

KLL - Varför hur och sen då?

Anna Bergendahl Sandstedt

Specialistläkare

Hematologiska kliniken och LAH

Universitetssjukhuset i Linköping

Tacksamhet, Stolthet och framtidstro

•



- Ni är tappra och tålmodiga
- Ni är olika
- Vi får lära känna varandra



KLL gruppen har

- Tydliga riktlinjer
- Registerrapporter
- Biobank
- Kollegialitet



På 20 år har hela landskapet
ändrats

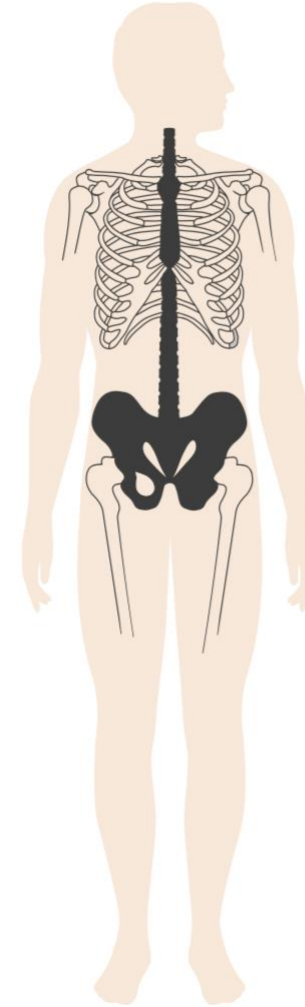
- Ny kunskap om KLL-cellen
banar väg för
- Designade läkemedel

blodet

- Röda blodkroppar – transporterar syre – Hb
- Blodplättar – stoppar blödning – TPK (trombocyter)
- Vita blodkroppar – skyddar mot inkräktare – LPK (leukocyter)
 - Neutrofila granulocyter – soldaterna
 - Eosinofila granulocyter
 - Basofila granulocyter
 - Monocyter – städpatrullen
 - Lymfocyterna – strategerna
 - B-lymfocyter
 - T-lymfocyter

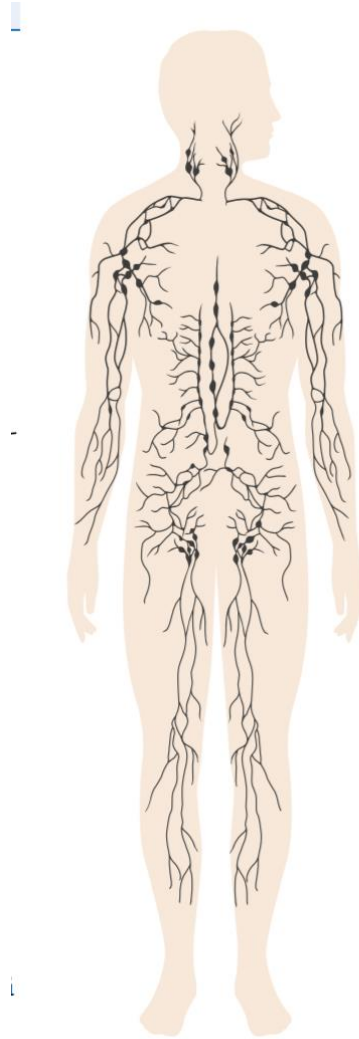
benmärgen

- Här bor stamcellerna
 - delar sig
 - utmognar till färdiga blodceller



lymfkörtlarna

- Här går lymfocyterna i skola
- Här möter de sina kombattanter
- Här pratar det med varandra



Varför?

