.8 Monate; Clb 63.6 Monate

# CLL5 Protokoll

## Todesursachen



Clb Arm: 32 Patienten verst.



F Arm: 42 Patienten verst.

# Zusammenfassung der CLL5 Studie

N 206 Patienten



**Höhere Ansprechraten mit F verglichen mit Clb,  
und höhere CR Rate,**

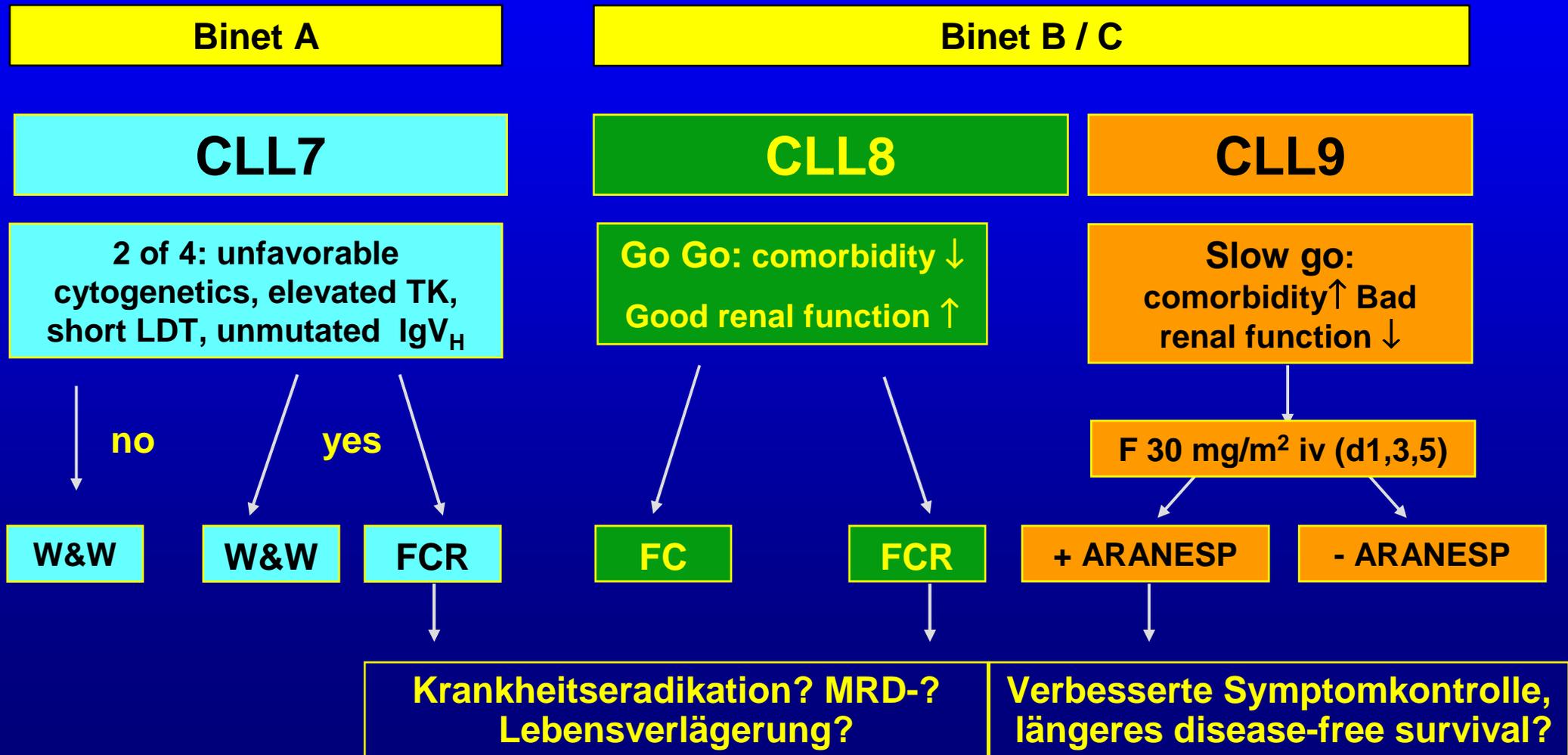
**Aber kein Unterschied in PFS.**

**Signifikanter Unterschied in OS zugunsten Clb.**

**Weniger 2. Therapien aber tendenzell mehr Zweitneoplasien  
nach first line Therapie mit F.**

- Neuer Standard für slow go Patienten : Chlorambucil**
- CLL 11 Studie**

# 2. Studiengeneration der DCLLSG: Risiko-/Stadien und Komorbiditäts-/Fitness adaptiert



# CLL7 Protokoll der DCLLSG/FCLLSG

*Patienten mit Binet Stadium A oder B ohne Symptome*

## Festlegung von 4

### prognostische Faktoren:

- 11q- or 17p- Deletion
- Unmutierter IgV<sub>H</sub>-Status
- Serum Thymidine Kinase > 10 U/L
- Lymphozyten Verdopplungszeit < 12 Monate

