

Chronische lymphatische Leukämie Morbus Waldenström

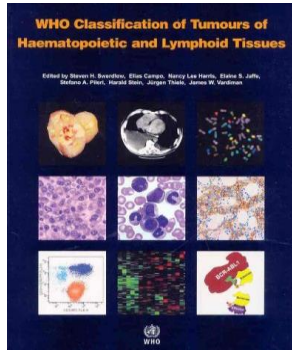


Michael Gregor
Hämatologie



Erdnüsse sind biologisch/botanisch keine Nüsse sondern Hülsenfrüchte.
Bezeichnungen wie Leukämie oder «Morbus» (lateinisch Krankheit)
bedeuten nicht, dass man Symptome hat oder eine Therapie benötigt.

Was ist eine CLL ?



- WHO 2001 - 2016 : Leukämisches, lymphozytisches Lymphom, im Unterschied zum kleinzelligen lymphozytischen Lymphom immer mit Lymphomzellen im Blut.

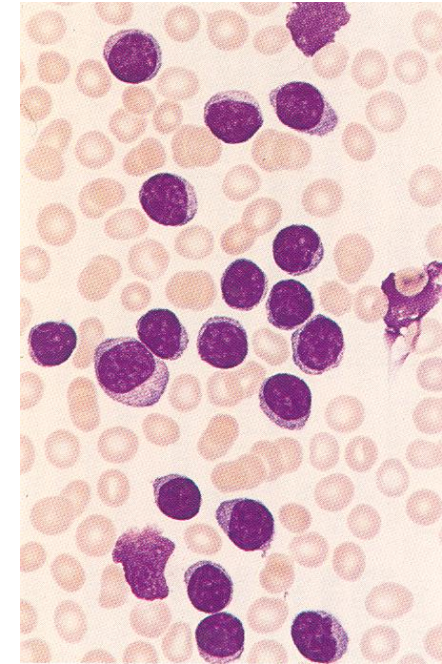


- IWCLL 2007-2017 : Diagnose der CLL basiert auf der Zellzählung ($> 5G/l$ klonale B-Zellen), der Morphologie und der Immunphänotypisierung.

CLL: Diagnose meist mit Blutuntersuchung

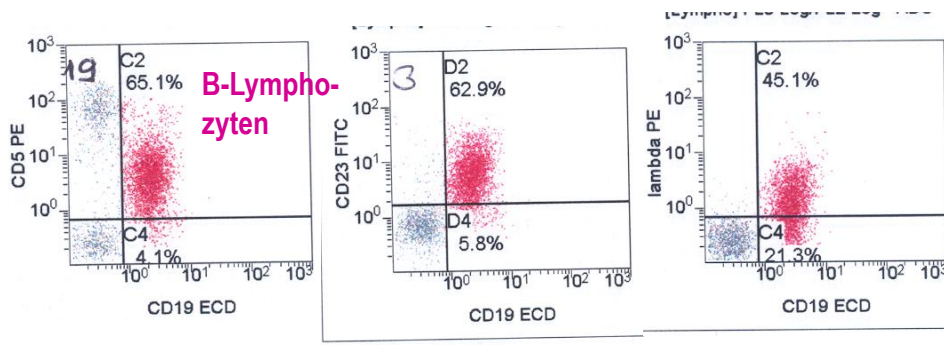
Blutbild:

- Lymphozytose (mit klonalen B-Zellen > 5 G/l)
- kleine schmalzytoplasmatische Lymphozyten ("normale Lymphozyten")
- Kernschatten (Gumprecht'sche Schollen)



Immunphänotypisierung:

- Charakteristisches Muster + Klonalität



Scoring System for the Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia^{6*}

	Points	
	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
slg	Weak	Moderate to strong
CD79b and CD22	Weak	Moderate to strong

Klinik der CLL (heute)

80% „Zufallsbefunde“ bei Blutuntersuchung ohne Verdacht auf Blutkrankheit

20% Bei Diagnose mit Krankheitszeichen (Symptomen)

Leistungsknick, Nachtschweiss, Fieber, Gewichtsverlust
Infektionen (im Einzelfall: Zufallsbefund oder Symptom?)

Lymphknotenschwellung, Milzvergrößerung

Symptomatische Blutarmut

Patient mit neudiagnostizierter asymptomatischer CLL

Aufklärung über Diagnose und Prognose, welche sehr unterschiedlich sein kann.

Warum keine Therapie bei Früherkennung?

Was kann man machen?

- „gesund leben“
- Immunsystem kann im Verlauf schlechter werden
 - Impfungen empfehlenswert
- Erhöhtes Risiko für Zweitmalignome
 - Vorsorgeuntersuchungen (Routine)

Klinische Kontrollen und Blutbildkontrollen:

- Spezialist → Hausarzt
- alle 3 - 6 Monate

CLL Stadieneinteilung nach Rai und Binet

TABLE 1. THE RAI AND BINET STAGING SYSTEMS FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA.*

SYSTEM AND STAGE	RISK	MANIFESTATIONS	PERCENT OF PATIENTS	MEDIAN SURVIVAL years	RECOMMENDED TREATMENT
Rai staging system					
0	Low	Lymphocytosis	31	>10	Watch and wait
I	Intermediate	Lymphadenopathy	35	9	Treat only with progression†
II	Intermediate	Splenomegaly, lymphadenopathy, or both	26	7	Treat only with progression†
III	High	Anemia, organomegaly, or both	6	5	Treatment indicated in most cases
IV	High	One or more of the following: anemia, thrombocytopenia, and organomegaly	2	5	Treatment indicated in most cases
Binet staging system					
A	Low	Lymphocytosis, <3 lymphoid areas enlarged‡	63§	>10	Watch and wait
B	Intermediate	≥3 Lymphoid areas enlarged‡	30	7	Treatment indicated in most cases
C	High	Anemia, thrombocytopenia, or both	7	5	Treatment indicated in most cases

*Lymphocytosis is present in all stages of the disease.

†Progression is defined by weight loss, fatigue, fever, massive organomegaly, and a rapidly increasing lymphocyte count.

‡Enlarged lymphoid areas may include the cervical, axillary, and inguinal lymph nodes; the spleen or liver may also be enlarged.

§Stage A includes all patients with Rai stage 0 disease, two thirds of patients with Rai stage I disease, and one third of those with Rai stage II disease.

Klinische Untersuchung + Blutbild genügen

CLL: neuer Prognosescore (CLL-IPI)

Anhand von 3472 Patienten aus verschiedenen klinischen Studien wurde mit aufwändigen statistischen Methoden die Bedeutung zahlreicher Prognosefaktoren untersucht.

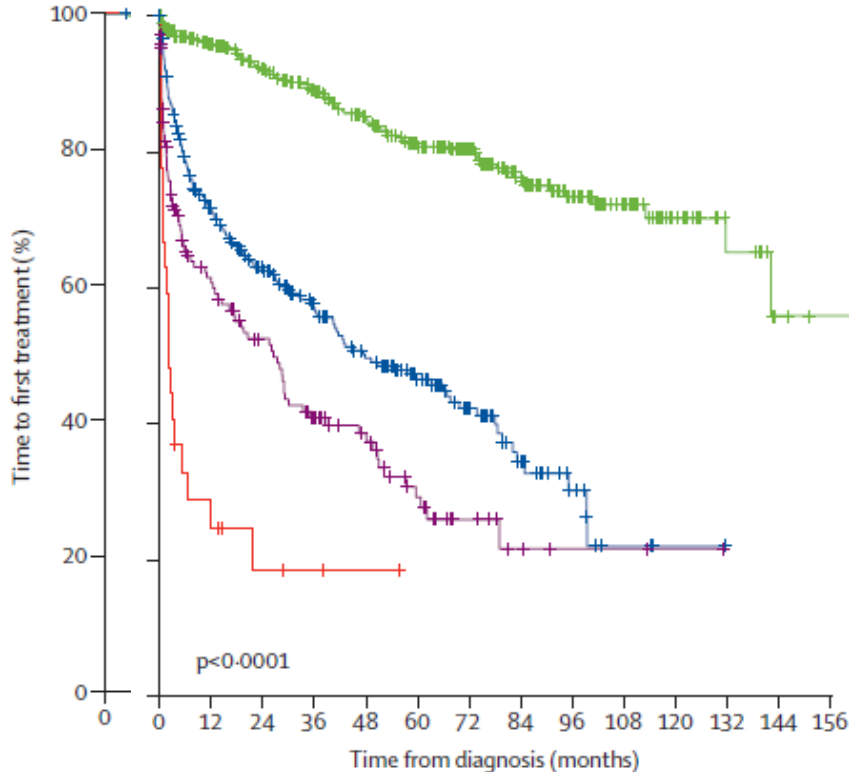
	Overall survival events	Adverse factor	Regression coefficient	Hazard ratio (95% CI)	p value	Assigned risk score
Training dataset (n=1214)	462 (38%)					
TP53 status	"	Deleted or mutated	1.434	4.2 (3.2-5.5)	<0.0001	4
IGHV mutational status	"	Unmutated	0.950	2.6 (2.1-3.2)	<0.0001	2
β_2 -microglobulin concentration	"	>3.5 mg/L	0.678	2.0 (1.6-2.4)	<0.0001	2
Clinical stage	"	Rai I-VI or Binet B-C	0.464	1.6 (1.3-1.9)	<0.0001	1
Age	"	>65 years	0.555	1.7 (1.4-2.1)	<0.0001	1

