Du har KLL!

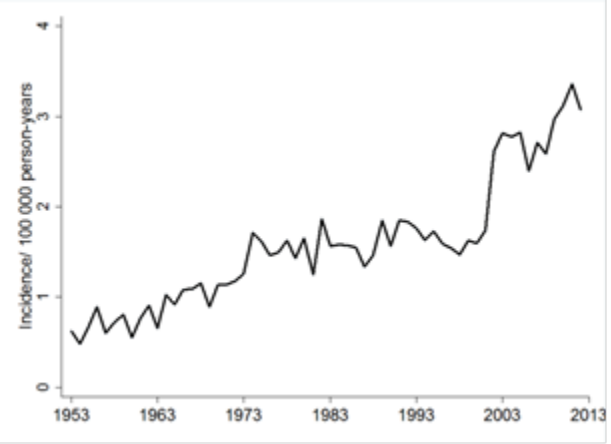
Behandling eller ikke?

Geir E. Tjønnfjord

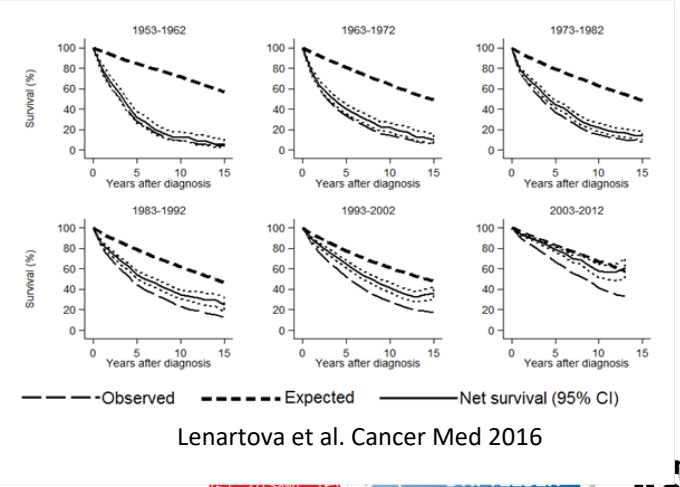
Insidens og prognose

- KLL - 1953-2013

Insidens



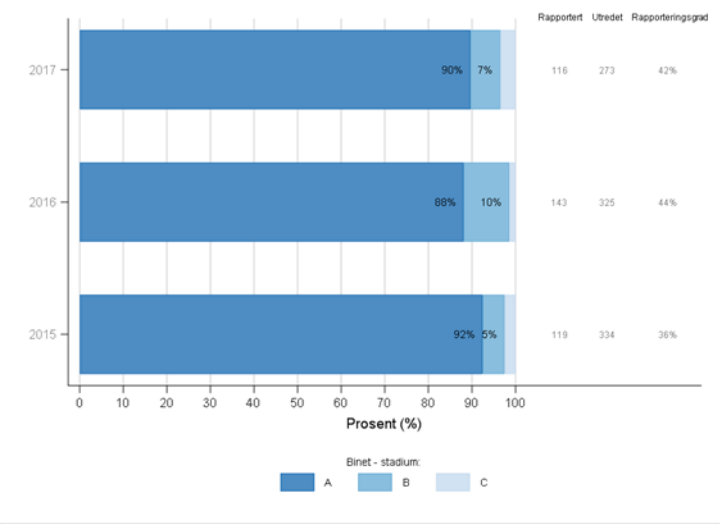
Overlevelse

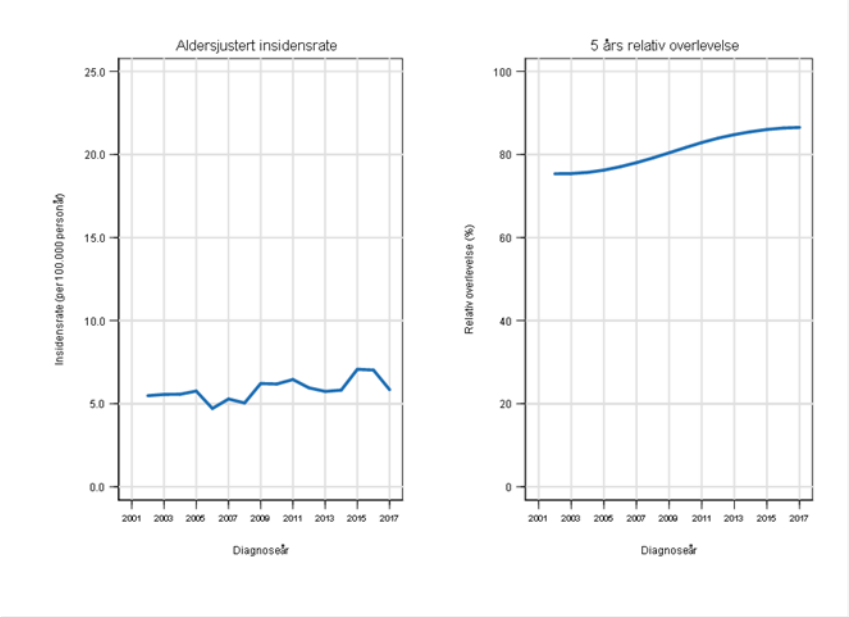


Lenartova et al. Cancer Med 2016

Tilfeldig oppdaget og ingen symptomer

Ca 350 nye tilfeller av KLL per år
Median alder ca 72 år
Litt flere menn enn kvinner

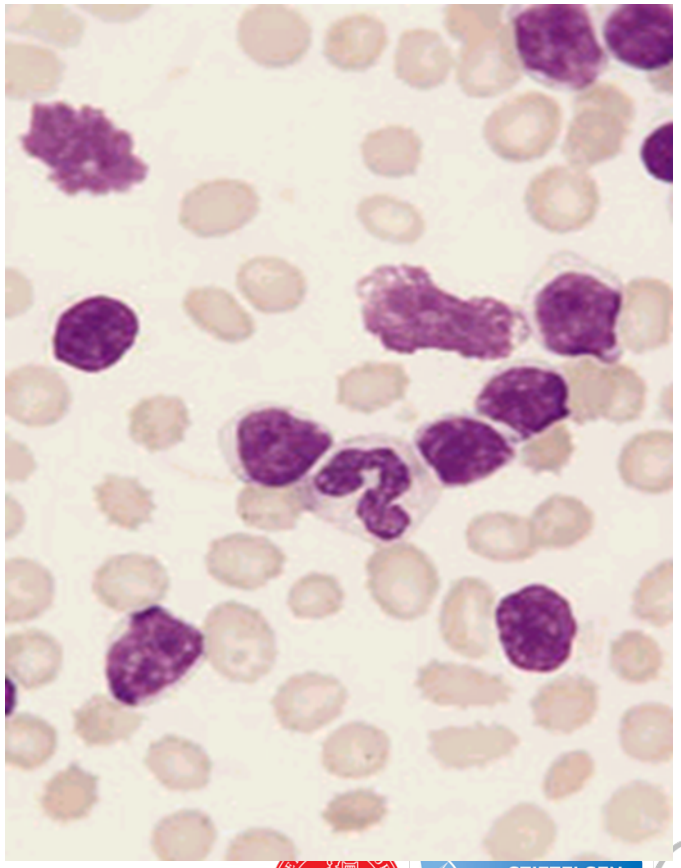




Typisk scenario

- Blodprøve i forbindelse med helsekontroll viser lymfocytose
  - Kommentar KLL?
  - Verifisering av diagnose
    - KLL signatur
  - Klinisk undersøkelse
  - Informasjonssamtale
    - Behandling oftest ikke
  - Plan for oppfølging

- Lymfocytose



Hvorfor behandle?

- Hva er behandlingsmålet?
  - Kreftsykdom – kurasjon må være målet!!!
  - Hvorfor må kurasjon være målet?

Hvorfor behandle?

- Er kurasjon mulig?
  - I praksis ikke
    - » Allogen stamcelletransplantasjon kan kurere, men…..
  - For flertallet påvirker ikke sykdommen leveutsiktene
    - » Da er det kanskje ikke så viktig med kurasjon?

Hvorfor behandle?

- Kurasjon er ikke mulig
- Hva er da behandlingsmålet?
  - God livskvalitet
  - Normale leveutsikter

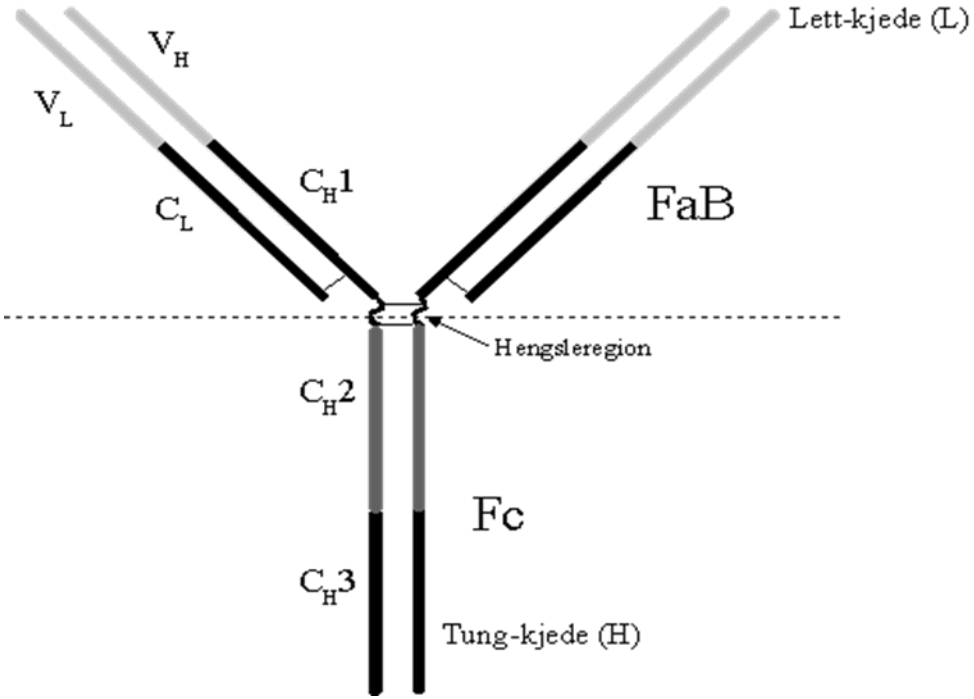
Behandlingsmålet

- God livskvalitet
  - Lengst mulig tid uten symptomer av sykdom
    - Ingen behandling før symptomer
    - Kreft og ingen behandling påvirker livskvaliteten
  - Mest mulig tid uten behandling?
    - Kort og «intens» behandling
    - Mindre intens og vedvarende

