

Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische lymfatische leukemie 2011

Guidelines diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia 2011

A.P. Kater, S. Wittebol, M.E.D. Chamuleau, M. van Gelder en M.H. van Oers, namens de HOVON Werkgroep Chronische Lymfatische Leukemie

Samenvatting

Een van de kerntaken van de Werkgroep Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) van de Nederlands/Belgische stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) is het ontwerpen van actuele richtlijnen voor CLL. In dit artikel zijn de herziene richtlijnen voor diagnostiek en behandeling samengevat. Ondanks de recente toename in behandelingsmogelijkheden voor patiënten met CLL, blijft de ziekte in de meeste gevallen ongeneeslijk en is de optimale behandeling van een aantal subgroepen nog onduidelijk. Het blijft daarom van groot belang om patiënten zo veel mogelijk binnen goed opgezette klinische studies te behandelen. In dit artikel worden de huidige door de HOVON-CLL-werkgroep geïnitieerde klinische studies benadrukt.

(*Ned Tijdschr Hematol 2011;8:190-201*)

Summary

One of the principal responsibilities of the Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Working group of the Dutch/Belgian Haemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) is to create up to date guidelines for CLL. In this article, the revised guidelines for diagnosis and treatment are summarized. Despite recent expansion in treatment options for patients with CLL, the disease remains incurable in most cases, and the optimal treatment approach for several subgroups of patients is still unclear. Therefore, it remains highly important to treat patients within clinical studies as much as possible. In this article current HOVON CLL working party initiated clinical studies are emphasized.

Inleiding

De afgelopen 10 jaar is aanzienlijke vooruitgang geboekt in diagnostiek en behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). In 2005 is, in navolging van andere Europese landen, binnen de HOVON een aparte CLL-werkgroep opgericht. Naast het initiëren van klinische studies (momenteel 5) houdt deze werkgroep zich actief bezig met het formuleren van Nederlandse richtlijnen betreffende

diagnostiek en behandeling van CLL. Mede op basis van nieuwe gegevens van grote internationale studies heeft de werkgroep eind 2010 gemeend dat de eerdere richtlijnen dienden te worden herzien. De herziene richtlijnen zijn zo veel mogelijk gebaseerd op gepubliceerde gerandomiseerde studies. Indien die ontbreken, weerspiegelen de richtlijnen de expertopinie van de leden van de werkgroep. Het uitgangspunt

Auteurs: dhr. dr. A.P. Kater, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, mw. drs. S. Wittebol, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Meander Medisch Centrum, locatie St. Elisabeth, mw. dr. M.E.D. Chamuleau, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. dr. M. van Gelder, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, dhr. prof. dr. M.H. van Oers, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. M.H. van Oers, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: m.h.vanoers@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CLL, CLL werkgroep, HOVON, richtlijnen

Key words: CLL, CLL Working Party, guidelines, HOVON

blijft dat patiënten zo veel mogelijk in (HOVON) studies dienen te worden behandeld, zodat de waarde van diagnostische, prognostische en behandelingsmodaliteiten kan worden bestudeerd. Daarnaast zijn richtlijnen nodig om patiënten buiten studies op een uniforme en rationele wijze te behandelen. De aanbevelingen zijn onderverdeeld in:

1. Diagnostiek

- Perifeer bloed
- Aanvullend onderzoek
- Prognostische factoren

2. Behandeling

- Indicaties behandeling
- Belangrijke punten bij keuze van behandeling
- Overwegingen eerste lijn
- Overwegingen recidief

3. Richtlijnen

1. Diagnostiek

De richtlijnen voor diagnostiek zijn gebaseerd op de recent gereviseerde richtlijnen van de 'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia' (IWCLL).¹

Perifeer bloed

Bij het stellen van de diagnose 'CLL' is het van belang om te controleren of de patiënt daadwerkelijk CLL heeft en niet een andere lymfoproliferatieve ziekte, die in sommige opzichten enigszins kan lijken op CLL, zoals 'hairy cell' leukemie en leukemische manifestaties van mantelcellymfoom, marginalezone-lymfoom van de milt of folliculair lymfoom. Voor een goede differentiaaldiagnose zijn een bloeduitstrijkje, leukocytendifferentiatie en immuunfenotypering van circulerende lymfoïde cellen noodzakelijk. De diagnose 'CLL' vereist de aanwezigheid in het perifere bloed van ten minste $5 \times 10^9/l$ CLL-cellen ($5.000/\mu l$), waarbij de monoklonaliteit en karakteristieke markeropmaak van de circulerende B-lymfocyten dienen te worden bevestigd door flowcytometrie. In de bloeduitstrijk worden rijpe lymfocyten gezien met een smalle zone van cytoplasma en een dichte kern met gedeeltelijk geaggregeerd chromatine, waarin waarneembare nucleoli meestal ontbreken. Naast deze karakteristieke cellen kunnen tot maximaal 55% grotere of atypische cellen, prolymfocyten, worden

aangetroffen. Mocht dit percentage boven 55% liggen, dan dient de diagnose 'prolymfocytenleukemie' (B-cel-PLL) te worden gesteld. Een ander morfologisch kenmerk is de aanwezigheid van Gumprechtse schollen (kapotgestreken lymfocyten).