**Low risk:**  
**< 2 Faktoren**  
**positive**

2/3 der Patienten

watch and wait

**High risk: 2**  
**oder mehr**  
**Faktoren**  
**positiv**

1/3 der Patienten

FCR

watch and wait

**Ziel und Rationale: Komplette (MRD-) Eradikation bei früher hochrisiko Erkrankung**

# CLL 8 Protokoll der DCLLSG

## CLL8

Binet B o. C , A mit B Symptomen

Go Go: comorbidity ↓ Good renal function ↑

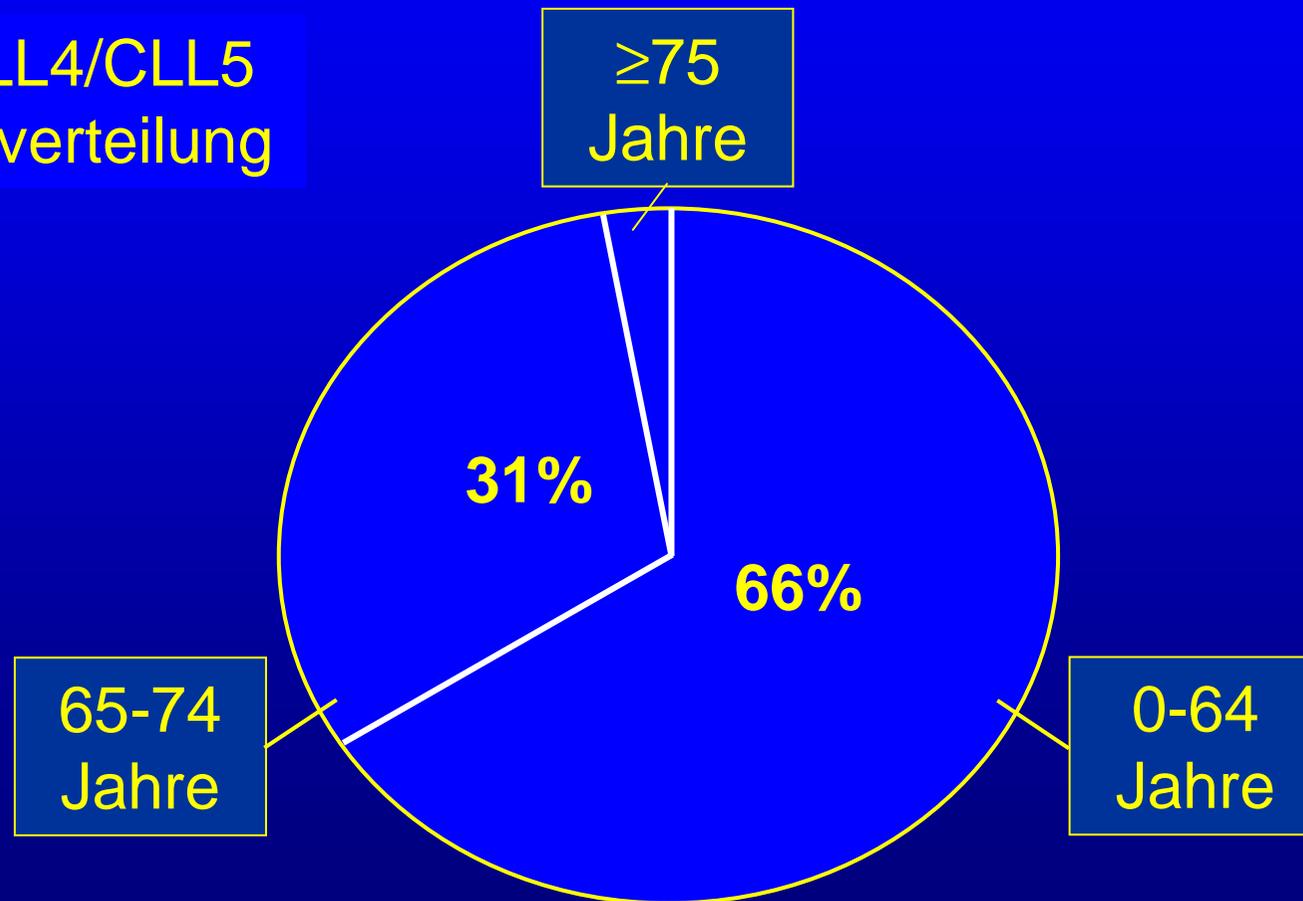
FC

FCR

Geschlossen, 817 Pat. Vorstellung der Daten ASH 2008 San Francisco

# CLL9-Studienrationale

CLL1/CLL4/CLL5  
Patientenverteilung



# CLL 9 Protokoll der DCLLSG

97 Patienten

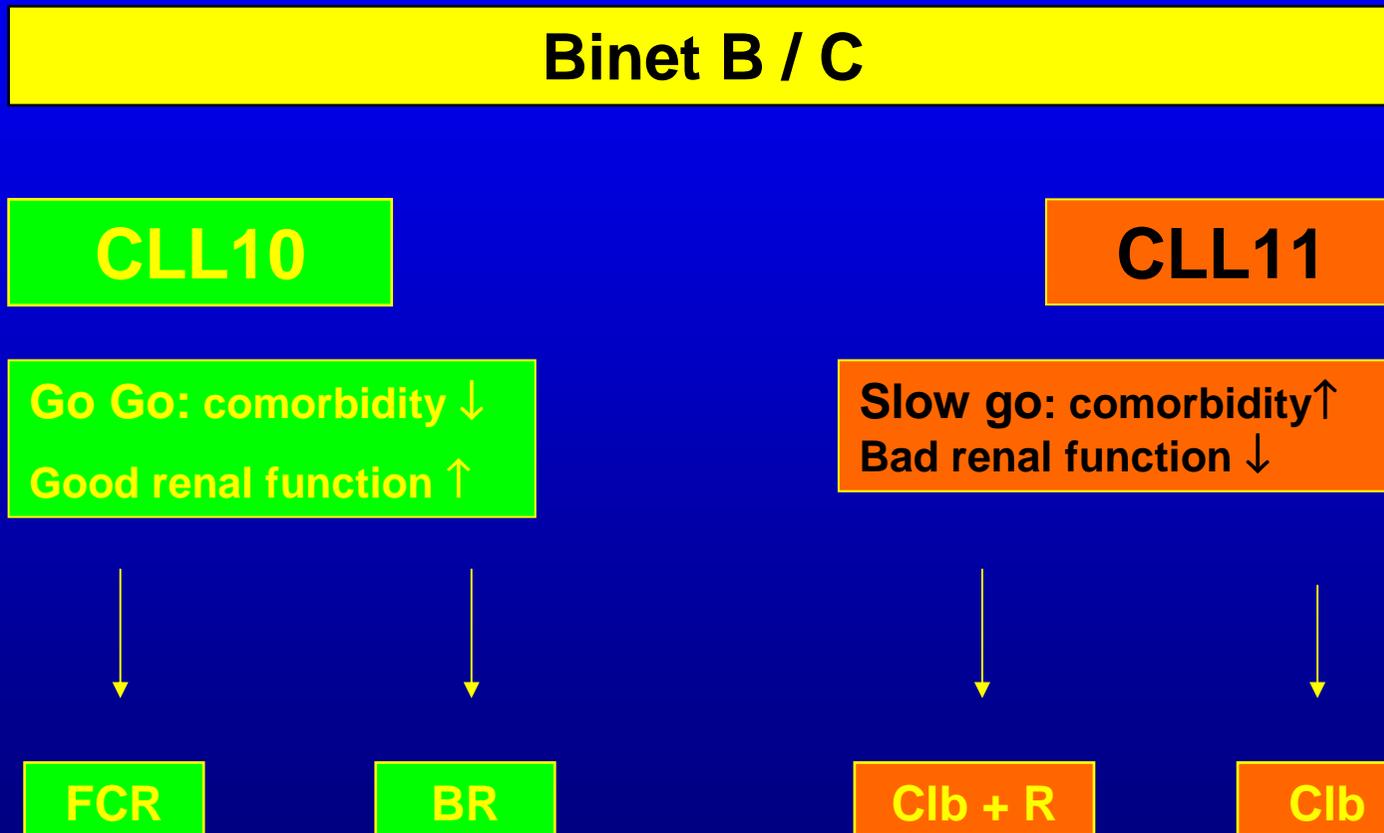
Fludarabin 30 mg m<sup>2</sup> D (1, 3, 5) q 28

