

# Kronisk Lymfatisk Leukemi

Nationella riktlinjer för utredning och behandling



Fastställd 2010-12-13  
Revideras senast 2013-02-01

# Innehåll

Styrgrupp.....	3
Arbetsgrupper .....	4
1. Inledning.....	5
2. Diagnostik och utredning .....	6
3. Stadiindelning.....	8
4. Prognostiska faktorer.....	8
5. Behandlingsindikationer.....	9
6. Responsbedömning .....	10
7. Farmakologisk behandling .....	11
7.1 Cytostatikabehandling.....	11
7.2 Antikroppsbehandling, monoterapi eller i kombination .....	15
8. KLL med 17p deletion och fludarabinrefraktär sjukdom.....	19
9. Stamcellstransplantation.....	21
9.1 Allogen SCT.....	21
9.2 Autolog SCT .....	22
10. Icke farmakologisk behandling .....	22
10.1 Splenectomi.....	22
10.2 Strålbehandling.....	23
11. Sammanfattande behandlingsrekommendationer .....	23
11.1 Behandlingsmål.....	23
11.2 Behandlingsöversikt .....	23
12. Understödjande behandling.....	26
12.1 Specifik infektionsprofylax .....	26
12.2 Substitution med gammaglobulin.....	27
12.3 Vaccination.....	28
12.4 Tillväxtfaktorer.....	29
12.5 Transfusioner.....	29
13. Komplikationer.....	29
13.1 Immunologiskt betingade cytopenier.....	29
13.2 Hemolys i samband med cytostatikabehandling .....	30
13.3 Sen neutropeni efter rituximab (LON) .....	31
13.4 Transformation .....	31
B-PLL	
14. Diagnostik och utredning .....	32
15. Behandling och prognos.....	32
T-PLL	
16. Diagnostik och utredning .....	33
17. Behandling och prognos.....	34
Bilagor:	
I – Cytostatikascheman .....	34
II – PM för iv o sc gammaglobulinbehandling .....	40
III – Förkortningar.....	41
IV – SBU evidensgradering .....	42
Referenser.....	42

## **Svenska KLL-gruppens styrgrupp**

- Ordförande:** Per-Ola Andersson, Sektionen för Hematologi och Koagulation,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg  
Tel: 031 3427351; E-post: per-ola.andersson@vgregion.se
- Sekreterare:** Claes Karlsson, Hematologiskt Centrum,  
Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm  
Tel: 08 517 796 49; E-post: claes.karlsson@karolinska.se
- Kassör:** Birgitta Lauri, Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, 971 80 Luleå  
Tel: 0920 282000; E-post: birgitta.lauri@nll.se

### **Klinisk representation**

#### **Norra regionen**

Alicja Markuszewska Kuczynska, Medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus,  
901 85 Umeå  
Tel: 090 7850000; E-post: Alicja.Markuszewska.Kuczynska@vll.se

#### **Uppsala/Örebro**

Mattias Mattsson, Medicinkliniken, Centralsjukhuset, 651 85 Karlstad  
Tel: 054 617036; E-post: Mattias.Mattsson@liv.se

#### **Stockholm**

Anders Österborg, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge/  
Solna, 171 76 Stockholm  
Tel: 08 517 733 85; E-post: anders.osterborg@karolinska.se

#### **Sydöstra regionen**

Ulrika Orrhede, Medicinkliniken, Höglandssjukhuset, 575 31 Eksjö  
Tel: 0381 35467; E-post: ulrika.orrhede@lj.se

#### **Västra Götaland**

Göran Nilsson, Medicinmottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra,  
413 45 Göteborg  
Tel: 031 3434000; E-post: goran.nilsson@vgregion.se

#### **Södra regionen**

Karin Karlsson, Hematologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund,  
221 85 Lund  
Tel: 046 172750; E-post: Karin.Ag.Karlsson@skane.se

### **Forskningsrepresentanter**

Birger Christensson, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge, 141 86 Stockholm  
Tel: 08 585 878 43; E-post: Birger.Christensson@ki.se

Karin Ekström Smedby, Onkologkliniken Solna, Karolinska Universitetssjukhuset,  
171 76 Stockholm  
Tel: 08 517 700 00; E-post: Karin.Ekstrom.Smedby@ki.se

Eva Kimby, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge/Solna, 141  
86 Stockholm  
Tel: 0708 540186; E-post: eva@kimby.se

Anders Rosén, IBK, Avdelning för Cellbiologi, Universitetet i Linköping,  
581 85 Linköping  
Tel: 013 222794; E-post: Anders.Rosen@ibk.liu.se

Richard Rosenquist Brandell, Institutionen för Genetik och Patologi, Rudbecklaboratoriet,  
Uppsala Universitet, 751 85 Uppsala  
Tel: 070 6253384; E-post: richard.rosenquist@igp.uu.se

## Arbetsgrupper med ansvar för utarbetande av nationella riktlinjer

### Arbetsgrupp Vårdprogram/Studier

Per-Ola Andersson, Göteborg, E-post: per-ola.andersson@vgregion.se  
Honar Cherif, Uppsala, E-post: honar.cherif@akademiska.se  
Karin Karlsson, Lund, E-post: Karin.Ag.Karlsson@skane.se  
Claes Karlsson, Stockholm, E-post: claes.karlsson@karolinska.se  
Eva Kimby, Stockholm, E-post: eva@kimby.se  
Birgitta Lauri, Sunderbyn, E-post: birgitta.lauri@nll.se  
Jeanette Lundin, Stockholm, E-post: jeanette.lundin@karolinska.se  
Mattias Mattsson, Karlstad, E-post: mattias.mattsson@liv.se  
Göran Nilsson, Göteborg, E-post: goran.nilsson@vgregion.se  
Stefan Norin, Stockholm, E-post: stefan.norin@karolinska.se  
Ulrika Orrhede, Eksjö, E-post: ulrika.orrhede@lj.se  
Anna Sandstedt, Linköping, E-post: anna.b.sandstedt@lio.se  
Maria Strandberg, Sundsvall, E-post: maria.strandberg@lvn.se  
Magnus Svensson, Eskilstuna, E-post: magnus.svensson@dll.se  
Kristina Wallman, Falun, E-post: kristina.wallman@ltdalarna.se  
Anders Österborg, Stockholm, E-post: anders.osterborg@karolinska.se

### Arbetsgrupp Diagnostik

Birger Christensson, Stockholm, E-post: Birger.Christensson@ki.se  
Mattias Mattsson, Karlstad, E-post: mattias.mattsson@liv.se

# 1. Inledning

Kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp (KLL) är den vanligaste leukemin i västvärlden. Incidensen ökar med åldern och anges vara cirka 50/100 000 efter 70 års ålder. Enligt Svenska Lymfomregistret diagnosticerades ca 500 patienter med KLL per år under 2000-2005. Medianåldern är cirka 70 år och andelen under 65 år är ca 30 %. 2007 blev KLL ett eget register inom Blodcancerregistret. Nyupptäckta fall rapporteras till regionalt Onkologiskt centrum och uppföljning sker när patienten blir behandlingskrävande. Sedan 2008 är registret webbaserat ([www.incanet.se](http://www.incanet.se)).

KLL är en heterogen sjukdom med ett variabelt förlopp från en indolent sjukdom utan behandlingsbehov till en aggressiv sjukdom med hög dödlighet. Under flera decennier var symptomlindring med klorambucil den dominerande behandlingen. Bilden har radikalt ändrats och med dagens behandling kan många uppnå långa remissioner med symptomfrihet. Under 2010 har den första KLL-studien som visat förlängd överlevnad för en behandlingsregim publicerats.

Inom en snar framtid kommer vi troligen att se en allt mer differentierad behandling med hänsyn tagen till prognostiska faktorer och patientens möjlighet att tåla behandling. Kemo/kemoimmunoterapi med målsättning att uppnå så bra remission som möjligt är för många idag standardbehandling. En hög andel av patienterna med KLL är äldre och med annan sjuklighet och här finns stort utrymme för studier.

Studier pågår för att värdera underhållsbehandling i form av antikroppar eller immunmodulerande medel. På sikt kommer även nya läkemedel, så kallade "small molecules" som påverkar cellens signalvägar förhoppningsvis att bidra till förbättrad behandling.

Svenska KLL-gruppen ser som en utmaning att öka andelen KLL-patienter i Sverige som inkluderas i kliniska studier.

Nytt i riktlinjerna är

- monoklonal B-cells lymfocytos (MBL) och familjär KLL
- behandlingsalternativ med bendamustin och ofatumumab
- behandlingsalternativ vid KLL med 17p deletion
- late-onset neutopenia (LON) efter behandling med rituximab

Utredning och behandlingsval bör ske i samråd med hematologiintresserad internmedicinare/hematolog/onkolog.

Rekommendationerna bygger på resultat från internationella studier där evidensgradering enligt SBU utförts (för gradering se bilaga IV). Där studier saknas har en sammanvägning av kliniska erfarenheter från svenska centra och teoretisk kunskap lett fram till riktlinjer baserade på konsensus i arbetsgrupperna. Regelbunden revidering av riktlinjerna genomförs.

Svenska KLL-gruppen består av en styrgrupp med kliniska representanter lokalt valda i de olika regionerna samt prekliniker/forskare som valts utan geografisk hänsyn. Dessutom finns arbetsgrupper för utredning/diagnostik och kliniska studier/vårdprogram som är öppna för alla intresserade.

KLL-riktlinjerna har utarbetats av arbetsgrupperna för diagnostik och vårdprogram och har godkänts av de regionala representanterna i styrgruppen. SHF:s styrelse har granskat riktlinjerna och konstaterat att de uppfyller minimikrav på struktur och process (se SFH:s policydokument, "Regelverk för diagnosgruppernas arbete med kvalitetsfrågor inom hematologi", [www.sfhem.se/filarkiv](http://www.sfhem.se/filarkiv)).

**Disclosure statement:** KLL-gruppen mottar stöd från Cancerfonden och för utbildningsaktiviteter stöd från läkemedelsföretagen Roche, Mundipharma, Genzyme och GSK.

Arbetet med nationella riktlinjer har bedrivits helt utan stöd av läkemedelsföretag.

## 2. Diagnostik och utredning

Misstanke om KLL uppstår hos patienter med lymfocytos, eventuellt i kombination med anemi, trombocytopeni, lymfknuteförstoring(ar), splenomegali och/eller B-symptom. Många gånger har patienten inga symptom av sin sjukdom utan den upptäcks accidentellt i samband med sjukvårdskontakt av annan anledning. Diagnosen KLL kan som regel ställas med enkla medel varvid följande krävs för diagnos (samtliga punkter bör uppfyllas).

- Lymfocytos i blod med B-lymfocyter  $\geq 5,0 \times 10^9/l$
- Flödescytometri på blod (alternativt benmärg) med följande fenotyp: *CD19+*, *CD5+*, *CD23+*, *CD10-*, *FMC7-*. *Svagt uttryck ses av CD20, CD22 (alt. CD79b) i typiska fall. Ytimningglobulin (SmIg) uttrycks svagt +, liksom kappa eller lambda (klonal excess).*
- Morfologisk bild i blod eller benmärg med övervägande små, mogna lymfocyter. *Viss tillblandning kan ses av större, mer aktiverade lymfocyter eller prolymfocyter. Överstiger andelen prolymfocyter 55 % bör diagnosen B-cell prolymfocytleukemi i första hand övervägas.*

I de fall som är CD23-negativa eller visar starkt SmIg-uttryck bör antingen cyklin-D1-färgning eller FISH t(11;14) göras för att utesluta mantelcellslymfom.

I de fall KLL misstänks men patienten inte har typisk immunfenotyp (se ovan), bör diskussion föras med patolog avseende ev. kompletterande utredning för att utesluta andra lymfoproliferativa sjukdomar

### Monoklonal B-cell lymfocytos (MBL)

Med alltmer förfinad diagnostik upptäcks idag patienter med en liten klonal B-cellspopulation som inte uppfyller kriterierna för KLL eller SLL. Man har därför infört begreppet MBL. Detta definieras som fynd av en klonal B-cellspopulation med samma immunfenotyp man ser vid KLL men med B-lymfocyter  $< 5 \times 10^9/l$ , avsaknad av lymfadenopati eller organomegali samt avsaknad av andra hållpunkter för lymfoproliferativ sjukdom. Patienten ska inte heller ha pågående infektion eller bakomliggande autoimmun sjukdom och den monoklonala populationen bör vara stabil vid observation över minst 3 månader<sup>1</sup>.

Studier har visat att de klonala cellerna vid MBL inte skiljer sig från de vid KLL vad gäller immunfenotyp eller genetiska avvikelser. För de som remitteras för utredning pga lymfocytos och har MBL, tyder data på att ca 1 % progredierar till manifest KLL per år<sup>2</sup>. Hos de med lägre nivåer av klonala B-lymfocyter, funna vid screening inom ramen för studier verkar risken att progrediera till manifest KLL betydligt mindre.

Prevalensen av MBL varierar i olika studier beroende på sensitiviteten hos metoden som använts.

Patienter med MBL bör kontrolleras initialt med provtagning med 3 månaders mellanrum och sedan, om de fortfarande uppfyller kriterierna för MBL, med klinisk kontroll och provtagning en gång årligen<sup>3</sup>.

### SLL (Småcelligt lymfocytiskt lymfom)

SLL definieras som de tillfällen då patienten uppvisar  $< 5 \times 10^9$  B-lymfocyter/l i perifert blod, det föreligger splenomegali och/eller lymfadenopati, samt att man med histopatologisk undersökning av lymfkörtel eller mjälte påvisat typisk morfologi och immunfenotyp.

### Familjär KLL

Hos ca 5 % av alla patienter med KLL finns en eller flera släktingar med KLL eller annan lymfoproliferativ sjukdom. Dessa klassas som familjär KLL. Familjär KLL skiljer sig inte från sporadisk KLL vad gäller sjukdomskaraktäristika eller prognos. Det finns heller inget

ärfthighetsmönster vid familjär KLL. Det har beräknats att risken att utveckla KLL är ca 7 gånger högre bland förstegradssläktingar till KLL-patient jämfört med normalbefolkningen. Då livstidsrisken att utveckla KLL är låg (uppskattad till 0,4 5%) är den absoluta risken att utveckla KLL ändå väldigt liten<sup>4,5</sup>. Studier på förstegradssläktingar till patienter med KLL har också visat på en betydligt högre förekomst av MBL (13,5 % resp. 18 %) än i en normalpopulation<sup>6,7</sup>.

Den basala utredningen bör omfatta:

- **Anamnes**  
Hereditet för hematologisk eller autoimmun sjukdom?  
B-symptom?  
Infektioner? Autoimmun sjukdom? Annan tumörsjukdom?
- **Status**  
Lymfkörtelpalpation, med mått i två dimensioner.  
Lever- och mjältpalpation, med förstoring angiven i cm nedom arcus.
- **Blodprover**  
Hb, LPK, diff, TPK, Retikulocyter  
Kreatinin, Urat, Leverstatus, LD  
Elfores  
DAT
- **Flödescytometrisk analys**  
Flödescytometri utförs i första hand på blod.  
Rekommenderad grundpanel vid flödescytometrisk diagnostik av KLL är  
CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD14, CD19, CD20, CD22, CD23, CD38,  
CD45, CD52, CD79b, FMC7, kappa, lambda.
- **Benmärgsundersökning**  
Benmärgsundersökning är inte nödvändig för diagnos om flödescytometri på blod visar typisk KLL-fenotyp. Hos patienter där behandling av KLL-sjukdomen planeras, samt vid anemi eller trombocytopeni av oklar genes, bör aspiration och biopsi göras för morfologisk bedömning.
- **Eventuellt lungröntgen**
- **I forsknings- och utvecklingssyfte**  
Provtagning enligt lokala/regionala protokoll (t.ex. vitalfrysning av celler i DMSO alternativt cellpellet).
- **Provtagning enligt aktuella studieprotokoll**

Utvidgad utredning:

**I differentialdiagnostiskt syfte:**

- Cyklin-D1-färgning alternativt FISH-analys av t(11;14) utförs i CD23-negativa fall för att utesluta mantelcellslymfom.
- Flödescytometrisk analys av CD11c och CD103 vid misstanke om hårcellsleukemi.

**Vid misstanke om transformation:**

- Lymfkörtelextirpation
- Benmärgsbiopsi
- Överväg EBV PCR om tidigare tungt behandlad
- PET kan övervägas för att vägleda provtagning vid misstanke om transformation i svåråtkomlig lokal och vid osäkerhet om vilken lokal man ska biopsiera.

### Innan terapistart om behandling syftande till remission är aktuell:

- Benmärgsprov aspiration och biopsi
- CT-thorax-buk
- HIV-, Hepatit B-, C- samt CMV-serologi.
- Interfas-FISH för 11q-, 13q-deletion, +12 samt 17p-deletion. Förekomst av det sistnämnda talar för dåligt svar på standardbehandling<sup>8-10</sup>.
- Analys av IGHV-mutationsstatus kan övervägas, t.ex. för att få kompletterande information inför ev. beslut om allogen SCT<sup>11</sup>.

## 3. Stadieindelning

Klinisk indelning sker enligt Rai<sup>12</sup> eller Binet<sup>13</sup> klassifikationen. Endast palpatorisk lymfadenopati, hepatomegali och splenomegali, inte påvisad via ultraljud eller datortomografiundersökning, används vid denna stadieindelning. Anemi eller trombocytopeni ska vara orsakad av märgsvikt och inte vara av autoimmun genes.

	<b>Binetstadium</b>	<b>Medianöverlevnad</b>
A	<3 lymfoida områden engagerade	15 år
B	≥3 lymfoida områden engagerade	5 år
C	Hb < 100g/l eller TPK < 100 x 10 <sup>9</sup> /l	3 år

Fem lymfoida lokaler bedöms: cervikalt, axillärt, inguinalt, hepatomegali och splenomegali  
Lymfknotor på båda sidor inom ett område räknas som en lokal.