- Ingen vet
- Inte ärftlig men familjär anhopning förekommer
- 5% av alla KLL patienter har släktingar med KLL eller annan lymfomsjukdom
- Risken hos förstagrads släktingar är sju gånger högre
 - men risken fortfarande mkt låg med tanke på att det är en ovanlig sjukdom
- Strålning, petroleum, pesticider, konstgödsel och metaller – ej kunnat reproduceras

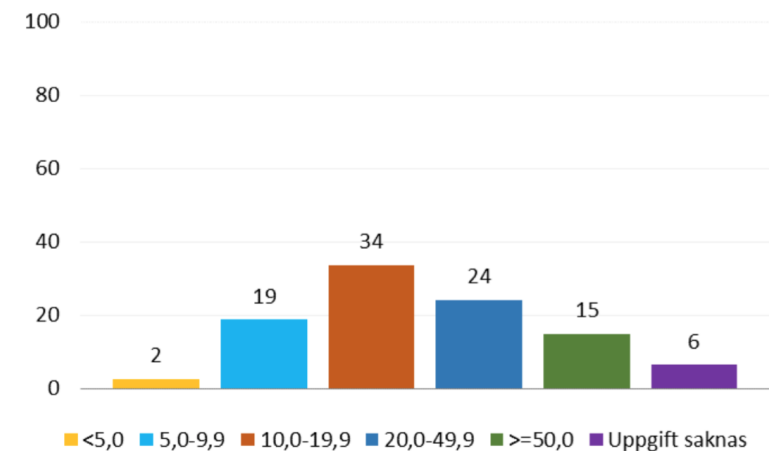


Hur upptäcks KLL?

- Av en slump – i samband med provtagning
- Patient söker för svullen lymfknuta
- Patient söker för symtom som går att härleda till själva KLL-sjukdomen

- 1/3 av patienterna har LPK 10-19 vid diagn

Figur 6. Lymfocytantal i blod ($\times 10^9/L$) vid diagnos, 2007–2016, andel (%).



KLL

Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL)