De 4 belangrijkste immuunfenotypische kenmerken van CLL zijn:¹

- expressie van B-celgeassocieerde antigenen, waaronder CD19, CD20 en CD23;
- expressie van CD20 is meestal zwak;
- expressie van CD5, een T-celgeassocieerd antigeen;
- lage expressie van membraangebonden immuunglobuline. De immuunglobuline is meestal IgM of IgM gecombineerd met IgD. Daarnaast is er een lage expressie van slechts een lichte keten kappa of lambda.

CLL-cellen zijn meestal negatief voor cycline D1 en CD10. FMC7, CD22 en CD79b zijn ofwel negatief of komen zeer zwak tot expressie. Bij 5-20% van overigens gezonde volwassenen ouder dan 40 jaar kan, meestal per toeval, een absolute toename van monoklonale B-lymfocyten met immunologisch een CLL-opmaak worden gezien. Het aantal is echter (veel) minder dan $5 \times 10^9/l$. In geval van het ontbreken van lymfadenopathie of organomegalie (zoals gedefinieerd door lichamelijk onderzoek), cytopenie, of ziektegerelateerde symptomen spreekt men van 'monoklonale B-lymfocytose' (MBL). Vanuit een MBL bestaat er een kans van 1-2% per jaar op het ontwikkelen van CLL (binnenkort zal in dit tijdschrift een artikel aan MBL worden gewijd).²

Aanvullend onderzoek

Naast bovenstaand bloedonderzoek, dient op indicatie onderzoek te worden ingezet naar eventuele auto-immuun hemolytische anemie en trombocytopenie, beide frequent voorkomend bij CLL. Een beenmergaspiraats en biopsie zijn niet strikt noodzakelijk voor het stellen van de diagnose, maar kunnen wenselijk zijn om beenmerginfiltratie te onderscheiden van auto-immuuncytopenieën. Voorafgaand aan behandeling dienen actieve infecties te worden uitgesloten. Buiten studieverband is de meerwaarde van computertomografiescans vooralsnog niet aangetoond.

Tabel 1 geeft de minimaal vereiste onderzoeken voor diagnose, start behandeling en evaluatie van de be-

Tabel 1. Minimaal vereiste onderzoeken voor diagnose, start behandeling en evaluatie van de behandeling van chronische lymfatische leukemie.

Diagnostische test	Dagelijkse praktijk	Klinische studie
diagnose CLL		
hemoglobine, trombocyten, leukocyten + differentiatie	altijd	altijd
immuuntypering lymfocyten PB	altijd	altijd
anamnese (ook familieanamnese!), ALO, performance status	altijd	altijd
beenmergaspiraats en biopsie	wenselijk bij anemie zonder reticulocytose en/of trombocytopenie ter differentiatie auto-immun- en beenmergverdringing	wenselijk
serumchemie (inclusief haptoglobine), Ig's, directe Coombs	altijd	altijd
thoraxröntgenfoto	altijd	altijd
onderzoek naar actieve infecties	altijd	altijd
cytogenetica (FISH) in PB (17p-deletie; 11q-deletie trisomie 12, deletie 13q; eventueel deletie 6q)	gewenst, bij behandelindicatie, met name 17p-deletie	altijd
IgVH-mutatiestatus	optioneel	altijd
Zap70 en CD38	nee (waarde als surrogaatmarker voor mutatiestatus twijfelachtig)	indien vereist
CT-scan hals, thorax, abdomen	nee	wenselijk, altijd, indien CR beoogde eindpunt is
MRI, PET-scan	nee	nee
echo abdomen	mogelijk	nee
evaluatie behandeling		
anamnese, ALO	altijd	altijd
hemoglobine, trombocyten, leukocyten + differentiatie	altijd	altijd
immuuntypering lymfocyten PB	indien klinische en hematologische respons een CR suggereren	indien klinische en hematologische respons een CR suggereren
beenmergaspiraats/biopsie	bij cytopenie e.c.i	bij (suggestie van) CR of cytopenie e.c.i
bepaling MRD	nee	als langdurige CR klinisch eindpunt is
CT-scan hals, thorax, abdomen	nee	indien eerder afwijkend, en indien mogelijk sprake is van CR
echo abdomen	mogelijk, indien eerder afwijkend	nee
PB=perifeer bloed, ALO=algemeen lichamenlijk onderzoek, Ig=immuunglobuline, Coombs=antiglobulinetest, FISH=fluorescentie-in-situhybridisatie, IgHV=ongemuteerd zware keten immuunglobulinegenen, CT=computertomografie, CR=complete remissie, MRI='magnetic resonance imaging', PET=positronemissietomografie, e.c.i.=van onbekende oorzaak, MRD='minimal residual disease'.		

Tabel 2. Behandelcriteria van IWCLL/NCI voor chronische lymfatische leukemie.