	<b>Raistadium</b>	<b>Modifierad Rai</b>	<b>Median- överlevnad</b>
0	Lymfocytos enbart	Lågrisk	> 13 år
I	Lymfadenopati	Intermediärisk Rai I och II	8 år
II	Hepato- och/eller splenomegali +/- lymfadenopati		
III	Hb < 110 g/l	Högrisk Rai III och IV	2 år
IV	TPK < 100 x 10 <sup>9</sup> /l		

## 4. Prognostiska faktorer

Klinisk stadieindelning enligt Rai eller Binet är enkel att utföra och är ett starkt och välstuderat prognostiskt verktyg<sup>12,13</sup>. Stadium ger begränsad information om risken för sjukdomsprogress. Detta har lett till utvecklandet av flera nya prognosmarkörer vilkas värde för val av tidpunkt för behandlingsstart och typ av behandling f.n. undersöks i prospektiva studier. De prognostiska faktorer, förutom stadieindelning, som påverkar val av behandling eller tidpunkt för behandlingsstart är 17p-/11q-deletion och LDT (lymfocytfördubblingstid).

**Morfologi:** Atypisk lymfocytmorfologi är associerat med aggressivt förlopp<sup>14</sup>.

**Lymfocytfördubblingstid:** LDT ger prognostisk tilläggsinformation hos patienter i låga sjukdomsstadier<sup>15</sup> och är ett av de kriterier som idag används vid beslut om ev behandlingsstart.

**Mutationsstatus:** Den tunga immunglobulingenens mutationsstatus ger god prognostisk information även i tidiga sjukdomsstadier<sup>16,17</sup>. Patienter med omuterad IGHV-gen (alla kliniska stadier) har medianöverlevnad på cirka 6-9 år i olika studier medan de med muterad IGHV-gen har medianöverlevnad på cirka 12-25 år. Även utnyttjande av olika IGHV-gener

har betydelse, till exempel är VH3-21-genen associerad med dålig prognos även i muterade fall<sup>18</sup>.

**Molekylärgenetik:** Med interfas-FISH har man i flera studier kunnat påvisa förekomst av specifika genetiska aberrationer i mer än 80 % av patienter med nydiagnosticerad KLL<sup>19</sup>. 13q-deletion är vanligast och associerad till god prognos om den ses som enda avvikelse<sup>19,20</sup>. Deletion av 17p är en mycket stark negativ prognosmarkör med kort medianöverlevnad, 2,5-4 år<sup>19,21,22</sup>. Dessa patienter har också ett dåligt svar på konventionell cytostatikabehandling men bättre svar på alemtuzumab<sup>8-10</sup>. Deletion av 11q är ofta associerad med uttalad lymfadenopati och är associerad med sämre prognos speciellt hos patienter yngre än 55 år<sup>23</sup>. Data från CLL8-studien tyder på bättre behandlingseffekt med FCR jämfört med FC hos dessa patienter<sup>24</sup>. Patienter med trisomi 12 har kortare tid till behandlingskrävande sjukdom, medan ett samband med överlevnad inte påvisats<sup>19,20</sup>.

**CD38 och ZAP-70:** CD38-uttryck är en prognosmarkör, där ett starkt uttryck är prognostiskt ogynnsamt<sup>25</sup>. Studier har dock visat att CD38-uttrycket kan variera under sjukdomsförloppet hos den enskilde patienten<sup>26</sup>. Cut-off för CD38-positivitet har varierat mellan 7 % och 30 % i olika studier. I avsaknad av standardiserade metoder kan det vara svårt att värdera resultatet av analysen.

ZAP-70 analyserat med hjälp av flödescytometri eller immunhistokemi är en stark prognostisk faktor, men metodiken ännu inte färdigutvecklad<sup>27</sup>. Standardisering av metoden pågår via ERIC (European Research Initiative on CLL). Ingen av dessa analyser rekommenderas i rutinsjukvård.

**Serummarkörer:** Studier tyder på att förhöjda värden av  $\beta_2$ -mikroglobulin och thymidinkinas är associerat med sämre prognos oberoende av andra prognosmarkörer<sup>28</sup>. Studier pågår f.n. för att värdera deras kliniska användbarhet.

**DAT:** Nya data talar för att patienter som är DAT-positiva före primärbehandling har en något sämre prognos jämfört med DAT-negativa. Detta oberoende av andra prognosmarkörer och ev utvecklande av AIHA<sup>29</sup>.

## 5. Behandlingsindikationer

Patienter med KLL skall inte behandlas innan tydlig behandlingsindikation föreligger. Cirka 1/3 av patienterna blir aldrig behandlingskrävande och behandling i tidiga stadier av sjukdomen har inte visat förlängd överlevnad<sup>30</sup>.

Behandlingsindikation föreligger vid aktiv sjukdom vilket definierats i IWCLL guidelines, 2008<sup>31</sup> enligt följande:

- Minst ett av följande KLL-relaterade symptom skall finnas
  - Viktminskning >10 % de senaste 6 månaderna
  - Uttalad trötthet (WHO performance status >2)
  - Feber >38 grader i mer än 2 veckor utan påvisbar infektion
  - Nattsvettningar mer än 1 månad utan påvisbar infektion.
- Tillkomst av eller förvärrad anemi eller trombocytopeni orsakad av benmärgssvikt
- Autoimmun hemolys eller immunologisk purpura med dåligt behandlingssvar på kortison
- Kraftig mjältförstoring definierat som >6 cm under arcus eller progredierande eller symtomgivande förstoring
- Kraftig lymfknuteförstoring med konglomerat >10 cm som största diameter eller progredierande eller symtomgivande förstoring
- Snabbt stigande lymfocytantal i blod med ökning av >50 % på 2 månader eller en fördubblingstid <6 månader\*

\* Enbart detta kriterium räcker inte som behandlingsindikation vid låga lymfocytal. Patienter med lymfocyter  $<30 \times 10^9/L$  bör följas längre tid för att värdera lymfocytdubblingstid.

## 6. Responsbedömning

Responsvärdering sker enligt riktlinjer från IWCLL 2008 vilka är en uppdatering av NCI-guidelines från 1996<sup>31,32</sup>. Responsvärderingen i dessa riktlinjer bygger på en klinisk utvärdering med sammanställning av palpationsfynd, blodvärden och benmärgsundersökning. I ett skede då behandlingsintensiteten av KLL ökar, frekvensen remissioner stiger, remissionskvaliten förbättras samt alltmer data talar för vikten av att uppnå en så god remission som möjligt, är det i många fall väsentligt att mer noggrant utvärdera patientens svar på given behandling. Hos de patienter som uppnår en klinisk komplett remission enligt IWCLLs kriterier kan ytterligare utvärdering med flödescytometri av blod eller benmärg samt datortomografi av buk och thorax övervägas.

### **CR – komplett remission**

För CR krävs alla nedanstående kriterier (se tabell sid 11) utvärderat minst 2 månader efter avslutad behandling.

### **CRi – komplett remission med kvarstående cytopeni (inkomplett återhämtning)**

Alla kriterier för CR förutom kvarstående anemi, neutropeni eller trombocytopeni som inte är relaterad till KLL utan bedöms orsakad av läkemedelstoxicitet.

### **nPR – nodulär partiell remission**

Uppfyller kriterierna för CR men i benmärgsbiopsi ses lymfatiska noduli. Immunhistokemisk undersökning bör utföras för att värdera om det rör sig om B-celler eller T-celler.

### **PR – partiell remission**

För PR krävs åtminstone ett av kriterierna för Hb, B-neutrofila och B-TPK, samt att alla övriga nedanstående kriterier (se tabell sid 11) är uppfyllda med en varaktighet av minst 2 månader.

### **PD – progressiv sjukdom**

Definieras enligt nedan. Observera att transformation till högmalignt lymfom samt uppträdande av anemi eller neutropeni eller trombocytopeni orsakad av KLL räknas som progressiv sjukdom. Under pågående behandling kan inte cytopenier användas för att definiera progressiv sjukdom.

### **SD – stabil sjukdom**

Stabil sjukdom om varken kriterier för PR eller PD är uppfyllda.

Tabell för kriterier för responsbedömning

Kriterier	Komplett remission	Partiell remission	Progressiv sjukdom
B-symptom	Inga	Kan finnas	Kan finnas
Lymfknotor	Inga > 1,5 cm	> 50 % minskning	> 50 % ökning eller nytillkommen knuta > 1,5 cm
Lever/Mjälte	Ej palpabla	> 50 % minskning	> 50 % ökning eller nytillkommen förstoring om tidigare ej palpabel
Hb	> 110g/l	> 110g/l eller 50 % ökning	Se text
B-neutrofila	> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l eller 50 % ökning	Se text
B-Trombocyter	> 100 x 10 <sup>9</sup> /l	> 100 x 10 <sup>9</sup> /l eller 50 % ökning	Se text
B-Lymfocyter	< 4 x 10 <sup>9</sup> /l	> 50 % minskning	> 50 % ökning, minst med 5 x 10 <sup>9</sup> /L
Benmärgsaspirat	Normocellulär < 30% lymfocyter		
Benmärgsbiopsi	Normocellulär. < 30 % lymfocyter Inga lymfoida noduli	> 50% minskning av mörginfiltrat eller lymfoida noduli	

**Minimal residual disease (MRD):** Eradikering av MRD efter uppnådd CR enligt NCI-guidelines har i flera studier visats ha ett positivt prognostiskt värde<sup>33,34</sup>. MRD kan värderas med Realtids-PCR alt. fyrfärgs flödescytometri med känslighet att detektera 1 KLL-cell på 10 000 leukocyter. MRD-analysen kan göras på perifert blod, förutom de 3 första månaderna efter avslutad behandling (speciellt viktigt om behandlingen inkluderat antikroppar) då benmärg bör analyseras. För flödescytometrisk MRD-analys finns en standardiserad metod föreslagen<sup>35</sup>. Som enkel screening innan komplett MRD-undersökning kan en enkel panel med CD5/CD19/kappa/lambda användas, där positivitet visar på MRD-förekomst<sup>36</sup>. Om ytterligare behandling med mål att uppnå MRD-negativitet efter uppnådd CR är av värde är ännu inte visat. MRD-bestämning kan vara av värde vid uppföljning av patienter som genomgått allogen SCT men i övrigt har MRD-analys idag ingen klar plats i klinisk rutinsjukvård.

## 7. Farmakologisk behandling

### 7.1 Cytostatikabehandling

Vid KLL finns ett flertal behandlingsalternativ. Här redovisas de vanligaste läkemedlen. Där det varit möjligt har evidensgradering skett i enlighet med riktlinjer från SBU. Definition av evidensgradering se bilaga IV.

#### Klorambucil (K)

Klorambucil är en alkylerare som använts sedan 1950-talet. 60-90 % av tidigare obehandlade patienter svarar på behandlingen men få kompletta remissioner uppnås. Tillägg av kortison till

behandlingen ger inte någon förlängd överlevnad, men mer biverkningar och ska förbehållas patienter med autoimmuna komplikationer<sup>37</sup>. Behandlingssvaret är detsamma oavsett om patienten får kontinuerlig eller intermitterande behandling. Randomiserade studier har inte visat förlängd överlevnad med kombinationsbehandling som CHOP/COP som primärbehandling jämfört med klorambucil med eller utan prednisolon<sup>38,39</sup>.

Klorambucil som primärbehandling har jämförts med fludarabin, bendamustin respektive alemtuzumab. Två av tre studier jämförande fludarabin och klorambucil har inte visat någon fördel med fludarabinbehandling avseende progression eller överlevnad<sup>40-42</sup>. I studierna jämförande klorambucil mot bendamustin<sup>43</sup> respektive alemtuzumab<sup>44</sup> utföll dessa till klorambucils nackdel (se tabell nedan).

#### Randomiserade studier med monoterapi som primärbehandling vid KLL:

Referens	Behandling	Antal	Ålder (median)	Dosering	OR %	CR %	Median PFS (mån)	Median OS (mån)
Rai <sup>42</sup>	K	181	62	40mg/m <sup>2</sup> var 4:e vecka 12 cykler	37	4	14	56
	F	170	64	25mg/m <sup>2</sup> d1-5 v 4:e v 6 cykler	63	20	20	66
Eichhorst <sup>41</sup>	K	100	70	0.4- 0.8mg/kg d 1 och 15 12 cykler	51	0	18	64
	F	93	71	25mg/m <sup>2</sup> d1-5 v 4:e v 6 cykler	72	7	19	46
Hillmen <sup>44</sup>	K	148	60	40mg/m <sup>2</sup> var 4:e vecka 12 cykler	55	2	11.7	-
	A	149	59	30 mg iv 3ggr/v 12 veckor	83	24	14.6	-
Knauf <sup>43</sup>	K	157	66	0.8mg/kg d 1 och 15 6 cykler	31	2	8.0	-
	B	162	63	100mg/m <sup>2</sup> d1-2 v 4:e v 6 cykler	68	31	21.8	-

## Biverkningar

Myelosuppression, där den individuella toleransen är varierande och doseringen måste anpassas efter toxicitet.

### Sammanfattning - Klorambucil

- Klorambucil ges till patienter i symptomlindrande syfte och inte primärt för att uppnå remission (evidensstyrka 1).
- Kortisontillägg till klorambucil ger inte någon förlängd överlevnad, men mer biverkningar och ska förbehållas patienter med autoimmuna komplikationer (evidensstyrka 1).

## Purinanaloger

Behandling med purinanaloger introducerades under 1980-talet. Fludarabin och kladribin är de mest använda purinanalogerna medan pentostatatin har använts i mindre utsträckning. Första rapporterna om kladribin vid KLL kom från USA<sup>45</sup> men läkemedlet har sedan framförallt använts i Norden<sup>46-48</sup> och i Polen<sup>49-51</sup> inom ramen för kliniska prövningar. Farmakokinetiska studier har visat att kladribin kan ges såväl intravenöst som subkutant och peroralt<sup>52-54</sup>. Någon peroral kladribinberedning finns inte registrerad i Sverige. Vi har därför valt att rekommendera fludarabin som finns både som injektion/infusionslösning och som tablett.

## Fludarabin (F)

Efter primära rapporter om god effekt av fludarabin givet till patienter med relaps eller refraktär sjukdom<sup>55,56</sup> blev fludarabin snabbt förstahandsval till patienter som sviktat på behandling med alkylerare. Studier med fludarabin som primärbehandling följde och i tre randomiserade studier där jämförelse med klorambucil, COP och CHOP gjordes sågs högre responsfrekvens, fler kompletta remissioner och längre responsduration jämfört med alkylerarbaserad behandling<sup>42,57,58</sup>. Någon överlevnadsvinst med fludarabin kunde inte påvisas.

Fludarabin har jämförts med klorambucil i en äldre population. Trots en bättre remissionsfrekvens sågs ingen skillnad i progressionsfri överlevnad eller överlevnad.

Fludarabin har lika god effekt och säkerhet vid per oral som intravenös administrering<sup>59,60</sup>.

Fludarabin bör dosreduceras till 50 % vid njurfunktionsnedsättning med kreatininclearance <50 ml/min och bör inte ges vid kreatininclearance <30 ml/min.

Fludarabin rekommenderas inte som monoterapi då kombinationsbehandling (se nedan) gett förbättrade resultat och möjligtvis minskad myelotoxicitet pga färre kurdagar. Dessutom har monoterapi vid symptomlindrande behandling till äldre inte visat sig vara bättre än klorambucil.

## Fludarabin/Cyklofosfamid (FC)

Efter att in vitro undersökningar visat synergistisk effekt mellan purinanaloger och alkylerare påbörjades kliniska studier av kombinationsbehandlingar. Fludarabin/cyklofosfamid (FC) utgör den mest studerade kombinationsbehandlingen. Dess effekt är väldokumenterad både vad gäller obehandlade och tidigare behandlade KLL-patienter<sup>61-63</sup>.

Tre randomiserade studier med F/FC som primärbehandling har publicerats<sup>40,64 65</sup>.

I samtliga studier sågs högre andel remissioner och längre progressionsfri överlevnad vid kombinationsbehandling med FC (se tabell sid 14). Någon skillnad i överlevnad har ännu inte kunnat påvisas.

### Randomiserade studier: fludarabin vs fludarabin/cyklofosamid

Referens	Behandling	Antal	CR(%)	OR(%)	Median PFS(mån)
Eichhorst <sup>64</sup>	F	164	7	83	20
	FC	164	24	94	48
Flinn <sup>65</sup>	F	137	4.6	59.5	19.2
	FC	141	23.4	74.3	31.6
Catovsky <sup>40</sup>	K	366	7	72	20
	F	181	15	80	23
	FC	182	38	94	43

I den tyska studien ingick patienter upp till 65 års ålder. De två andra studierna hade ingen åldersgräns och patienter upp till 86 år har inkluderats. I den brittiska studien var knappt en tredjedel av patienterna över 70 år och även hos dessa sågs en signifikant förbättrad respons och progressionsfri överlevnad vid behandling med FC.

Högriskpatienter med 17p-deletion hade dåligt behandlingssvar oavsett given behandling<sup>40</sup>.

Per oral behandling som gavs till patienterna både i F och FC armen under den senare delen av studien uppfattades vara lika effektiv som intravenös behandling<sup>40</sup>.

### Biverkningar F/FC

Myelosuppression. Kombinationsbehandling kan ge en viss riskökning för tMDS/AML<sup>66</sup>.

Infektioner, se kapitel 12.1 för rekommendation om infektionsprofylax.

Autoimmun hemolys, se kapitel 13.2 om hemolys i samband med cytostatikabehandling.

Gastrointestinala biverkningar är vanliga vid per oral behandling men är oftast lindriga.

#### Sammanfattning – Fludarabin (F) och Fludarabin/Cyklofosamid (FC)

- Monoterapi med fludarabin rekommenderas inte (evidensstyrka 1)
- Primärbehandling med FC ger högre andel kompletta remissioner och längre progressionsfri överlevnad än F (evidensstyrka 1)
- Vid KLL med 17p-deletion rekommenderas inte F eller FC (evidensstyrka 2)
- FC är en effektiv behandling vid svikt på klorambucil eller tidigare fludarabinbehandling (evidensstyrka 1)

### Bendamustin (B) (Ribomustin<sup>®</sup>, Treanda<sup>®</sup>, Levact<sup>®</sup>)

Bendamustin är ett mechlorethamine derivat med viss strukturell likhet med klorambucil och andra kvävesenapsgas liknande läkemedel och med en purinlik benzimidazolring, vilken kan verka som en antagonist till puriner och andra aminosyror. Studier har visat att bendamustin har låg korsresistens med andra alkylerare och är aktivt även hos extensivt behandlade patienter.