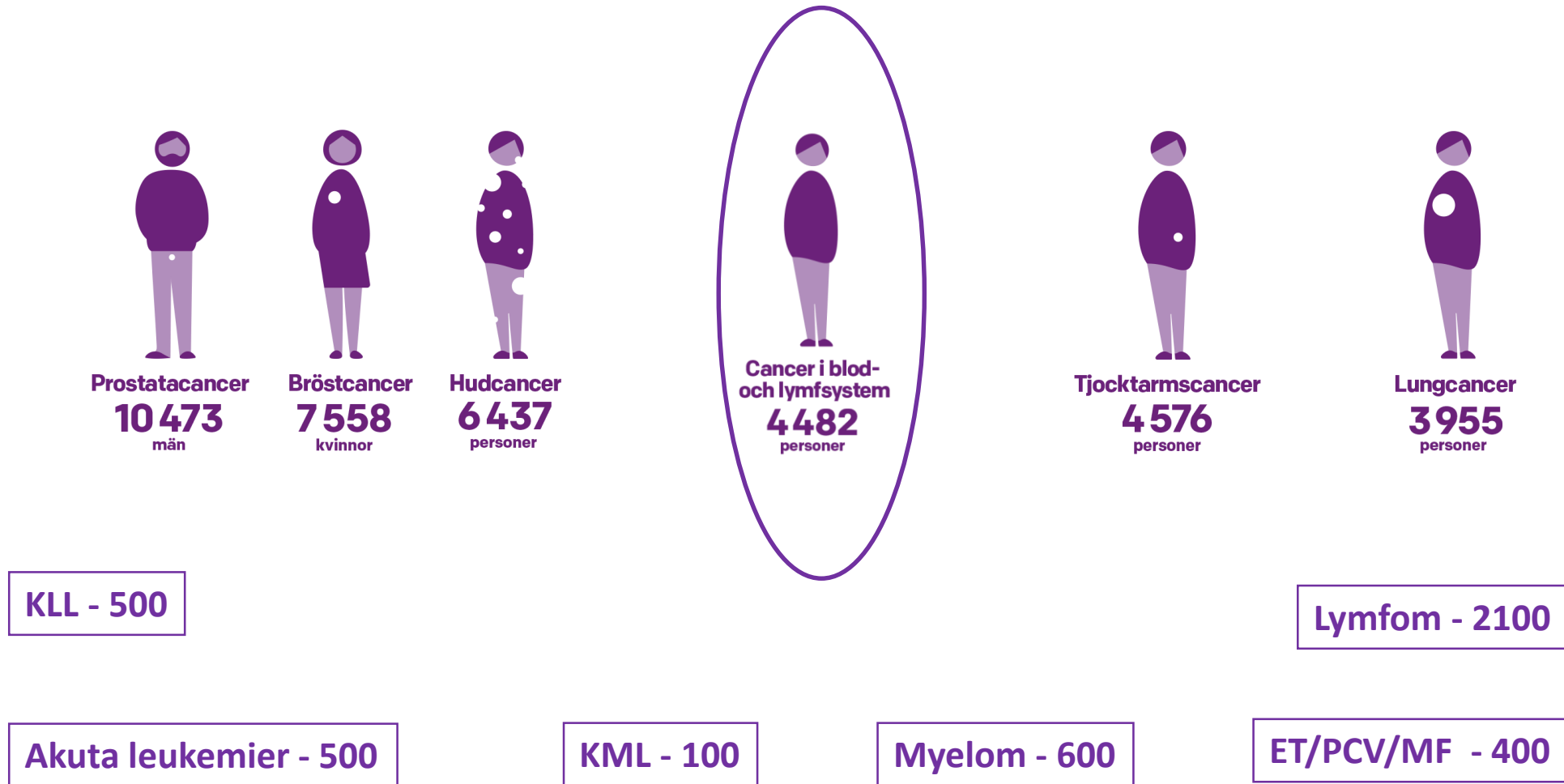
Årsrapport nationellt kvalitetsregister

Diagnosår: 2007–2016



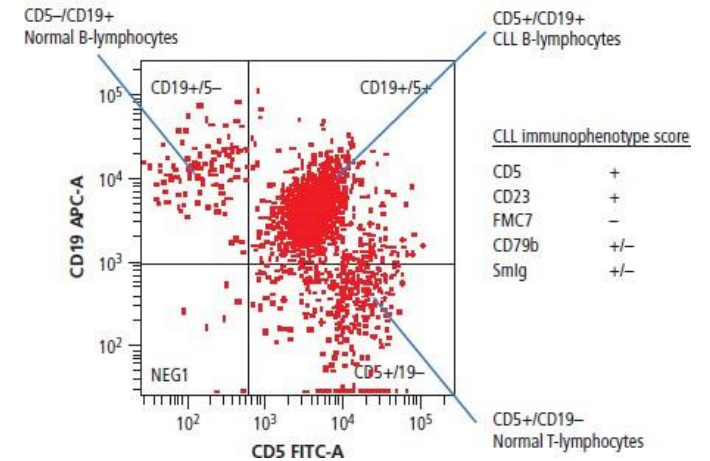
- 500 fall per år i Sverige – konstant siffra över åren
- Heterogen sjukdom
 - Högrisk KLL kan leda till döden inom ett par månader
 - Många kommer aldrig behöva behandling
- Medianåldern vid diagnos är 70 år
- 27% är < 65 vid diagnos
- Senaste KLL rapporten kom januari 2019 och täcker åren 2007-2016:
 - 30% av alla patienterna (>5200) har fått behandling under denna 10-årsperiod
 - 15% av alla patienterna har fått behandling vid diagnos

En jämförelse



diagnostik

- Flödescytometri på perifert blod
- CD5+, CD19+ CD20+ CD 23+
- Finns andra sjukdomar med cirkulerande lymfocyter (hårcellsleukemi, mantelcellslymfom, prolymfocytleukemi)
- Skillnad med akut leukemi?
- Skillnad KLL/SLL/MBL?