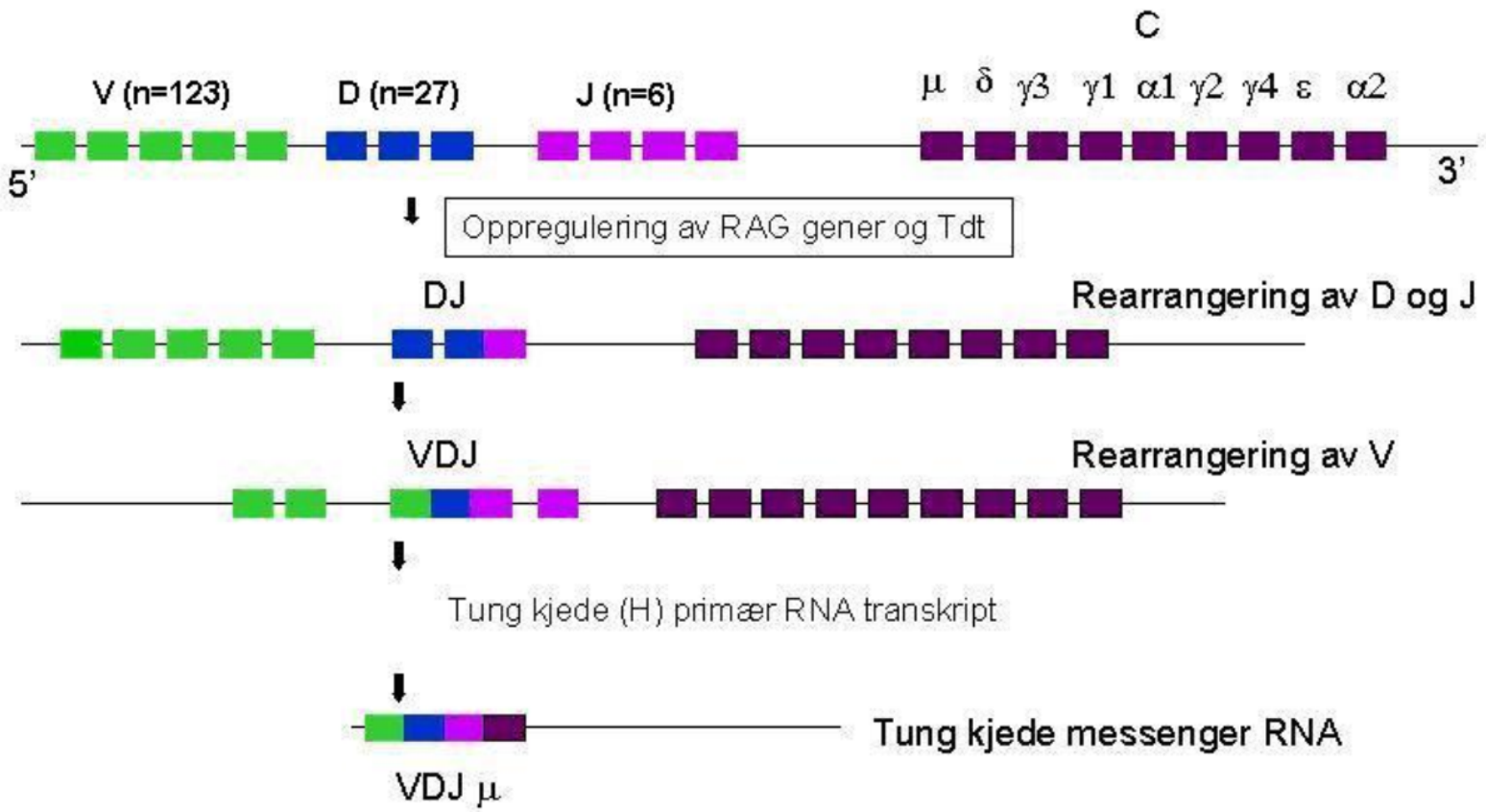
Behandlingsmålet

- God livskvalitet for de som ikke behandles
  - Prognostiske hjelpemidler
    - Mutert/umutert IGHV-gen
    - Lymfocytt-doblingstid
  - Kontroller?

Immunglobulinet/B-celle reseptor

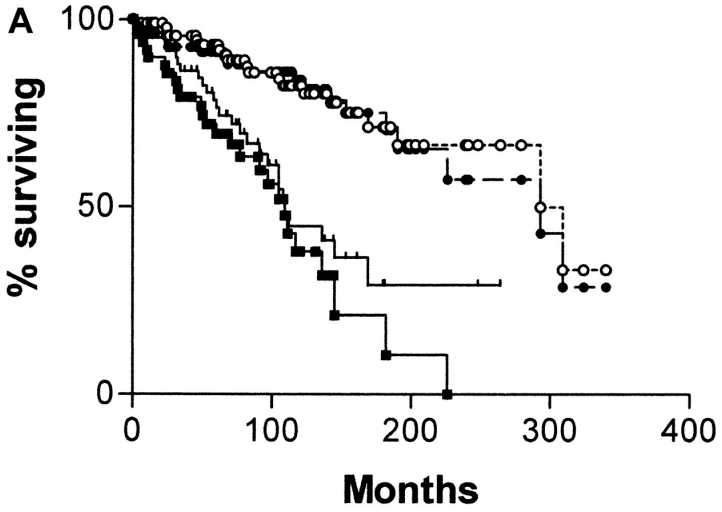


Immunglobulinet/B-celle reseptor



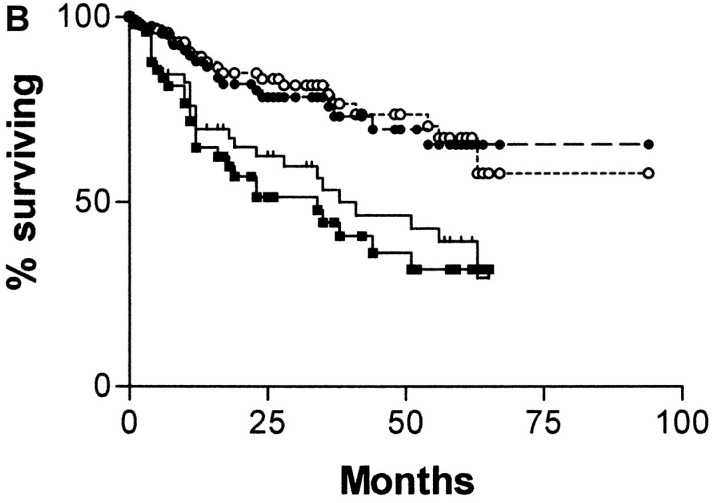
Overlevelse hos 145 pasienter med KLL. Sammenligning mellom pasienter med CD38+(, n = 60) eller CD38− (●, n = 85) leukemiceller og pasienter med KLL-celler med mutert (○, n = 95) eller umutert (▪, n = 50) IGHV gen fra diagnose (A) eller CD38 analyse (B)

Overlevelse fra diagnose



Overlevelse
Umutert IGHV 109 måneder
Mutert IGHV 293 måneder
CD38+ 109 måneder
CD38- 293 måneder

Overlevelse fra analysetidspunkt



Behandling må ikke skade!

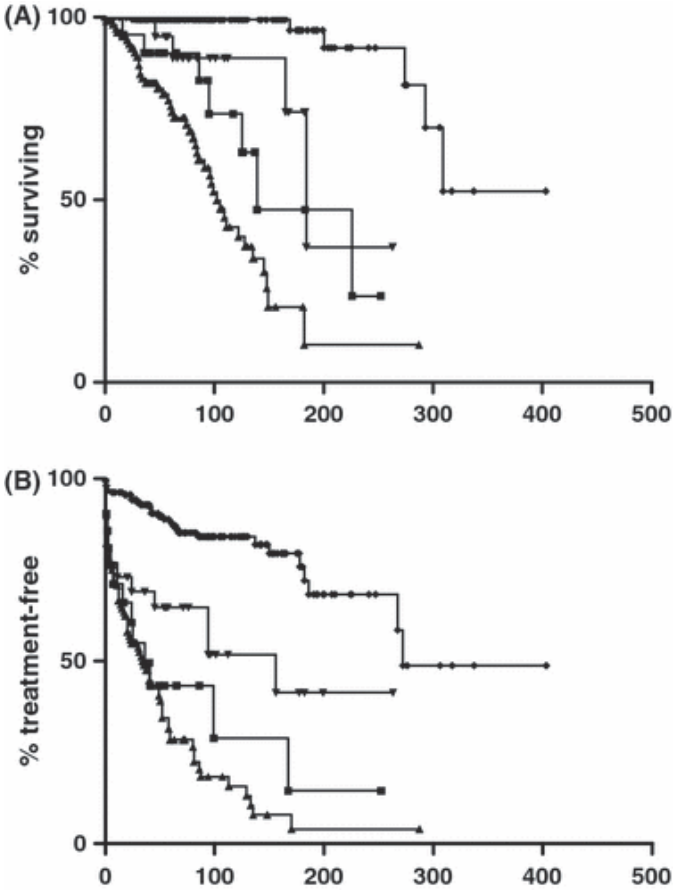
Terry J. Hamblin et al. Blood 2002;99:1023-1029

Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Det foretrukne IGHV-genets grad av homologi med kimbanen er av betydning – ikke bare mutert og umutert



Grad av homologi med kimbanen
<97% homologi
97-98% homologi
98-99% homologi
100% homologi

British Journal of Haematology, Volume: 140, Issue: 3, Pages: 320-323

Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Behandlingsmålet

- God livskvalitet
- Normale leveutsikter
  - Behandling bedrer leveutsiktene hos de som trenger behandling
  - Hvilken behandling skal vi velge?
  - Bør alle ha samme behandling?