Minstens 1 van de volgende criteria dient aanwezig te zijn:

1. minstens 1 van de volgende ziektegerelateerde symptomen:
 - a. gewichtsverlies $\geq 10\%$ in voorafgaande 6 maanden
 - b. extreme vermoeidheid (WHO-performance status ≥ 2)
 - c. koorts $\geq 38,6$ °C gedurende ≥ 2 weken, in afwezigheid van infecties
 - d. nachtzweeten zonder infecties
2. toenemend beenmergfalen, zich uitend in ontwikkeling of verergering van anemie en/of trombocytopenie
3. auto-immuunanemie en/of trombocytopenie die slecht reageert op behandeling met steroïden
4. massale (>6 cm onder linkerribbenboog) of progressieve splenomegalie
5. massale klieren of pakketten (>10 cm in grootste diameter) of progressieve lymfadenopathie
6. progressieve lymfocytose met een stijging >50% binnen 2 maanden of een geanticipeerde verdubbelingstijd van minder dan 6 maanden

Forse hypogammaglobulinemie, het ontstaan van een M-proteïne of een hoog leukocytengetal, in afwezigheid van 1 van de bovengenoemde criteria, is niet voldoende voor het starten van behandeling.

IWCLL='International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia', NCI='National Cancer Institute', WHO='World Health Organization'.

handeling. Er wordt duidelijk onderscheid gemaakt tussen de dagelijkse praktijk en klinische studies.

Prognostische factoren

Het ziektebeloop van CLL is zeer heterogeen. Biologische factoren, zoals ongemuteerd zware keten immuunoglobulinegenen (IgHV), en de geassocieerde surrogaatmarkers (intracellulaire expressie van ZAP-70 en membraanexpressie van CD38) zijn in verband gebracht met een slechte prognose en een vroege progressie van de ziekte.³⁻⁷ Tot op heden is er geen meerwaarde van deze factoren gebleken in de individuele behandelkeuze. Cytogenetisch onderzoek door middel van fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) geeft vooral informatie over de kans op respons op de verschillende therapeutische regimes. Vrijwel alle op dit moment in de kliniek gangbare vormen van chemotherapie zijn voor hun werkzaamheid afhankelijk van p53-gemedieerde apoptose-inductie. Deletie van chromosoom 11q (11q22.3; de lokalisatie van het ATM-gen), en met name deletie van chromosoom 17p (17p13.1; de lokalisatie van het p53-gen) gaat frequent gepaard met p53-disfunctie, waardoor de respons op chemotherapie matig is en veelal van korte duur (zie voor review Kater & Tonino⁸). Wel dient te worden opgemerkt dat, hoewel zowel 11q-deletie als 17p-deletie over het algemeen gepaard

gaan met snelle progressie, dergelijke deleties niet kunnen worden gebruikt om eventuele therapie eerder te initiëren dan volgens de huidige behandelcriteria. Gezien bovenstaande, adviseert de werkgroep om buiten studieverband geen mutatiestatus of de surrogaatmarkers ZAP-70 en CD38 te bepalen. Het verrichten van cytogenetisch onderzoek is van belang, aangezien de uitslag van invloed kan zijn op de keuze van behandeling. Dit is vooral het geval voor behandeling van recidieven. Tot op heden is het onduidelijk wat de beste eerstelijnsbehandeling is van patiënten met 17p-deletie en of allogene stamceltransplantatie in eerste remissie de overleving verbetert. Het zal duidelijk zijn dat deze groep patiënten bij voorkeur in studieverband dient te worden behandeld. Er worden momenteel initiatieven ontplooid om te komen tot een internationale eerstelijnsstudie bij CLL-patiënten met 17p-deletie. Zolang een dergelijke studie er nog niet is, lijkt het verrichten van cytogenetisch onderzoek voor de start van een eerstelijnsbehandeling nog niet strikt noodzakelijk. Aangezien het percentage patiënten met cytogenetische veranderingen bij elke volgende behandelijn sterk toeneemt, wordt wel geadviseerd om cytogenetisch onderzoek in ieder geval vanaf het eerste recidief voorafgaand aan elke nieuwe behandelijn in te zetten (zie Tabel 1, pagina 192), met name om 17p-deletie uit te sluiten.

2. Behandeling van chronische lymfatische leukemie

Indicaties voor starten behandeling

Indicaties tot behandelen van patiënten met CLL zijn (het ontstaan van) ziektegerelateerde klachten en symptomen of snelle progressie van de ziekte. Meerdere, veelal oudere, studies hebben aangetoond dat voor patiënten met Binet-stadium A het starten van de therapie direct na diagnose geen voordeel biedt boven behandeling na een periode met expectatief ('wait and see') beleid. Er is wel uitstel van ziekteprogressie, maar geen betere overleving. Tevens zijn er aanwijzingen dat vroege behandeling de kans op het krijgen van acute myeloïde leukemie verhoogt. *Tabel 2* geeft de indicaties voor behandeling in de dagelijkse praktijk. De situatie voor klinische studies is uiteraard anders en hangt af van de vraagstelling en de inclusiecriteria van de studies.

Belangrijke punten bij de keuze van de behandeling

Dit is een veld dat de laatste jaren sterk in beweging is. Hierdoor is de halfwaardetijd van de richtlijnen beperkt. Belangrijke aspecten bij het maken van een keuze zijn:

- leeftijd van de patiënt;
- performance status/comorbiditeit;
- risicoprofiel (indien bekend);
- respons(duur) op eerdere therapie;
- toxiciteit eerdere therapie;
- belang dat door patiënt/behandelaar wordt gehecht aan een verbeterde progressievrije overleving.