I kölvattnet av KLL

- Allmänsymtom
- Besvärande lymfkörtelsvullnad
- Benmärgssvikt
- Hemolys och ITP
- Infektionskänslighet – hypogammaglobulinemi -85% av alla pat



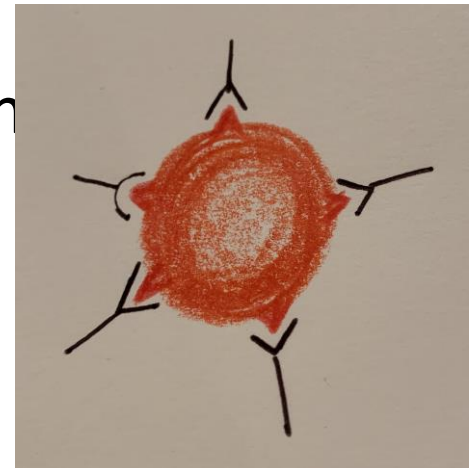
Allmänsymtom = B-symtom

- För sjukdomen och dess utbredning
ospecifika eller allmänna symtom
- Viktnedgång >10% på 3 mån
- Nattliga svettningar
- Återkommande feber utan påvisad infektion



Hemolys och ITP

- Plötsligt påkommen trötthet pga snabbt sjunkande Hb (ca 10% av patienterna)
- Blödningsbekymmer pga lågt antal trombocyter (<5% av patienterna)
- Ovanligt och inget att vänta på – men bra att veta att det finns



Stadieindelning/prognosverktyg

- Binet och Rai – en ögonblicksbild som tyvärr säger mycket lite om risk för progress och behandlingskrävande sjukdom – i synnerhet i tidiga stadier
- Lymfocytfördubblingstid – hjälper till att förstå var i förloppet vi diagnostiserar sjukdomen
- FISH – 80% har kromosomavvikelse – på gruppnivå vet vi vad dessa gör för prognosen men inte på individnivå – därför kontrolleras detta först vid behov av behandling för att styra val av densamma
- Mutationsstatus - muterad > än omuterad – stabil över tid och skillnaden verkar försvinna vid behandling med B-cellsreceptorhämmare
- Beta-2-mikroglobulin ingår i CLL-IPI

BINET – RAI – CLL-IPI

CLL-IPI		bättre	sämre
TP53 status	4p	Omuterad	Muterad
IGHV mutationsstatus	2p	Muterad	Omuterad
B-2-mikroglobulin	2p	< 3,5	> 3,5
Kliniskt stadium	1p	Rai 0 Binet A	Rai I-IV Binet B-C
Ålder	1p	< 65	> 65

riskgrupp	score	andel
lågrisk	0-1	28%
intermediär	2-3	39%
högrisk	4-6	28%
höghögrisk	7-10	5%

10%

BENSTRÄCKARE



KLL - Varför hur och sen då?

Anna Bergendahl Sandstedt

Specialistläkare

Hematologiska kliniken och LAH

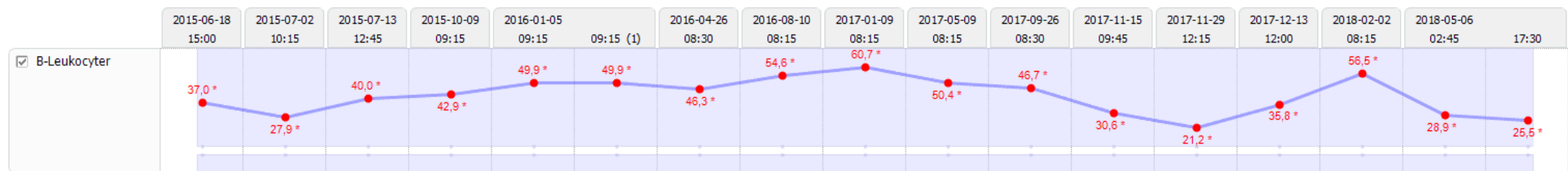
Universitetssjukhuset i Linköping

Behandlingskrävande sjukdom

- Allmänpåverkan (viktnedgång, nattsvetteningar och feber utan infektioner, uttalad trötthet WHO > 2 = uppe mer än hälften av dygnets timmar)
- Benmärgssvikt
- Autoimmuna tillstånd där kortisonbehandling inte räcker
- Kraftig och symtomgivande mjältförstoring
- Kraftig och eller symtomgivande lymfkörtelförstoring
- Snabbt stigande lymfocytal
 - Ökning med 50% på 2 mån
 - eller fördubbling på 6 mån om lymfocyter > 30

Varför vänta med behandling?