CLL: neuer Prognosescore (CLL-IPI)

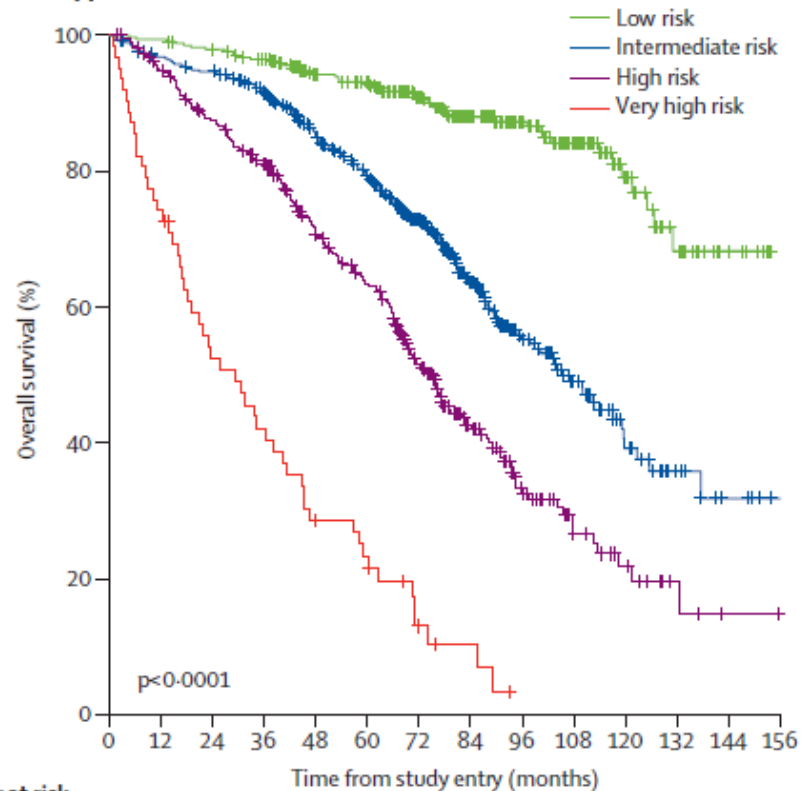
TP53/del17p: 4, IgHV_{unmut}: 2, B2MG > 3.5mg/l: 2, Stage B/C: 1, > 65J:

→ **low-risk: 0-1**, **intermediate: 2-3**,
high-risk: 4-6, **very high-risk: 7-10**.

Zeit bis Ersttherapie



A Gesamtüberleben



Wann ist bei CLL eine Therapie notwendig?

„Aktive Erkrankung“

Krankheitsbedingte Beschwerden

Leistungsknick, Nachtschweiss, Fieber, Gewichtsverlust

Erniedrigte Blutwerte

Anämie (Hb <100g/l), Thrombozytopenie (<100 G/l)

Vergrösserte Lymphknoten oder Milz

störend massiv oder rasch zunehmend

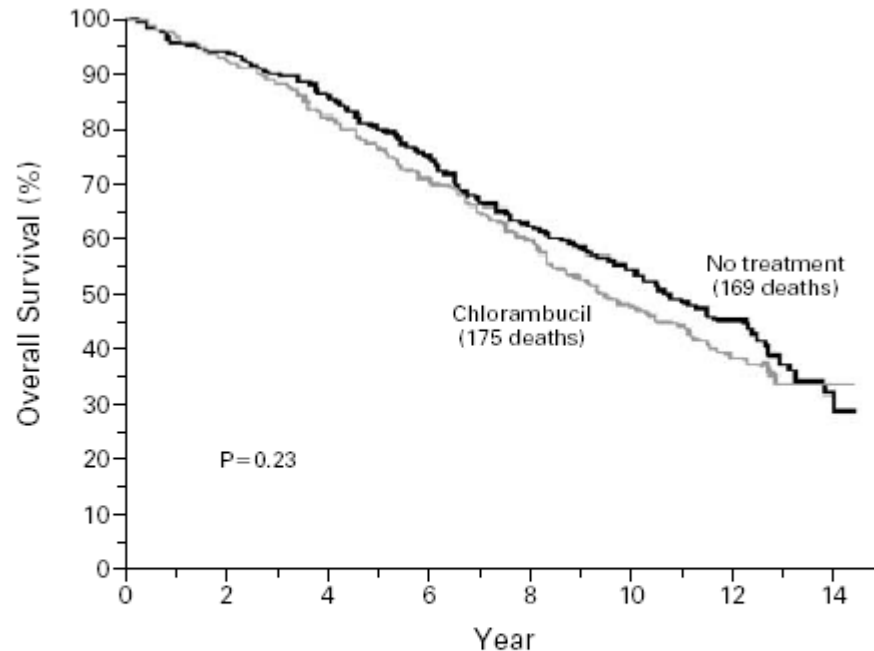
Rasche Zunahme der Lymphozytose (von > 30 G/l)

(> 50% Anstieg innert 2 Monaten, Verdopplungszeit < 6 Monate)

Behandlungsbedürftige Autoimmunstörungen (Blutwerte)

nicht auf Kortison u.a. Therapien ansprechend

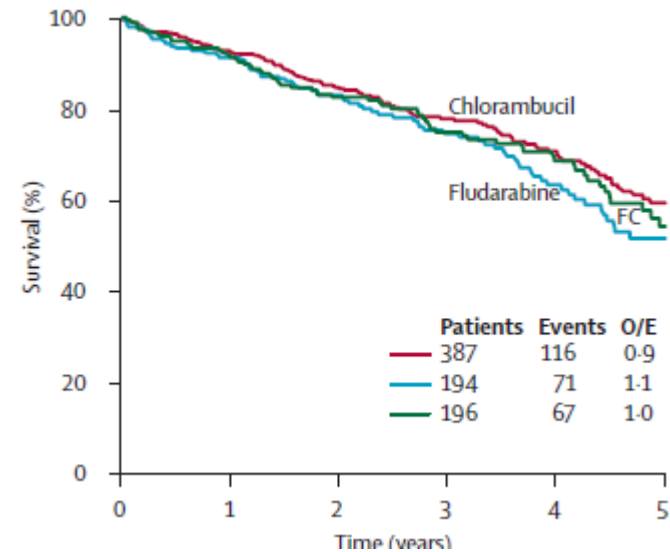
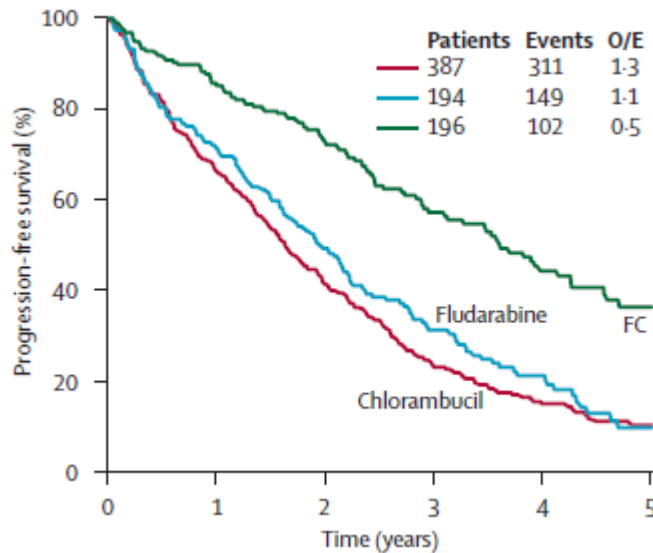
Warum keine Frühbehandlung bei CLL?



CLL-Frühstadien: Chemotherapie, Chemoimmuntherapie ohne Vorteil vs. Beobachtung und Therapie bei Progredienz. Noch keine Daten für neue Substanzen.