Behandling – hva så?

Når er det indikasjon for å behandle?

- Benmargssvikt
  - Anemi og/eller trombocytopeni
- Sjenerende lymfeknutesvulst
  - Fysisk hemmende eller kosmetisk sjenerende
- Sjenerende stor milt
  - Fysisk ubehag; i veien ved bevegelse, hemmer matinntak
- Framtredende allmennsymptomer
  - Vekttap uten åpenbar forklaring
  - Økt svetting – særlig nattsvette
  - (Lavgradig) feber
  - Fatigue

Før behandlingen starter

- Kartlegging av symptomer og komorbiditet
  - » Anemi oppleves ulikt avhengig av funksjonsnivå
  - » KLL årsak til symptomene?
- Grundig klinisk undersøkelse
  - » Lymfeknuter, lever, milt, lunger og hjerte
- Omfattende laboratorieundersøkelser
  - » Blodprøver – organfunksjon, immunstatus, følgetilstander
  - » Benmargsundersøkelse
- Nærmere karakterisering av leukemicellene
  - » Spesifikke genetiske avvik – *del(17p)*/*TP53*-mutasjon

Behandlingsmålet

Komplett remisjon med forlenget OS	Komplett remisjon med lang PFS	Symptomlindring
<65-70 år Ingen komorbiditet	>65-70 år Komorbiditet	Høy alder Komorbiditet

Omforent forståelse av behandlingsmålet!!!

Behandlingsalternativer

- Kjemoimmunterapi
  - Konvensjonell kjemoterapi og et anti-CD20 antistoff
    - » Ulike kjemoterapeutika
    - » Molekylet CD20 er spesifikt for B-lymfocytter
- Målrettet behandling
  - Signalveishemmere – leukemicellene er avhengig av stimulering
    - » Ibrutinib, idelalisib og venetoklaks
- Allogen stamcelletransplantasjon
  - Unge pasienter med aggressiv sykdom – kort forventet levetid

Behandlingsalternativer i dag

- Identifikasjon av pasienter med *p53*-dysfunksjon
  - Konvensjonell terapi er avhengig av *p53*-signalveien for effekt
    - » Kiss of death
    - » Vanlig resistensmekanisme ved alle typer kreft
  - Signalveishemmerne er ikke avhengig av p53-signalveien

Behandlingsalternativer i dag

- 1. linjebehandling ved normal *p53*-signalvei
  - Kjemoimmunterapi
    - Alkylerende kjemoterapeutika
      - » Syklofosfamid, bendamustin og klorambucil
    - Purinanaloger
      - » Fludarabin og cladribin
    - Anti-CD20 antistoff
      - » Rituksimab
      - » Obinutuzumab

Kjemoimmunterapi

- Klinisk undersøkelse (lymfeknuter og milt)
- Undersøkelse av organfunksjon
  - » Hjerte, lunger, lever og nyrer
- Immunstatus undersøkelse
  - » Herpes viridae og hepatitt virus
- Genetiske avvik
  - » Avklare at det ikke er *p53*-dysfunskjon
- Benmargsundersøkelse
  - » Avklare at det ikke er annen årsak til benmargssvikt

Kjemoimmunterapi

- Behandlingsmål – mest mulig tumorreduksjon
  - » Komplett remisjon uten minimal restsykdom
  - » Komplett remisjon
  - » Symptomlindring
- Behandlingsform
  - 4 ukers behandlingssykler (2-5 behandlingsdager)
  - Dagbehandling – ikke innleggelse i sykehus
  - 4-6 sykler

Behandlingsmålet

- Evaluere om målet er nådd
  - Klinisk undersøkelse
    - » Ingen lymfeknutesvulst eller forstørret milt
  - Evaluering av benmargsfunksjon
    - » Blodcelletall
  - Evaluering av restsykdom
    - » Benmargsundersøkelse

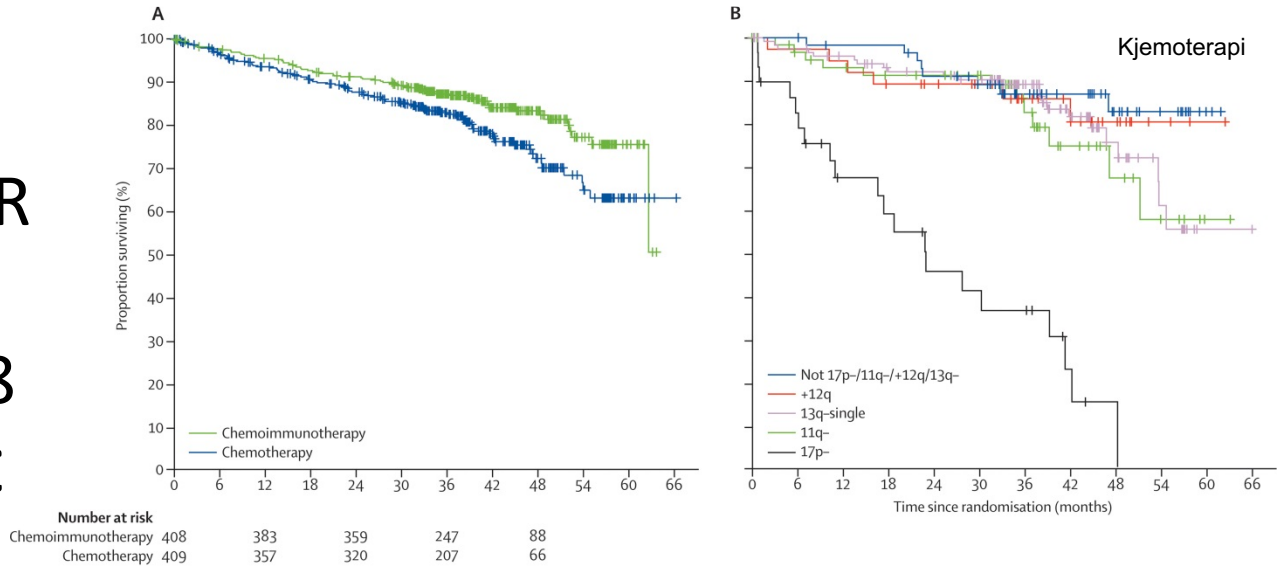
Behandlingsmålet

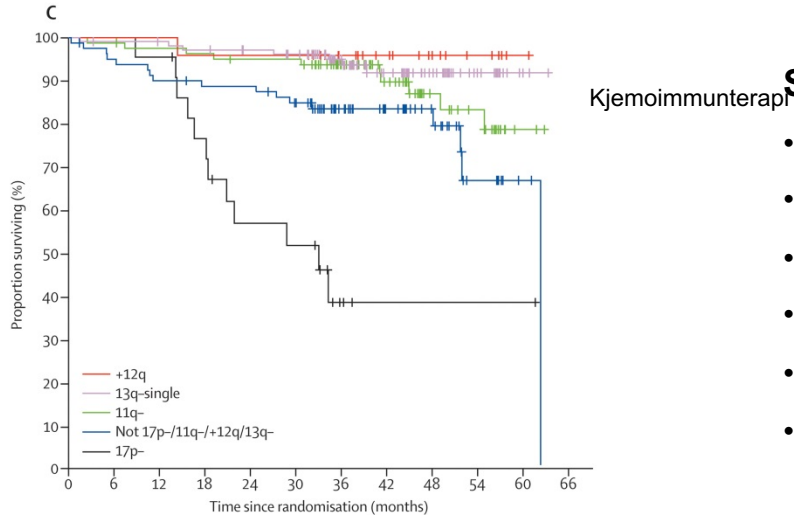
- Normale leveutsikter
  - Behandling bedrer leveutsiktene hos de som trenger behandling
  - Hvilken behandling skal vi velge?
  - Bør alle ha samme behandling?