- 30-50% av alla patienter kommer aldrig behöva behandling – vi vet inte vilka
- Upprepade studier har visat att man med tidig behandling av icke symptomgivande sjukdom inte får någon överlevnadsvinst
- Idag med nya läkemedel ändras landskapet hela tiden
- Ingen vill behandla nattliga svettningar eller ett labbvärde med cytostatika!

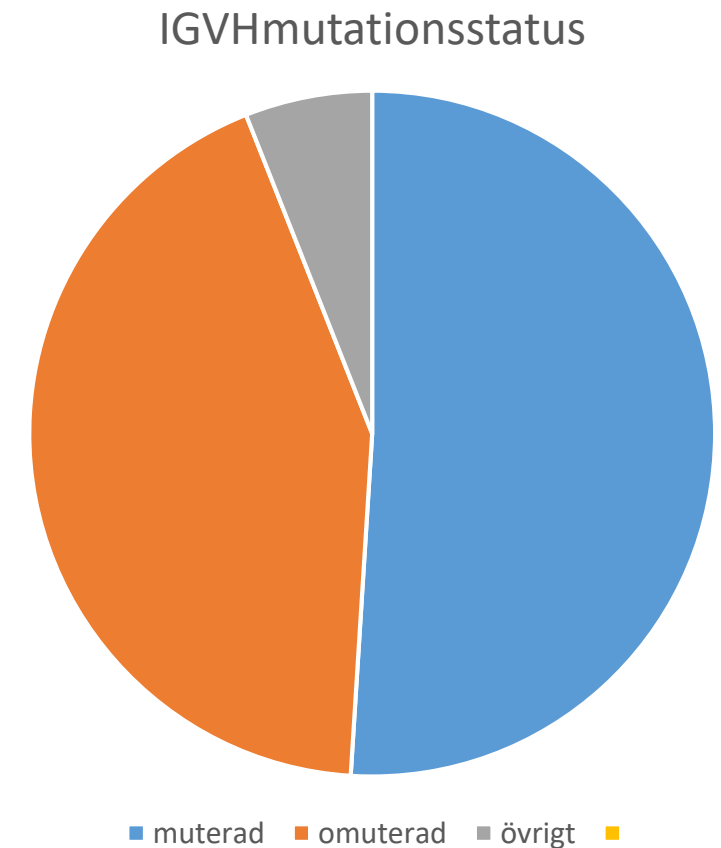
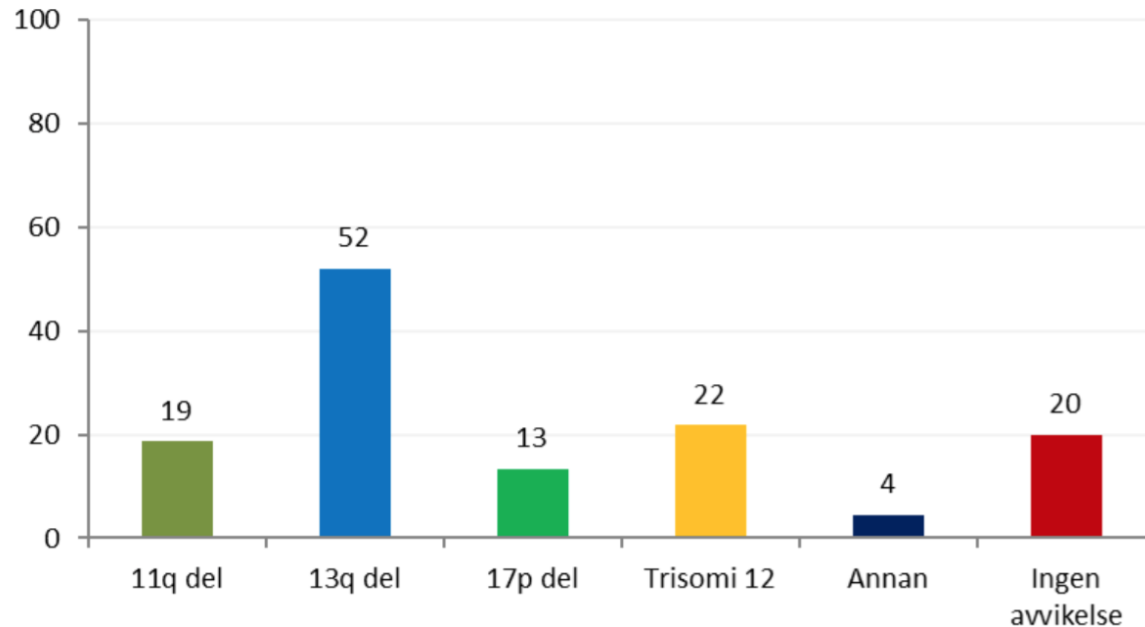