Chemotherapie bei fortgeschrittener CLL

Chlorambucil ORR 72% / CR 7%, Fludarabin ORR 80% / CR 15%,
Fludarabin + Cyclophosphamid ORR 94% / CR 38%

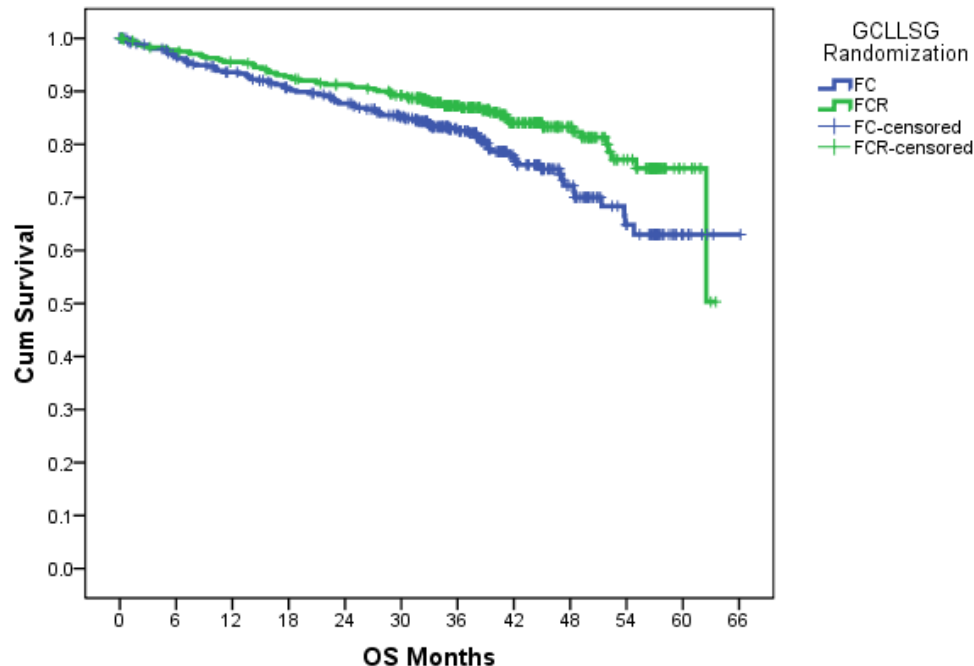


Je intensiver die Chemotherapie, desto besseres Ansprechen,
längere Ansprechdauer aber kein Überlebensvorteil.

Chemoimmuntherapie > Chemotherapie

Zugabe von anti-CD20-Antikörpern führt zu höherer Effektivität der Chemotherapie

Gesamtüberleben nach Therapie



Überleben nach
3 Jahren:

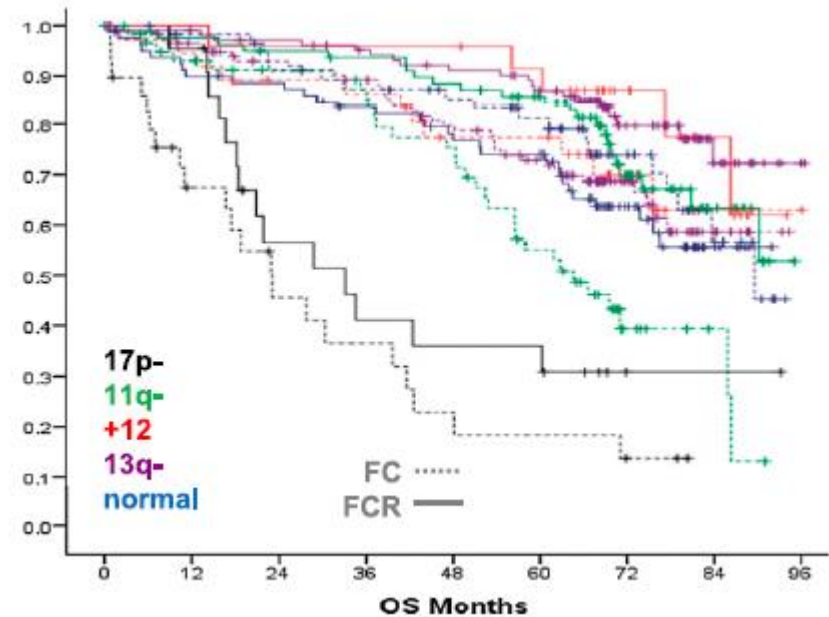
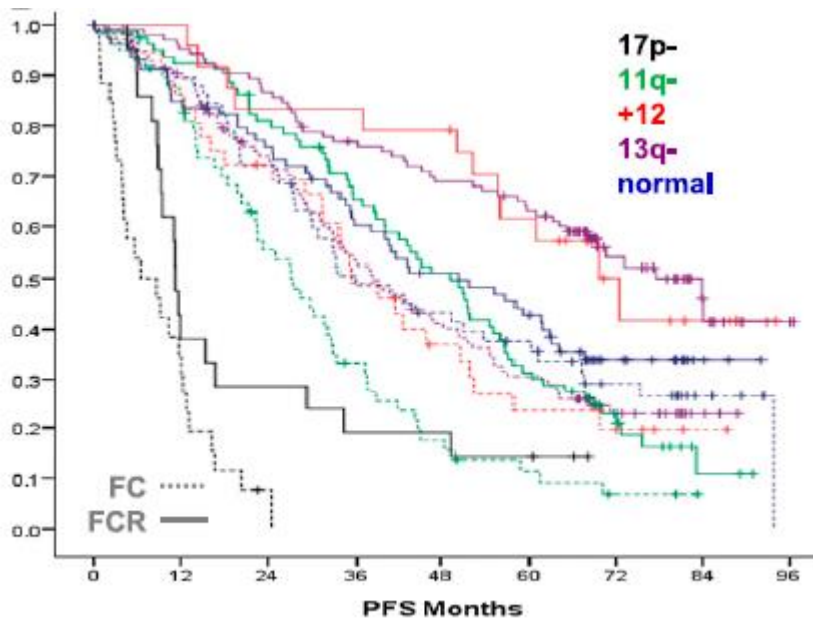
FCR: 87.2%

FC: 82.5%

n=817, HR
0.664, p=0.012

Erstmalig Überlebensvorteil für bestimmte Ersttherapie bei CLL
FCR wurde Standard für fitte Patienten mit CLL (ausser del17p, p53)

Chemoimmuntherapie > Chemotherapie

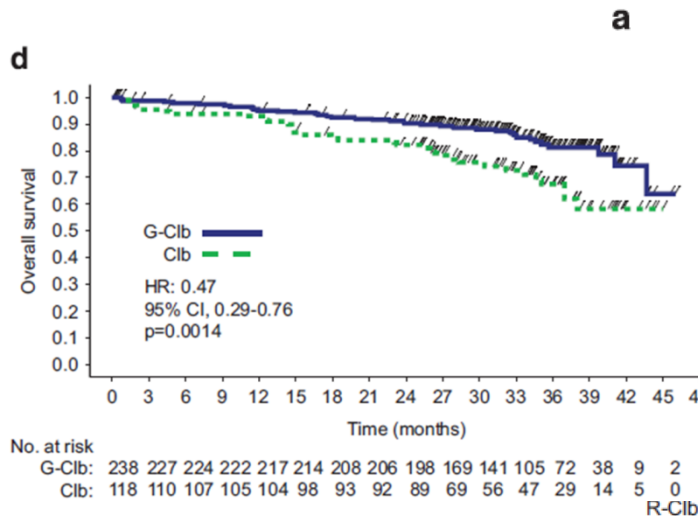


Alle Patientensubgruppen profitieren von Zugabe eines anti-CD20-Antikörpers (Rituximab) unabhängig von FISH.

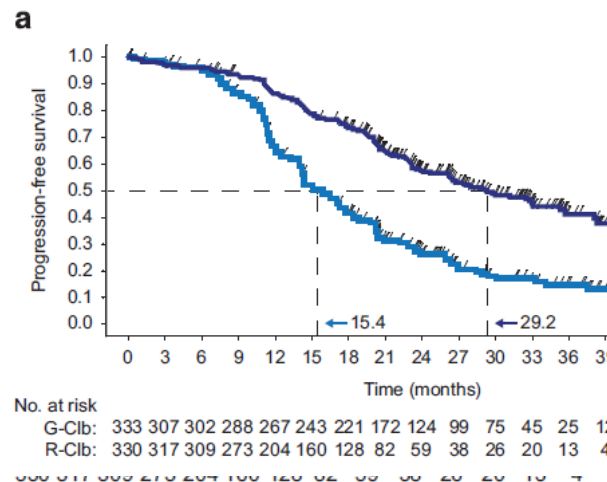
Schlechte Prognose bei Patienten mit del17p bleibt.