Overwegingen eerstelijnsbehandeling

Er zijn in 2006/2007 3 gerandomiseerde fase III-studies gepubliceerd, die aantonen dat het toevoegen van cyclofosfamide aan fludarabine (FC) de progressievrije overleving ('progression free survival'; PFS) van CLL-patiënten aanzienlijk verbetert.⁹⁻¹¹ De totale overleving was echter niet verschillend en in de drie-armige UKCLL4-studie was de overleving met FC zelfs niet beter dan met chloorambucil.⁹ Dit reflecteert natuurlijk de effecten van rescuetherapie, die na intensievere eerstelijnsbehandeling mogelijk minder zijn. FC was wel duidelijk toxischer dan chloorambucil, met meer neutropenie/trombocytopenie, koorts en

hospitalisatie.

In het MD Anderson Cancer Center werd in fase II-studies rituximab toegevoegd aan FC (FCR), zowel bij niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten met een recidief. Het percentage complete responsen bedroeg respectievelijk 70 en 25%.^{12,13} Vergeleken met historische controles toonden beide studies een overlevingsvoordeel voor de rituximab-bevattende therapie.^{12,13}

Eind 2010 zijn de resultaten gepubliceerd van een grote gerandomiseerde Duitse studie, waarin FC werd vergeleken met FCR. FCR bleek duidelijk superieur: 90% respons (waarvan 44% complete respons), een bijna 20 maanden langere responsduur en een verbeterde overleving (na 3 jaar 87 versus 82%; hazard-ratio (HR) 0,664; $p=0,012$).¹⁴ FCR is hiermee de eerste behandeling die niet alleen resulteert in een betere PFS, maar die ook een gunstig effect heeft op de totale overleving. Een beperking van de studie is dat de patiënten niet representatief zijn voor de 'gewone' CLL-patiënten: ze waren fit ('Cumulative Illness Rating Scale' (CIRS)-score ≤ 6 , zie *Tabel 3*, pagina 195; creatinineklaring > 70 ml/min) en relatief jong. Slechts 10% was ouder dan 70 jaar. Toch is FCR nu wereldwijd de standaard eerstelijnsbehandeling voor fitte patiënten (dat wil zeggen patiënten die geschikt zijn voor fludarabine-bevattende therapie). Teleurstellend is dat FCR wel de overleving verbetert van patiënten met 11q-deletie, maar niet van patiënten met 17p-deletie.¹⁴

Verskillende studies hebben aangetoond dat voor de grote groep veelal minder fitte, oudere patiënten, fludarabine (of andere purineanaloga) bevattende chemotherapie tot sterk verhoogde toxiciteit leidt.^{14,16-18} In een gerandomiseerde studie van de Duitse CLL-werkgroep werd aangetoond, dat bij patiënten > 65 jaar (met comorbiditeit) de totale overleving met fludarabinemonotherapie inferieur is aan die met chloorambucil.¹⁹ Tot op heden wordt monotherapie met chloorambucil nog steeds op grote schaal gebruikt als eerstelijnsbehandeling bij deze patiëntengroep. Ondanks duidelijke voordelen van chloorambucil bij ouderen en meer kwetsbare patiënten (zoals een lage toxiciteit en orale toediening), is het als monotherapie niet zeer effectief. In de meeste studies bedroegen de totale responspercentages ('overall response rates'; ORR) van chloorambucil ongeveer 50%

Tabel 3. 'Cumulative Illness Rating Scale'.

Beoordelingsstrategie voor comorbiditeit		
0	geen probleem	orgaansysteem niet aangetast
1	gering	ziekte/verslechtering met of zonder vereiste therapie, uitstekende prognose, patiënt met normale activiteit
2	matig	ziekte/verslechtering vereist therapie, goede prognose, aangepaste activiteit van patiënt
3	ernstig	ziekte/verslechtering waarbij dringend therapie is vereist, prognose onduidelijk, beperkt in activiteit
4	zeer ernstig	levensbedreigende ziekte/verslechtering, spoedeisende therapie, slechte prognose

Houd er rekening mee dat ziekte of orgaanschade veroorzaakt door chronische lymfatische leukemie (CLL) niet is opgenomen in deze beoordelingsschaal! Het doel van deze beoordelingsschaal is om comorbiditeit van de patiënt vast te stellen naast CLL. Als er 2 of meer ziektes/verslechtingen zijn in 1 orgaansysteem, dan moet de ernstigste worden bepaald!

Orgaansysteem	A) Indien ziekte/verslechtering aanwezig, graag vermelden	B) Score
1. hart		<input type="checkbox"/>
2. bloeddruk		<input type="checkbox"/>
3. vasculair		<input type="checkbox"/>
4. respiratoir		<input type="checkbox"/>
5. oor/neus/keel		<input type="checkbox"/>
6. hoog gastro-intestinaal		<input type="checkbox"/>
7. laag gastro-intestinaal		<input type="checkbox"/>
8. lever		<input type="checkbox"/>
9. nier		<input type="checkbox"/>
10. urogenitaal		<input type="checkbox"/>
11. bewegingsapparaat		<input type="checkbox"/>
12. endocrien/metabool		<input type="checkbox"/>
13. neurologisch		<input type="checkbox"/>
14. psychiatrisch		<input type="checkbox"/>
15. score	totaal	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Uit: Miller MD et al.¹⁵

