



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Standard Operating Procedure (SOP) Behandlungskonzept



Anamnese	
Aktuelle Anamnese, Symptome	B-Symptomatik Dauer und Verlauf der Lymphknotenschwellungen Infektneigung
Internistische Anamnese	Systemanamnese (insbes. folgender Organsysteme: Herz, Lunge, Leber, Niere, Schilddrüse) Frühere Blutbilder / Leukozytenwerte
Familienanamnese	
Medikamente	
Vorerkrankungen/Operationen/ Malignome in der Vorgeschichte	

Diagnostik	
Allgemeine körperliche Untersuchung	Abtastung aller zugänglichen Lymphknotenstationen und die Dokumentation der Lymphknotengröße. Die abdominelle Palpation berücksichtigt insbesondere Milz, Leber und Resistenzen. Hauterscheinungen beachten (Leukaemia cutis).
Labordiagnostik	Blutbild inkl. Differenzialblutbild und Retikulozyten Gerinnungsstatus Serum: Bilirubin, AP, GOT, GPT, Gamma-GT, LDH, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnstoff, Harnsäure, CRP, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, TSH basal. Serumelektrophorese, Immunglobuline quantitativ, Immunfixation, β 2-Mikroglobulin
Apparative Untersuchungen	Abdomensonographie (Milz, Leber, Lymphknoten)
Weiterführende Labordiagnostik	Immunphänotypisierung im peripheren Blut zur Diagnosesicherung: <ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD19 und CD23 • Koexpression von CD5 • schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 • Monoklonalität von IgKappa oder IgLambda
Vor Therapie	Zytogenetik und Molekulargenetik: Nachweis einer del(17p13) TP53 Mutationsanalyse IGHV Mutationsstatus

Stadium	Definition
A	Hb \geq 10,0 g/dl Thrombozyten \geq 100.000/ μ L < 3 betroffene Regionen
B	Hb \geq 10,0 g/dl Thrombozytenzahl \geq 100.000/ μ L \geq 3 betroffene Regionen
C	Hb < 10,0 g/dl und/oder Thrombozyten < 100.000/ μ L Unabhängig von der Zahl der befallenen Regionen

Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten als je eine Region
(n = 5 Regionen)

Unabhängige ungünstige Faktoren	
Parameter	Punktwert
Del(17p) und/oder TP53-Mutation	4
Serum- β_2 -Mikroglobulin > 3,5 mg/l	2
Unmutiertes IGHV	2
Klinisches Stadium B/C oder Rai I-IV	1
Alter > 65 Jahre	1

Die einzelnen ungünstigen Faktoren werden zu einem Score addiert:		
Risikogruppe	Summe	5-Jahres-Überlebensrate
Low	0-1	93,2 %
Intermediate	2-3	79,3 %
High	4-6	63,3 %
Very High	7-10	23,3 %

Therapieindikation

- Auftreten / Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
- massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdoppelungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ l, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome:
 - Ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - Schwerwiegende Fatigue

Stadium	del(17p) TP53 mut	Fitness	IGVH	Therapie
Binet A-B, asymptomatisch	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Watch & wait
Binet C oder aktive Erkrankung	Ja	Nicht relevant	Nicht relevant	Ibrutinib (ggf. + Obinutuzumab ¹) oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Idelalisib + Rituximab ²
	Nein	Go go	Mut.	Ibrutinib (ggf. + Obinutuzumab ¹) oder Venetoclax + Obinutuzumab oder FCR (<65J), BR (>65J) ³
			Unmut.	Ibrutinib (ggf. + Obinutuzumab ¹) oder Venetoclax + Obinutuzumab
		Slow go	Mut.	Ibrutinib (ggf. + Obinutuzumab ¹) oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Chlorambucil + Obinutuzumab oder BR (>65J) ³
			Unmut.	Ibrutinib (ggf. + Obinutuzumab ¹) oder Venetoclax + Obinutuzumab

BR – Bendamustin, Rituximab
 FCR – Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab

¹ bei hohem Therapiedruck

² bei Kontraindikationen gegen Ibrutinib und Venetoclax

³ Chemotherapie als Option bei Wunsch nach zeitlich sehr begrenzter Therapie

Situation	del(17p) TP53 mut	Fitness	IGVH	Therapie
Refraktär oder Progress innerhalb von 3J	Nicht relevant	Go go	Nicht relevant	Abhängig von Primärtherapie Wechsel auf: Ibrutinib oder Venetoclax + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab Diskussion einer allogenen Transplantation im Einzelfall
	Nicht relevant	Slow go	Nicht relevant	Abhängig von Primärtherapie Wechsel auf: Ibrutinib oder Venetoclax + Rituximab oder Idelasib + Rituximab
Spätrezidiv (>3J)		Alle		Evtl. Wiederholung der Erstlinientherapie

Jahre nach Therapie	1. bis 2. Jahr	3. bis 5. Jahr	Anschließend
<u>Ausführliche Anamnese</u> : AZ, EZ, B-Symptomatik, psychosoziale Situation, Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen <u>Untersuchung</u> ¹ : klinische Untersuchung insb. der tastbaren LK-Regionen, laborchemische Diagnostik mit Differentialblutbild und LDH ²	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 12 Monate
Ggf. funktionelle Untersuchungen (Lunge/Herz/Schilddrüse) zur Erfassung von therapieassoziierter Toxizitäten			

¹ CT/MRT Untersuchungen sind bei der Nachsorge von Patienten in Remission in der Regel nicht erforderlich

² Bei V.a. Rezidiv Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter Syndrom) ausschließen

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Hämatologie/Onkologie	Prof. Dr. U. Keller, Dr. C. Bogner	Prof. Dr. M. Dreyling, Dr. T. Seiler
Klinische Chemie	Prof. Dr. C. Peschel	Prof. Dr. D. Teupser
Pathologie	Prof. Dr. D.J. Ruland	Prof. Dr. T. Kirchner
Radiologie	Prof. Dr. H. Höfler	Prof. Dr. W. Sommer
Nuklearmedizin	Prof. Dr. E. Rummeny	Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser
Strahlentherapie	Prof. Dr. K. Scheidhauer	Prof. Dr. P. Bartenstein
Psychoonkologie	Prof. Dr. M. Schwaiger	Dr. F. Manapov, Prof. Dr. C. Belka
	Prof. Dr. S. E. Combs	Dr. P. Heußner
	Prof. Dr. P. Herschbach	
Vom Ersteller freigegeben:	Dr. C. Bogner Mai 2017	Prof. Dr. M. Dreyling, Dr. T. Seiler Mai 2017
Vom RHCCC freigegeben:	Prof. Dr. P. Herschbach Mai 2017	
Vom CCC ^{LMU} freigegeben:		Prof. Dr. V. Heinemann Mai 2017
Version:	1.0 – Mai 2017	

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Hämatologie/Onkologie	PD Dr. S. Heidegger	Prof. Dr. M. Dreyling
Klinische Chemie Pathologie Radiologie	Prof. Dr. J. Ruland Prof. Dr. W. Weichert Prof. Dr. M. Makowski	Prof. Dr. D. Teupser Prof. Dr. F. Klauschen PD Dr. W. Kunz Prof. Dr. J. Ricke
Nuklearmedizin Strahlentherapie Psychoonkologie	Prof. Dr. W. Weber Prof. Dr. S. Combs Prof. Dr. P. Henningsen	Prof. Dr. P. Bartenstein Prof. Dr. C. Belka Dr. F. Mumm
Vom Ersteller freigegeben:	PD Dr. S. Heidegger Juli 2021	Prof. Dr. M. Dreyling Juli 2021
Vom CCC München ^{TUM} freigegeben:	Prof. Dr. H. Algül Juli 2021	
Vom CCC München ^{LMU} freigegeben:		Prof. Dr. V. Heinemann Juli 2021
Version:	2.0 – Juli 2021	