

KAPITEL 20

Referenser

1. Nationellt kvalitetsregister för Kronisk lymfatisk leukemi. Kronisk Lymfatisk Leukemi. Nationellt kvalitetsregister Årsrapport nr 3, 2007–2016 Stockholm: Regionalt Cancercentrum i Samverkan; 2016 [2020-09-29]. Available from: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-lymfatisk-leukemi-kl/kvalitetsregister/>.
2. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014(48):41-51.
3. Linet M, Devesa, S., Morgan, G. The Leukemias. In Schottenfeld, D., Fraumeni, J.f., Jr editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press. 2006:841-71.
4. Karakosta M, Delicha EM, Kouraklis G, Manola KN. Association of various risk factors with chronic lymphocytic leukemia and its cytogenetic characteristics. *Archives of environmental & occupational health*. 2016;71(6):317-29.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
6. van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26(9):1908-75.
7. Rawstron AC, Bottcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2012;27(1):142-9.
8. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016;30(4):929-36.
9. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130(3):325-32.
10. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-83.
11. Nieto WG, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques AF, et al. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. *Blood*. 2009;114(1):33-7.

43. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
44. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
45. Patel K, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-Effectiveness of First-Line Ibrutinib versus Third-Line in Patients with Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2020.
46. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink A-M, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(9):1188-200.
47. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: Follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized, phase III CLL14 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):8027-.
48. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):169-76.
49. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naive older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(25):2686-94.
50. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):768-78.
51. Lew TE, Anderson MA, Lin VS, Handunnetti SM, Came NA, Blombery P, et al. Undetectable peripheral blood MRD should be the goal of venetoclax in CLL, but attainment plateaus after 24 months. *Blood advances*. 2020;4(1):165-73.
52. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
53. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, Emmerich B, Wilhelm M, Ruelfs C, 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(10):1357-64.
54. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127(1):48-54.
55. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559-66.
56. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.

100. Socialstyrelsen. Barn som anhöriga: konsekvenser och behov när föräldrar har allvarliga svårigheter, eller avlider. Stockholm 2013.
101. Sanchez Varela V, Zhou ES, Bober SL. Management of sexual problems in cancer patients and survivors. *Current problems in cancer*. 2013;37(6):319-52.
102. Olsson C, Sandin-Bojo AK, Bjuresater K, Larsson M. Patients treated for hematologic malignancies: affected sexuality and health-related quality of life. *Cancer nursing*. 2015;38(2):99-110.
103. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Läkartidningen*. 2005;44:3201-2.
104. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):904-10.
105. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *British journal of cancer*. 2011;105(7):1076-81.
106. Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. *International journal of dermatology*. 2014;53(3):267-74.
107. Stephens DM, Byrd JC. How we manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019.
108. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment - expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015:1-20.
109. Gupta N, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N, Ahmed S, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2002;16(10):2092-5.

Klorambucil/Rituximab

Klorambucil 0,5 mg/kg po dag 1 och 15.

Rituximab 375 mg/m² iv infusion dag 1 cykel 1, följande cykler 500 mg/m² iv dag 1.
Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd

Behandling upp till 6 cykler.

DRC – Dexametason/Rituximab/Cyklofosfamid vid autoimmun hemolytisk anemi [[83](#), [109](#)].

2 behandlingsscheman med likvärdiga resultat.

OBS! Dessa behandlingsscheman skiljer sig vad gäller dosering från DRC och CDR rekommenderat för behandling av Mb. Waldenström.

Rituximab iv 375 mg/m² dag 1 (behandlingen ges som iv infusion). Från andra dosen kan Rituximab ges sc i dosen 1600 mg alternativt iv. i dosen 500 mg/m².

Cyklofosfamid iv 750 mg/m² dag 1.

Dexametason po 12 mg x 1 dag 1–7.

Cykelintervall 28 dagar.

Behandlingslängd

Behandlingslängd upp till 4–6 cykler beroende på respons.

Alternativt

Rituximab iv 375mg/m² dag 1 (behandlingen ges som iv infusion). Från andra dosen kan rituximab ges sc i dosen 1600 mg.

Cyklofosfamid iv 1000 mg (fix dos).

Dexametason po 40 mg dag 1.

Cykelintervall 14 dagar.

Behandlingslängd

Behandlingslängd upp till 4–6 cykler beroende på respons.

BILAGA 4

Responsbedömning

CR – komplett remission

För CR krävs att alla nedanstående kriterier (se tabell 4) är uppfyllda och utvärderade minst 2 månader efter avslutad behandling.

CRi – komplett remission med kvarstående cytopeni

Inkomplett återhämtning. Alla kriterier för CR är utvärderade och uppfyllda förutom kvarstående anemi, neutropeni eller trombocytopeni som inte är relaterad till KLL utan bedöms vara orsakad av läkemedelstoxicitet.

nPR – nodulär partiell remission

Patienten 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-L – partiell remission med lymfocytos

Vid behandling med ibrutinib eller idelalisib (eller motsvarande preparat) används begreppet partiell remission med lymfocytos (PR-L) trots förekomsten av kvarvarande lymfocytos förutsatt att övriga parametrar uppfyller kriterierna för PR [53].