1. linjebehandling og overlevelse

CLL8 – FCR v FC

HOVON68 - FCA v FC





Subgrupper med særlig gevinst

- Binet stadium B
- del(11q23)
- del(13q14)
- Trisomi 12
- Mutert IGHV-gen
- <65 år

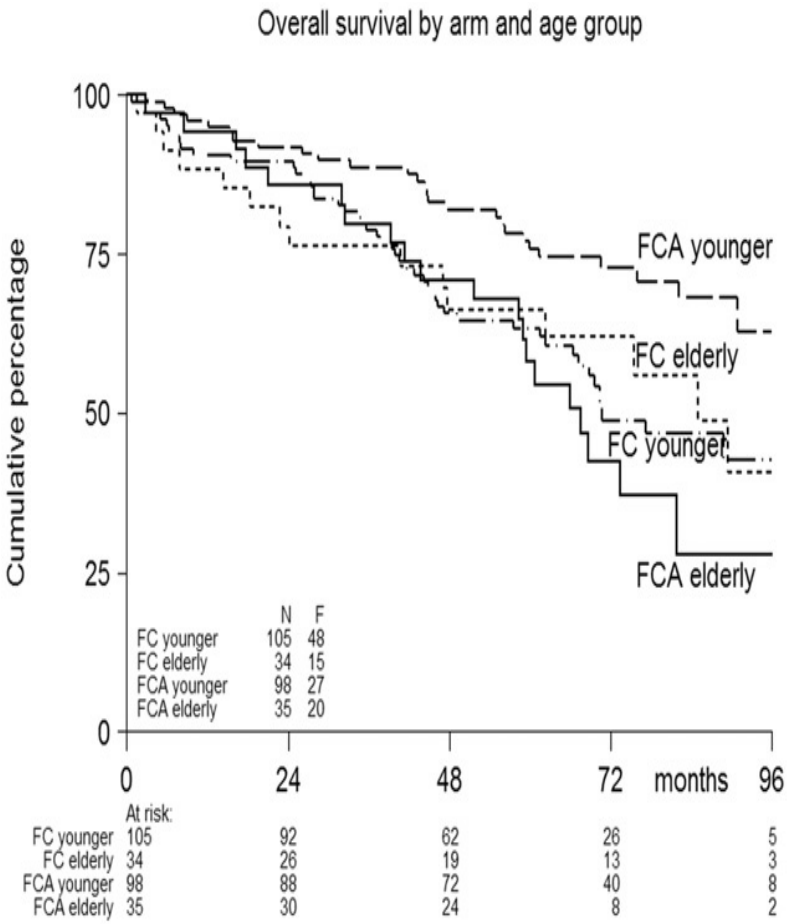
The Lancet 2010; 376:1164-1174

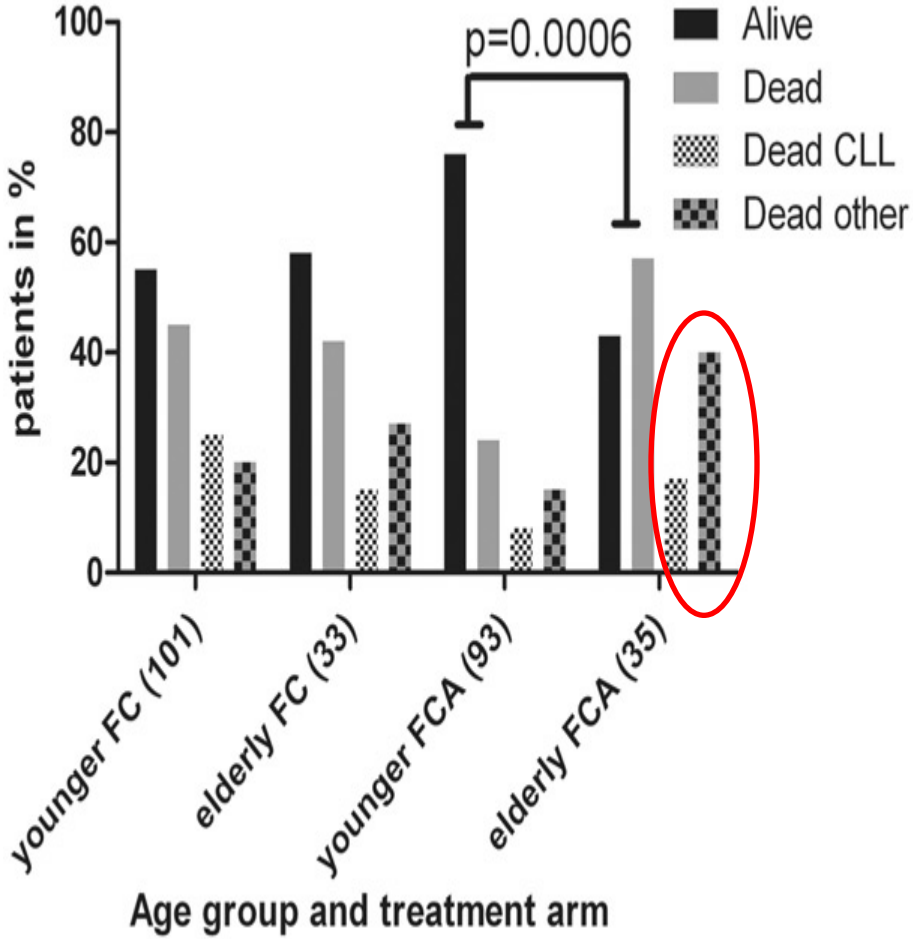
Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Hvorfor dårligere resultat >65 år?





HOVON 68 CLL studien; Vojdeman et al Leuk Lymphoma 2007; 58(3):594-600

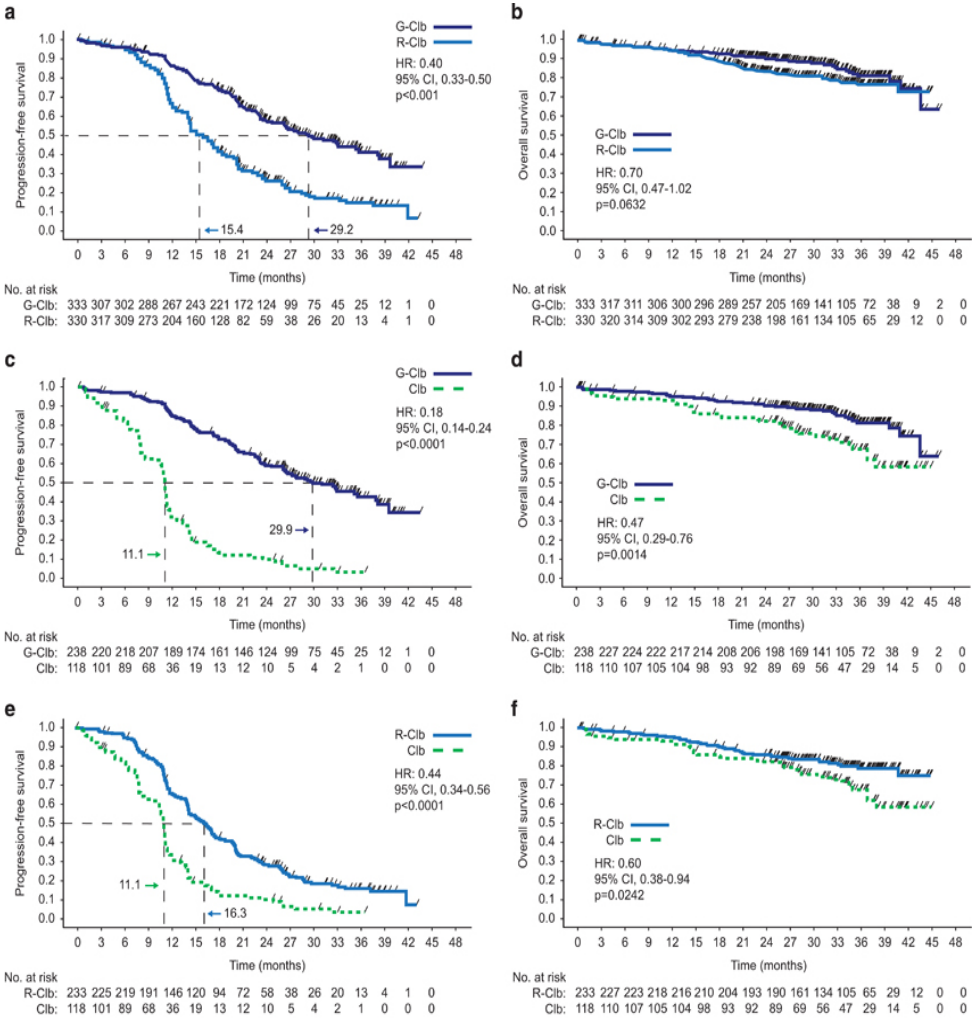
Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Anti-CD20 antistoff og klorambucil hos eldre og komorbide

- Oppdatering per 4/2015
- Overlevelsesgevinst kjemoimmunterapi
- Forskjell mellom antistoffene?
  - PFS 29.2 v 15.4 mndr.
  - 8000 mg v 5175 mg – 155% av rituximab-odsen



Goede et al, Leukemia 2015;29(7):1602-4

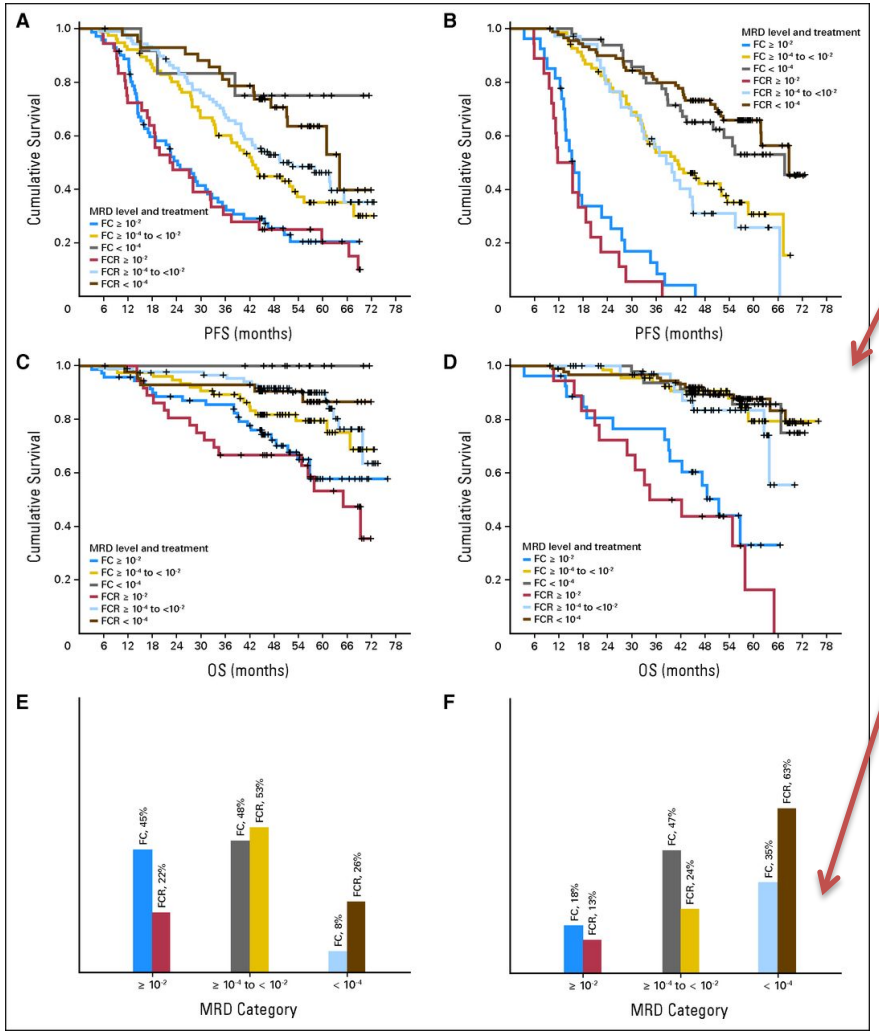
Kjemoterapien kan justeres!

Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Når vi behandler med kjemoimmunterapi, bør vi bestrebe oss på best mulig tumor reduksjon



CLL8: MRD-negativitet er assosiert med økt overlevelse og andelen MRD-negative øker ved FCR sammenlignet med FC

Gyldig både for tid uten sykdom og overlevelse!

Böttcher S et al. JCO 2012;30:980-988

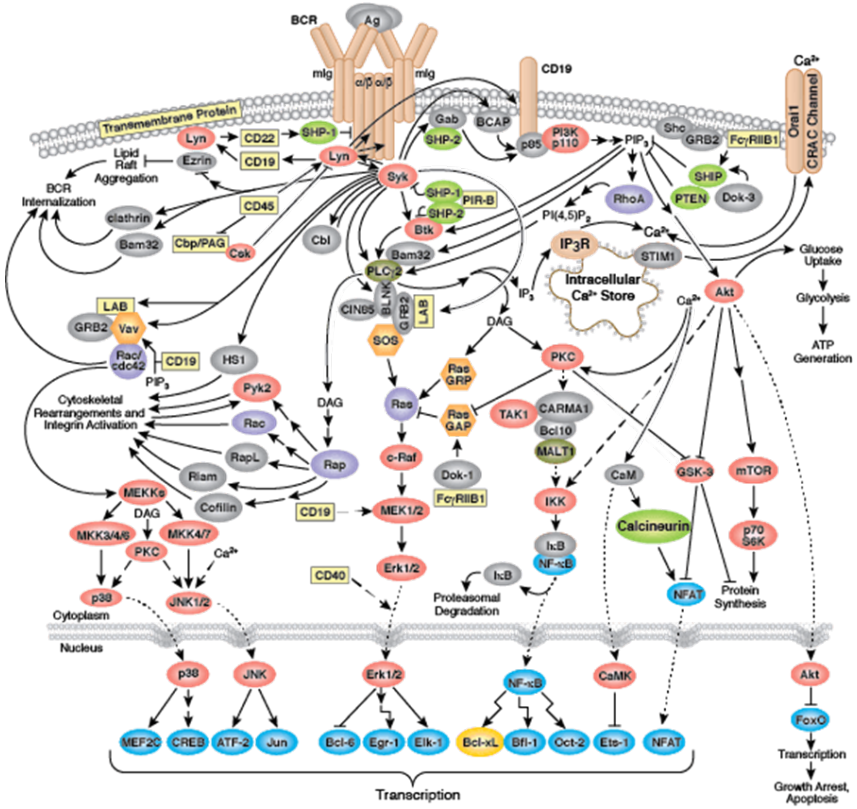
Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

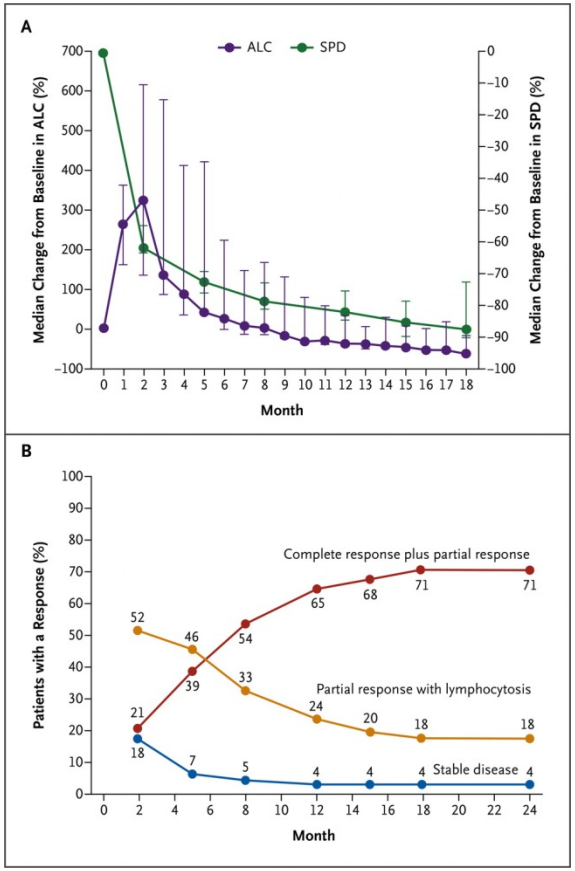
Behandling ved *p53*-dysfunksjon

- Ibrutinib
  - » BTK-hemmer
- Idelalisib
  - » PI3K-hemmer
- Venetoklaks
  - » BCL-2 hemmer



Ibrutinib og idelalisib

- **Redefinering av respons**
  - Lymfocytose
  - Tilbakegang av lymfeknutesvulst og organomegali
  - Bedring av cytopenier
  - Maksimal effekt kommer seint
  - Behandling på ubestemt tid



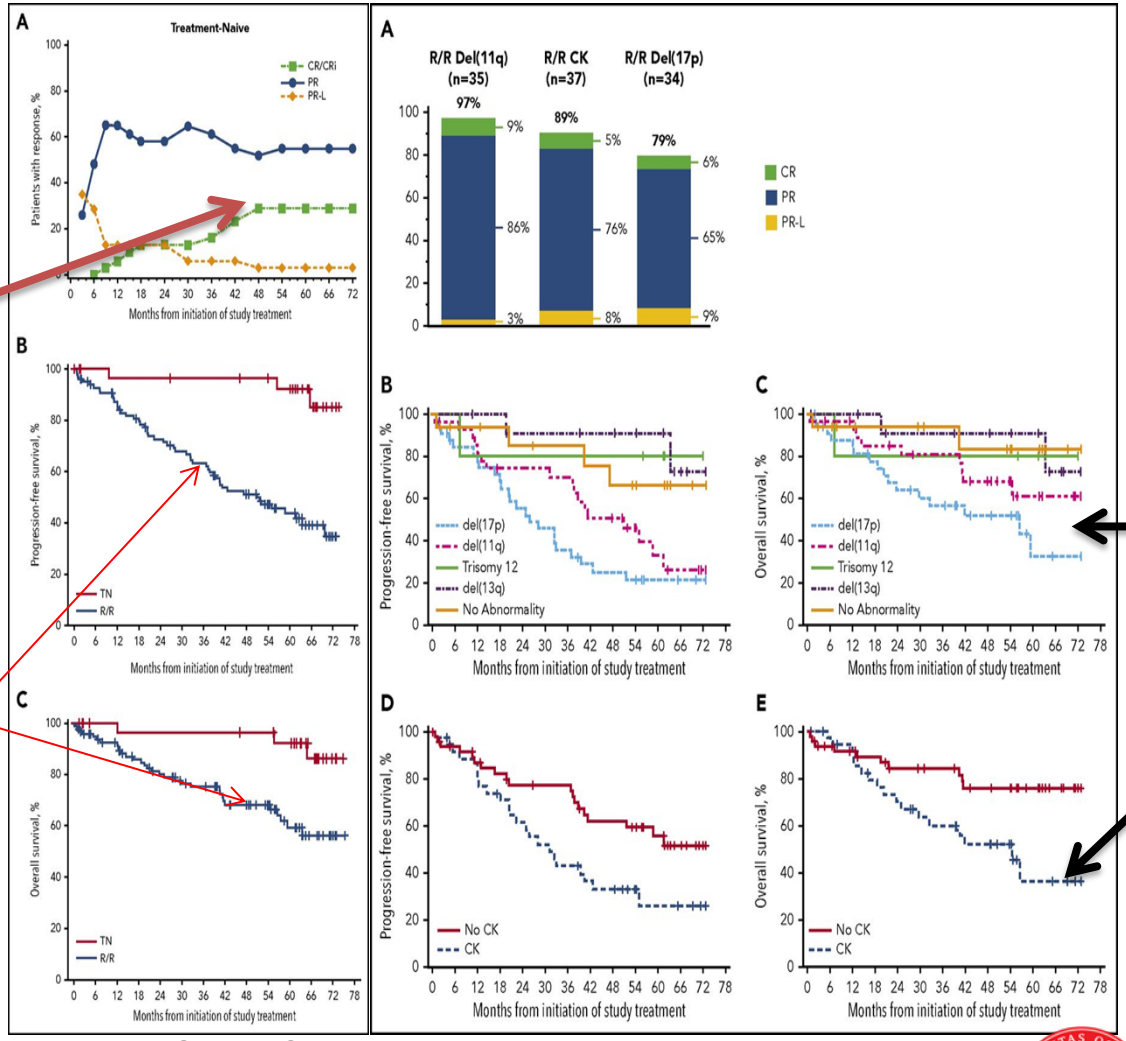
Byrd JC et al. N Engl J Med 2013;369:32-42

KLL behandlet med ibrutinib

5 års oppfølging av ibrutinib monoterapi

Liten andel CR – konsekvenser for behandlings-lengde

Bør signalveis-hemmere inn i 1. linje hos alle???