(31-72%), vrijwel zonder optreden van complete remissie (CR) met als gevolg een PFS van minder dan 1,5 jaar (8,3 tot 20 maanden).²⁰⁻²² Er lopen studies naar de waarde van het combineren van rituximab of ofatumumab met chloorambucil. Hillmen et al. presenteerden tijdens de jaarlijkse bijeenkomst van de 'American Society of Hematology' in 2010 de resultaten van een fase II-studie bij 100 niet eerder behandelde patiënten met de combinatie van

chloorambucil (10 mg/m² per dag, 7 dagen; rituximab (375 mg/m² cyclus 1, 500 mg/m² cyclus 2-6)). Zij vonden een algehele respons van 82%, waarvan 9% CR, en een PFS van 23,5 maanden.²³ Hoewel dit wat beter lijkt dan de resultaten in de chloorambucil-groep van de CLL4-studie (66% ORR, 6% CR en 20 maanden PFS), mogen beide studies natuurlijk niet met elkaar worden vergeleken.⁹ De resultaten van goede fase III-studies zullen helaas nog even op zich

laten wachten.

In een poging om het aantal complete responsen en daarmee de progressievrije overleving verder te verbeteren, heeft de CLL-werkgroep een fase I/II-studie geïnitieerd naar het effect van toevoeging van lenalidomide aan chloorambucil/rituximab; de HOVON 109-studie. De ratio achter deze studie is het mogelijk synergistisch effect van (een lichte vorm van) chemotherapie, een monoklonale antistof en een middel dat werkzaam is via beïnvloeding van de interactie van de maligne cel met het micromilieu, met een te verwachten aanvaardbare toxiciteit.

Overwegingen recidief

Het is van belang om in geval van vermoeden van recidief andere op CLL lijkende aandoeningen, met name transformatie van CLL, uit te sluiten. In geval van vastgesteld recidief dient het chromosoomonderzoek door middel van FISH op 17p-deletie te worden herhaald of, indien nog niet eerder aangevraagd, voor het eerst te worden verricht.

Wanneer patiënten progressieve ziekte ontwikkelen na eerstelijnsbehandeling, moet worden beoordeeld of het zinvol is dezelfde behandeling opnieuw te geven, dan wel een alternatief te overwegen. De IWCLL maakt hierbij onderscheid tussen recidief en refractaire ziekte.¹ 'Recidief' wordt gedefinieerd als ontwikkeling van nieuwe ziekteactiviteit na een periode van ten minste 6 maanden bij een patiënt die op voorgaande therapie minimaal een partiële respons bereikte. Er is sprake van 'refractaire' ziekte indien patiënten ofwel geen respons bereiken na initiële behandeling, ofwel ziekteprogressie ontwikkelen binnen 6 maanden na beëindiging van voorgaande therapie. Een dergelijk onderscheid tussen recidief en refractaire ziekte lijkt met name klinisch relevant na behandeling met monotherapie chloorambucil of fludarabine, omdat de meerderheid van de patiënten met een progressieve ziekte, die zich meer dan 6-12 maanden na het staken van deze behandeling manifesteert, met succes kunnen worden behandeld met of eenzelfde behandelingschema, of met immuunchemotherapeutische combinatiebehandeling.^{24,25} Bij patiënten met refractaire ziekte is het echter uiterst onwaarschijnlijk dat responsen zullen optreden op conventionele therapieën.

Indien bij een patiënt een allogene stamceltransplantatie tot de mogelijkheden behoort, wordt een

ruimere, door de 'European group for Blood and Marrow Transplantation' (EBMT) opgestelde definitie van 'refractaire,' of beter geformuleerd hoogrisicoziekte gehanteerd, te weten recidief binnen 1 jaar na fludarabine-bevattende chemotherapie, recidief binnen 2 jaar na fludarabine- en rituximab-bevattende immuunchemotherapie en bij elk recidief waarbij 17p-deletie wordt aangetoond.²⁶

Voor overwegingen in geval van 17p-deletie, zie overwegingen bij refractaire ziekte.

Behandeling van recidief CLL

Momenteel is de optimale behandeling voor patiënten met recidief van de ziekte niet bekend. Bij het ontbreken van 17p-deletie kunnen patiënten met succes worden behandeld met ofwel hetzelfde regime als gebruikt vooraf, of door over te schakelen naar andere, meer krachtige behandelcombinaties.