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 4) är uppfyllda med en varaktighet av minst 2 månader.

PD – progressiv sjukdom

PD 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

Sjukdomen räknas som stabil om varken kriterier för PR eller PD är uppfyllda.

Tabell 4. Kriterier för responsbedömning [5].

Kriterier	Komplett remission	Partiell remission	Progressiv sjukdom
B-symtom	Inga	Kan finnas	Kan finnas
Lymfkörtlar	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	> 110 g/L	> 110 g/L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-neutrofila	> 1,5 x 10 ⁹ /L	> 1,5 x 10 ⁹ /L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-Trombocyter	> 100 x 10 ⁹ /L	> 100 x 10 ⁹ /L eller 50 % ökning	Se text PD sid 73
B-Lymfocyter	< 4 x 10 ⁹ /L	> 50 % minskning	> 50 % ökning, minst med 5 x 10 ⁹ /L
Benmärgsaspirat	Normocellulär < 30 % lymfocyter		
Benmärgsbiopsi	Normocellulär < 30 % lymfocyter Inga lymfoida noduli	> 50 % minskning av mörginfiltrat eller lymfoida noduli	

Benmärgundersökning krävs efter avslutad behandling för att bekräfta en komplett remission eller vid kvarvarande cytopeni.

BILAGA 5

Svenska KLL-gruppens nationella biobank för behandlingskrävande patienter

OBS! Biobanken är för närvarande inte öppen för inklusion av nya prover.

Denna biobanksverksamhet startade 2014 och skapar förutsättningar för identifiering av nya prognostiska och prediktiva markörer samt framtida terapeutiska angreppspunkter. Därför krävs även en koppling till kvalitetsregistret, INCA.

Aktuell patientgrupp är tidigare obehandlade KLL-patienter vilka ska erhålla terapi inom och utanför studier.

Prover tas vid tre tidpunkter:

- I anslutning till start av första linjens behandling.
- Vid progressiv sjukdom (PD) (se nedan).
- I anslutning till start av andra linjens behandling.

OBS! Det är lätt att missa prov två och tre. Lokala bevakningsrutiner behövs.

Tidpunkten för PD definieras enligt iwCLL kriterierna (18). Denna tidpunkt kan vara svår att definiera i klinisk rutinsjukvård. Därför gäller följande modifiering: Provet tas när patienten uppfyller kriterierna för PD och har ett lymfocytvärde överstigande $10 \times 10^9/L$ samt där en eventuell infektionsepisod ej bedöms utgöra huvudorsaken till lymfocytstegringen.

De prover som ska tas är blodprover, salivprov samt benmärgsprov. Viktigt att poängtera att benmärg endast ska skickas in till biobanken om provtagning är motiverad utifrån ett kliniskt perspektiv, det vill säga i praktiken i samband med start av första och andra linjens behandling.

Provtagningsanvisningar, patientinformation, remiss samt KI biobanks öppettider finns i färdiggjorda provtagningsset. I dessa finns också samtliga blodprovsrör, benmärgsrör samt salivrör. Kuvertet är förfrankerat och skickas med reguljär post. Observera att patienten lämnar sitt samtycke genom att skriva under på själva remissen.

Det utgår en ekonomisk ersättning på 500 SEK per inlämnat prov där det även föreligger en fullständig ifylld INCA-rapport. För patienter som fått diagnos innan 2007, så behöver endast behandlingsformuläret i INCA fyllas i. Detta på grund av att KLL registret i INCA startade 2007.

Men detta påverkar inte den ekonomiska ersättningen, utan den kommer att betalas ut även för dessa patienter. På respektive klinik får man besluta om till vilket konto som pengarna ska betalas ut. En god idé är att öppna ett forskningskonto där personal som sköter provtagningen kan få pengar till fortbildning. Pengarna betalas ut terminsvis.

Kerstin Hamberg Levedahl
Nationell samordnare för Svenska KLL-gruppens biobanksprojekt.

BILAGA 6

Definition av tumörlyssyndrom enligt Cairo-Bishop

Kriterier för laboratoriemässigt tumörlyssyndrom.

P-urat	≥ 476 µmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-kalium	≥ 6,0 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-fosfat	≥ 1,45 mmol/L eller 25 % ökning från utgångsvärdet
P-calcium	≤ 1,75 mmol/L eller 25 % minskning från utgångsvärdet

Laboratoriemässigt tumörlyssyndrom (LTLS) definieras som

- 25-procentig förändring eller nivå över eller under värden enligt ovanstående tabell
- för 2 eller flera av värdena i plasma för urat, kalium, fosfat eller calcium inom 3 dagar före och 7 dagar efter start av behandling

Kriterier för kliniskt tumörlyssyndrom (KTLS)

- P-kreatinin* ≥ 1,5 gånger över övre normalvärdesgränsen
- Hjärtarytmi/Plötslig död*
- Kramper*

Kliniskt tumörlyssyndrom förutsätter metabola avvikelser och signifikant klinisk toxicitet som kräver intervention. KTLS definieras som LTLS och förekomst av en eller flera av kriterierna ovan.

*Inte direkt relaterat till ett läkemedel