Bendamustin godkändes av FDA för behandling av KLL 2008 och EMA rekommenderade i mars 2010 godkännande av bendamustin för behandling av KLL. Godkännande för första linjens behandling av KLL förväntas i Sverige och kommer troligen att omfatta patienter där kombinationsbehandling med fludarabin inte är lämplig.

Godkännandet är baserat på resultat från en randomiserad öppen fas III studie där bendamustin jämfördes med klorambucil hos tidigare obehandlade patienter med KLL Binet B eller C<sup>43</sup>. Bättre respons och PFS sågs i bendamustinarmen (se tabell sid 12).

Andra fas I/II-studier med bendamustin som monoterapi har visat respons på 56-93 % varav kompletta remissioner 7-29 %<sup>67-69</sup>. Bendamustin har också använts i kombination med rituximab både som första linjens behandling och vid recidiv med hög andel respons<sup>70,71</sup>. Dosbegränsande toxicitet har framför allt varit hematologisk. Dos och behandlingsregimer med bendamustin är under utprovning och inklusion i studieprotokoll rekommenderas. För

tidigare obehandlade patienter pågår en stor randomiserad med BR versus FCR. Hos patienter med recidiverande KLL efter tidigare fludarabin innehållande terapi kan bendamustin vara ett alternativ, pga trolig mindre myelosuppression. Hos fludarabinrefraktära patienter kan bendamustin också vara ett alternativ (se kapitel 8). Dosering av bendamustin varierar med diagnos och behandlingssituation (primärbehandling/relaps) – se cytostatikaregimer (Bilaga I) för rekommendation.

### Biverkningar

Myelosuppression.

De vanligaste icke hematologiska biverkningarna är trötthet, illamående, muntorrhet, feber och hudbesvär. Erytem kan förekomma, men också allvarliga hudsymtom, med eventuellt samband med allopurinol. Toxisk epidermal nekrolis har beskrivits i ett fåtal fall.

#### Sammanfattning – Bendamustin

- Bendamustin är en effektiv behandling vid svikt på klorambucil eller fludarabin (evidensstyrka 3)
- Primärbehandling med bendamustin ger högre andel kompletta remissioner och längre progressionsfri överlevnad än klorambucil (evidensstyrka 2)
- Vid KLL med 17p-deletion ses oftast dåligt behandlingsvar med bendamustin (evidensstyrka 2)
- Ingen kontrollerad jämförelse finns med F eller FC
- Randomiserad studie FCR versus BR pågår

## 7.2 Antikroppsbehandling, monoterapi eller i kombination

### Alemtuzumab (A)

Alemtuzumab är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot CD52-antigenet.

Österborg och medarbetare visade i en fas II-studie att alemtuzumab har effekt hos tidigare behandlade KLL-patienter med avancerad sjukdom<sup>72</sup>. Behandlingsresultatet har sedan verifierats i flera studier<sup>73,74</sup>.

#### Alemtuzumab till tidigare behandlade patienter:

Referens	Antal	Tidigare fludarabinbeh	Fludarabin-refraktär	CR (%)	OR (%)	Responsduration mån, (median)
Österborg <sup>72</sup>	29	3/29	-	4	42	12
Keating <sup>74</sup>	93	Alla	100 %	7.4	39.8	8.7
Rai <sup>73</sup>	24	Alla	71 %	0	33	15.4

Graden av respons varierade med sjukdomslokal. I Österborgs studie rapporteras att KLL-cellerna i blod försvann hos 97 % av patienterna och benmärgen normaliserades hos 36 %. Förstorade lymfknutor normaliserades endast hos ett fåtal patienter. Det har sedan bekräftats att graden av respons är relaterad till lymfknutestorlek<sup>33,74</sup>.

Data visar att kombination av alemtuzumab och fludarabin kan ge förbättrat behandlingsvar och respons hos patienter som varit refraktära mot bägge läkemedlen när de givits var för sig<sup>75,76</sup>.

Alemtuzumab verkar kunna vara särskilt aktiv hos patienter med p53 mutationer och/eller deletioner, en grupp av patienter som ofta är fludarabinrefraktära<sup>8-10</sup>.

I en fas II-studie med alemtuzumab till tidigare obehandlade patienter värderades också subkutan tillförsel av läkemedlet<sup>77</sup>. 87 % svarade på behandlingen varav 19 % med kompletta

remissioner och en hög andel svarade också med regress av lymfknuteförstoring. Alemtuzumab gavs subkutant i eskalerad dos upp till 30 mg. Inför behandling gavs paracetamol po och clemastin iv. 78 % nådde full dos inom loppet av 2 veckor.

En randomiserad studie mellan iv alemtuzumab och po klorambucil har publicerats som visar signifikant skillnad i respons: 83% totalt (24% CR) för alemtuzumab-behandlade patienter och 55% (2% CR) för klorambucilbehandlade patienter. Tid till förnyad KLL-behandling var också signifikant längre för alemtuzumabbehandlade patienter (23,3 mot 14,7 månader). Även progressionsfri överlevnad var längre till alemtuzumabs fördel<sup>44</sup>.

Alemtuzumab är godkänt som primärbehandling vid KLL, om FC eller FCR inte är lämpligt, t ex vid 17p-deletion<sup>78</sup>.

Flera studier har visat att det är möjligt att eradikera minimal residual disease (MRD) med alemtuzumab hos patienter med KLL som tidigare svarat på cytostatika<sup>35,79</sup>. Olika doser av alemtuzumab med varierande intervall efter given kemoterapi har prövats<sup>34,80,81</sup>. Ett problem har varit hög frekvens med CMV-reaktivering och opportunistiska infektioner<sup>34</sup>. Ytterligare studier behövs för att kunna värdera om kombinationsbehandling kan ske på ett säkert och effektivt sätt.

HOVON-studien där inklusion avslutats är en multinationell randomiserad studie för patienter med biologiska riskfaktorer, där låg dos alemtuzumab i kombination med FC jämförs med enbart FC. Den randomiserade FCR/FCA studien med A i fulldos fick avbrytas pga hög andel opportunistiska infektioner i FCA-armen.

### Biverkningar

Ofta förekommande är influensaliknande symtom, t.ex. frossa, feber, illamående, hypotension, neutropeni, lymfopeni. Vid subkutan administrering ses betydligt färre generella biverkningar men det är vanligt med lokal hudreaktion (erytem, ödem) vid injektionsstället. Hos majoriteten av patienterna försvinner denna inom 1-2 veckor trots fortsatt alemtuzumab. Om feber uppkommer under behandlingens gång är det mycket viktigt att tillfälligt sätta ut alemtuzumab och utreda och åtgärda orsaken till febern, även om patienten ej är neutropen. Risk finns för virusreakivering, fr a CMV men infektioner med andra opportunister måste övervägas. Se kapitel 12.1 för rekommendation om infektionsprofylax.

#### Sammanfattning – Alemtuzumab

- Alemtuzumab har effekt vid fludarabinrefraktär sjukdom (evidensstyrka 2)
- Alemtuzumab kan ges som primärbehandling när fludarabinbehandling bedöms vara olämplig (evidensstyrka 2)
- Alemtuzumab har effekt vid 17p-deletion (evidensstyrka 3).

### Rituximab (R)

Rituximab är en chimär mus/human monoklonal anti-CD20-antikropp.

Effekten av rituximab som enda behandling vid KLL är begränsad. Hos tidigare behandlade patienter ses svar hos 10-35 %, men responsdurationen är kort<sup>82,83</sup>. Dosökning av rituximab har gett ökad andel remissioner men inga kompletta sådana<sup>84</sup> och vid fludarabinrefraktär sjukdom gav högdos rituximab (2250 mg/m<sup>2</sup>) inte mer än 20 % PR. Med rituximab i standarddos ses hos tidigare obehandlade en svarsfrekvens på cirka 50 % men med kort duration och endast ett fåtal kompletta remissioner<sup>85</sup>. Resultaten är klart sämre än vad som uppnås med kemoterapi eller alemtuzumab i monoterapi som primärbehandling. Rituximab har provats tillsammans med högdos prednisolon med lovande resultat som primärbehandling (OR 96%, n=28)<sup>86</sup> men var svårare att tolerera senare i sjukdomsförloppet<sup>87</sup> och erfarenhet saknas i multirefraktär sjukdomssituation.

Rituximab i kombination med eller givet efter avslutad fludarabinbehandling har visat responsfrekvens på 77-90 %<sup>88</sup> och jämfört med historiska kontroller med enbart fludarabin förlängd progressionsfri- och total överlevnad<sup>89</sup>.

I fas II-studier har primärbehandling med fludarabin/cyklofosamid/rituximab (FCR) visat hög responsfrekvens<sup>90</sup>. Medianåldern var låg, (58 år) och endast en tredjedel hade avancerat sjukdomsstadium (Rai III-IV). Mediantid till progression anges vid senaste uppföljning vara 80 månader<sup>91</sup>. Även hos tidigare behandlade patienter gav FCR god respons<sup>92</sup>. Cirka 20 % av patienterna var fludarabinrefraktära och dessa uppvisade sämre respons.

Två randomiserade multicenter fas III-studier jämförande FCR mot FC är nyligen publicerade<sup>24,93</sup>. Vid primärbehandling (CLL8-studien) av företrädesvis yngre patienter i gott allmäntillstånd och utan annan väsentlig sjuklighet ses förbättrad respons, progressionsfri överlevnad och även överlevnad (se tabell nedan)<sup>24</sup>. Vid subgruppsanalys sågs inte förbättring avseende PFS och OS hos patienter med stadium C. Mest gynnsam effekt på PFS sågs hos patienter med 11q- och 13q deletion. Vid 17p deletion har båda behandlingsalternativen begränsad effekt. Biverkningarna anges vara begränsade och främsta biverkan var myelotoxicitet. Både dosreduktion och behandling med G-CSF fick i högre utsträckning göras hos dem som erhöll FCR. Någon skillnad i infektionssjuklighet sågs inte mellan behandlingsarmarna.

Vid första relaps (REACH-studien) gav tillägget av rituximab förbättrad respons och progressionsfri överlevnad (se tabell nedan)<sup>93</sup>. Även i denna studie är medianåldern förhållandevis låg. Tidigare FC eller antikropps-behandling var inte tillåten och mindre än 20 % hade fått fludarabinbehandling primärt.

#### Kombinationsbehandling med FC och rituximab, fas II och fas III studier

Referens	Läke-medel	Antal	Median-ålder	OR %	CR %	Median PFS (mån)	Median OS
<b>Primärbehandling</b>							
Keating <sup>90</sup> ; Tam <sup>91</sup>	FCR	300	57	95	72	80	77 % (72 mån)
Hallek <sup>24</sup>	FC	409	61	80	22	32.8	87 % (36 mån)
	FCR	408	61	90	44	51.8	83 % (36 mån)
<b>Första relapsbehandling</b>							
Wierda <sup>92</sup>	FCR	177	59	73	25	28	42
Robak <sup>93</sup>	FC	272	62	58	13	20.6	52
	FCR	274	63	70	24	30.6	NR*

\*Not reached

## Biverkningar

Vanliga infusionsrelaterade biverkningar är influensaliknande symptom, feber, frossa och allmän sjukdomskänsla. Även hypotension och bronkospasm förekommer.

Vid kombinationsbehandlingar ses myelosuppression och infektioner.

### Sammanfattning - Rituximab

- Rituximab som monoterapi vid KLL har begränsad effekt (evidensstyrka 3).
- Kombinationsbehandling med cytostatika (FC) och rituximab har hos yngre, friska i randomiserade studier både vid primär och första relapsbehandling visat förbättrad respons och förlängd progressionsfri överlevnad (evidensstyrka 2).
- FCR som primärbehandling rapporteras ge förlängd överlevnad (evidensstyrka 3)

## Ofatumumab (O) (Arzerra®)

Ofatumumab är en human CD20 antikropp som binder till en annan epitop på CD20-antigenet än rituximab. I en fas I/II-studie med ofatumumab vid relaps/refraktär sjukdom sågs i högdosgruppen respons (partiella remissioner) på närmare 50 % och behandlingen tolererades väl<sup>94</sup>. Hög svarsfrekvens med ofatumumab har visats i en fas II-studie hos patienter refraktära mot alemtuzumab och fludarabin (dubbelrefraktära (DR)) eller med bulkig sjukdom och fludarabinrefraktära (BFR), (se tabell). Effekten var oberoende av tidigare rituximab-behandling, ålder, Rai-stadium och antal tidigare behandlingar. Patienter med 11q- och 17p deletion svarade på ofatumumab även om svaret hos de med 17p del och bulkig sjukdom var sämre<sup>95</sup>.

### Ofatumumab till dubbelrefraktära (DR) eller bulkiga fludarabinrefraktära (BFR)

Referens	Sjukdoms-stadium	Respons (%)	PFS (mån)	OS (mån)
Wierda <sup>95</sup>	DR	58	5.7	13.7
	BFR	47	5.9	15.4

Svaret på ofatumumab för dessa patientkategorier, DR och BFR, är betydligt bättre än historiska kontroller där respons ses i 20 % respektive 26 %<sup>96</sup>.

Ofatumumab (Arzerra®) är godkänt för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos patienter som är refraktära mot fludarabin och alemtuzumab.

Randomiserade studier pågår dels i kombinationer med kemoterapi och dels som underhållsbehandling. Sverige deltar i en underhållsstudie med ofatumumab i andra eller tredje remission.

## Biverkningar

Milda infusionsrelaterade biverkningar och viss ökad infektionsbenägenhet ses.

### Sammanfattning – Ofatumumab

- Ofatumumab har effekt vid dubbelrefraktär sjukdom (F+A) samt vid bulkig fludarabinrefraktär sjukdom (evidensstyrka 3)

## 8. KLL med 17p deletion och Fludarabinrefraktär sjukdom

### KLL med 17p deletion

Deletion av 17p ses hos 5-7 % med KLL i tidigt skede och hos 25-40 % i avancerade sjukdomsstadier (högst incidens vid fludarabinrefraktär sjukdom)<sup>19</sup>. Deletion av 17p innebär funktionsförlust av tumorsuppressorgen som kodar för p53 som har pro-apoptotisk effekt i cancerceller. En liten grupp av KLL-patienter (4-5 %) har inte 17p deletionen utan uppvisar mutationer i p53-genen och har lika dålig prognos<sup>97</sup>. Analysmetoden för p53-mutationsstatus är inte etablerad och undersökningen rekommenderas inte i klinisk rutin.

Patienter med 17p deletion har jämfört med patienter utan 17p deletion sämre progressionsfri överlevnad (23,3 vs 62,2 månader) och överlevnad (29,2 vs 84,6 månader)<sup>97</sup>.

Behandlingsvaret med alkylere och purinanaloger är dåligt med kort överlevnad (median 32 månader)<sup>19,98</sup>. Även fludarabinbaserad behandling<sup>21,97</sup> inklusive tillägg av rituximab har begränsad effekt<sup>24</sup>. Med alemtuzumab som monoterapi till fludarabinrefraktära patienter ses hos de med 17p-deletion respons på 40-50 % och median progressionsfri överlevnad på ca 8 månader (se tabell)<sup>8,9,99</sup>. Stilgenbauer et al har visat att alemtuzumab kan ge kompletta remissioner och MRD-negativitet<sup>10</sup>. Respons på alemtuzumab vid fludarabinrefraktär sjukdom var bättre hos de med 17p del (40 %) jämfört med övriga (19 %)<sup>8</sup>. Detta sågs inte i Osujis studie<sup>9</sup>, där antalet patienter var få.

### Alemtuzumab vid fludarabinrefraktär sjukdom och 17p deletion

Referens	Antal	Antal med 17pdel	OR 17p del (%)
Lozanski <sup>8</sup>	36	15	40*
Stilgenbauer <sup>99</sup>	103	31	39
Osuji <sup>9</sup>	28	8	50*

\* inga kompletta remissioner

Alemtuzumab har begränsad effekt vid lymfadenopati. Glukokortikoider inducerar p53-oberoende celldöd i KLL-celler och kan potentiellt öka effekten av alemtuzumab vid p53-defekter. En engelsk studie har visat att patienter med 17p del och lymfadenopati kan svara på kombinationsbehandling med alemtuzumab och högdos metylprednisolon<sup>100</sup>. Nyligen rapporterades en interimanalys från en fransk/tyska studie, CLL20 där också alemtuzumab och steroider kombineras<sup>101</sup>. Hänsyn måste tas till ökad infektionsrisk med tillägg av högdossteroider.

De begränsade behandlingsmöjligheterna gör att flera andra terapialternativ såsom ofatumumab<sup>95</sup>, bendamustin + rituximab<sup>70,71</sup>, lenalidomid<sup>102,103</sup> och lenalidomid + rituximab<sup>104</sup> studeras. Studier med flavopiridol pågår. I flera fall har svåra tumörlyssyndrom observerats och dosering är fortfarande under utprovning<sup>105-107</sup>. Andelen patienter med 17p del i utförda studier har varit liten varför resultaten blir svårbedömda (se tabell sid 20).

Patienter med 17p deletion som svarar på behandling har oftast kort responsduration. Allogen stamcellstransplantation bör därför övervägas redan i första respons hos dessa patienter.

Även om prognosen för patienter med 17pdel är dålig finns inga data som stöder påbörjande av behandling vid asymptomatisk sjukdom.