Chemoimmuntherapie > Chemotherapie bei «unfitten» Patienten mit CLL

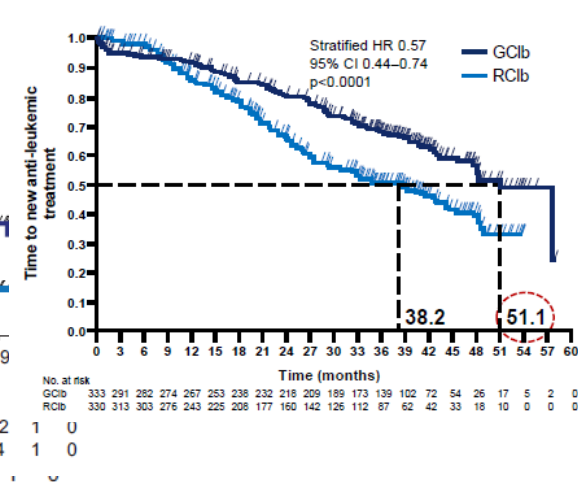
Gesamtüberleben Clb vs G-Clb



PFS R-Clb vs G-Clb



TTNT R-Clb vs G-Clb



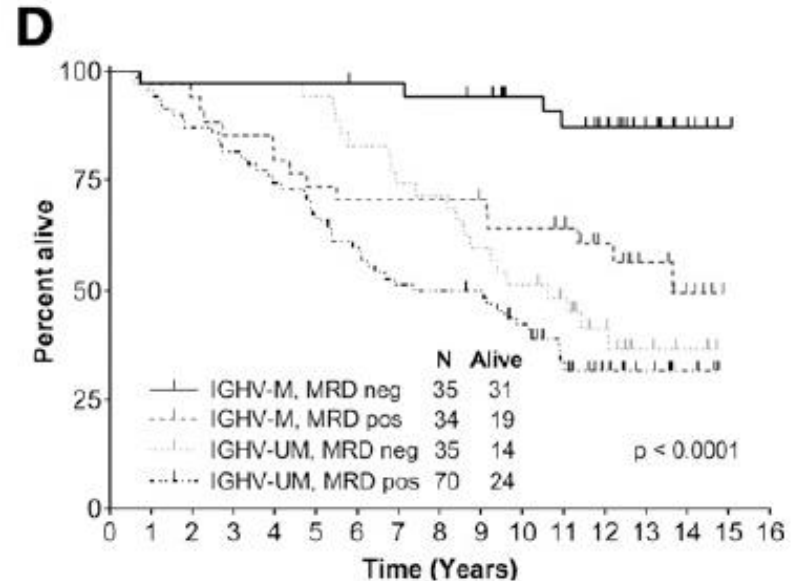
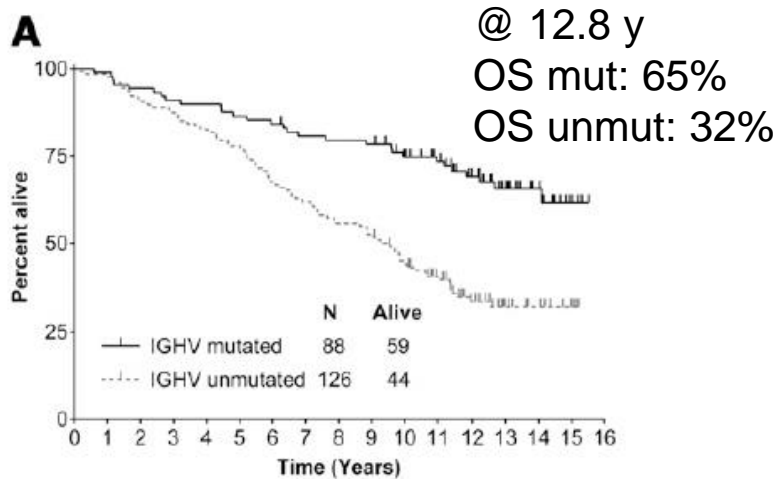
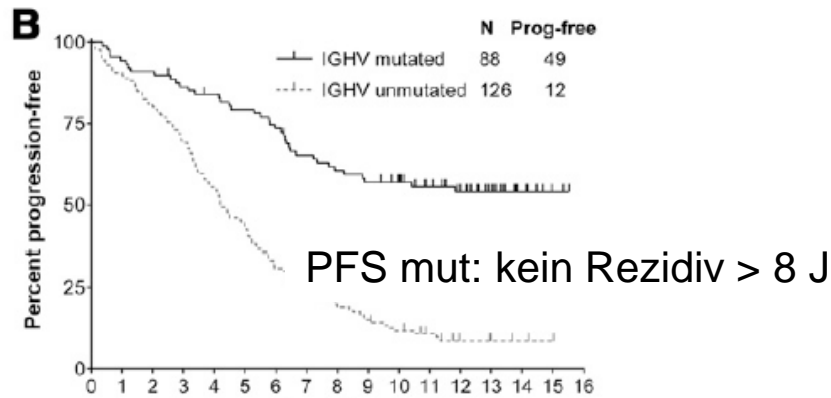
TTNT: time to next treatment

- Bei CLL-Patienten mit Komorbidität führt R-Clb zu längerem PFS und TTNT als Clb.
- Bei CLL-Patienten mit Komorbidität führt G-Clb zu längerem PFS, TTNT und **OS** als Clb
- G-Clb zeigt Vorteile bezüglich PFS, **TTNT** im Vergleich zu R-Clb.

Was erwartet ein Patient bei Chemoimmuntherapie?

- Wenig Nausea, kaum Erbrechen, kein Haarausfall.
- Unter + nach Therapie Zytopenien + Infektrisiko.
- Ansprechen bei der Mehrzahl der Patienten.
- Eine therapiefreie Zeit, deren Dauer von Krankheitsfaktoren, Therapie und Qualität des Ansprechens abhängt (Ø 3 – über 10 Jahre).
- Erhöhtes Risiko für Zweitmalignome:
 - therapieassoziierte myeloische Neoplasien ~5%

Proftieren alle Patienten gleich?



50% der Patienten mit mutierten IgHV haben Langzeitremissionen nach Chemoimmuntherapie mit FCR (einige MRD-negativ → Heilung?)

Neue Therapieansätze bei CLL

B-Zell-Res-Signal-Inh.:

- BTK: Ibrutinib
- PI3K: Idelalisib

Anti-CD20-Ak:

- Rituximab
- Ofatumumab
- Obinutuzumab

T-cell / NK-cells

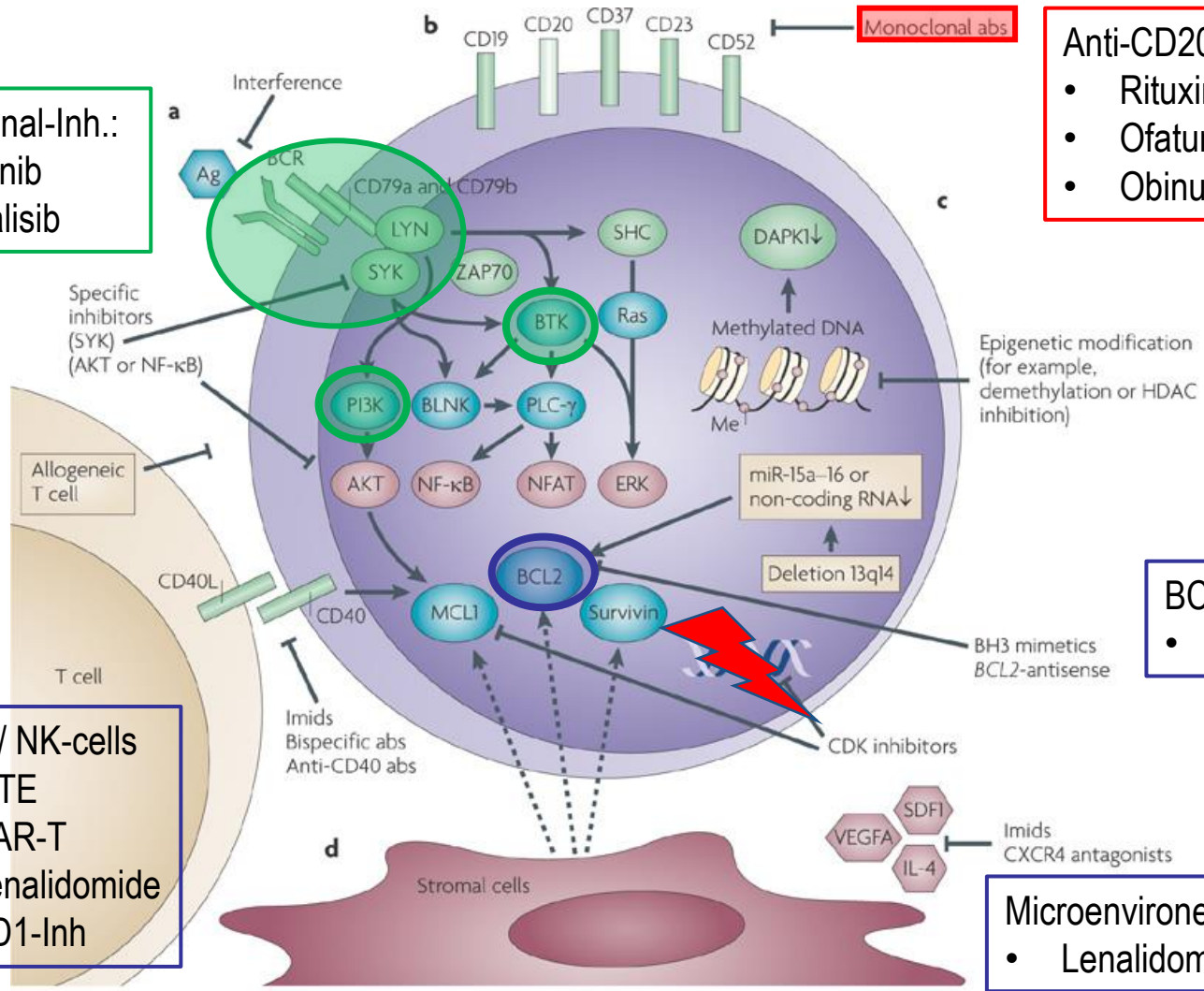
- BiTE
- CAR-T
- Lenalidomide
- PD1-Inh

BCL-Inhibition

- Venetoclax

Microenvironnement

- Lenalidomide



Nature Reviews | Cancer

Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg

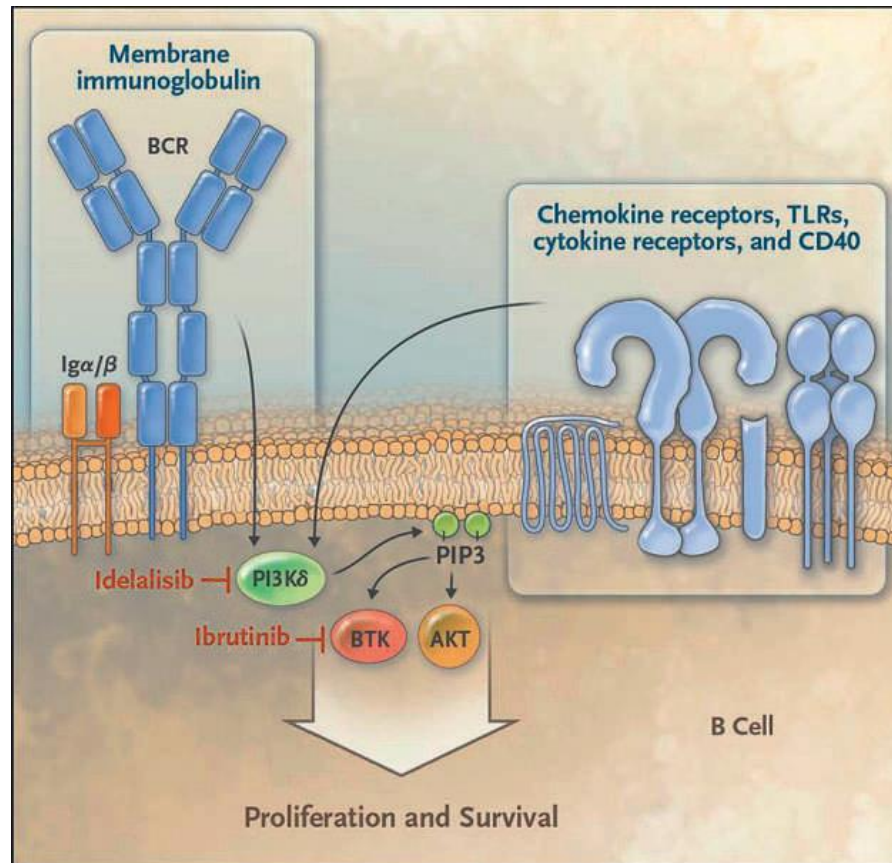


Abbildung aus
Fruman DA, Cantley LC.
N Engl J Med 370;11: 1061-62

Über den B-Zell-Rezeptor (BCR) wird die Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert. Diese aktiviert über einen «second messenger» (PIP3) die Bruton'sche Tyrosinkinase (BTK) und AKT. Idelalisib ist selektiver Inhibitor der PI3K. Ibrutinib hemmt die BTK. Beide Substanzen unterbrechen somit die Signalisation über den B-Zell-Rezeptor, der für Überleben und Proliferation von malignen B-Zellen erforderlich ist.

Ibrutinib bei CLL mit del 17p / TP53 mut

NIH Phase-2-Studie,

Ibrutinib 420 mg p.o. 1 x tgl.

35 unbehandelte Patienten

16 Patienten rez./refr. CLL.

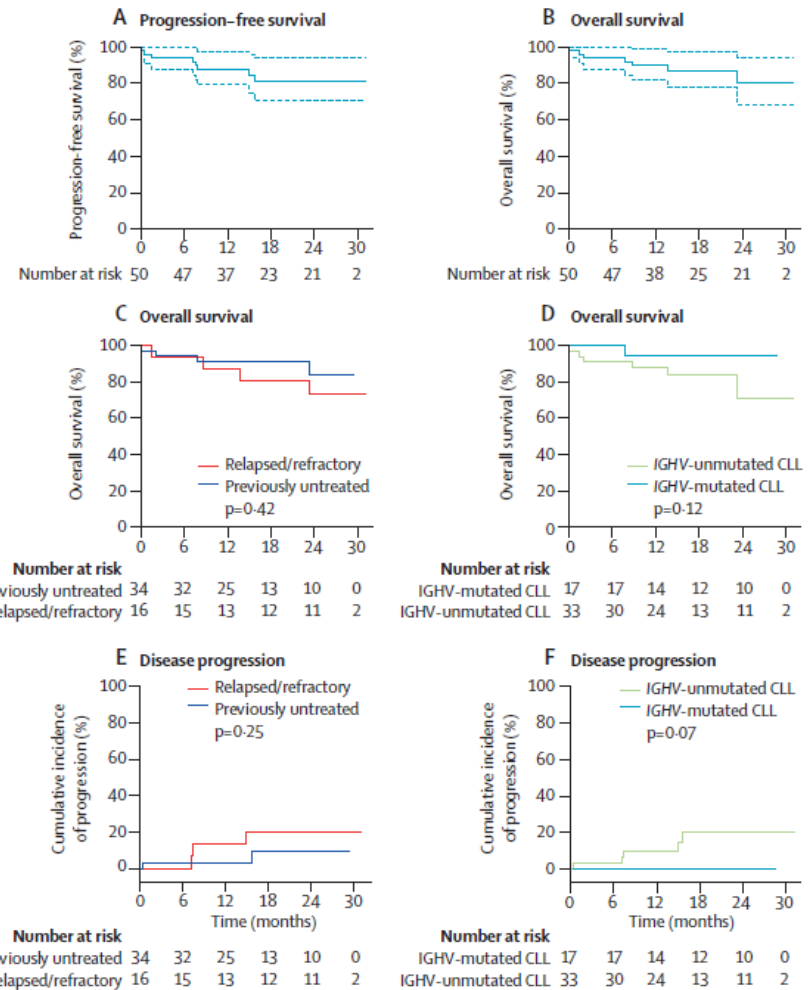
Medianer Follow-up 24 Monate.

Unbehandelt:

Ansprechen 32 von 33 Patienten, PR bei 18, PR+Ly bei 14.

Rel./refr.:

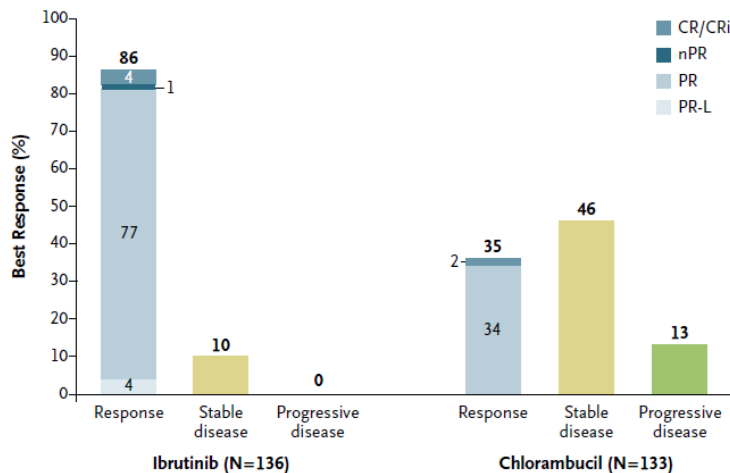
Ansprechen 12 von 15 Patienten, 6 PR, 6 PR+Ly, 3 SD.



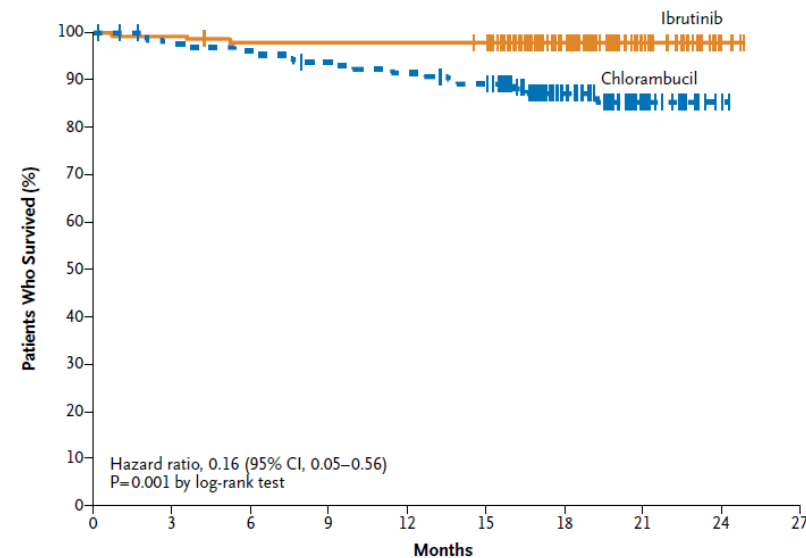
Ibrutinib als Ersttherapie bei CLL

Phase-III-Studie im Vergleich mit Chlorambucil

Overall Response Rate	Ibrutinib	Chlorambucil	Rate Ratio (95% CI)	P Value
	% of patients			
With PR-L	86	35	2.42 (1.91–3.07)	<0.001
Without PR-L	82	35	2.32 (1.82–2.95)	<0.001