Susan O'Brien et al. Blood 2018;131:1910-1919

ORR ved *del(17p)* 79%
DOR 31 måneder

OS vesentlig bedre enn FCR

del(17p) og *del(11q)* fortsatt ugunstige prognostiske markører

Kompleks karyotype ugunstig prognostisk markør

Oslo universitetssykehus

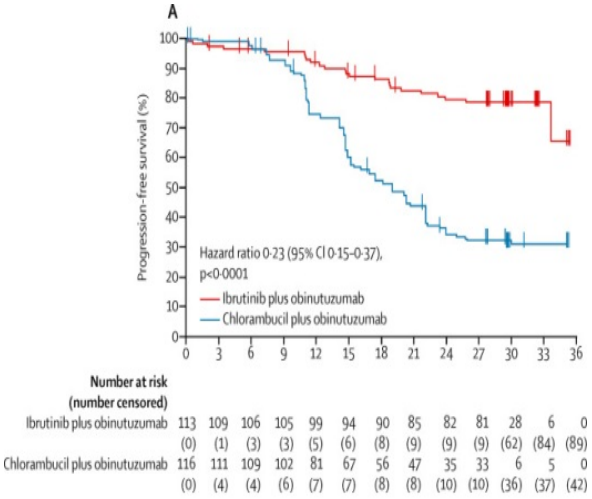
STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

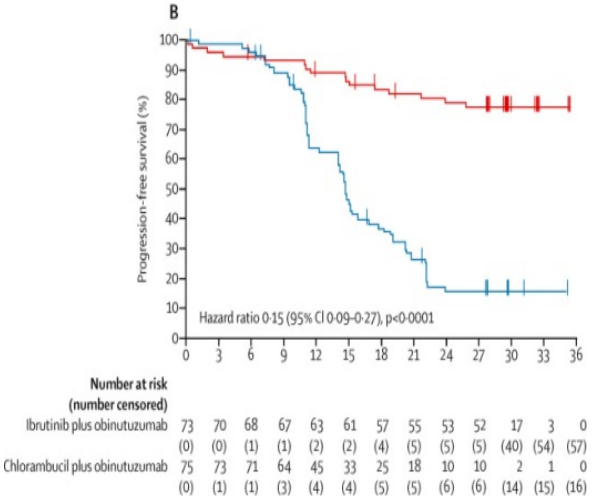
Ibrutinib+obinutuzumab versus klorambucil+obinutuzumab

iLLUMINATE: >65 år eller <65 år med komorbiditet; median alder 71 år

SAE 58% i IO-gruppen
SAE 35% i CO-gruppen
Dosereduksjon 12-13% i begge grupper



A) Analyse etter «intention to treat»



B) Analyse høyrisk-pasienter; *del(17p)*, *del(11q)*, *TP53*-mutasjon og umutert IGHV

Lancet Oncol 2019;20(1):43-56

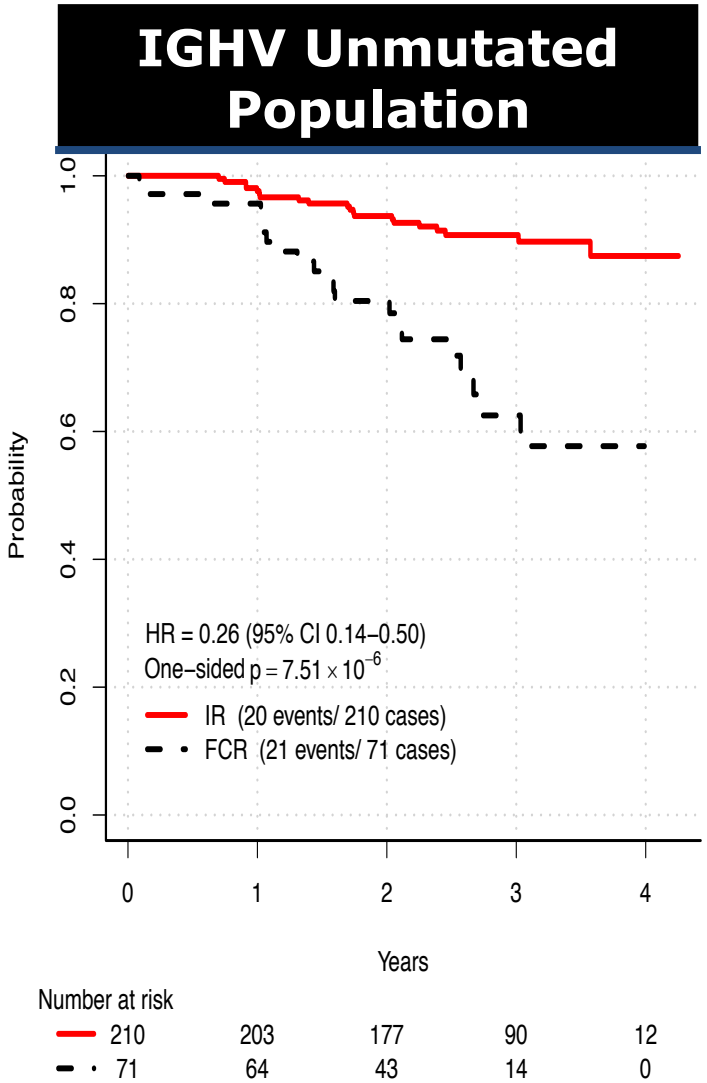
Oslo universitetssykehus

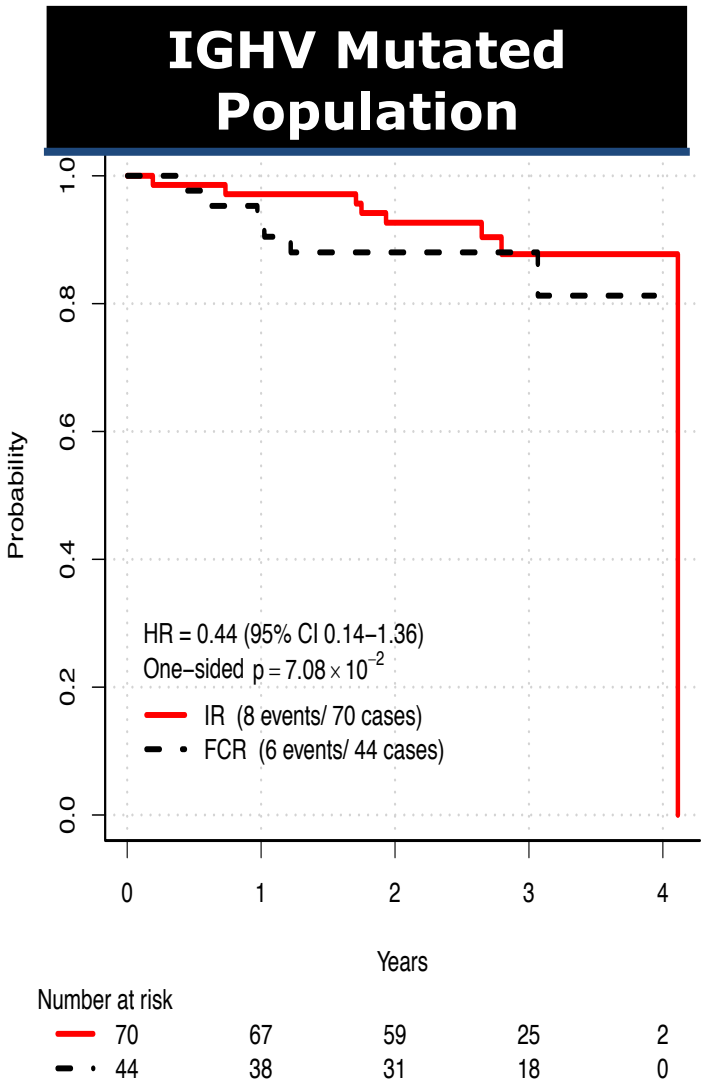
STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

IR versus FCR og betydningen av IGHV-mutasjonsstatus

PFS





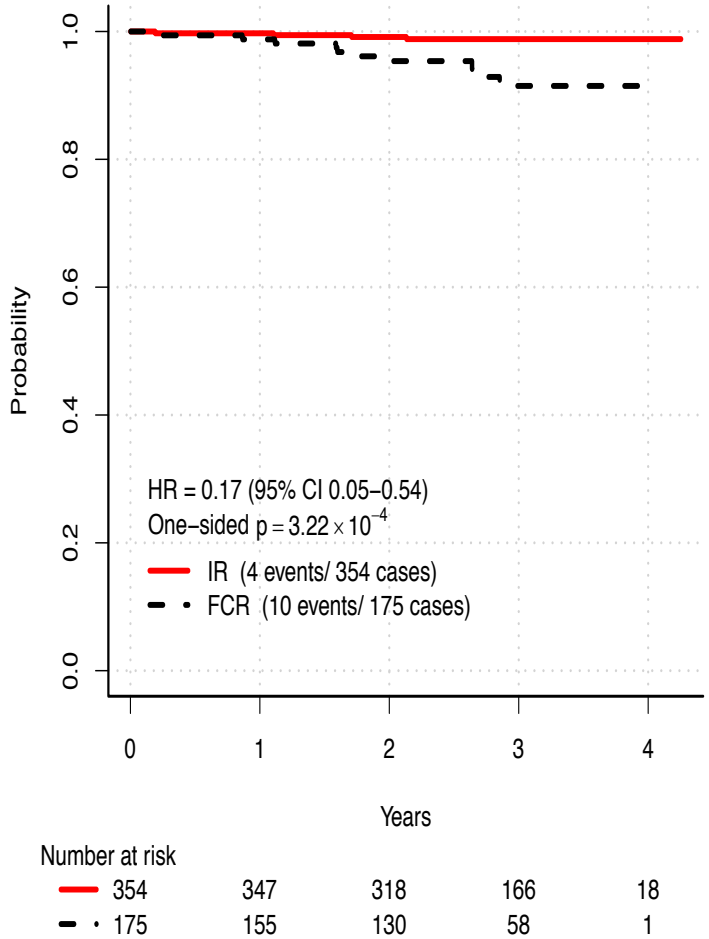
Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Overall survival IR versus FCR