### KLL-studier där resultat för ingående patienter med 17p deletion har rapporterats

Referens	Läkemedel	Primär-behandling	Relaps	F-ref	17pdel Respons (%)	17pdel PFS (mån)	Antal med 17pdel
Hallek <sup>24</sup>	FCR	x	-	-	71.4 (CR 4.8)	17.9% (vid 3år)	21
	FC	x	-	-	45.5 (CR 0)	0% (vid 3år)	22
Hillmen <sup>44</sup>	Klorambucil	x	-	-	20	2.2	11
	Alemtuzumab	x	-	-	64 (CR 27)	10.7	10
Stilgenbauer <sup>99</sup>	Alemtuzumab	-	-	x	39	5.8	31
Pettitt <sup>108</sup>	Alemtuzumab + steroider	x (antal = 17)	x	x	86 <sup>¶</sup>	15 <sup>¶</sup>	39
Wierda <sup>95</sup>	Ofatumumab	-	-	x	29 BFR* 14 DR** 41	5.7	-
Ferrajoli <sup>102</sup>	Lenalidomid	-	x	x	13	-	8
Chanan-Khan <sup>109</sup>	Lenalidomid	-	x	x	-	-	6
Byrd <sup>105</sup>	Flavopiridol	-	x	x	42	-	12
Lin <sup>106</sup>	Flavopiridol	-	x	x	57	12.1	21

\* BFR Bulkig och fludarabinrefraktär sjukdom

\*\* DR Fludarabin och alemtuzumabrefraktär (dubbelrefraktär)

<sup>¶</sup>avser patienter med primärbehandling

#### Sammanfattning KLL med 17pdeletion

- Alemtuzumabbaserad behandling rekommenderas vid behandlingskrävande sjukdom (evidensstyrka 3)
- Alemtuzumab och steroider kan användas vid bulkig sjukdom (evidensstyrka 3)
- Allogen stamcellstransplantation bör övervägas redan i första remission (evidensstyrka 3)
- Ofatumumab har effekt vid KLL med 17p del och kan rekommenderas vid alemtuzumabrefraktär sjukdom eller om alemtuzumab bedöms vara olämplig (evidensstyrka 3)

#### Fludarabinrefraktär sjukdom

Definitionen av fludarabinrefraktär KLL är avsaknad av behandlingssvar eller progress inom sex månader efter avslutad fludarabinbaserad behandling<sup>8,110</sup>. Prognosen för dessa patienter är mycket dålig med en medianöverlevnad på cirka ett år.

Alemtuzumab är registrerat för fludarabinrefraktär sjukdom och har gett respons på 33-75 % med responsduration på 8-20 månader<sup>78,111</sup>

Många olika behandlingsstrategier har använts och behandling med purinanaloger ensamt eller i kombination med alkylere eller antracykliner ger en responsfrekvens på cirka 20 %<sup>110</sup>.

Ett tidigare ofta använt behandlingsalternativ är CHOP. Klorambucil i standarddos är av begränsat värde<sup>42</sup>. Både FC och FCR kan ges om patienten är resistent mot alkylerare eller fludarabin<sup>92</sup>. I litteraturen finns endast sparsamma rapporter om FCR givet vid FC-refraktär sjukdom<sup>92</sup>. Kombination av fludarabin och alemtuzumab (FA) har visat lovande resultat med respons på 83 %. Metylprednisolon i högdos kan ge kortvariga responser<sup>112</sup> och högdossteroider kan övervägas i kombination med alemtuzumab (pågående studier, Hillman et al samt tysk/fransk studie). En internationell studie med ofatumumab vid multirefraktär sjukdom har publicerats med 50% respons i högsta dosgruppen och 44 % respons hos patienter med påtaglig lymfadenopati<sup>94</sup>. Lenalidomid och flavopiridol har i fas II-studier visat effekt vid fludarabinrefraktär sjukdom<sup>102,105,109</sup>. Fas I/II-studier med bendamustin som singeldrogbehandling vid KLL har visat overall respons på 56-93 % varav kompletta remissioner 7-29 %<sup>113</sup>. Dos och behandlingsregimer är under utprovning och inklusion i studieprotokoll rekommenderas.

Patienter med fludarabinrefraktär sjukdom som svarar på terapi har oftast en mycket kort responsduration. Man bör därför på ett tidigt stadium överväga om patienten kan vara aktuell för allogen stamcellstransplantation och då kontakta transplantationsenhet för diskussion och samordning av behandling och utredning.

För en stor del av patienterna med fludarabinrefraktär sjukdom är understödjande behandling det mest väsentliga. Risken för allvarliga infektioner är stor och ökar vid kemo/immunoterapi. Behovet av effektivare behandling för denna grupp är stort.

#### Sammanfattning – Fludarabinrefraktär sjukdom

- Alemtuzumab har effekt vid fludarabinrefraktär sjukdom (evidensstyrka 2).
- FC i kombination med rituximab har effekt vid fludarabinrefraktär sjukdom (evidensstyrka 3).
- Ofatumumab har effekt vid alemtuzumabrefraktär och fludarabinrefraktär sjukdom och vid bulkig sjukdom (evidensstyrka 3).

## 9. Stamcellstransplantation

### 9.1 Allogen stamcellstransplantation

Antalet patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation (SCT) ökar. Behandlingen kan vara botande, men risk för transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) måste vägas in och behandlingen rekommenderas därför endast till patienter med högrisksjukdom.

Enligt EBMT konsensus<sup>11</sup> anses allogen stamcellstransplantation vara ett möjligt alternativ hos yngre patienter som är behandlingskrävande och

- inte svarar på eller får tidig relaps, inom 12 månader, efter behandling med purinanalog
- får relaps inom 24 månader efter att ha uppnått respons efter kombinationsbehandling med purinanalog eller autolog stamcellstransplantation
- har 17p-deletion

Indikationen för transplantation ökar om patienten dessutom har 11q-deletion eller omuterad IGHV-gen. Patienter som transplanteras i PR/CR har betydligt bättre prognos än de som transplanteras med kvarvarande sjukdom. En avgörande behandlingseffekt vid allogen transplantation är GVL (graft-versus-leukemia) och komplett remission kan uppnås sent efter transplantation. Konventionell myeloablative konditionering har medfört hög transplantationsrelaterad död (TRM), vilket har ökat intresset för reducerad konditionering som idag används i majoriteten av fallen. Både besläktad och välmatchad obesläktad

stamcellsgivare kan användas och resultaten är numera jämförbara<sup>114,115,11</sup>. Med en reducerad konditionering kan även äldre patienter komma i fråga för transplantation.

## 9.2 Autolog stamcellstransplantation

Autolog stamcellstransplantation grundar sig på principen att ge höga cytostatikadoser med autologt stamcellsstöd för att eliminera MRD. De få studier som gjorts visar låg transplantationsrelaterad död. Ingen studie har kunnat visa att platåfas uppnås, vilket talar för att autolog transplantation inte är en kurativ behandling. Prognosen är sämre för patienter transplanterade med kvarvarande sjukdom, för patienter som fått >3 behandlingar och för patienter med högriskkriterier (ogynnsam genetisk avvikelser, omuterad IGHV-gen). Även tid från diagnos till transplantation har betydelse, ju kortare desto bättre<sup>116-119</sup>. Autolog stamcellstransplantation har jämförts med konventionell behandling i en prospektiv EBMT-studie där patienter i första eller andra remission randomiserades till konsolidering med autolog transplantation eller observation. Resultatet är presenterat i abstractform på EBMT 2010: patienter som genomgått auto-tx hade signifikant ökad PFS (50 vs 26 månader) men man såg ingen skillnad avseende OS (83 resp. 82 % vid 5 år)<sup>120</sup>.

Vilken konditionering som är att föredra är oklart eftersom kontrollerade studier inte finns. Det är viktigt att mobilisering av stamceller sker tidigt i behandlingen för att uppnå gott utbyte av stamceller. Lång behandling med fludarabin skadar stamceller, därför rekommenderas 3 månaders uppehåll efter sådan behandling, före stamcellsskörd<sup>121-122</sup>.

Risk för sekundär MDS/AML (4-12 %) efter autolog transplantation finns rapporterad framför allt där behandling med cyklofosfamid kombinerats med TBI men även hos patienter som enbart erhållit fludarabin<sup>123,124,115</sup>.

### Sammanfattning - Allogen och Autolog stamcellstransplantation

- Allogen SCT kan vara botande även hos patienter med högriskkriterier (evidensstyrka 3)
- Autolog SCT kan ge lång progressionsfri överlevnad (evidensstyrka 2)

## 10. Icke farmakologisk behandling

### 10.1 Splenektomi

Det finns inga prospektiva, randomiserade studier som utvärderar rollen av splenektomi vid KLL.

De indikationer då splenektomi kan övervägas är:

- Autoimmun anemi och/eller trombocytopeni som ej svarat på, eller får snabbt recidiv efter, initial behandling med kortison och sjukdomsspecifik behandling.
- Anemi och/eller trombocytopeni hos patient med avancerad sjukdom och samtidig hypersplenism eller vid anemi/trombocytopeni där hypersplenism och ej benmärgsvikt bedöms vara den huvudsakliga orsaken.
- Uttalad, symtomatisk splenomegali som inte påverkas av systemisk behandling.

Mindre retrospektiva studier har visat på lika god säkerhet och effektivitet med laparoskopisk kirurgi jämfört med öppen kirurgi vid dessa indikationer<sup>125,126</sup>.

Fördelar med laparoskopisk kirurgi är kortare sjukhusvård och mindre obehag för patienten<sup>125,126</sup>. Metoden förutsätter tillgång till kirurg som är tränad och väl förtrogen med denna teknik. Den perioperativa mortaliteten vid öppen splenektomi ligger i olika studier mellan 1 % och 10 %.<sup>127</sup> I studier på blandade hematologiska material är mjältstorlek > 2 kg associerat med ökad perioperativ risk<sup>128</sup>. Flera retrospektiva och prospektiva studier har

påvisat ökad risk för portavenstrombos vid splenektomi vid hematologisk sjukdom<sup>129-131</sup>. Då symptomen är diskreta bör ultraljud med doppler eller datortomografi utföras på vida indikationer eller ingå i den postoperativa uppföljningen efter 3-4 veckor. Mjältstorlek är den viktigaste riskfaktorn<sup>129,130</sup> och operationsmetod är sannolikt av mindre betydelse. Förlängd trombosprofilax med lågmolekylärt heparin ger inget säkert skydd men rekommenderas<sup>132</sup>. Största risken efter splenektomi är infektioner där en majoritet orsakas av icke-kapslade bakterier<sup>128</sup>. De mer fåtaliga infektionerna med kapslade bakterier kan vara direkt livshotande och motiverar att profilax kan övervägas till vissa patienter. Se också kapitel 12.3 om vaccinationer.

## 10.2 Strålbehandling

KLL är en generaliserad sjukdom och strålbehandling har efter det att kemoterapi kom i bruk spelat en mindre roll i behandlingen. Den kan vara ett värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen till de patienter som inte tål systemisk behandling och/eller har lokala symptom av sin sjukdom.

Mjältbestrålning är ett alternativ för patienter med symptomatisk splenomegali där kirurgi inte anses lämplig. Flera rapporter finns där lokal strålbehandling mot mjälten gett storleksminskning och förbättring av lokala buksymptom<sup>133,134</sup>. En genomgång av 198 patienter från åtta studier visade att 50-87 % av patienterna upplevde symptomlindring<sup>135</sup>. Lokal strålbehandling kan ges mot förstörade lymfknotor som ger lokala obehag<sup>136</sup>.

# 11. Sammanfattande behandlingsrekommendationer

## 11.1 Behandlingsmål

Målet med behandling var tidigare enbart symptomlindrande men med dagens läkemedel kan man uppnå långa perioder med symptomfrihet och även kompletta remissioner.

Allogen stamcellstransplantation är idag den enda potentiellt botande behandlingen och den får allt större betydelse hos patienter med dålig prognos medan indikationsområdet för autolog stamcellstransplantation minskar.

Vi rekommenderar behandling med syfte att uppnå remission och hos patienter med komplicerande sjukdomar är målet att ge god symptomlindring.

I samband med att patienten aktualiseras för behandling bör inklusion i studier övervägas.

## 11.2 Behandlingsöversikt

Inför behandlingsval tas hänsyn till prognostiska faktorer, biologisk ålder samt andra samtidiga sjukdomar. Behandlingsvalet blir ofta mer komplicerat i senare stadier av sjukdomen då hänsyn också måste tas till infektionssjuklighet och eventuell förekomst av autoimmuna manifestationer. Vi har mot bakgrund av den kunskap som finns idag samt egna erfarenheter utarbetat rekommendationer för behandling primärt och vid första relaps.

### Primärbehandling

#### 1. Remissionssyfte

Patientens allmäntillstånd och förekomst av andra sjukdomar är avgörande för vilken behandling som väljs. FCR rekommenderas till de biologiskt yngre, väsentligen friska, övriga rekommenderas FC. Vid osäkerhet vilken behandling patienten tål är det att föredra att börja med en mindre toxisk eller dosreducerad regim med möjlighet att sedan intensifiera behandlingen. Under hela förloppet bör man vara observant på benmärgstoxicitet och infektioner och då överväga att avbryta behandlingen (se rekommendationer i bilaga I, Cytostatikascheman).

Hos en minoritet av patienterna kan 17p-deletion påvisas redan vid debut av symptomgivande sjukdom. Till dessa patienter rekommenderas alemtuzumab ingå i primärbehandlingen och yngre patienter bör aktualiseras för allogen stamcellstransplantation.

## 2. Symptomlindring

För patienter med nedsatt allmäntillstånd eller andra komplicerande sjukdomar ges behandling syftande till god symptomlindring och med liten risk för toxicitet. I första hand rekommenderas klorambucil givet intermittent med låg dos initialt och successiv dosökning (enligt Knospe). I andra hand rekommenderas kortare behandlingsperioder (enligt Lister). (Se rekommendationer i bilaga I, Cytostatikascheman). Kontinuerlig lågdosbehandling rekommenderas inte.

### Första svikt/relapsbehandling

#### 1. Remissionsyfte

Förnyad riskvärdering med FISH bör göras innan relapsbehandling inleds.

***Patienter med refraktär sjukdom eller tidig relaps*** (inom 2 år efter FC/FCR) ***utan 17pdel*** bör värderas med avseende på allogen stamcellstransplantation och behandling planeras i samråd med transplantationscenter.

Detta är en svårbehandlad grupp. Möjliga behandlingsalternativ vid tidig relaps är alemtuzumab, bendamustin ensamt eller kombinerat med rituximab alternativt R-CHOP. För de som tidigare fått ett begränsat antal kurer med FC (2-3 st) kan även FCR övervägas.

Till de med refraktär sjukdom kan även ofatumumab användas. Däremot rekommenderas inte FCR.

***Vid sen relaps*** (>2 år efter avslutad FC/FCR) ***utan 17pdel*** kan behandling med FC/FCR upprepas.

***För patienter med refraktär sjukdom eller tidig relaps och 17pdel*** finns begränsade behandlingsmöjligheter. Vid icke bulkig sjukdom som tidigare fått enbart alemtuzumab kan steroidkombinationer, FA alternativt ofatumumab prövas. Vid bulkig sjukdom blir behandlingen experimentell.

## 2. Symptomlindring

Till patienter som haft god effekt av klorambucil dvs mer än ett år innan behandlingskrävande relaps rekommenderas ny behandling med klorambucil.

FISH utförs inte rutinmässigt inför start av symptomlindrande behandling men rekommenderas hos patienter med dåligt behandlingssvar (refraktär sjukdom eller nytt behandlingsbehov inom ett år.) Kan 17p-deletion påvisas föreslås alemtuzumab alternativt enbart understödande behandling. Cytostatikaresistens föreligger ofta och fortsatt behandling med klorambucil eller purinalogkombination rekommenderas inte därför att risken är stor för utebliven effekt medan risken för toxicitet kvarstår. Saknas 17p-deletion rekommenderas FC i reducerad dos eller bendamustin. Antalet kurer måste anpassas efter infektionskänslighet och benmärgstoxicitet. Vi rekommenderar att man avstår från fludarabin som singelbehandling då vi bedömer att FC har bättre effekt och totaldosen fludarabin blir lägre vid FC-behandling vilket leder till minskad risk för benmärgstoxicitet speciellt hos äldre där njurfunktionen kan vara nedsatt.

### Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation bör övervägas hos patienter som är behandlingskrävande och:

- inte svarar på eller får tidig relaps, inom 12 månader, efter behandling med purinanalog

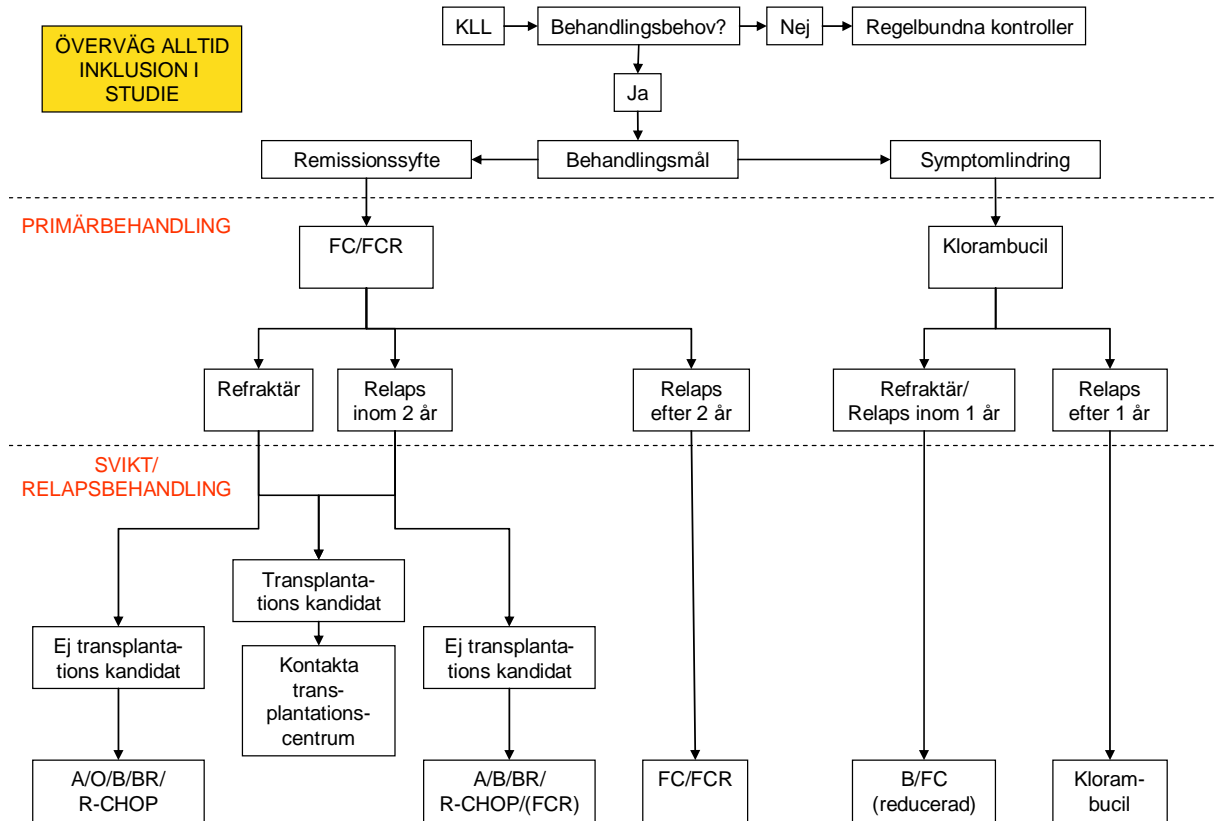
- får relaps inom 24 månader efter att ha uppnått respons efter kombinationsbehandling med purinanalog eller autolog stamcellstransplantation
- har 17p-deletion.