Overall Survival

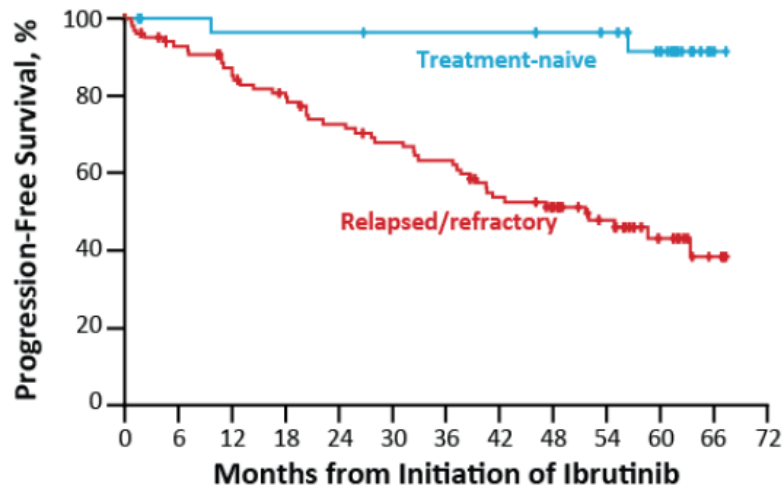


Ibrutinib ist Chlorambucil bezüglich Ansprechen, Ansprechdauer und Gesamtüberleben hochgradig überlegen. Vorteil bleibt stabil auch bei längerem Follow-up.

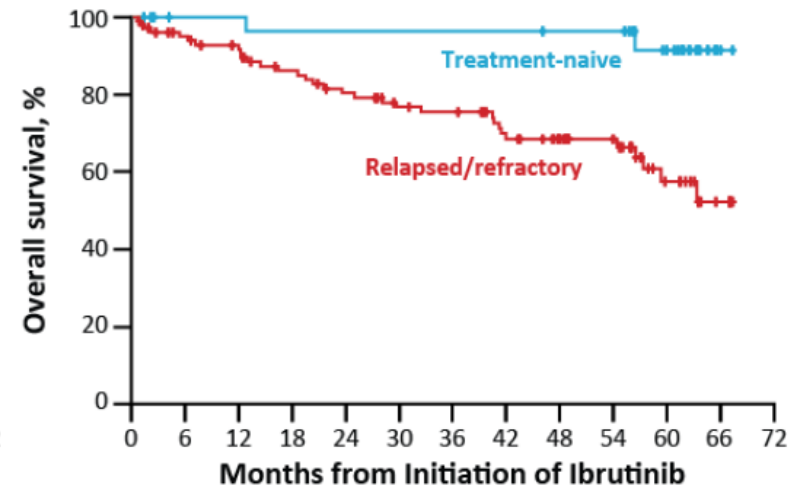
Ibrutinib: Langzeitdaten (5 Jahre)

Survival Outcomes: Overall Population

Progression-Free Survival



Overall Survival



	Median PFS	5-year PFS
TN (n=31)	NR	92%
R/R (n=101)	52 mo	43%

	Median OS	5-year OS
TN (n=31)	NR	92%
R/R (n=101)	NR	57%

Nebenwirkungen von Ibrutinib

Langzeit- bis Dauertherapie!

Meist milde Nebenwirkungen:

Zunahme der Lymphozytose (obligat)

Allgemeinsymptome

vorübergehende milde Diarrhoe

Zytopenien, Infektionen


Arterielle Hypertonie

Blutungsneigung (meist mild bis 50%)

- Störung der Thrombozytenfunktion

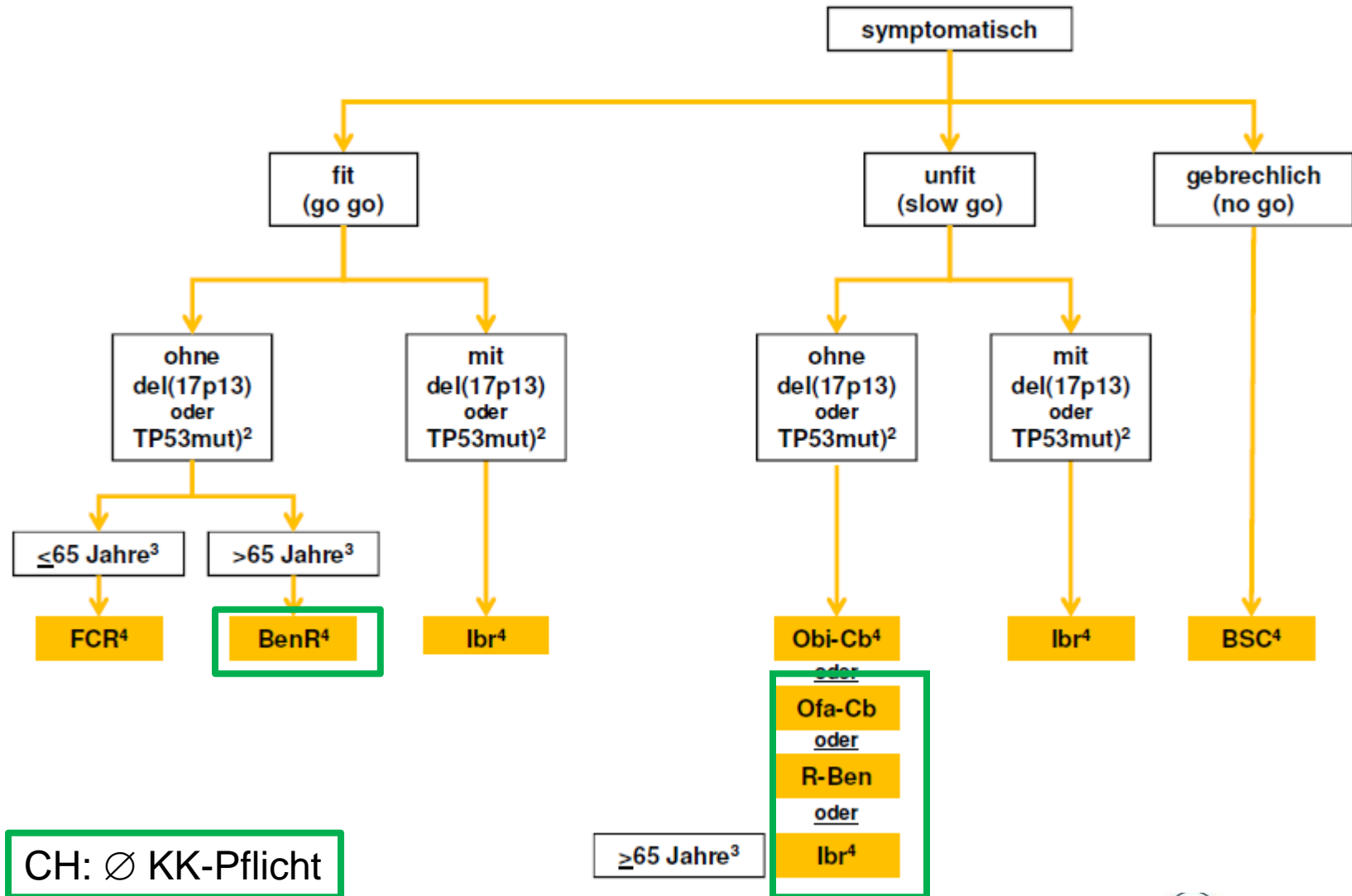
Vorhofflimmern (5-16%)

- notwendige Blutverdünnung



ungenügende
Einstellung des
Blutdruckes
begünstigt
Vorhofflimmern.
Notwendige
Blutverdünnung
erhöht Blutungsrisiko.