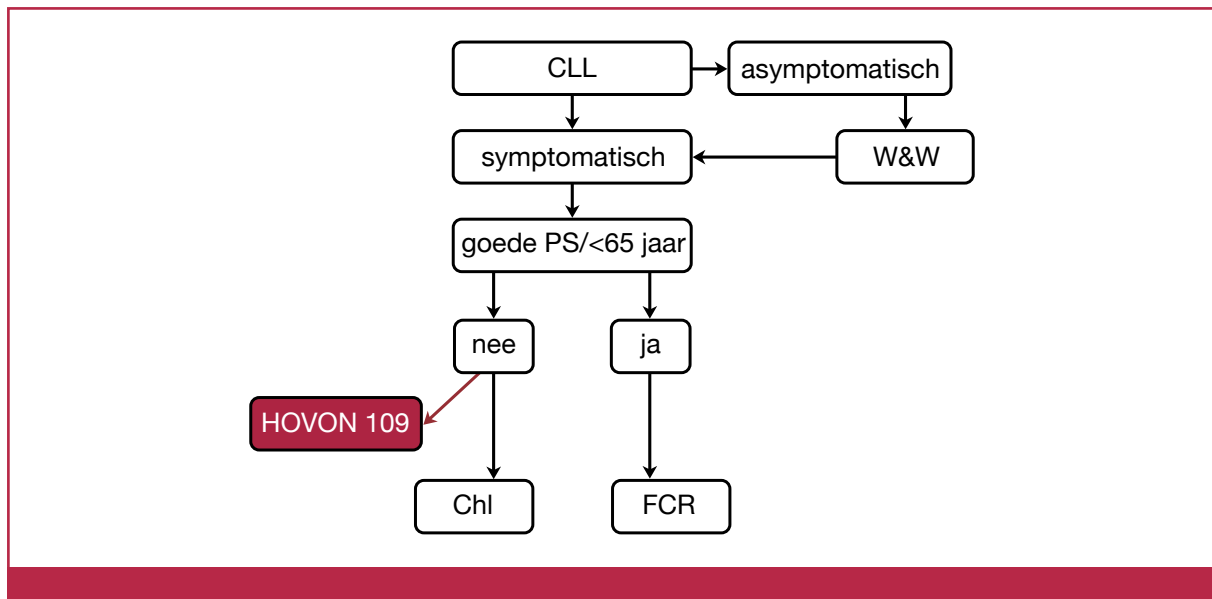
Bij CLL-patiënten met een recidief na chloorambucil- of fludarabine-monotherapie is de PFS met FCR 10 maanden langer dan met FC (30,6 versus 20,6 maanden; HR 0,65; $p=0,001$). Er is echter geen verschil in totale overleving.²⁵ Van groot belang is dat langetermijnfollow-up van de MD Anderson-studie liet zien dat patiënten met een recidief na FCR een mediane overleving hebben van slechts 2,5 jaar, indien ze geen kandidaat zijn voor allogene stamceltransplantatie.²⁷

Recentelijk is, onder leiding van de HOVON, een internationale studie gestart (de HOVON 101 of PROLONG-studie) naar de waarde van onderhoudsbehandeling met ofatumumab. Ofatumumab wordt na inductie met (immuun)chemotherapie eenmaal per 2 maanden toegediend, gedurende maximaal 2 jaar.

Behandeling van hoogrisicorecidief/refractaire chronische lymfatische leukemie

Bij fitte jongere patiënten (<70 jaar) met recidief binnen 1 jaar na fludarabine-bevattende chemotherapie of recidief binnen 2 jaar na fludarabine- en rituximab-bevattende immuunchemotherapie, of bij elk recidief waarbij 17p-deletie wordt aangetoond (EBMT 'hoogrisico'-definitie) dient een 'reduced intensity stem cell transplantation' (RIST) met een HLA-identieke donor (familie/gematcht niet-familiair) te worden overwogen (liefst in studieverband; HOVON 88, zie verder).²⁸

Indien patiënten niet voor een RIST in aanmerking komen, kan worden gekozen uit een aantal mogelijkheden. Ten eerste behandeling met de monoklonale



Figuur 1. Beslisboom eerstelijnsbehandeling chronische lymfatische leukemie. CLL=chronische lymfatische leukemie, W&W=‘watch and wait’, PS=‘performance score’, Chl=chloorambucil, FCR=fludarabine + cyclofosfamide + rituximab, rood= huidige HOVON-studie.

anti-CD52-antistof alemtuzumab. Alemtuzumab geeft bij deze patiëntencategorie 30% respons, met een mediane responsduur van ongeveer 9 maanden.²⁹ De effectiviteit van alemtuzumab is echter verminderd bij patiënten met forse lymfeklierpakketten (>5 cm doorsnede). Een alternatief is een combinatie van rituximab of alemtuzumab en doseringen steroïden (methylprednisolon of dexamethason), vooral als er ook sprake is van grote lymfeklierpakketten. Hoewel de respons beter lijkt, zijn de gepubliceerde (fase II) studies erg klein.^{30,31}

Recentelijk heeft een internationaal forum experts nadrukkelijk gesteld dat alemtuzumab-bevattende immuunchemotherapie alleen in studieverband dient te worden toegepast.

De volledig humane monoklonale anti-CD20-antistof ofatumumab blijkt niet alleen effectief bij patiënten die resistent zijn tegen zowel fludarabine als alemtuzumab (ORR 58%), maar ook bij patiënten die resistent zijn tegen fludarabine en tevens sterk vergrote klieren hebben (ORR 47%). De mediane responsduur was in beide groepen ongeveer 6 maanden.³² Op basis van deze bevindingen is ofatumumab geregistreerd voor CLL-patiënten die refractair zijn tegen fludarabine en alemtuzumab. In Nederland is inmiddels de toezegging gedaan dat ofatumumab aan de lijst dure intramurale weesgeneesmiddelen zal worden toegevoegd.