Behandling bör planeras i samråd med transplantationscenter.

### Autolog stamcellstransplantation

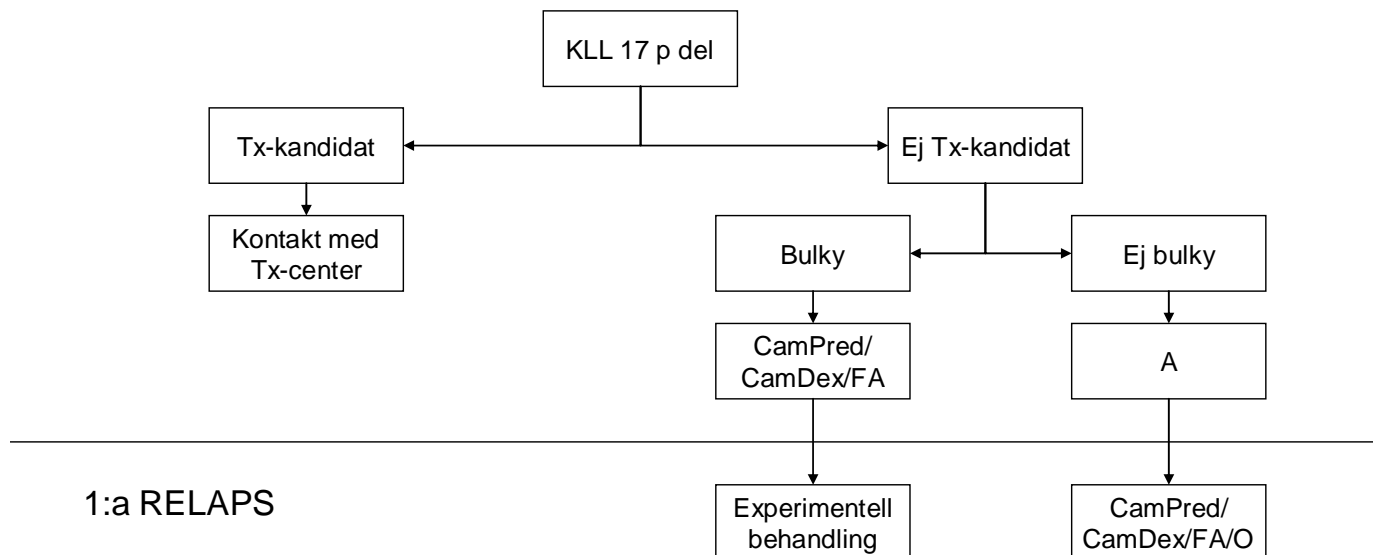
Rekommenderas inom ramen för studieprotokoll.

### BEHANDLINGSÖVERSIKT – KLL UTAN 17p del



REKOMMENDATION VID REMISSIONSSYFTE

PRIMÄRBEHANDLING



## 12. Understödjande behandling

### Infektioner vid KLL

Infektioner är ett vanligt kliniskt problem vid KLL och upp till 90 % av alla KLL-patienter kommer någon gång att drabbas av allvarlig infektion och dödsorsaken kommer hos 50-60 % av KLL-patienterna att vara just infektion<sup>137</sup>. Infektionerna är relaterade både till sjukdomen i sig, sekundär hypogammaglobulinemi, neutropeni, T-cellsdefekt och defekt komplementaktivitet samt till behandling.

Flertalet infektioner är bakteriella och panoramat liknar det vid primär hypogammaglobulinemi. Dominerande agens är pneumokocker, haemofilus influenzae och stafylokocker. Infektionerna engagerar ofta övre och nedre luftvägar, urinvägar och hud. Septikemier förekommer. Svamp-, virus- och opportunistiska infektioner är mer sällsynta men incidensen har ökat efter introduktionen av behandlingar som purinanaloger, alemtuzumab och stamcellstransplantation.

### 12.1 Specifik infektionsprofylax

Nedanstående förslag får ses som grova riktlinjer rörande pneumocystis jirovecii och herpes simplex/zoster. När det handlar om patienter positiva för hepatit B och/eller C bör infektionsspecialist konsulteras innan behandlingen påbörjas. Kroniska HBV-bärare med HbsAg-positivitet ska vid cytostatikabehandlingen ges profylaktisk behandling med nukleosidanalog t.ex lamivudine<sup>138,139</sup>.

#### Klorambucil/COP/CHOP

Som regel krävs ingen infektionsprofylax i samband med behandling med klorambucil, COP eller CHOP-21. I sena sjukdomsstadier och när purinanaloger eller alemtuzumab givits rekommenderas profylax.

### **Purinanalogkombinationer**

Individuell riskbedömning bör göras. Som profylax rekommenderas trimetoprim-sulfametoxazol, 160+800 mg 1x1, 3 dagar per vecka<sup>140</sup> mot pneumocystis jirovecii samt acyklovir 400 mg x 2 alternativt valacyclovir 250-500 mg x 2 po mot herpes simplex/zoster. Vid sulfaöverkänslighet rådgör med infektionsläkare. Pentacarinatinalation kan vara ett alternativ. Profylaxen bör fortgå minst 3 månader efter avslutad cytostatikabehandling. Vid kombinationer med monoklonala antikroppar eller steroider stärks indikationen för infektionsprofylax. I kombination med antikroppar kan profylax behöva ges under längre tid.

### **Bendamustin**

Ges som regel i relaps/sviktsituation efter purinanaloginnehållande behandling vilket kan motivera profylax.

### **Alemtuzumab**

Vid behandling med alemtuzumab rekommenderas profylax med trimetoprim-sulfametoxazol och acyklovir enligt ovan (se purinanaloger). Behandlingen bör fortgå 6 månader efter avslutad behandling med alemtuzumab. CMV-serologi rekommenderas innan start av alemtuzumab<sup>141</sup>. CMV-PCR bör tas liberalt vid oklar feber, oklara respiratoriska symtom eller leverpåverkan, och andra infektionssymptom som kan kopplas samman med CMV-infektion.

### **Steroidbehandling**

Vid återkommande behandling med höga doser kortikosteroider ska profylax med trimetoprim-sulfametoxazol ges (se purinanaloger). För utvalda patienter kan även tillägg av profylax mot svampinfektion (ex. fluconazol) övervägas.

## **12.2 Substitution med gammaglobulin**

Sekundär hypogammaglobulinemi ses hos 20-70 % av oselekterade KLL patienter. Incidensen ökar med sjukdomsduration<sup>142</sup>. Incidens av infektioner med kapslade bakterier korrelerar till serum Ig-nivåer, främst IgG-nivån<sup>143</sup>. Gammaglobulinsubstitution är indicerad till KLL patient med allvarliga och/eller recidiverande bakteriella infektioner och påvisad hypogammaglobulinemi med IgG nivå mindre än referensnivå. Även bedömning av IgG-subklasser, fr a IgG2 kan vara av värde.

### **Intravenös gammaglobulinbehandling (IVIG)**

IVIG har i flera placebokontrollerade studier visats reducera insjuknandet i bakteriella infektioner. Bäst effekt ses om normal referensnivå IgG uppnås<sup>144-146</sup>. (IgA och IgM substitueras ej med behandlingen). Den effektiva dosen har varierat. Signifikant reduktion av bakteriella infektioner har erhållits med 400 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka under 1 år<sup>145</sup>. Även ”lågdos” IVIG i fix dos 10 g var 3:e vecka under 1 år har givit signifikant reduktion och normaliserad nivå IgG<sup>146</sup>.

Om intravenös tillförsel väljs rekommenderas IVIG fix dos 10 g iv var 3:e vecka (se PM för gammaglobulinadministrering bilaga II).

### **Subkutan gammaglobulinbehandling**

Subkutan gammaglobulinbehandling är ett alternativ till IVIG och underlättar hembehandling. Den är väl utvärderad vid primär hypogammaglobulinemi och subkutan behandling är i Sverige förstahandsalternativ till denna patientgrupp. Subkutan administrering ger jämnare och mer fysiologiskt stabila IgG-nivåer mellan infusionerna jämfört med IVIG. (se PM för gammaglobulinadministrering bilaga II).

## 12.3 Vaccinationer

Svaret på vaccination är generellt dåligt. Bäst vaccinationssvar ses hos yngre patienter, vid låga sjukdomsstadier och vid normal halt av IgG (>6-7g/l) samt högre total IgG1-, IgG2- och IgG4-nivå<sup>147,148</sup>. Vidare ger vaccination tidigt under sjukdomsförloppet bättre svar<sup>147</sup>. Det immunologiska svaret på vaccination är ofta sämre efter cytostatika<sup>147</sup> och är otillräckligt studerat efter behandling med immunsupprimerande läkemedel och monoklonala antikroppar. Enkla polysackaridvacciner är ofta ineffektiva hos patienter med KLL. Konjugerade vacciner ger bättre svar<sup>147-149</sup>.

Undvik vaccination vid aktiv autoimmun hemolys, då denna kan aggraveras. Hemolytiska skov har beskrivits även vid vaccination i indolent sjukdomsfas.

Levande vacciner såsom mot mässling, rubella, parotit, varicella, BCG, gula febern och tyfoid ska undvikas<sup>148</sup>.

### **Influensa**

Grundrekommendation är att influensavaccinera alla KLL patienter, förutsatt att aktiv autoimmun hemolys inte föreligger (se ovan). Observera att patienter som behandlats med monoklonala antikroppar, framför allt alemtuzumab förväntas att ha ett dåligt svar på vaccination men studier saknas. Troligen är vaccinationssvaret nedsatt även efter behandling med rituximab.

Ett alternativ är att vaccinera anhöriga till patienter med KLL. Inga internationella publicerade rekommendationer finns.

### **Pneumokocker**

Vaccination med polyvalent okonjugerat vaccin är effektiv hos 0-20 % av patienter med KLL<sup>148</sup> och hos färre, om patienten vaccinerats sent i sjukdomsförloppet eller efter terapi med cytostatika. Rekommendation är att ge vanligt polysackarid vaccin (Pneumo 23<sup>®</sup>) till alla patienter med recidiverande bakteriella luftvägsinfektioner. Patienter som uppvisar serologiskt svar 4 veckor efter vaccination bör revaccineras med 3 års intervall. Det är ej meningsfullt att revaccinera patienter som inte uppvisar svar på en första vaccination<sup>150</sup>. Det finns ingen allmän rekommendation om när eller hur ofta man ska utvärdera serologiskt svar, men låga antikropps nivåer ett år efter vaccination har indicerat revaccination i en svensk studie på splenektomerade patienter<sup>150,151</sup>.

Bättre vaccinationssvar kan eventuellt uppnås med konjugerat vaccin (Prevenar<sup>®</sup>). En finsk studie med 7-valent konjugerat pneumokockvaccin till KLL-patienter har visat serologiskt svar hos 30-47 % av patienterna<sup>152</sup>. Svenska KLL-gruppen planerar nu en stor randomiserad studie med jämförelse mellan konjugerat och okonjugerat pneumokockvaccin tidigt i sjukdomsförloppet.

### **Hemophilus influenzae B**

Vaccination ger ofta moderat svar. Vid högre nivåer av immunglobulin, total IgG, IgG1, IgG2, IgG4 och IgA får patienten ofta bättre skydd<sup>147,148,153</sup>. Värdet av vaccination är dock diskutabelt enligt publicerade studier<sup>154</sup>.

### **Splenektomerade patienter**

Pneumokockvaccin bör ges före elektiv splenektomi<sup>151</sup>. Revaccination bör ske vart femte år eller oftare beroende på serologiskt svar, se ovan. Om patienten uppvisar dålig respons på pneumokockvaccineringen rekommenderas förebyggande PcV 1g x 2 kontinuerligt.

Man bör vara liberal med PcV vid luftvägsinfektioner hos patienter som genomgått splenektomi. Patienterna skall utrustas med PcV- recept med iterering och informeras om tidig läkarkontakt vid infektionssymptom.

Hemophilus influenzae B- vaccination. Vg se ovan.

Avvakta med att vaccinera om patienten uppvisar aktiv hemolys, vg se ovan. För att försöka optimera antikroppssvaret är rekommendationen att vaccinera först när patienten är steroidfri.

## 12.4 Tillväxtfaktorer

### **Erytropoetin (epoetin)**

Det finns ett fåtal randomiserade epoetin studier avseende KLL-patienter. Den största inkluderade 221 patienter är endast redovisad som abstrakt<sup>155</sup>. KLL-patienter ingår också som en egen stratifierad randomiserad subgrupp (n=126) i en större dubbelblind och placebo-kontrollerad registreringsstudie<sup>156</sup>. I dessa studier samt ytterligare en randomiserad studie<sup>157</sup> finns stöd för att KLL-patienter kan svara kliniskt signifikant på epoetin och effekten är i nivå med vad som ses vid andra maligniteter. Utgångsvärdet på s-erytropoetin är starkaste prediktor för svar på erytropoetinbehandling<sup>157</sup> och kan möjligen vägas in i beslutet om eventuellt terapiförsök även om dess sensitivitet och specificitet är begränsad.

Epoetin ersätter inte KLL-specifik behandling. Det är viktigt att andra påverkbara orsaker till anemi (brister, hemolys, blödning) har uteslutits. Det är också väsentligt att invänta effekt av sjukdomsspecifik behandling innan beslut om epoetin behandling tas. Riktlinjer för epoetin behandling finns nyligen utgivna av EORTC<sup>158</sup>. Före och under epoetinbehandling bör järnstatus kontrolleras och järnsubstitution är ofta aktuell att ge för att motverka epoetin-inducerad funktionell järnbrist som annars kan begränsa effekten av givet epoetin. Det pågår för närvarande en intensiv säkerhetsdiskussion kring epoetinbehandling vid cancer. Restriktivitet bör iaktas och behandling reserveras till patienter med symptomgivande anemi och pågående cytostatikabehandling<sup>159</sup>.

### **Granulocyststimulerande faktor (G-CSF)**

G-CSF kan vara användbart för att reducera incidensen av infektioner hos patienter som erhållit myelotoxiska behandlingsregimer och blivit långvarigt neutropena<sup>160</sup>. Vid cytostatikarelaterad djup och långvarig neutropeni rekommenderas i första hand dosreduktion vid efterföljande cykler.

## 12.5 Transfusioner

Vid behandling av patienter med KLL används i ökande omfattning preparat med immunhämmande effekter. Denna immunhämning kan i samband med transfusion av blodprodukter medverka till uppkomst av så kallad transfusionsassocierad graft-versus-host-disease (TA-GVHD)<sup>161-164</sup>. Komplikationen är förenad med en hög mortalitet och morbiditet. Risken att utveckla TA-GVHD är sannolikt låg med nuvarande hantering av blodprodukter. Komplikationen har dock rapporterats även efter modern filtrering, dvs. leukocytreduktion är otillräcklig för att förhindra TA-GVHD<sup>165</sup>.

Patienter som får purinanaloger (fludarabin, kladribin) eller alemtuzumab bör fram till 6 månader efter avslutad behandling ges bestrålade blodprodukter. Den individuella risken är svårbedömd men kan delvis bero på sammanlagd mängd av immunhämmande läkemedel. Tidsangivelsen är därför endast en riktlinje. För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

## 13 Komplikationer

### 13.1 Immunologiskt betingade cytopenier

Patienter med KLL drabbas i högre grad än andra lymfoida maligniteter av autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), trombocytopeni (ITP) och sällsynt även pure red cell aplasia (PRCA) och autoimmun neutropeni. Frekvensen av AIHA brukar anges till 5-37 % och för

ITP 1-2 %. Frekvenssiffror för PRCA varierar i litteraturen, men enligt de flesta studier rör det sig om ca 1%<sup>166-168</sup>

Orsaken till den höga incidensen är inte fullständigt känd, men sannolikt har en rubbning av immunförsvaret på T-cellsnivå betydelse vid alla tillstånden. AIHA och ITP förekommer oftare hos patienter med omuterad IGVH-gen<sup>169,170</sup>, vid avancerad sjukdom samt efter behandling med purinanaloger.

Huruvida uppkomst av AIHA är en negativ prognostisk faktor har varit kontroversiellt. Den hittills största studien, en analys av UK LRF CLL4 studien ger dock stöd för att DAT vid behandlingskrävande sjukdom samt AIHA efter cytostatikabehandling utgör en negativ prognostisk markör<sup>29</sup>.

Inga kontrollerade studier av behandling av AIHA eller ITP vid KLL finns. Förstahandsbehandling är prednisolon 1 mg/kg tills hematologiskt svar, därefter successiv nedtrappning. Vid utebliven effekt eller livshotande hemolys bör R-CHOP övervägas. Högdos gammaglobulin (0.4 g/kg/dag i fem dagar) har ofta god men kortvarig effekt och reserveras fall med livshotande anemi eller blödning samt inför splenektomi. Vid terapiresistenta AIHA/ITP eller kvarstående oacceptabelt höga steroiddoser är splenektomi eller rituximab behandlingsalternativ, liksom vid upprepade recidiv. Dokumentationen för rituximab är dock begränsad till fallrapporter<sup>171,172</sup>. Ciklosporin A kan vara ytterligare alternativ vid svårbehandlad hemolys/ITP. Även alemtuzumab har använts på denna indikation<sup>173</sup>.