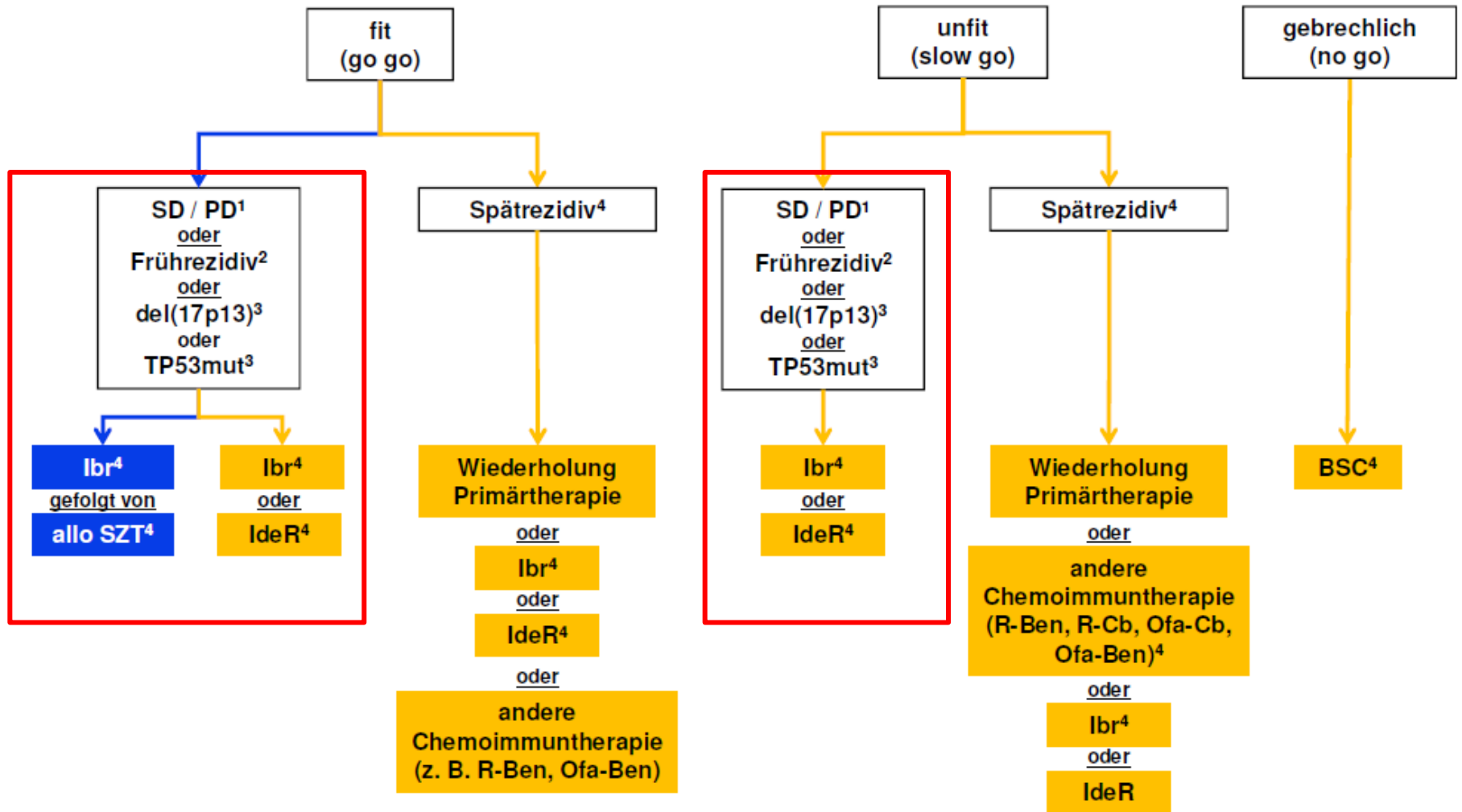
Erstlinientherapie der CLL 2017



CH: ∅ KK-Pflicht

≥65 Jahre³

Rezidivtherapie der CLL 2017



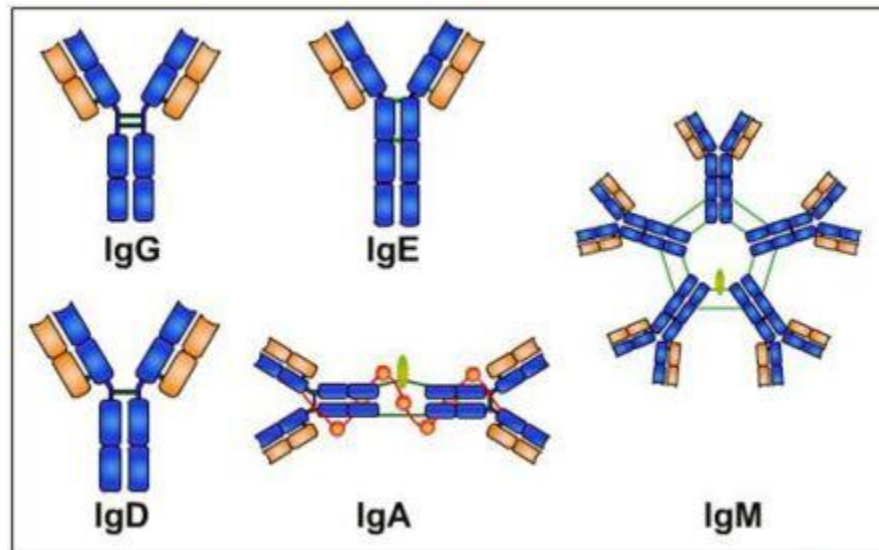
Zusammenfassung CLL

- Die Mehrzahl der Patienten wird heute in einem asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert.
- Eine Behandlung ist bei Symptomen angezeigt.
- Als Erstbehandlung erfolgt eine Chemoimmuntherapie (ausser bei Höchstrisiko).
- Patients mit unmutierten IgHV profitieren deutlich weniger von der Chemoimmuntherapie.
- Neue Substanzen wie Ibrutinib und Idelalisib (+Rituximab) sind heute Standard für Frührezidive bzw. Ibrutinib bereits ab Erstlinie für Patienten mit Hoch-Risiko-Genetik.

Morbus Waldenström

- 1944 Erstbeschreibung durch Jan Gösta Waldenström (1906-1996).
- Indolentes B-Zell-Lymphom (Waldenströms Makroglobulinämie oder Immunozytom genannt)
- Histologisch lymphoplasmozytisches Lymphom.
- Abnorme Produktion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) durch Lymphomzellen.
- Wegen dieser Immunglobulinproduktion auch zu «Plasmazell dyskrasien» gezählt.
- Im Gegensatz zu Multiplen Myelom meist milderer Verlauf (z.B. keine Knochenzerstörung.)

Morbus Waldenström: IgM



- Das Immunglobulin M (IgM) besteht aus fünf Y-förmigen verbundenen Untereinheiten.
- Funktion im frühesten Verlauf der Immunantwort.
- Pathologisches IgM «gross, klebrig, aktiv».

IgM-vermittelte Erkrankungen

- **Kälteagglutininkrankheit**
 - Blutarmut und Durchblutungsstörungen bei Kälteexposition.
- **Kryoglobulinämie**
 - Gefässentzündung (v.a. Haut, Niere)
- **Hauterkrankungen**
 - Z.B. Schnitzler Syndrom (eine Art «Nesselfieber»)
- **Nervenfunktionsstörungen**
 - Anti-MAG-IgM-Polyneuropathie (Lähmungen wegen Zerstörung der Nervenscheiden)

Klassifikation der IgM-Paraproteinämien

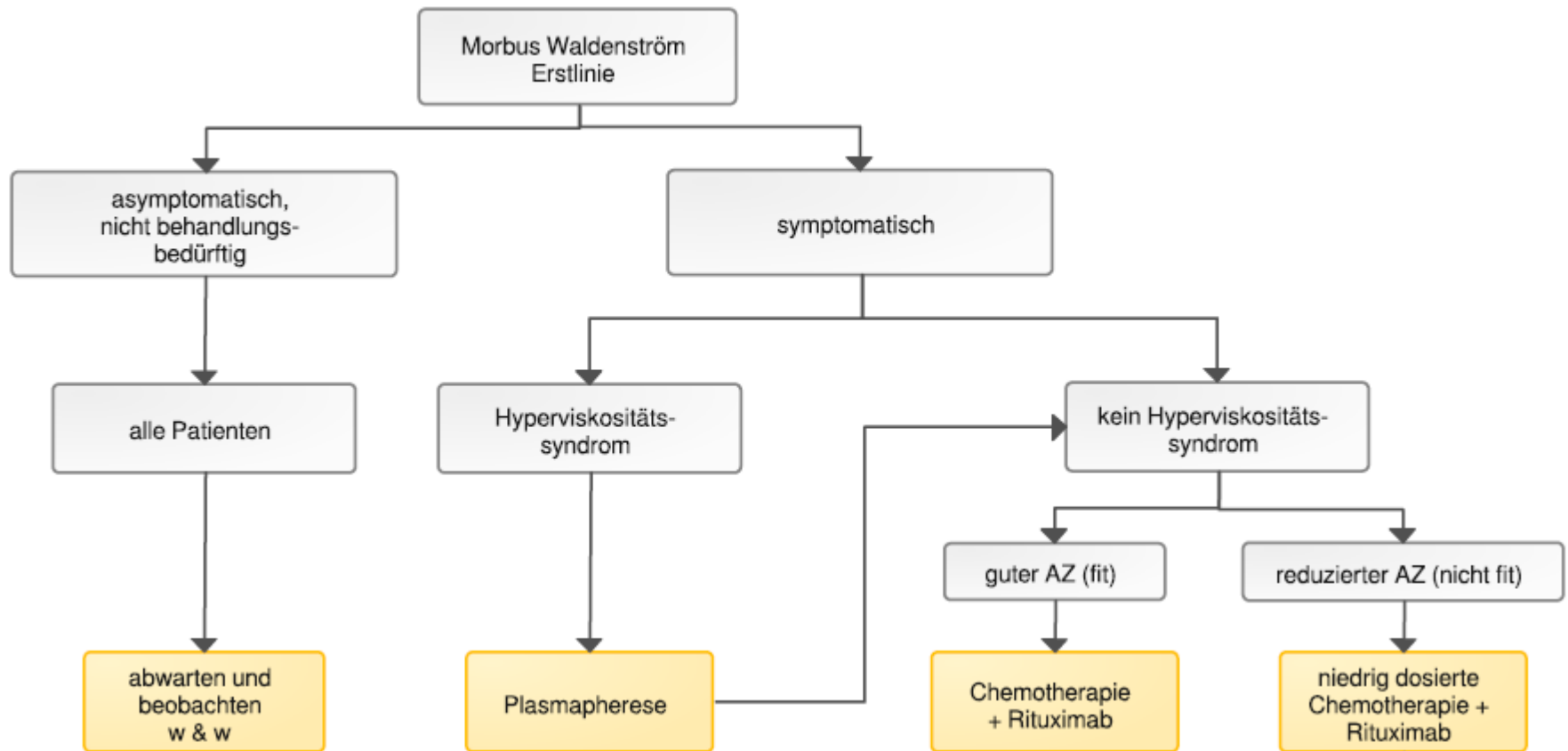
	IgM MGUS	IgM-bedingte Erkrankung	Smouldering Morbus Waldenström	Morbus Waldenström
IgM Paraprotein	+	+	+	+
IgM-bedingte Symptome	-	+	-	-/+
Tumormasse (Lymphknoten, KM)	-	-	-	+
KM-Infiltration > 10%	-	-/+	+	+
	↓	↓	↓	↓
	Keine Therapie	Therapie	Keine Therapie	Therapie