Innan behandlingsstart

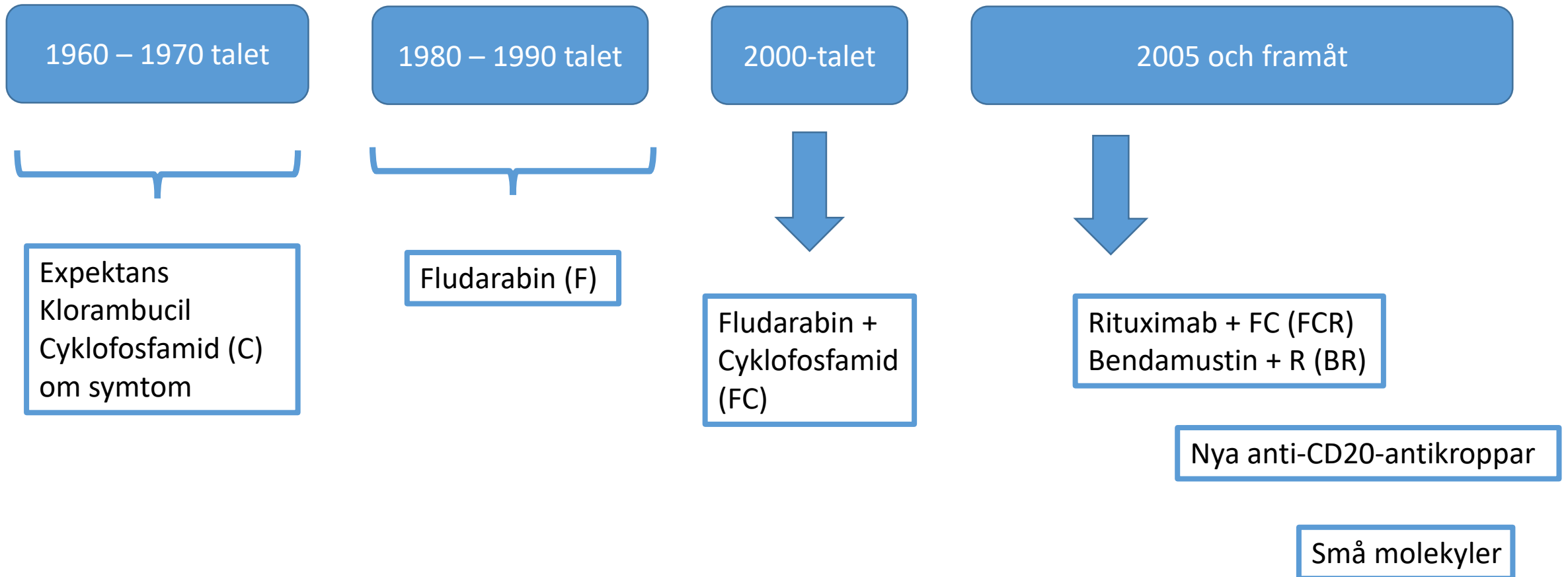
- Benmärgsundersökning
 - Datortomografi (skiktröntgen) av hals – thorax – buk
 - FISH
 - IGHV mutationsstatus
 - BIOBANK
 - Virus status (Hepatit, HIV, CMV och EBV)
-
- Rekommendationer helt i linje med iwCLL 2018 Guidelines