Om behandlingsindikation finns för patientens KLL ges tillägg av cyklofosfamid/(R)-COP/R-CHOP beroende på patientens allmäntillstånd/komorbiditet. Vid uppnådd kontroll av hemolys bör terapibyte ske till FCR om patienten bedöms tåla detta.

För behandling av PRCA vid KLL finns endast fallrapporter publicerade<sup>174</sup>. Rekommendationen måste därför bli att behandla som vid PRCA utan samtidig KLL, dvs. steroider i första hand, och vid uteblivet svar tillägg av cyklosporin. Rituximab eller alemtuzumab kan försökas vid utebliven terapi effekt. Parvovirus B19 infektion bör uteslutas.

### 13.2 Hemolys i samband med cytostatikabehandling

Incidensen av autoimmun hemolys ökar vid avancerad sjukdom och är därmed vanligare hos de med behandlingskrävande sjukdom. I samband med ökad användning av purinanaloger rapporterades flera fall med autoimmun hemolys som debuterade under eller kort efter avslutad behandling. Hemolysen uppfattades som mer svårbehandlad och även dödsfall beskrevs. Patienter som reagerat har i senare skede vid ny behandling åter utvecklat hemolys. Hemolysfrekvens vid olika primärbehandlingar finns rapporterat men resultaten är svårbedömda då skilda studier kan ha olika inklusionskriterier beträffande tidigare hemolys eller DAT-positivitet. Risken för hemolys förefaller minska om fludarabin kombineras med cyklofosfamid men någon statistiskt säkerställd skillnad har inte rapporterats. Tillägg av rituximab till FC förefaller inte säkert minska risken för hemolys, men data är svårtolkade då endast allvarliga fall av hemolys är rapporterade i den enda publicerade studien mellan FC och FCR som primärbehandling<sup>24</sup>. I en retrospektiv analys av en stor fas II-studie var dock hemolys frekvensen 5,8%<sup>175</sup>.

Frekvens av Autoimmun hemolys (%)	klorambucil	fludarabin	fludarabin/cyklofosamid	FCR
Eichhorst <sup>64</sup> GCLLSG	-	7.7	2.8	-
Catovsky <sup>40</sup> , Dearden <sup>29</sup> UK LRF CLL4	12	11	5	-
Hallek <sup>24</sup> GCLLSG CLL 8	-	-	1*	<1*

\* Data endast på grad 3 och 4 hemolys

Vi rekommenderar i första hand FC eller FCR som remissionssyftande behandling till patienter med aktiv KLL och tidigare hemolys som ej varit relaterad till purinanalogsbehandling och till de med DAT-positivitet utan tecken till aktiv hemolys. Hemolysparametrar ska följas regelbundet<sup>127</sup> och vid tecken till hemolys ska behandlingen avbrytas. Palliativa alternativ är klorambucil i kombination med steroider eller (R)-COP.

Till patienter med tidigare känd purinanalogsrelaterad autoimmun cytopeni rekommenderas inte behandling med purinanaloger. Till denna patientgrupp kan R-CHOP, alemtuzumab eller BR vara tänkbara alternativ vid behandlingskrävande KLL-sjukdom. Vid enbart behandlingskrävande hemolys gäller rekommendationerna under 13.1.

För närvarande pågår inom tyska KLL-gruppen en studie där patienter med aktiv KLL och pågående hemolys ges behandling med rituximab i kombination med CHOP (GCLLSG-CLL2G).

### 13.3 Sena neutropenier efter rituximab (LON)

Efter behandling med rituximab har sena neutropenier ”late onset neutropenia” (LON) blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON definieras som B-neutrofiler  $<1.0 \times 10^9/l$  med debut  $>4$  veckor efter avslutad behandling och förutsätter att B-neutrofiler visat återhämtning efter den givna behandlingen. Tillståndet har diagnosticerats hos 5-27 % av behandlade patienter med lymfom<sup>176</sup>. För KLL är data sparsamma, men LON förefaller uppträda i ungefär samma frekvens som vid lymfom. Mediantiden för debut av LON är ca 3 månader (1-9 månader) efter avslutad behandling. LON ger sällan kliniska symptom och är spontant övergående<sup>177</sup>. Om grav neutropeni ( $<0.2 \times 10^9/l$ ) uppträder hos individer med förväntad hög infektionskänslighet rekommenderas enstaka doser med G-CSF.

### 13.4 Transformation

Med begreppet klassiskt Richter’s syndrom (Richter transformation) menas att en patient med KLL drabbats av ett diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Under årens lopp har även andra diagnoser inkluderats i begreppet Richter’s syndrom såsom Hodgkins lymfom, prolymfocyt leukemi, lymfoblastiskt lymfom och hårcellsleukemi<sup>178</sup>. I WHO-klassifikationen har man i huvudsak gått ifrån egennamnet och använder sig istället av ordet transformation<sup>179</sup>. Transformation drabbar 2-16 % av patienterna vid en mediantid på 23-48 månader efter initial KLL-diagnos och DLBCL är den klart vanligaste transformationsdiagnosen<sup>180-182</sup>. Förekomst av lymfkörtlar som mäter  $\geq 3$  cm har visats vara en klinisk riskfaktor<sup>181</sup>. Det finns ännu ingen tydligt identifierad biologisk riskfaktor som används i klinisk rutindiagnostik. Cirka 75 % av transformationerna uppstår genom klonal expansion från den ursprungliga KLL-populationen, resten orsakas av nya tumörcellsinjer<sup>183</sup>. Som differentialdiagnos är det här viktigt att tänka på EBV-lymfom.

Man bör överväga transformation vid snabb körteltillväxt, diskordant svar på given behandling, extranodalt engagemang och oväntat förhöjt P-LD (förutsatt frånvaro av hemolys)<sup>183,184</sup>. Diagnosen ställs med hjälp av vävnadsprov, i första hand biopsi. För att vägleda provtagningen vid osäkerhet om vilken

lokal man ska undersöka eller vid misstanke om transformation på svåråtkomligt ställe kan FDG PET/CT användas<sup>185,186</sup>. Specifika behandlingsrekommendationer är svåra att ge. En rimlig strategi är att erbjuda behandling i enlighet med gällande rekommendationer för den typ av transformation som patienten drabbats av. Utvalda fall kan bli aktuella för allogen benmärgstransplantation<sup>187</sup>. Generellt sett har patienter som drabbats av en transformation en dålig prognos, medianöverlevnaden ligger kring 6 månader<sup>187</sup>.

## B-PLL

### 14. Diagnostik

B-Prolymfocytleukemi (B-PLL) är en egen entitet<sup>188,189</sup>. Sjukdomen är ovanlig (<1 procent av alla fall med lymfocytisk leukemi). B-PLL är en klinisk och morfologisk variant av KLL, men kan också successivt utvecklas från en ”vanlig” KLL (se nedan).

- **Morfologi**  
För diagnos krävs att minst 55 % av blodlymfocytterna har prolymfocytmorfologi.
- **Flödescytometri**  
Tumörcellerna kan uttrycka samma B-cellsytfenotyp som vanlig KLL, men ofta saknas CD5 och CD23. Dessutom är uttrycket av ytimmunglobuliner, oftast IgM, mycket starkare och FMC7 är positiv.
- **Cytogenetik**  
Kromosomförändringarna vid B-PLL är ofta komplexa<sup>190</sup> och den vanligaste involverar kromosom 14q32. Vid t(11;14)<sup>191</sup> är differentialdiagnosen en splenomegal form av leukemiskt mantelcellslymfom<sup>192</sup>. 17p-deletion hittas hos 50% av fallen, oftast associerad med p53-mutationer<sup>193</sup> och deletioner av 11q23 och 13q14 förekommer<sup>194</sup>. Deletioner av 6q21 förekommer liksom t(6;12)(q15;p13).
- **Klinisk bild**  
Medianåldern är ca 70 år och män överväger. Patienterna uppvisar ofta splenomegali, vilken är massiv i nästan två tredjedelar av fallen, medan lymfadenopati är ovanlig. Vid diagnos finns ofta en uttalad lymfocytos (> 100 x 10<sup>9</sup>/L) med dominans av prolymfocyter (>90 %). Många patienter har hypergammaglobulinemi och cirka en tredjedel har en M-komponent. En grupp av patienter med B-PLL har en indolent sjukdom, som inte kräver behandling<sup>195</sup>.

#### KLL och prolymfocyttransformation

Hos cirka 15 procent av patienter med KLL består de leukemiska cellerna av en blandning av små lymfocyter och prolymfocyter. Hos de flesta patienter med en liten andel prolymfocyter, är dessa stationära under sjukdomsförloppet. Cirka 20 procent av patienterna får dock en transformation till B-PLL. I några fall har en t(6;12)-translokation påvisats i samband med transformation. Vid transformation är svaret på kemoterapi dåligt.

### 15. Behandling och prognos

Prognosen vid B-PLL är sämre än vid KLL, medianöverlevnaden är ca 3 år. p53-aberrationer och mutationer kan förklara den cytostatikaresistens som ses hos många patienter. Få svarar på sedvanliga alkylereare t ex klorambucil. CHOP är ofta en effektiv behandling, men svaret

kortvarigt. Purinanaloger har bättre effekt liksom alemtuzumab<sup>196,197</sup>. Den tyska KLL gruppen har studerat FCR vid B-PLL men inga data är publicerade.

Eftersom det inte finns någon klar etablerad behandling idag bör unga patienter med B-PLL diskuteras inom ramen för experimentella studieprotokoll.

#### Rekommendation/Sammanfattning - B-PLL

- Ovanlig sjukdom.
- Inga randomiserade studier finns.

## T-PLL

### 16. Diagnostik

T-PLL är en sällsynt lymfoproliferativ sjukdom av T-cellsursprung, som i WHO-klassifikationen också innefattar det som i en del tidigare klassifikationer definierats som T-KLL<sup>198-200</sup>. Diagnos ställs efter en sammanvägning av morfologi, flödescytometri samt klinisk bild<sup>201</sup>. Diagnostiken försvåras av att den flödescytometriska profilen är betydligt mer inhomogen samt att klonalitet inte kan påvisas med rutinmetodik<sup>202</sup>. I oklara fall kan det vara av värde att utföra rearrangemangsanalys av T-cellsreceptorgenerna i syfte att påvisa klonalitet. Upp till 80 % av patienterna med T-PLL uppvisar inversion av långa armen på kromosom 14 involverande lokus för TCR  $\alpha/\beta$  (via FISH)<sup>203</sup>. Kromosom 8-avvikelse ses i 70-80 % av fallen och 11qdel och ATM-mutationer är också vanliga.

#### • Morfologi

Det finns flera morfologiska varianter av T-PLL<sup>201,202</sup>.

Klassisk T-PLL med små till medelstora lymfocyter med en tydlig nukleol.

Småcellig T-PLL, som morfologiskt kan likna KLL, med små lymfocyter med mogen kärnstruktur och utan tydlig nukleol, (ca 20-25 %).

Cerebriform variant med en kärnstruktur likartad den som ses vid Sézarys syndrom, (ca 5 %).

#### • Flödescytometri

Basalt för diagnostiken är påvisande av T-cellsfenotyp med uttryck av ytbundet CD3 (ofta svagt) samt i varierande omfattning andra T-cellsmarkörer (CD2, CD4, CD5, CD7, CD8). CD52 uttrycks ofta starkt. Som vid andra T-cellssjukdomar ses ofta bortfall av ett eller flera T-cellsantigen. TdT och CD1a är negativa.

Cirka 60 % av fallen är CD4+ och CD8-, men i 25 % ses ett dubbeluttryck av CD4 och CD8 (ses sällan ses vid andra T-cellssjukdomar) medan 15 % är CD4- och CD8+. Sistnämnda varianten kan vara särskilt svår att skilja från T-LGL. För differentialdiagnostik rekommenderas då immunhistokemi med avseende på cytotoxiska markörer (TIA-1, perforin, granzym B) och vid T-PLL bör dessa utfalla negativt. Onkogenen TCL1 överuttrycks och kan påvisas med immunhistokemi.

Den flödescytometriska panelen (när T-cellsfenotyp visats) bör innefatta CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD16, CD52 och CD56.

Klonalitet kan inte visas med flödescytometri.

#### • Klinisk bild

Sjukdomen har oftast ett betydligt aggressivare förlopp än KLL. De flesta har B-symtom och/eller generaliserad lymfadenopati och/eller lever/mjältförstoring redan vid diagnos. Cirka

20 % har hudengagemang, dock inte erythrodermi, som vid Sézarys syndrom. Pleuravätska ses ibland. Vanligen ses en uttalad lymfocytos med i typiska fall en snabb ökning av antalet lymfocyter. Immunglobuliner är oftast normala. De flesta patienter har anemi och trombocytopeni. Vid uttalad neutropeni är T-LGL en differentialdiagnos.

### Differentialdiagnostik

KLL och andra lymfoproliferativa sjukdomar av B-cellsursprung utesluts genom flödescytometrisk analys.

T-LGL har ofta morfologi med stora granulerade lymfocyter. Detta tillstånd är ofta förenat med en uttalad neutropeni. Sjukdomsbilden är mer indolent och en association med reumatoid artrit föreligger i vissa fall.

Sézarys syndrom. Morfologi med cerebriform kärnstruktur. Erythrodermi är obligat.

Hepatospleniskt T-cell lymfom. Ovanligt tillstånd med uttalad hepato-/splenomegali utan lymfadenopati. Cellerna är oftast CD4- och CD8-.

## 17. Behandling och prognos

T-PLL är en mycket aggressiv sjukdom som svarar dåligt på konventionell cytostatikabehandling och medianöverlevnaden är endast cirka 7-30 månader<sup>204,205,202</sup>. Tidigare har framför allt purinanalogen pentostatin använts vid behandling. Svarsfrekvensen har varierat mellan 33 till 48 % (varav cirka 10 % CR) med en medianöverlevnad hos patienter som svarat på behandling upp till 17 månader<sup>206,207</sup>. Alemtuzumab verkar ge bättre svarsfrekvens: en studie har visat en total respons på 76 % varav 60 % CR och 16 % PR<sup>208</sup>. Den progressionsfria överlevnaden var 7 månader (median) och överlevnaden var signifikant förlängd hos patienter som uppnådde CR jämfört PR och NR (16 vs 9 och 4 mån). En annan studie har visat en något lägre total respons, 51 % varav 40 % CR och 11 % PR men med liknande överlevnadsdata<sup>209</sup>. En del av dessa patienter har sedan genomgått autolog eller allogen stamcellstransplantation med resultat som inger optimism.

Eftersom det idag inte finns någon etablerad behandling bör patienter med T-PLL diskuteras inom ramen för experimentella studieprotokoll. Hos yngre patienter bör tidig kontakt tas med transplantationscentra för diskussion och planering av behandling/transplantation. EBMT-data har tidigare visat att autolog transplantation i vissa fall kan förlänga tid till progress och allogen transplantation kan ge god sjukdomskontroll. Dessa data har lett till att ERIC/EBMT, för att få mer kunskap kring transplantation vid T-PLL, har startat en observationsstudie: ”EBMT prospective observational audit on allogeneic and autologous transplantation in T-PLL”. Om transplantation blir aktuell rekommenderas att patienter inkluderas och följs i den studien.

#### Rekommendation/Sammanfattning – T-PLL

- Alemtuzumab är förstahandsval hos patienter yngre än 65 år (evidensstyrka 3).
- Allogen stamcellstransplantation kan övervägas till yngre patienter om remission (CR/PR) uppnås (evidensstyrka 3).
- Till äldre patienter kan pentostatin eller alemtuzumab övervägas (evidensstyrka 3).

## Bilaga I - Cytostatikascheman

### Klorambucilregimer

Klorambucil ges intermittent och flera olika regimer finns.

Vi rekommenderar i första hand behandling enligt Knopse (se nedan) där det är lätt att justera dosen med ledning av benmärgstoxicitet.

Kontinuerlig klorambucilbehandling rekommenderas inte.

### Klorambucil enligt Knopse (utan steroider)

Leukeran<sup>®</sup> 0.4-0.5 mg/kg po dag 1

Cykelintervall 14 dagar

Sträva efter dosökning till ökning till 0.8 -1 mg/kg po dag 1.

Om patienten är ”skör” kan startdosen Leukeran<sup>®</sup> vara 0.3 mg/kg po.

Behandling ges till tumorsvar eller toxicitet, oftast 8-12 cykler.

### Klorambucil enligt Lister

Leukeran<sup>®</sup> 10 mg x 1 po i 6 v

Vid remission (PR eller CR) ges ytterligare 3 stycken 2 veckors perioder med

Leukeran<sup>®</sup> 10 mg x 1 po med 2 veckors vila mellan perioderna.

Regelbundna blodprovskontroller under behandlingstiden.

### Klorambucil enligt UK LRF CLL4

Leukeran<sup>®</sup> 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1-7

Cykelintervall 28 dagar

Behandling ges till tumorsvar eller toxicitet.

### Fludarabinkombinationer (utan tillägg av antikropp)

#### FC - Fludarabin/Cyklofosfamid (intravenös)

1. Fludara<sup>®</sup> 25 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1-3

2. Sendoxan<sup>®</sup> 250 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1-3

Cykelintervall 28 dagar

#### FC – Fludara/Cyklofosfamid (per os)

1. Fludara<sup>®</sup> 40 mg/m<sup>2</sup> po dag 1-3

2. Sendoxan<sup>®</sup> 250 mg/m<sup>2</sup> po dag 1-3

Cykelintervall 28 dagar

### Behandlingslängd

Behandlingseffekten värderas efter (2)-3 kurer. Vid sensitiv sjukdom och acceptabel toxicitet ges totalt 4-6 kurer. Vid upprepad grad 3 infektion (behov av inneliggande vård) bör behandling avbrytas liksom vid benmärgstoxicitet (se nedan).