3. Richtlijnen voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie

Op basis van bovenstaande overwegingen heeft de CLL-werkgroep de volgende richtlijnen geformuleerd (zie ook beslisbomen in *Figuur 1* en *2*):

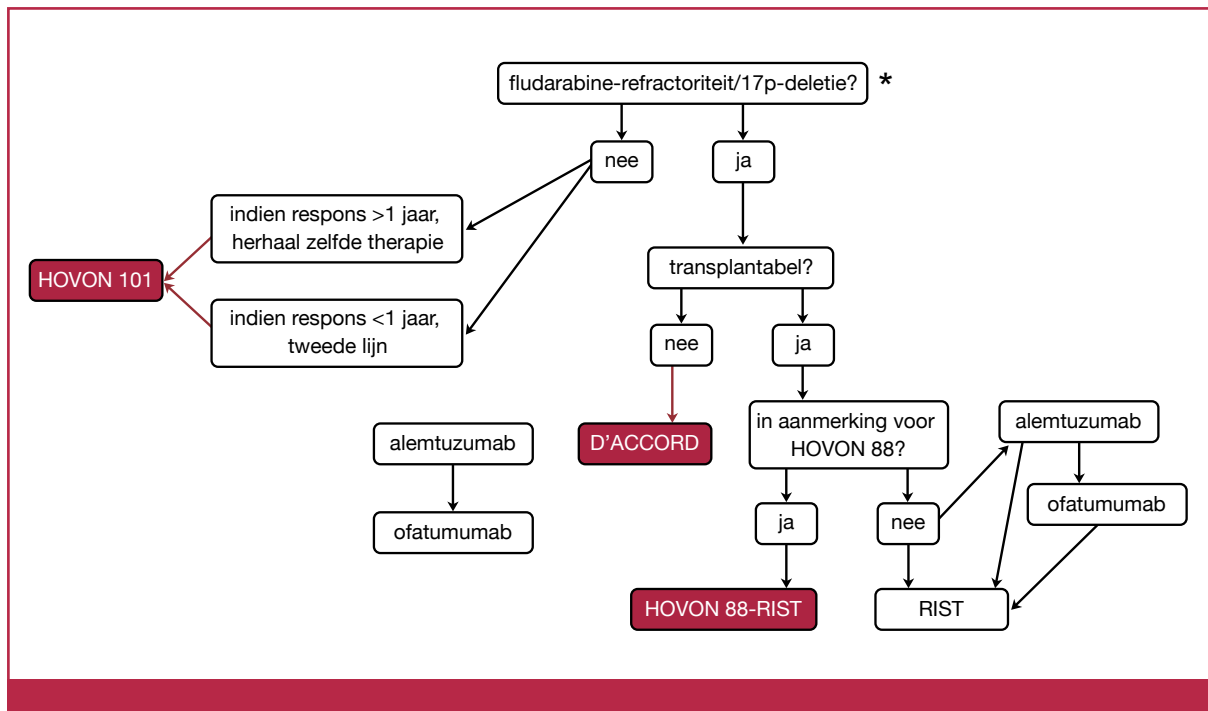
Eerstelijnsbehandeling chronische lymfatische leukemie (*Figuur 1*)

Binnen studie

- HOVON 68: deze studie is per 9 november 2010 gesloten.
- HOVON 109 (vermoedelijk open per augustus 2011): fase I/II-studie naar de waarde van toevoegen van lenalidomide aan chloorambucil en rituximab. Inclusiecriteria: patiënten ≥65 jaar of <65 jaar, maar niet geschikt voor fludarabine(-bevattende) therapie.

Buiten studie

- Fitte patiënten (CIRS-score ≤6 (zie *Tabel 3*, pagina 195); creatinineklaring >70 ml/min: dit zullen in het algemeen patiënten zijn ≤65 jaar): FCR, maximaal 6 cycli. Fludarabine: 40 mg/m² per os, dag 1-3; cyclofosfamide: 250 mg/m² per os dag 1-3; rituximab: eerste infusie 375 mg/m², daarna 500 mg/m².



Figuur 2. Beslisboom recidief chronische lymfatische leukemie.

* Indien patiënt in potentie transplantabel is, dient de vraag met ja te worden beantwoord in geval van fludarabine-refractoriteit, recidief na fludarabine-bevattende chemotherapie (<1 jaar), fludarabine-bevattende immuunchemotherapie (<2 jaar) of 17p-deletie.

* Indien niet in potentie transplantabel, dient de vraag met ja te worden beantwoord in geval van fludarabine-refractoriteit, recidief na fludarabine-bevattende (immuun)chemotherapie (<6 maanden) of 17p-deletie.

RIST='reduced intensity stem cell transplantation', rood= huidige HOVON-studies.

- Patiënten met comorbiditeit en oudere patiënten (>65 jaar): chloorambucil (bijvoorbeeld eenmaal daags 10 mg/m², x 7, à 4 weken, tot maximum respons, of 12 x).

- In beide gevallen: denk hierna aan HOVON 101 (PROLONG).

Behandeling recidief chronische lymfatische leukemie (Figuur 2)

In geval van recidief

Binnen studie

- HOVON 101 (PROLONG): gerandomiseerde fase III-studie naar ofatumumab-onderhoud in eerste en tweede recidief CLL. Inclusiecriteria: recidief CLL in tweede of derde remissie, en nog binnen 3 maanden na bereiken tweede of derde CR/PR.