+ Anesp

- Anesp

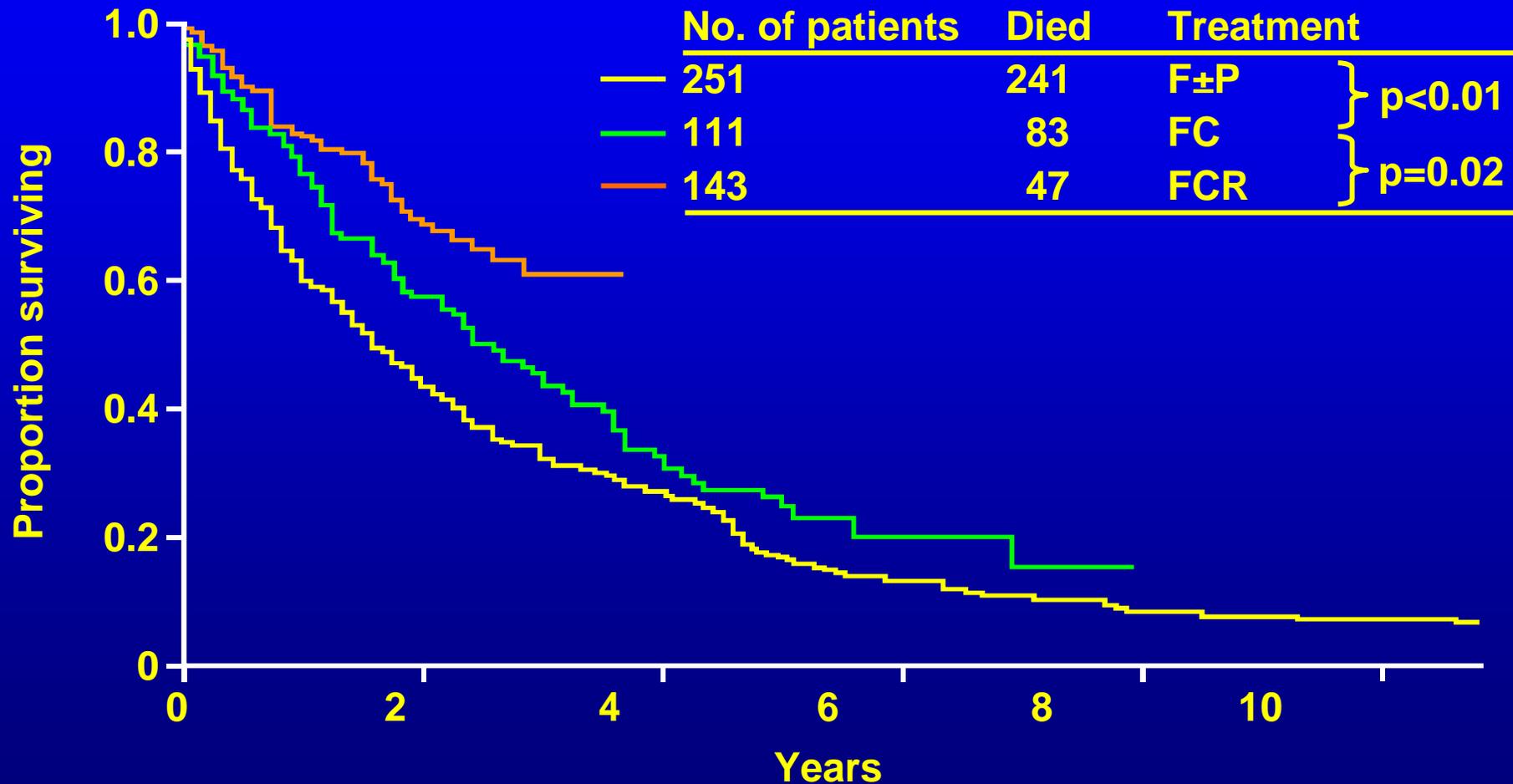
Lebensqualität, Transfusionshäufigkeit,  
Geschlossen ,