FISH – avvikelser hos 80% av patienterna

Figur 15. Typ av cytogenetisk avvikelse bland patienter med utförd FISH vid behandlingsstart.



Behandling för kll – en tidslinje



behandling



- **Fludara****Cyklofosamid****Rituximab** (→ 65-70 års ålder)
- **Bendamustin****Rituximab** (äldre och samsjuklighet)
- Klorambucil + CD20 (betydande samsjuklighet)
- Klorambucil (symtomlindring)
- Ibrutinib (17p- TP53 mutation) (idelalisib)



- Uppföljning
 - Benmärg, skiktröntgen, flödescytometri på blod

Biverkningar

- Illamående (fludarabin)
- Infektionskänslighet (alla behandlingar)
- Immunglobulinsbrist (bendamustin och rituximab ffa)
- Infusionsreaktioner (rituximab)
- Diarré, förmaksflimmer, hudutslag (ibrutinib)
- Tumörlyssyndrom (venetoclax)



Infektionsprofylax vid behandling

- Bältros
- Pneumocystis - lunginflammation
- Munsvamp
- Vaccinationer: influensa, pneumokocker, TBE, he
- Oklart om vaccinations effekt inom 12 mån från avslutad rituximab-behandling
- Aldrig levande vaccin - MPR, vattkoppor, bältros, tuberkulos, gula febern, tyfoid



Andra linjens behandling



- Om 2-3 år efter avslutad behandling – UPPREPA samma behandling
- Annars ett steg ner på trappan
- Venetoclax om tidigare ibrutinib
- Allogen stamcellstransplantation
 - Svikt på ibrutinib och/eller idelalisib
 - Pat med 17p- TP53 - frisk ung och med passande donator
- CAR-T-celler

Allogen stamcellstransplantation

- Innebär att patienten erhåller en annan människas stamceller.
- Dessa bildar ny benmärg och har immunologisk effekt på leukemin.
- GraftVersusHost är den avstötningsreaktion som det nya immunförsvaret kan utsätta patienten för

High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies

Peter Dreger,^{1,2} Paolo Ghia,^{3,4} Johannes Schetelig,^{2,5,6} Michel van Gelder,^{2,7} Eva Kimby,⁸ Mauricette Michallet,⁹ Carol Moreno,¹⁰ Tadeusz Robak,¹¹ Stephan Stilgenbauer,¹² and Emili Montserrat,^{4,13} on behalf of the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)



Ta med hem



- Om möjligt, lämna KLL sjukdomen på sjukhuset mellan besöken!
- Om ni aldrig fått behandling är ni i princip att betrakta som vilken annan patient som helst!
- Om andra läkare blir osäkra, be dem kontakta er hematolog!
- Skriv upp när ni behöver söka VC för infektioner och om ni ordineras antibiotikabehandling – er hematolog vill veta!
- Behandling för KLL är som att ge immunförsvaret ett ärr – det går aldrig helt ur
- och...
- Ni kan vara infektionskänsliga MEN ska inte isolera er = sluta leva livet!

Tack!