OS in ITT Population



Oslo universitetssykehus

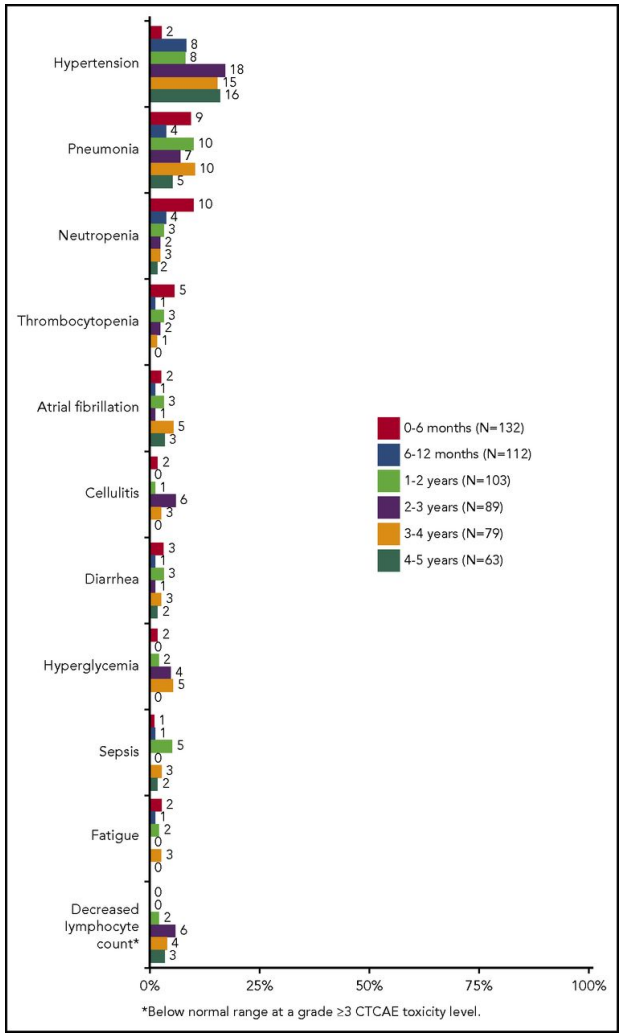
STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Forekomst av alvorlige bivirkninger og varighet av behandling

Behandling på ubestemt tid har en medisinsk kostnad?

Ca 40% har stoppet behandlingen 5 år etter oppstart



Susan O'Brien et al. Blood 2018;131:1910-1919

Oslo universitetssykehus

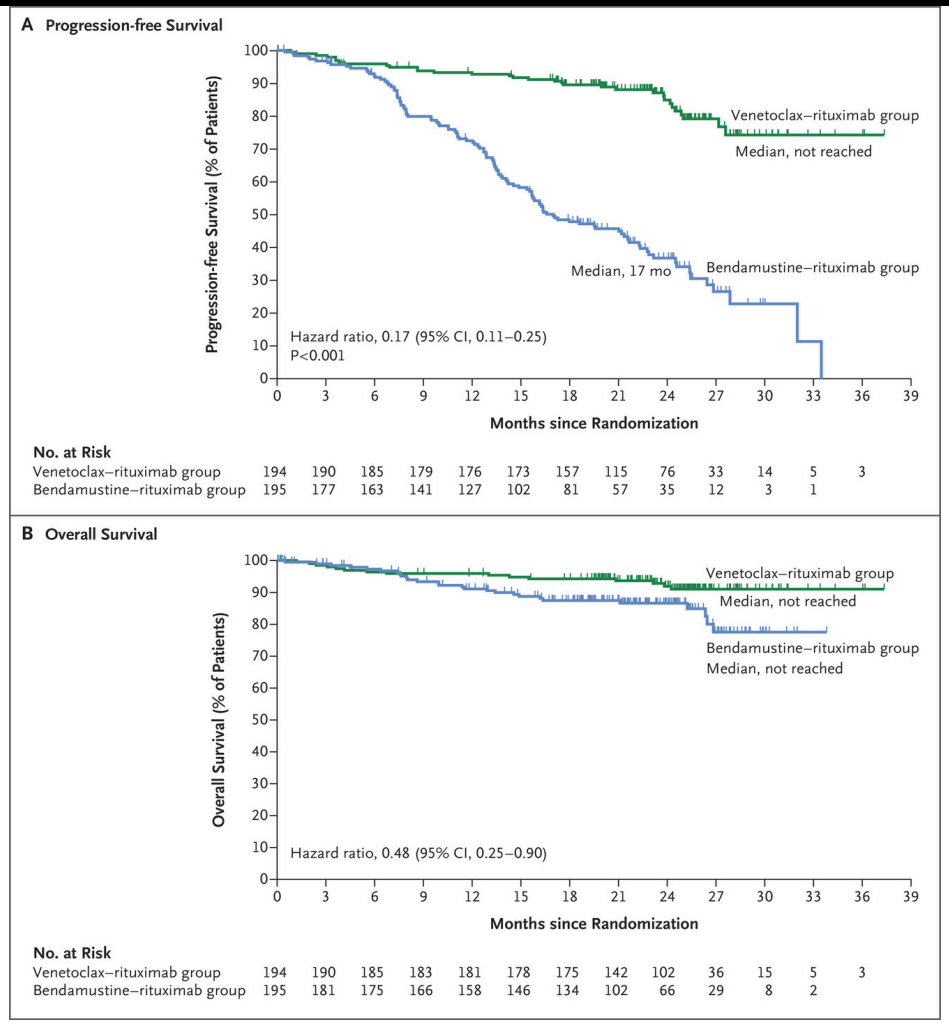
STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Progresjonsfri overlevelse og total overlevelse

Venetoklaks

VenR v BR hos tidligere behandlede pasienter



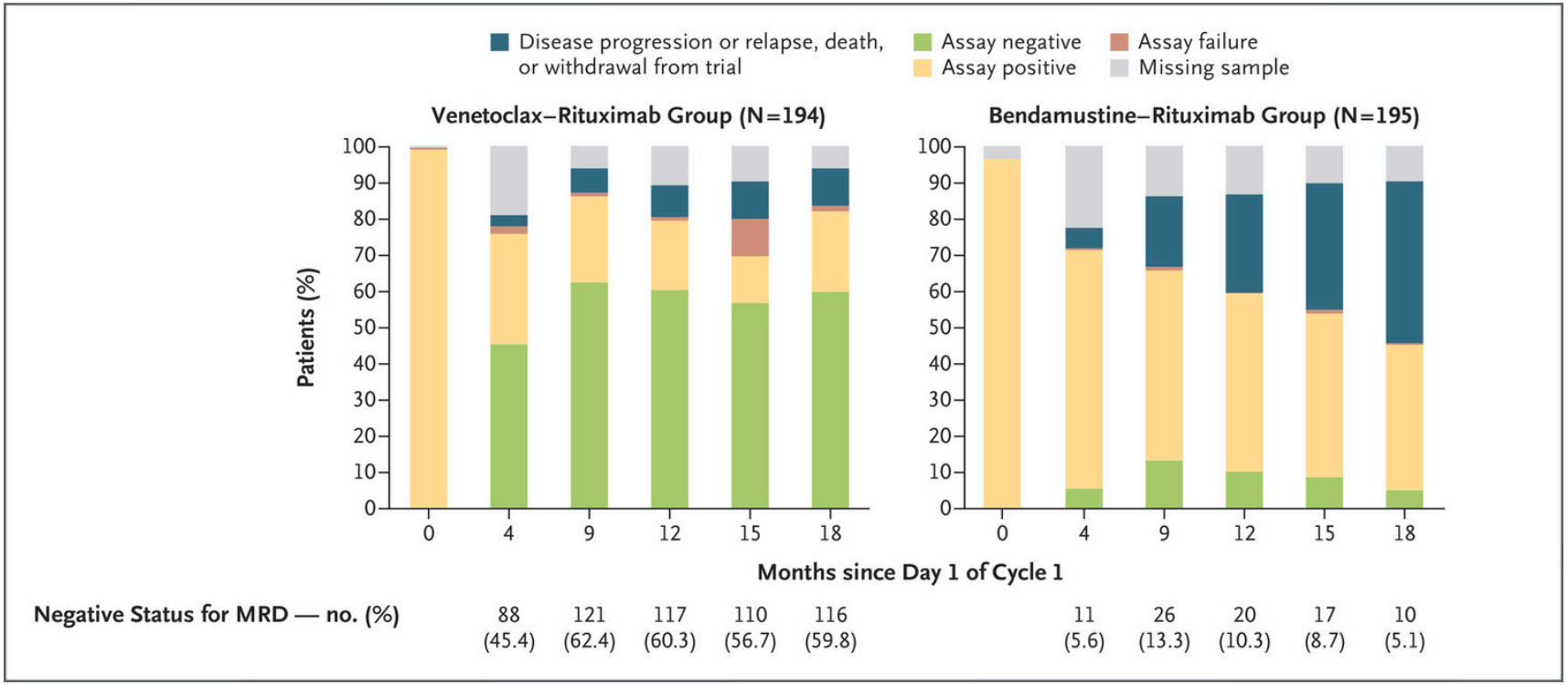
JF Seymour et al. N Engl J Med 2018;378:1107-1120.

Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Tid til komplett remisjon uten tegn til restsykdom



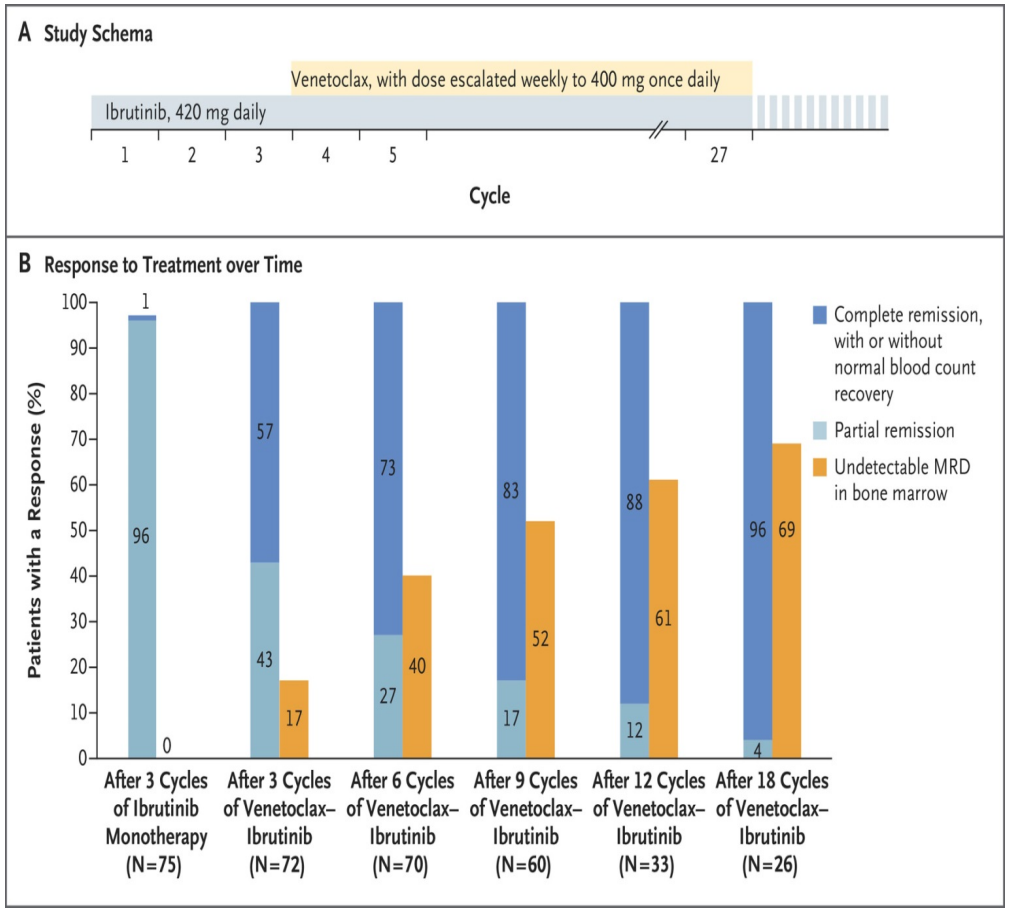
JF Seymour et al. N Engl J Med 2018;378:1107-1120.

Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Ibrutinib + venetoklaks i første linje



Sykler av 28 dagers varighet – 13 sykler er et år

Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KGJ

Centre for B cell Malignancies

Morgendagens behandling

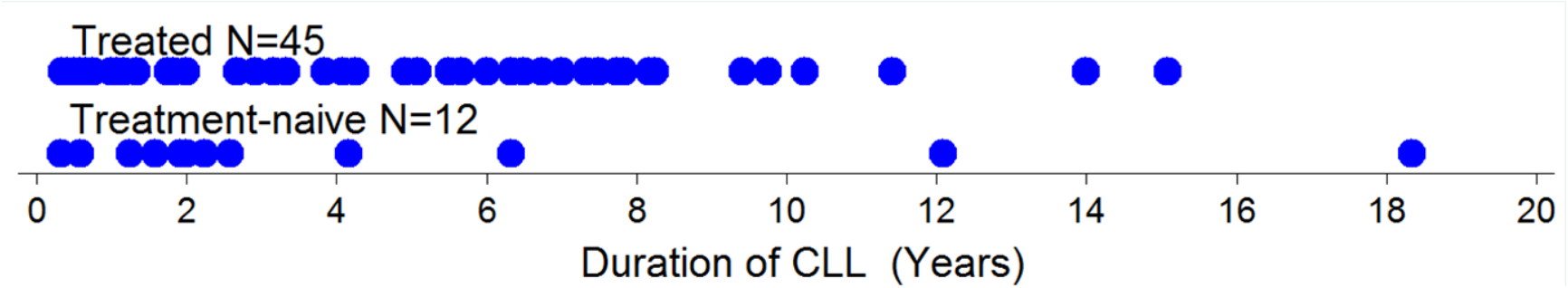
- KLL med mutert IGHV-gen
  - Kjemoimmunterapi
    - » Kjemoterapi-komponenten tilpass pasienten
- KLL med umutert IGHV-gen
  - Målrettet behandling
    - » Ibrutinib eller idelalisib
    - » Venetoklaks
- KLL med spesifikke genetiske avvik
  - Målrettet behandling i kombinasjon?
    - » Allogen stamcelletransplantasjon

Andre utfordringer ved KLL

- Autoimmune fenomener
  - Hemolytisk anemi
  - Immunmediert trombocytopeni
    - » Kortikosteroider
- Hypogammaglobulinemi
  - Gjentatte infeksjoner med kapselkledde bakterier
    - » Gammaglobulinsubstitusjon og vaksinasjon
- Richters transformasjon
  - Utvikling av aggressiv lymfoproliferativ sykdom
    - » Diffust storcellet B-celle lymfom eller Hodgkin lymfom

Richters syndrom i Norge 2003-2013

¼ er behandlingsnaive
¾ har fått behandling, men vanligvis før de er ferdig med 2. linje behandling

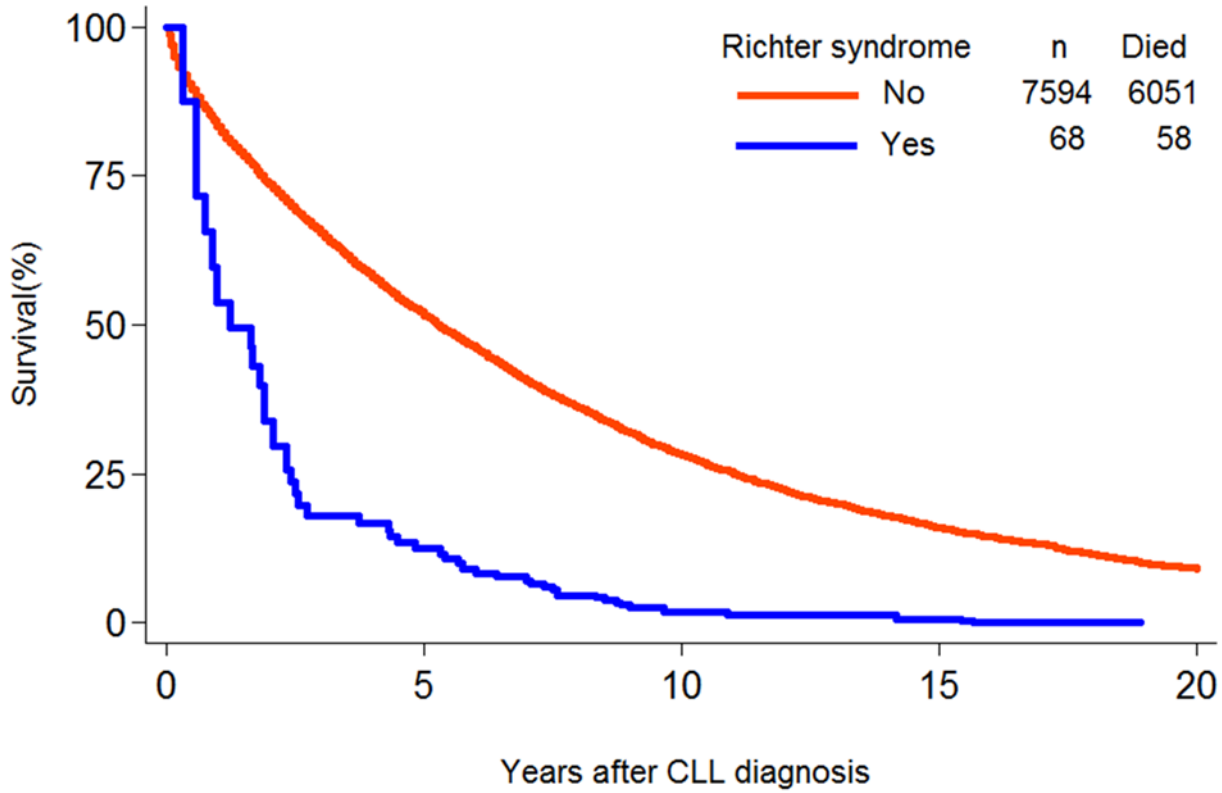


Lenartova et al. Cancer Epidemiol 2019;60:128-33

Richters syndrom i Norge 2003-2013

Indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon

Utfordrende å nå sykdomskontroll



Lenartova et al. Cancer Epidemiol 2019;60:128-33

KLL er en spennende sykdom med rivende utvikling av behandlingsmuligheter

Økonomi vil bli en stor utfordring

Ib+Ve i et år =1,6 MNOK