# 3. Studiengeneration der DCLLSG: Risiko-/Stadien und Komorbiditäts-/Fitness adaptiert



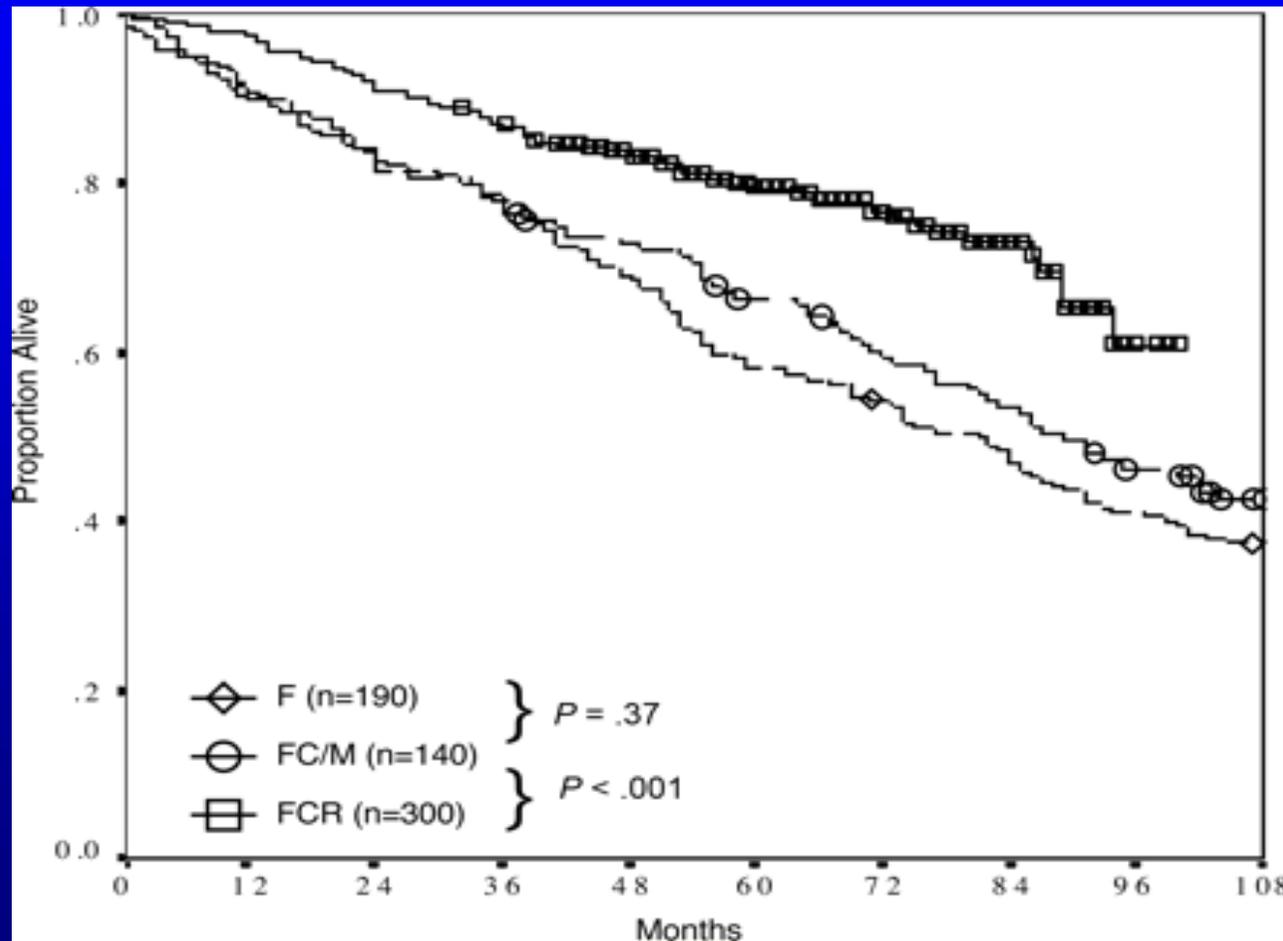
Beginn Rekrutierung 10/ 08

# Overall survival bei behandelter CLL: historischer Vergleich



# CLL10 - Rationale FCR first line bei CLL

OS



Tam et al., Blood, 2008

# **CLL 10-Protokoll der DCLLSG**

**Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) versus  
Bendamustin, Rituximab (BR)  
bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL**

**Internationale multizenter Phase III -Studie**

# CLL 10 Studie der DCLLSG

Phase III Studie bei first line therapy der B-CLL



**Fludarabine**  
**Cyclophosphamid**  
**Rituximab**  
**(FCR)**

Fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> i.v., days 1-3  
Cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup>, days 1-3,  
Rituximab: 375 mg/ m<sup>2</sup> i.v. on day 0, cycle 1  
Rituximab: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. on day 1, cycle 2-6



**Bendamustine**  
**Rituximab**  
**(BR)**

Bendamustine 90mg/m<sup>2</sup> day 1-2  
Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> day 0, cycyle 1  
Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> day 1, cycyle 2-6

Präphase mit Prednisolon 100mg p.o./Tag für max. 5 Tage erlaubt.