Prognose bei behandlungsbedürftigem Morbus Waldenström

Risikofaktoren (ISS-WM)
• Alter \geq 65 Jahre
• Hb \leq 115 g / l
• Thrombozyten \leq 100 G / l
• β_2 M $>$ 3 mg / l
• IgM $>$ 70 g / l

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in %
0 – 1 (außer Alter)	Niedrig	87
2 oder Alter \geq 65 Jahre	Intermediär	68
\geq 3	Hoch	36

Therapie bei Morbus Waldenström



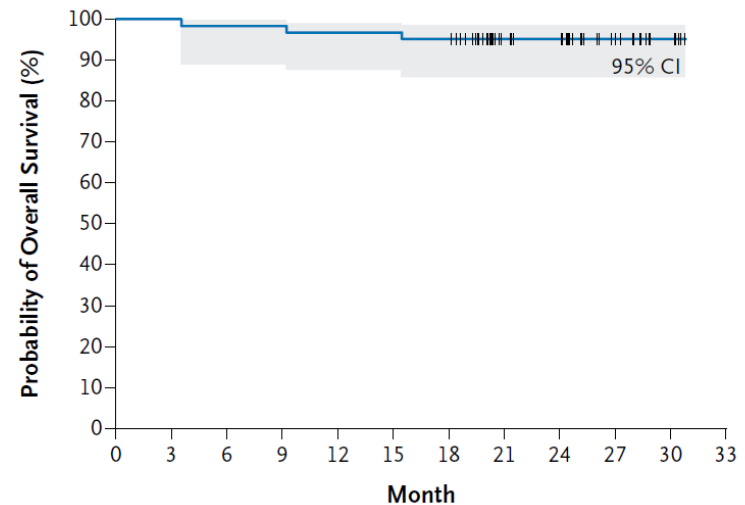
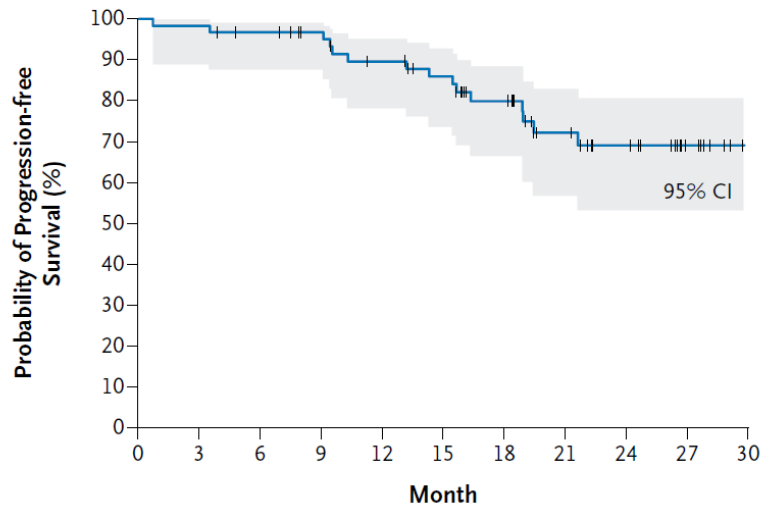
Bei dominanter IgM-vermittelter Symptomatik und geringer Tumorlast
Rituximab-Monotherapie möglich (kein Vergleich mit CIT vorhanden).

Ibrutinib bei Morbus Waldenström

63 Patienten mit behandlungsbedürftigem Rezidiv eines Morbus Waldenström.

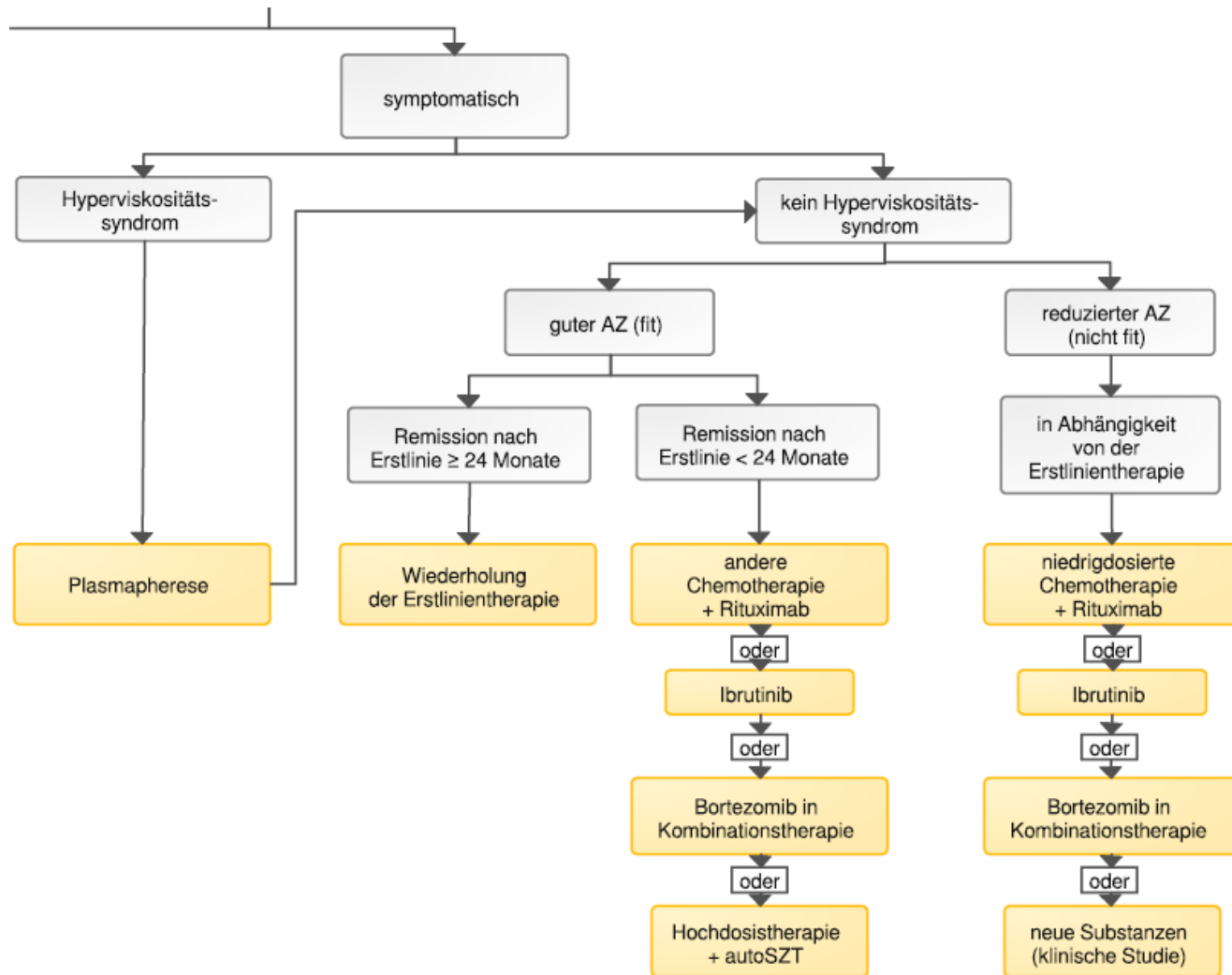
Ansprechen 90.5%, gutes Ansprechen bei 73%.

Ansprechen abhängig von Krankheitsfaktoren (MYD88- und CXCR-Status).



Ibrutinib ist eine sehr gut wirksame Therapie bei Rezidiv eines Morbus Waldenström.

Therapie bei Rezidiv eines Morbus Waldenström



Zusammenfassung Morbus Waldenström

- Nicht alle Personen mit einer Krankheit («Morbus») benötigen eine Therapie.
- Eine Behandlung ist bei Symptomen angezeigt.
- Als Erstbehandlung erfolgt meist eine Chemoimmuntherapie.
- Für die Rezidivbehandlung des Morbus Waldenström ist Ibrutinib zugelassen.