Buiten studie

- Responsduur in eerste lijn >1 jaar: opnieuw geven verdedigbaar.
- Indien responsduur in eerste lijn <1 jaar: tweede-lijnsterapie, bijvoorbeeld FCR.

In geval van fludarabine-refractoriteit, recidief na fludarabine-bevattende chemotherapie (<1 jaar), fludarabine-bevattende immuunchemotherapie (<2 jaar), 17p-deletie bij in potentie transplantabele patiënt

Binnen studie

- HOVON 88: R-DHAP gevolgd door RIST. Inclusiecriteria: <70 jaar en refractair of recidief binnen 1 jaar na fludarabine, refractair of recidief binnen 2 jaar na fludarabine-bevattende immuunchemotherapie of refractair/recidief voor enige therapie of 17p-deletie.

Buiten studie

- Inductiebehandeling zoals beschreven in schema behandel mogelijkheden refractaire CLL (zie pagina 199), gevolgd door RIST.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij diagnose is naast grondig lichamelijk onderzoek een bloeduitstrijkje, leukocytdifferentiatie en immuunfenotypering van circulerende lymfoïde cellen noodzakelijk.
2. Buiten studieverband is er geen meerwaarde aan het bepalen van zware keten immuunglobulinegenen of surrogaatmarkers.
3. Fluorescentie-in-situhybridisatieonderzoek is voorafgaand aan initiële behandeling wenselijk en voorafgaand aan elke volgende behandeling essentieel om met name 17p-deletie uit te sluiten.
4. Patiënten dienen zo veel mogelijk in studieverband te worden behandeld.
5. Buiten studieverband is de combinatie van fludarabine, cyclofosfamide en rituximab de initiële behandeling van keuze bij fitte patiënten jonger dan 65 jaar.
6. Bij niet-fitte en oudere patiënten is chloorambucil de behandeling van keuze buiten studieverband.
7. In geval van recidief na voldoende lange responseduur kan eenzelfde of krachtigere behandeling worden overwogen.
8. In geval van 17p-deletie bij recidief of in geval van refractaire of vroeg recidiverende ziekte met of zonder 17p-deletie heeft allogene stamceltransplantatie, indien mogelijk, de voorkeur.
9. Bij refractaire of vroeg recidiverende ziekte kan buiten studieverband alemtuzumab of in latere instantie ofatumumab of rituximab gecombineerd met hogedosissteroiden worden gegeven.

In geval van fludarabine-refractoriteit

Binnen studie

- D'ACCORD-studie: dasatinib ± fludarabine. Inclusiecriteria: refractaire ziekte (ofwel uitblijven respons voorgaande fludarabine-bevattende (immuun)chemotherapie, ofwel eerste tekenen recidief binnen 6 maanden na behandeling met fludarabine-bevattende (immuun)chemotherapie. De patiënt hoeft dus geen behandelindicatie te hebben op moment van fludarabine-refractoriteit. De patiënt mag na fludarabine met andere middelen zijn behandeld.

Buiten studie

- Alemtuzumab-therapie: 30 mg driemaal per week na oplaaddosis voor maximaal 3 maanden.
- In geval van 'bulky disease' of in andere gevallen waarin alemtuzumab niet kan worden gegeven (kans op infecties), overweeg:

- ofatumumab (na oplaaddosis 300 mg, 2.000 mg eenmaal per week gedurende 8 weken, waarna 200 mg eenmaal per maand gedurende 4 maanden);
- rituximab in combinatie met hogedosisprednison (rituximab 375 mg/m² eenmaal per week, gecombineerd met hogedosismethylprednisolon 1 g/m² eenmaal daags gedurende 5 dagen, elke 4 weken tot een maximum van 3 cycli).

Referenties

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
2. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N*

- Engl J Med 2008;359:575-83.
3. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-7.
 4. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-54.
 5. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:893-901.
 6. Wiestner A, Rosenwald A, Bary TS, Wright G, Davis RE, Henrikson SE, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-51.
 7. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002;99:1023-9.
 8. Kater A, Tonino S. Standards for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia: a case-based study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:S34-S41.
 9. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-9.
 10. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:885-91.
 11. Flinn IW, Neuberger DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007;25:793-8.
 12. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoinmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-88.
 13. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoinmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4070-8.
 14. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
 15. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992;41:237-48.
 16. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998;92:1165-71.
 17. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Gora-Tybor J, Dmoszynska A, Wojtaszko M, et al. Comparison of cladribine plus prednisone with chlorambucil plus prednisone in patients with chronic lymphocytic leukemia. Final report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL1). *Med Sci Monit* 2005;11:171-9.
 18. Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, Rahimi-Levene N, Lugassy G, Shpilberg O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1947-50.
 19. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-91.
 20. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-7.
 21. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-23.
 22. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Herbrecht R, Liberati AM, Loscertales J, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): results of an international phase III study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:2043.
 23. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): final response analysis of an open-label phase II study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116:697.
 24. Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, Plunkett W, Estey E, Koller C, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993;81:2878-84.
 25. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-65.
 26. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2006;21:12-7.
 27. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-80.
 28. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-20.

29. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Buhler A, Schlenk RF, Groner S, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994-4001.

30. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia* 2006;20:1441-5.

31. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22:2048-53.

32. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-55.

Ontvangen 3 juni 2011, geaccepteerd 15 juni 2011.