## **CLL11 Studie der DCLLSG:**

**Chlorambucil + Rituximab vs Chlorambucil mono  
bei Patienten mit CLL  
und Komorbidität**

# CLL 11 der DCLLSG

## B-CLL

Binet Stadium C oder B / A mit Symptomen, keine Vortherapie, CIRS > 6

### Chlorambucil

0.5 mg/kg BW po d 1+15  
q 28 d, max. 12 cycles

### Rituximab

375 → 500 mg/m<sup>2</sup> iv d1\*  
q 28 d, 6 cycles

### Chlorambucil

0.5 mg/kg BW po d 1+15  
q 28 d, max. 12 cycles

\* splitted dosing (d 1+2) empfohlen

# CLL 11 der DCLLSG

## Einschlußkriterien

- B-CLL, therapienaive
- behandlungsbedürftig
- CIRS > 6
- Lebenserwartung > 6 Monate
- Alter > 18 Jahre

# Neue Therapieansätze in der Behandlung der CLL

- (Autologe und ) allogene Knochenmarktransplantation
- Immunologische Ansätze
  - Radioimmunkonjugate
  - Toxin-gekoppelte Immunkonjugate
  - sequentielle AK - Therapie
- Gentherapie
- Neue Medikamente
  - neue Purinanaloga, Proteinkinaseinhibitoren, Immunmodulatoren ( Revlimid )

# Take home message

CLL 1: keine KMP zur Prognoseabschätzung nötig

CLL 4 : Polychemo ( FC ) Besser als Monotherapie ( F ) bei Pat.< 65

CLL 5 : Clorambucil ( Clb ) bei slow go Pat. besser als Fludarabin ( F )

CLL 8 : FCR besser als FC ??? ASH 12/ 2008

Alle neu diagnostizierten Patienten sollten in Studien eingeschlossen werden CLL 7, CLL 10, CLL 11