### Speciella åtgärder

Infektionsprofylax enligt kapitel 12.1. Beakta risk för tumörlys vid stor tumörbörda.

Vid eventuellt transfusionsbehov rekommenderas bestrålat blod under och till och med 6 mån efter behandling med fludarabin.

## **Rekommendationer för dosreduktion vid myelotoxicitet**

### **B-Neutrofila**

Vid neutropeni  $<1.0 \times 10^9/L$  uppskjuts behandlingen om neutropenin inte anses orsakad av grundsjukdomen.

Vid neutropeni  $<1.0 \times 10^9/L$  och med duration mer än 8 veckor efter senast given cytostatikabehandling avbryts behandlingen.

### **B-Trombocyter**

Inför start av ny cykel bör trombocyterna ligga på minst 50 % av utgångsvärdet eller  $>75 \times 10^9/L$  om inte trombocytopenin anses orsakad av grundsjukdomen.

Vid trombocytopeni med duration mer än 8 veckor efter senast given cytostatikabehandling avbryts behandlingen, detta för att undvika svåra och långdragna trombocytopenier.

## **Bendamustin**

Dosering vid relaps

Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1-2

Cykelintervall 28 dagar

Hos tidigare ”tungt” behandlade patienter kan lägre dos användas t ex

Bendamustin 50 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1-2

Cykelintervall 28 dagar

Behandlingsrekommendationer motsvarande dem under FC (se ovan) kan följas.

Bestrålat blod har inte rekommenderats i samband med bendamustinbehandling.

## **Alemtuzumab – monoterapi och steroidkombinationer**

MabCampath<sup>®</sup> 30 mg (totaldos) sc 3ggr/vecka (dag 1,3,5)

Doseskalering: se administrationssätt

### **Behandlingslängd**

Om remission eftersträvas, normalt upp till 12 veckor. Kortare behandlingstid kan övervägas om markant regress i benmärg noterats redan efter 6-8 veckors behandling.

Behandling i symptomlindrande syfte ges till behandlingssvar eller toxicitet.

### **Administrationssätt**

Ges vanligen som subkutan injektion i låret.

Dag 1 ges 10 mg (totaldos). Om ej kraftig hudreaktion ges 30 mg (totaldos) dag 2 eller 3 varefter behandlingen fortsätter med 30 mg 3 gånger/vecka (vanligen dag 1,3,5).

Iv behandling ges endast undantagsvis, följ då rekommendation i FASS.

### **Profylax mot injektionsrelaterade biverkningar**

30-60 minuter före injektionen ges antihistamin t ex cetirizidin 10 mg po, paracetamol 1 g po, steroider t ex betapred 8 mg po (steroider endast första veckan, sedan utsättning). Övriga uttrappas stegvis när behandlingen tolereras väl.

Patienten kvarstannar på sjukhuset i 2 timmar efter varje injektion tills en dos på 30 mg givits utan besvärande biverkningar. Därefter kan patienten gå hem efter direkt efter varje injektion.

## Speciella åtgärder

CD52-färgning (flödescytometri) innan behandlingsstart.

Infektionsprofylax enligt kapitel 12.1.

CMV-serologi före behandlingsstart.

CMV-PCR görs direkt vid feber: undvik delay! Överväg inläggning för observation. Om positiv CMV-PCR hos symptomatisk patient gör paus i alemtuzumab-behandlingen och ge ganciklovir iv eller motsvarande. Ofta kan behandlingen återupptas efter att CMV episoden avklingat.

Pneumocystis jirovecii är 2:a hands misstanke vid feber och neg CMV-PCR.

I oklara fall diskutera med Infektionskonsult.

Vid eventuellt transfusionsbehov rekommenderas bestrålat blod under och till och med 6 mån efter behandling med alemtuzumab.

## Kontroller under behandlingsperioden

B-Hb, B-TPK, B-LPK och B-neutrofila följs en gång per vecka. Gör behandlingspaus 3-5 dagar om neutrofilvärdet går under  $0.5 \times 10^9/L$ . Om upprepade episoder eller långdragen neutropeni ges G-CSF.

### CAM-Pred<sup>100</sup>

MabCampath<sup>®</sup> 30 mg (totaldos) sc 3ggr/vecka (dag 1,3,5) under hela cykeln

Solu-Medrol<sup>®</sup> 1g/dag (totaldos) iv dag 1-5

Cykelintervall 28 dagar

### ALTERNATIVT:

MabCampath<sup>®</sup> 30 mg (totaldos) sc 3ggr/vecka (dag 1,3,5) under hela cykeln

Deltison<sup>®</sup> 50 mg, 20 x 1 po dag 1-4

Cykelintervall 28 dagar

### CAM-Dex<sup>101</sup>

MabCampath<sup>®</sup> 30 mg (totaldos) sc 3ggr/vecka (dag 1,3,5) under hela cykeln

Dexacortol<sup>®</sup> 40 mg/dag (totaldos) po dag 1-4 resp 15-18

Cykelintervall 28 dagar

## Behandlingslängd:

Upp till 3 cykler.

Åtgärder relaterade till behandling med Alemtuzumab se ovan.

Observera att det föreligger hög risk för infektioner – se kapitel 12.1 om infektionsprofylax

## Ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>)

Följ doseringsanvisning i FASS.

### Kemoimmunoterapi

#### FCR – Fludarabin/Cyklofosfamid/Rituximab<sup>92</sup>

1. Rituximab<sup>®</sup> 375 mg/m<sup>2</sup> iv infusion dag 0 cykel 1, följande cykler 500 mg/m<sup>2</sup> dag 1
2. Fludara<sup>®</sup> 25 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1-3 alt. 40 mg/m<sup>2</sup> po dag 1-3
3. Sendoxan<sup>®</sup> 250 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1-3 alt. 250 mg/m<sup>2</sup> po dag 1-3

Cykelintervall 28 dagar

#### Behandlingslängd

Behandlingseffekten värderas efter 2-3 kurer. Vid sensitiv sjukdom och acceptabel toxicitet ges totalt 4-6 kurer.

#### Speciella åtgärder

Infektionsprofylax se kapitel 12.1. Beakta risk för tumörlys vid stor tumörbörda.

Vid eventuellt transfusionsbehov rekommenderas bestrålat blod under och t o m 6 mån efter behandling med fludarabin.

#### Dosreduktionsrekommendationer

Vid B-neutrofila  $<1.0 \times 10^9/l$  och/eller B-TPK  $<75 \times 10^9/l$

Behandlingen uppskjuts om inte cytopenin anses orsakad av sjukdomen

För administrering av Rituximab se FASS.

#### FA - Fludarabin/Alemtuzumab<sup>75</sup>

1. Fludara<sup>®</sup> 30 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1-3
2. MabCampath<sup>®</sup> 30 mg (totaldos) sc dag 1-3  
Doseskalering se administrationssätt nedan

Cykelintervall 28 dagar

#### Behandlingslängd

Behandlingseffekten värderas efter 2-3 kurer. Vid sensitiv sjukdom och acceptabel toxicitet ges totalt 4-6 kurer.

#### Administrationssätt alemtuzumab

Ges vanligen som subkutan injektion i låret.

Dag 1 ges 10 mg (totaldos). Om ej kraftig hudreaktion ges 30 mg dag 2 eller 3 varefter cykel 1 kan starta inom loppet av en vecka. Doseskalering görs endast vid cykel 1.

#### Profylax mot alemtuzumab-relaterade biverkningar

30-60 minuter före injektionen ges antihistamin t ex cetirizidin 10 mg po, paracetamol 1 g po, steroider t ex betapred 8 mg po. Profylaxen upprepas vid varje cykel.

Patienten kvarstannar på sjukhuset i 2 timmar efter varje injektion.

#### Speciella åtgärder

Infektionsprofylax enligt kapitel 12.1. CMV-serologi före behandlingsstart. Beakta risk för tumörlys vid stor tumörbörda.

CMV-PCR görs direkt vid feber: undvik delay! Överväg inläggning för observation. Om positiv CMV-PCR hos symptomatisk patient gör paus i fludarabin/alemtuzumab-behandlingen och ge ganciklovir iv eller motsvarande. Ofta kan behandlingen återupptas efter att CMV-episoden avklingat.

Pneumocystis jirovecii är 2:a hands misstanke vid feber och neg CMV-PCR.  
I oklara fall diskutera med Infektionskonsult.

Vid eventuellt transfusionsbehov rekommenderas bestrålat blod under och till och med 6 mån efter behandling med fludarabin/alemtuzumab.

### **Rekommendationer för dosreduktion vid myelotoxicitet**

#### **B-Neutrofila**

Vid neutropeni  $<1.0 \times 10^9/L$  uppskjuts behandlingen om neutropenin inte anses orsakad av grundsjukdomen.

Vid återhämtning inom 2 veckor efter planerad cykelstart kan ny fulldos ges.

Vid återhämtning inom 3-4 veckor efter planerad cykelstart ges endast dag 1 och 2 av behandlingen.

Om ingen återhämtning 4 veckor efter planerad cykelstart avbryts behandlingen.

#### **B-Trombocyter**

Inför start av ny cykel bör trombocyterna ligga på  $>100 \times 10^9/L$  om inte trombocytopenin anses orsakad av grundsjukdomen.

Vid trombocytnivå  $<75 \times 10^9/L$  vid behandlingsstart bör trombocytvärdet ha återgått till ursprungsnivå vid start av nästa cykel.

Vid återhämtning inom 2 veckor efter planerad cykelstart kan ny fulldos ges.

Vid återhämtning inom 3-4 veckor efter planerad cykelstart ges endast dag 1 och 2 av behandlingen.

Om ingen återhämtning 4 veckor efter planerad cykelstart avbryts behandlingen.

## **BR Bendamustin/Rituximab**

Dosering vid relaps

Mabthera® 375 mg/m<sup>2</sup> iv infusion dag 0 cykel 1, följande cykler 500 mg/m<sup>2</sup> dag 1

Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1-2

Cykelintervall 28 dagar

## **Bilaga II - PM för intravenös och subkutan gammaglobulin administrering**

### **Intravenös gammaglobulinbehandling (IVIG)**

Tillgängliga läkemedel: Gammagard<sup>®</sup>, Kiovig<sup>®</sup>, Privigen<sup>®</sup>.

Rekommenderad dos: IVIG fix dos 10 g iv var 3:e vecka.

Infusionen sker med droppräknare. Infusionshastighet med ledning av FASS och vid behov individuellt för varje patient. Högsta rekommenderade hastighet är 600 ml/timme.

### **Subkutan gammaglobulinbehandling**

Tillgängliga läkemedel: Vivaglobin<sup>®</sup> 160 mg/ml, Gammanorm<sup>®</sup> 165 mg/ml, Subcuvia<sup>®</sup> 160 mg/ml.

Rekommenderad startdos: 50 mg/kg kroppsvikt och vecka<sup>210</sup> (motsvarande 20 respektive 30 ml sc/vecka för en person i viktsklass 65 respektive 95 kg eller 40 respektive 60 ml sc varannan vecka). Ev. dosökning görs med ledning av kliniskt svar i första hand och IgG nivå i andra hand. Efter ca 6 månaders behandling nås steady state vad gäller IgG nivå varför kontroll av IgG nivå och utvärdering rekommenderas efter denna tid<sup>210</sup>. Vid hembehandling är i regel dosering 1 gång/vecka mest praktisk. Om patienten behöver få behandlingen på mottagningsenhet ges den i regel varannan vecka. Glesare behandling rekommenderas ej pga att IgG nivån sjunker 2 veckor efter sc infusion.

Förvaring och hållbarhet för gammaglobulin enligt FASS.

Injektionsställe: i buken, lår eller höfter.

Injektionshastighet med pump: 10 ml/30 min/stickställe.

Butterfly: Valu-set 0,6 x 20 ml. Nålen vinklas 45 grader före injektion. Aspirera. Lossa sprutan från butter-fly och kontrollera att nålen ligger extravasalt.

Injektionsspruta: BD Plastik 10 ml. Efter 2 månader kan patienten prova att använda spruta Braun 10 ml alt. 20 ml.

Uppdragskanyl: Rosa kanyl 1,2 x 50 mm.

Injektionspump: Injektionspump Graseby MS 16 A. Vid hembehandling får patienten en pump (i regel via hjälpmedelscentralen). På mottagningsenhet kan flera pumpar användas samtidigt för snabbare infusion.

Desinfektion: På sjukhuset tvättas injektionsstället med sprit 70 %, i hemmet med vatten.

Lokalreaktion: Det är vanligt att patienten får lokal rodnad, klåda och lätt svullnad på injektionsstället första tiden. Kan behandlas lokalt med hydrokortisonsalva och po antihistamin.

## Bilaga III - Förkortningar

A	Alemtuzumab
AIHA	Autoimmun hemolytisk anemi
ATM	Ataxia telangiectasia mutated gene
B	Bendamustin
BFR	Bulkig och fludarabinrefraktär sjukdom
CHOP	Cytostatikakombination cyklofosfamid, adriamycin, oncovin och prednisolon
CMV	Cytomegalvirus
COP	Cytostatikakombination cyklofosfamid, oncovin, prednisolon
CR	Komplett remission
CRi	Komplett remission med kvarstående cytopeni
DAT	Direkt antiglobulintest
DR	Dubbelrefraktär (avser refraktär mot fludarabin och alemtuzumab)
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein Barr virus
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer
ERIC	European Research Initiative on CLL
F	Fludarabin
FA	Cytostatikakombination fludarabin och alemtuzumab
FC	Cytostatikakombination fludarabin och cyklofosfamid
FCA	Cytostatikakombination fludarabin, cyklofosfamid och alemtuzumab
FCR	Cytostatikakombination fludarabin, cyklofosfamid och rituximab
FDG PET/CT	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
GVHD	Graft versus host disease
GVL	Graft versus leukemia
GCLLSG	German CLL study group
IGHV	Immunoglobulin heavy chain variable
ITP	Immunologisk trombocytopeni
IVIG	Intravenös immunoglobulinbehandling
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
K	Klorambucil
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
LON	Late onset neutropenia
MBL	Monoklonal B-cell lymfocytos
MDS/AML	Myelodysplastiskt syndrom/Akut myeloisk leukemi
MRD	Minimal residual disease
NCI	National Cancer Institute
O	Ofatumumab
OR	Overall response
OS	Overall survival
p53	Protein 53 kilodaltons in size
PCR	Polymerase chain reaction
pcV	Penicillin V
PD	Progressive disease
PET	Positron emission tomography
PFS	Progressionsfree survival
PLL	Prolymfocytleukemi
PR	Partiell remission
PRCA	Pure red cell anemia
R	Rituximab
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SCT	Stamcellstransplantation
SD	Stable disease
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SmIg	Surface membrane immunoglobuline
TA-GVHD	Transfusionsassocierad graft versus host disease
TBI	Total body irradiation
TCR	T-cell receptor
T-LGL	T-large granular lymphocytes
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
WHO	World health organization
ZAP-70	Zeta-chain-associated protein kinase 70

## Bilaga IV - Evidensgradering, SBU

Studiers bevisvärde

### Högt bevisvärde

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad. Kan vara en stor, randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av en behandlingsform. För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier.

### Medelhögt bevisvärde

Behandlingseffekter: Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande. För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.

### Lågt bevisvärde

Skall ej ligga som enda grund för slutsatser, t ex studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått respektive inte fått en viss behandling), stora bortfall eller andra osäkerheter. För övriga områden: Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier.

Gradering av slutsatsernas evidensstyrka

Evidensstyrka 1 - Starkt vetenskapligt underlag

Minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 - Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensstyrka 3 - Begränsat vetenskapligt underlag

Minst två studier med medelhögt bevisvärde.

## Referenser

1. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130:325-332.
2. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2008;359:575-583.
3. Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;430-439.
4. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood.* 2004;104:1850-1854.
5. Goldin LR, Slager SL. Familial CLL: genes and environment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;339-345.
6. Marti GE, Carter P, Abbasi F, et al. B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;52:1-12.
7. Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, et al. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood.* 2002;100:2289-2290.
8. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood.* 2004;103:3278-3281.

9. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, Wotherspoon AC, Dearden C, Catovsky D. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica*. 2005;90:1435-1436.
10. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med*. 2002;347:452-453.
11. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21:12-17.
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-234.
13. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198-206.
14. Matutes E, Oscier D, Garcia-Marco J, et al. Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. *Br J Haematol*. 1996;92:382-388.
15. Molica S, Reverter JC, Alberti A, Montserrat E. Timing of diagnosis and lymphocyte accumulation patterns in chronic lymphocytic leukemia: analysis of their clinical significance. *Eur J Haematol*. 1990;44:277-281.
16. 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;94:1848-1854.
17. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1840-1847.
18. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;99:2262-2264.
19. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910-1916.
20. Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med*. 1990;323:720-724.
21. Dohner H, Fischer K, Bentz M, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*. 1995;85:1580-1589.
22. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*. 2002;100:1177-1184.
23. Dohner H, Stilgenbauer S, James MR, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood*. 1997;89:2516-2522.
24. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164-1174.
25. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98:2633-2639.
26. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, 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;99:1023-1029.
27. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, 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;101:4944-4951.
28. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*. 1996;22:439-447.
29. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008;111:1820-1826.

30. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338:1506-1514.
31. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood.* 2008.
32. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 1996;87:4990-4997.
33. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol.* 2005;23:2971-2979.
34. Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD, et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission--experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia.* 2004;18:1093-1101.
35. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia.* 2007;21:956-964.
36. Kartsios H, Rawstron A, Hillmen P. Simplified stepwise approach to MRD flow cytometry in CLL. *Leukemia and Lymphoma.* 2007;48:S86-87.
37. Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1973;31:502-508.
38. Group CTsC. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:861-868.
39. Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Ann Oncol.* 1994;5 Suppl 2:67-71.
40. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:230-239.
41. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, 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;114:3382-3391.
42. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1750-1757.
43. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:4378-4384.
44. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25:5616-5623.
45. Piro LD, Carrera CJ, Beutler E, Carson DA. 2-Chlorodeoxyadenosine: an effective new agent for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1988;72:1069-1073.
46. Juliusson G, Christiansen I, Hansen MM, et al. Oral cladribine as primary therapy for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;14:2160-2166.
47. Juliusson G, Liliemark J. Long-term survival following cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) therapy in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol.* 1996;7:373-379.
48. Karlsson K, Stromberg M, Liliemark J, et al. Oral cladribine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia: report of a phase II trial with a 3-d, 3-weekly schedule in untreated and pretreated patients, and a long-term follow-up of 126 previously untreated patients. *Br J Haematol.* 2002;116:538-548.
49. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive

- chronic lymphocytic leukemia: report of prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood*. 2006.
50. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2000;96:2723-2729.
  51. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia - updated results of the multicentre study of 378 patients. *Br J Haematol*. 2000;108:357-368.
  52. Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *J Clin Oncol*. 1992;10:1514-1518.
  53. Liliemark J, Juliusson G. On the pharmacokinetics of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans. *Cancer Res*. 1991;51:5570-5572.
  54. Liliemark J, Juliusson G. Cellular pharmacokinetics of 2-chloro-2'-deoxyadenosine nucleotides: comparison of intermittent and continuous intravenous infusion and subcutaneous and oral administration in leukemia patients. *Clin Cancer Res*. 1995;1:385-390.
  55. Grever MR, Kopecky KJ, Coltman CA, et al. Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988;30:457-459.
  56. Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1989;74:19-25.
  57. Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*. 1996;347:1432-1438.
  58. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001;98:2319-2325.
  59. Boogaerts MA, Van Hoof A, Catovsky D, et al. Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19:4252-4258.
  60. Rossi JF, van Hoof A, de Boeck K, et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22:1260-1267.
  61. Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group. *Br J Haematol*. 2001;114:342-348.
  62. O'Brien S. Clinical challenges in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol*. 1998;35:22-26.
  63. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19:1414-1420.
  64. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:885-891.
  65. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, 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;25:793-798.
  66. Carney DA, Westerman DA, Tam CS, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia*. 2010.
  67. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica*. 2005;90:1357-1364.
  68. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127:48-54.
  69. Lissitchkov T, Arnaudov G, Peytchev D, Merkle K. Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pre-treated patients with B-chronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132:99-104.

70. Kirsten Fischer PC, Stephan Stilgenbauer, Raymonde Busch, Leopold Balleisen, Julia Kilp, Anna-Maria Fink, Sebastian Boettcher, Matthias Ritgen, Michael Kneba, Peter Staib, Hartmut Döhner, Silke Schulte, Barbara F. Eichhorst, Michael Hallek, Clemens-Martin Wendtner, and the German CLL Study Group (GCLLSG). Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2009;114.
71. Kirsten Fischer SS, Carmen D Schweighofer, Raymonde Busch, Jasmin Renschler, Michael Kiehl, Leopold Balleisen, Michael J Eckart, Anna- Maria Fink, Julia Kilp, Matthias Ritgen, Sebastian Böttcher, Michael Kneba, Hartmut Döhner, Barbara F Eichhorst, Michael Hallek, Clemens- Martin Wendtner The German CLL Study Group. Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2008;112.
72. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1997;15:1567-1574.
73. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol*. 2002;20:3891-3897.
74. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554-3561.
75. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:7024-7031.
76. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;99:2245-2247.
77. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*. 2002;100:768-773.
78. Osterborg A, Foa R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1980-1988.
79. O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2003;98:2657-2663.
80. Rai K. A phase II trial on fludarabine followed by alemtuzumab (Campath 1H) in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with active disease: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study 19901. *Blood*. 2002;100.
81. Montillo M, Cafro AM, Tedeschi A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous Campath-1H for treating residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia responding to fludarabine. *Haematologica*. 2002;87:695-700; discussion 700.
82. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98:1326-1331.
83. Itala M, Geisler CH, Kimby E, et al. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *Eur J Haematol*. 2002;69:129-134.
84. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19:2165-2170.
85. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2003;21:1746-1751.
86. James A, Castro J, Sandoval-Sus J, et al. Rituximab and High-Dose Methylprednisolone for the Initial Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Is Associated with Promising Clinical Activity and Minimal Hematologic Toxicity. *Blood*. 2008;112.
87. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:2412-2417.
88. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with

- B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003;101:6-14.
89. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*. 2005;105:49-53.
  90. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:4079-4088.
  91. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide & rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008.
  92. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:4070-4078.
  93. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, 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;28:1756-1765.
  94. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood*. 2008;111:1094-1100.
  95. Wierda WG, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, Robak T, Hillmen P, Trneny M, Dyer MJ, Padmanabhan S, Piotrowska M, Kozak T, Chan G, Losic N, Wilms J, Russell CA, Osterborg A; Hx-CD20-406 Study, Investigators. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1749-1755.
  96. Tam CS, O'Brien S, Lerner S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1931-1939.
  97. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:4473-4479.
  98. Stephan Stilgenbauer AK, Raymonde Busch, Barabara Eichhorst, Dirk Kienle, Dirk Winkler, Georg Hopfinger, Peter Lichter, Bertold Emmerich, Michael Hallek, Hartmut Döhner The GCLLSG. 17p Deletion Predicts for Inferior Overall Survival after Fludarabine - Based First Line Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia: First Analysis of Genetics in the CLL4 Trial of the GCLLSG. *Blood*. 2005;106.
  99. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, 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.
  100. 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;20:1441-1445.
  101. Stephan Stilgenbauer FC, Véronique Leblond, Alain Delmer, Thorsten Zenz, Dirk Winkler, Andreas Bühler, Silja Mack, Raymonde Busch, Stefan Ibach, Sylvain Choquet, Caroline Dartigeas, Bruno Cazin, Olivier Tournilhac, Michael Rieger, Martin Sökler, Till Seiler, Johannes Schetelig, Peter Dreger, Michael Hallek, and Hartmut Döhner. Subcutaneous Alemtuzumab Combined with Oral Dexamethasone, Followed by Alemtuzumab Maintenance or Allo-SCT In CLL with 17p- or Refractory to Fludarabine – Interim Analysis of the CLL20 Trial of the GCLLSG and FCGCLL/MW. *Blood*. 2010;116.
  102. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111:5291-5297.
  103. Sher T, Miller KC, Lawrence D, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:85-88.

104. Alessandra Ferrajoli XCB, Susan O'Brien, William G. Wierda, Stefan Faderl, Zeev Estrov, Manolo Pasia, Bang-Ning Lee, James M. Reuben, Hagop Kantarjian, and Michael Keating. Combination Therapy with Lenalidomide and Rituximab in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2009;114.
105. Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, et al. Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109:399-404.
106. Lin TS, Ruppert AS, Johnson AJ, et al. Phase II study of flavopiridol in relapsed chronic lymphocytic leukemia demonstrating high response rates in genetically high-risk disease. *J Clin Oncol*. 2009;27:6012-6018.
107. Phelps MA, Lin TS, Johnson AJ, et al. Clinical response and pharmacokinetics from a phase 1 study of an active dosing schedule of flavopiridol in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;113:2637-2645.
108. Pettitt R, Matutes, E et al Results of the Phase II NCRI CLL206 Trial of alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone for high-risk (17p-) CLL. *Haematologica*. 2009;94(suppl.2).
109. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2006;24:5343-5349.
110. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1755-1762.
111. Karlsson C, Lundin J, Kimby E, et al. Phase II study of subcutaneous alemtuzumab without dose escalation in patients with advanced-stage, relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;144:78-85.
112. Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann Hematol*. 2003;82:759-765.
113. Knauf W. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:165-174.
114. Dreger P, Brand R, Milligan D, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia*. 2005;19:1029-1033.
115. Gine E, Moreno C, Esteve J, Montserrat E. The role of stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia risk-adapted therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:529-543.
116. Dreger P, Montserrat E. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2002;16:985-992.
117. Dreger P, Stilgenbauer S, Benner A, et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk-matched analysis based on the VH gene mutational status. *Blood*. 2004;103:2850-2858.
118. Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta R, et al. Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. *Blood*. 2005;105:397-404.
119. Ritgen M, Lange A, Stilgenbauer S, et al. Unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status remains an adverse prognostic factor after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2003;101:2049-2053.
120. M. Michallet, L. Sutton, R. Brand, S. Richards, A. Van Biezen, M. Sobh, A. Gratwohl, K. Kolbe, C. Dearden, M. Hallek, T. De Witte, D. Niederwieser, M. Leporrier, D. Milligan. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in CLL: first results of an EBMT randomized trial comparing autotransplant versus wait and watch. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45.
121. Jantunen E, Itala M, Siitonen T, et al. Blood stem cell mobilization and collection in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:239-244.
122. Scime R, Indovina A, Santoro A, et al. PBSC mobilization, collection and positive selection in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:1159-1165.

123. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005;106:4389-4396.
124. Milligan DW, Kochethu G, Dearden C, Matutes E, MacConkey C, Catovsky D. High incidence of myelodysplasia and secondary leukaemia in the UK Medical Research Council Pilot of autografting in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2006;133:173-175.
125. Hill J, Walsh RM, McHam S, Brody F, Kalaycio M. Laparoscopic splenectomy for autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: a case series and review of the literature. *Am J Hematol*. 2004;75:134-138.
126. Rosen M, Brody F, Walsh RM, Tarnoff M, Malm J, Ponsky J. Outcome of laparoscopic splenectomy based on hematologic indication. *Surg Endosc*. 2002;16:272-279.
127. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125:294-317.
128. Horowitz J, Smith JL, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. Postoperative complications after splenectomy for hematologic malignancies. *Ann Surg*. 1996;223:290-296.
129. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg*. 2006;141:663-669.
130. Svensson M, Wiren M, Kimby E, Hagglund H. Portal vein thrombosis is a common complication following splenectomy in patients with malignant haematological diseases. *Eur J Haematol*. 2006;77:203-209.
131. Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg*. 2002;184:631-635; discussion 635-636.
132. Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, Morelli L, Marciano E, Mosca F. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc*. 2004;18:1140-1143.
133. Aabo K, Walbom-Jorgensen S. Spleen irradiation in chronic lymphocytic leukemia (CLL): palliation in patients unfit for splenectomy. *Am J Hematol*. 1985;19:177-180.
134. Roncadin M, Arcicasa M, Trovo MG, et al. Splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. A 10-year experience at a single institution. *Cancer*. 1987;60:2624-2628.
135. Weinmann M, Becker G, Einsele H, Bamberg M. Clinical indications and biological mechanisms of splenic irradiation in chronic leukaemias and myeloproliferative disorders. *Radiother Oncol*. 2001;58:235-246.
136. Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S, et al. A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: analysis of predictive parameters of response to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:148-155.
137. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33:240-249.
138. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol*. 2001;115:58-62.
139. Yagci M, Acar K, Sucak GT, Aki Z, Bozdayi G, Haznedar R. A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematologic malignancies and pre-emptive therapy with nucleoside analogues. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1608-1612.
140. Kalin M. Pneumocystisinfectionen. Information från Läkemedelsverket. 2005.
141. O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7:125-130.
142. Montserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukaemia: prognostic factors and natural history. *Baillieres Clin Haematol*. 1993;6:849-866.
143. Chapel HM, Bunch C. Mechanisms of infection in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol*. 1987;24:291-296.
144. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimens. *Br J Haematol*. 1994;88:209-212.
145. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood*. 1989;73:366-368.

146. Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol.* 1994;53:114-118.
147. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine.* 2001;19:1671-1677.
148. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:649-652.
149. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Kayhty H, Olander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001;114:107-110.
150. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Bjorkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine.* 2006;24:75-81.
151. Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med.* 2004;255:664-673.
152. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, Vakevainen M, Taurio J, Aittoniemi J. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine.* 2007;26:82-87.
153. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Haemophilus influenzae type b (Hib) antibody concentrations and vaccination responses in patients with chronic lymphocytic leukaemia: predicting factors for response. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1967-1969.
154. van der Velden AM, Mulder AH, Hartkamp A, Diepersloot RJ, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med.* 2001;12:420-424.
155. Rose. *Blood.* 1994;84.
156. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2002;20:2486-2494.
157. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood.* 1996;87:2675-2682.
158. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007;43:258-270.
159. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010;116:4045-4059.
160. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Fludarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 1997;11:1631-1635.
161. Asai T, Inaba S, Ohto H, et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan. *Transfus Med.* 2000;10:315-320.
162. Force BBTT. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. BCSH Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med.* 1996;6:261-271.
163. Orlin JB, Ellis MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol.* 1997;4:442-448.
164. Williamson LM, Warwick RM. Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention. *Blood Rev.* 1995;9:251-261.
165. Leitman SF, Tisdale JF, Bolan CD, et al. Transfusion-associated GVHD after fludarabine therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Transfusion.* 2003;43:1667-1671.
166. D'Arena G, Cascavilla N. Chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:1072-1080.
167. Hamblin T. Autoimmune disease and its management in CLL. In: Cheson BD, ed. *Chronic Lymphoid Leukemias 2nd Edition*; 2001.

168. Ward JH. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2001;2:253-257.
169. Visco C, Giaretta I, Ruggeri M, Madeo D, Tosetto A, Rodeghiero F. Un-mutated IgVH in chronic lymphocytic leukemia is associated with a higher risk of immune thrombocytopenia. *Leukemia.* 2007;21:1092-1093.
170. Visco C, Novella E, Peotta E, Paolini R, Giaretta I, Rodeghiero F. Autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with IgVH status. *Haematologica.* 2010;95:1230-1232.
171. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2006;81:598-602.
172. Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2002;16:2092-2095.
173. Karlsson C, Hansson L, Celsing F, Lundin J. Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody). *Leukemia.* 2007;21:511-514.
174. Narra K, Borghaei H, Al-Saleem T, Hoglund M, Smith MR. Pure red cell aplasia in B-cell lymphoproliferative disorder treated with rituximab: report of two cases and review of the literature. *Leuk Res.* 2006;30:109-114.
175. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol.* 2007;136:800-805.
176. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol.* 2010;47:180-186.
177. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2009;84:414-417.
178. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2006;33:250-256.
179. Swerdlow S. Richter's syndrome. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008.
180. Molica S. A systematic review on Richter syndrome: what is the published evidence? *Leuk Lymphoma.* 2010;51:415-421.
181. Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol.* 2008;142:202-215.
182. Seymour J, Campbell J. Chronic lymphocytic leukemias. Richter's syndrome. 2001:459-483.
183. Cheson BD. *Chronic Lymphoid Leukemia 2nd Edition*; 2001.
184. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol.* 1993;11:1985-1989.
185. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica.* 2008;93:471-472.
186. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47:1267-1273.
187. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer.* 2005;103:216-228.
188. Catovsky D, Galetto J, Okos A, Galton DA, Wiltshaw E, Stathopoulos G. Prolymphocytic leukaemia of B and T cell type. *Lancet.* 1973;2:232-234.
189. Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E, Catovsky D, Henry K, Goldenberg GJ. Prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1974;27:7-23.
190. Brito-Babapulle V, Pittman S, Melo JV, Pomfret M, Catovsky D. Cytogenetic studies on prolymphocytic leukemia. 1. B-cell prolymphocytic leukemia. *Hematol Pathol.* 1987;1:27-33.
191. Brito-Babapulle V, Garcia-Marco J, Maljaie SH, et al. The impact of molecular cytogenetics on chronic lymphoid leukaemia. *Acta Haematol.* 1997;98:175-186.
192. Ruchlemer R, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, et al. B-prolymphocytic leukaemia with t(11;14) revisited: a splenomegalic form of mantle cell lymphoma evolving with leukaemia. *Br J Haematol.* 2004;125:330-336.

193. Lens D, Dyer MJ, Garcia-Marco JM, et al. p53 abnormalities in CLL are associated with excess of prolymphocytes and poor prognosis. *Br J Haematol.* 1997;99:848-857.
194. Lens D, Matutes E, Catovsky D, Coignet LJ. Frequent deletions at 11q23 and 13q14 in B cell prolymphocytic leukemia (B-PLL). *Leukemia.* 2000;14:427-430.
195. Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L, Klepfish A, Vorst E, Berrebi A. B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity, prognostic factors and evidence for a group with an indolent course. *Leuk Lymphoma.* 1999;33:169-179.
196. Bowen AL, Zomas A, Emmett E, Matutes E, Dyer MJ, Catovsky D. Subcutaneous CAMPATH-1H in fludarabine-resistant/relapsed chronic lymphocytic and B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1997;96:617-619.
197. Saven A, Lee T, Schlutz M, et al. Major activity of cladribine in patients with de novo B-cell prolymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1997;15:37-43.
198. Bartlett NL, Longo DL. T-small lymphocyte disorders. *Semin Hematol.* 1999;36:164-170.
199. Dearden CE, Foss FM. Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:1351-1366.
200. Hoyer JD, Ross CW, Li CY, et al. True T-cell chronic lymphocytic leukemia: a morphologic and immunophenotypic study of 25 cases. *Blood.* 1995;86:1163-1169.
201. Jaffe E. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO classification; 2001:127-131.
202. Herling M, Khoury JD, Washington LT, Duvic M, Keating MJ, Jones D. A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. *Blood.* 2004;104:328-335.
203. Maljaei SH, Brito-Babapulle V, Hiorns LR, Catovsky D. Abnormalities of chromosomes 8, 11, 14, and X in T-prolymphocytic leukemia studied by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;103:110-116.
204. Cao TM, Coutre SE. T-cell prolymphocytic leukemia: update and focus on alemtuzumab (Campath-1H). *Hematology.* 2003;8:1-6.
205. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood.* 1991;78:3269-3274.
206. Dohner H, Ho AD, Thaler J, et al. Pentostatin in prolymphocytic leukemia: phase II trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:658-662.
207. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, MacLennan K, Catovsky D. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol.* 1994;12:2588-2593.
208. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood.* 2001;98:1721-1726.
209. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol.* 2002;20:205-213.
210. Hammarstrom L, Samuelsson J, Grimfors G. Subcutaneous gammaglobulin for patients with secondary hypogammaglobulinaemia. *Lancet.* 1995;345:382-383.