

# Chronische lymphatische Leukämie *Update 2011*

Die Behandlungsstrategie bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) hat sich durch die kürzlich publizierte CLL8-Studie geändert: Die Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab führt danach nicht nur zu einer Verlängerung der therapiefreien Zeit, sondern auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Bezüglich Einsatz dieser intensiven Therapie stellt sich eine Reihe zentraler Fragen\*\*. Der Artikel erläutert aktuelle Daten und lehnt sich an die Version in dieser Zeitschrift von 2008 an.\*

MICHAEL GREGOR



Michael Gregor

Während die Ätiologie der CLL weiterhin unbekannt ist, hat das Wissen über die komplexe Pathogenese der CLL in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen (1). Neben angeborenen und erworbenen genetischen Faktoren spielen auch Umweltfaktoren und das Immunsystem eine wichtige Rolle. Durch Interaktionen des Immunsystems und der Stromazellen in Lymphknoten und Knochenmark (microenvironment) kommt es zur Akkumulation von klonalen B-Lymphozyten im Sinne einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL). Eine MBL entspricht dem Nachweis einer geringeren Zahl (definitionsgemäss < 5 G/l) klonaler B-Lymphozyten, meist mit typischem CLL-Immunphänotyp bei asymptomatischen Patienten ohne Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie oder Zytopenie. Die bei praktisch allen Patienten bereits mehrere Jahre vor der Erstdiagnose der CLL im Blut mittels Immunphänotypisierung nachweisbare MBL kann somit als obligate Vorstufe der CLL betrachtet werden (2). Die Progressionsrate einer MBL zur CLL beträgt etwa 1% pro Jahr und ist

## \*\*Zentrale Fragen im Anschluss an die CLL8-Studie (13)

- ▲ Welche Patienten profitieren von der intensiven Immunchemotherapie?
- ▲ Können andere, weniger toxische Immunchemotherapien ähnliche Resultate erzielen?
- ▲ Wie sollen Patienten mit ungünstigem Verlauf trotz Immunchemotherapie behandelt werden?

damit ähnlich derjenigen beim MGUS zum multiplen Myelom (3).

## Diagnosestellung

Gemäss WHO-Klassifikation ist die CLL definiert als leukämische Form des lymphozytischen Lymphoms vom B-Zell-Typ (4). Die Diagnose der CLL basiert auf der Zellzählung, der mikroskopischen Untersuchung des Blutastrichs und der Immunphänotypisierung. Bei der Zellzählung ist eine während mindestens 3 Monaten anhaltende Lymphozytose mit einer Anzahl klonaler B-Lymphozyten von  $\geq 5$  G/l erforderlich. Im Blutastrich sieht man typischerweise kleine bis mittelgrosse, «reif» wirkende Lymphozyten mit schmalem Zytoplasma und dichtem Zellkern und oft auch Kernschatten (Gumprechtsche Schollen). Die Diagnosesicherung erfolgt mittels Immunphänotypisierung der Blutzellen, welche heute gemäss den aktuellen Richtlinien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) zur Diagnosestellung obligatorisch verlangt wird (5) (Tabelle 1).

## ABSTRACT

### Chronic lymphatic leukaemia (CLL): Update 2011

Combination of chemotherapy with fludarabine and cyclophosphamide and the antibody rituximab (FCR) improved the treatment of CLL considerably. FCR prolongs not only progression free survival but also overall survival for the first time. Those patients who are considered fit enough for fludarabine-based combination therapy should receive treatment with FCR. It is yet unclear whether other combinations of chemotherapy have a similar impact on patient's outcome. The therapy of patients with «very-high-risk CLL» remains challenging. Allogeneic stem cell transplantation is the treatment of choice for these patients. An improved understanding of pathogenesis of CLL will facilitate the development of targeted treatment strategies in the future.

**Keywords:** CLL, prognostic factors, treatment, review.

\*Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2008; 4: 6-12.

Die Immunphänotypisierung zeigt die Zugehörigkeit der Lymphozyten zur B-Zellreihe, deren Klonalität für Leichtketten vom Typ  $\kappa$  oder  $\lambda$  und ermöglicht die Quantifizierung der klonalen B-Zellen. Mit der Immunphänotypisierung kann der CLL-typische Phänotyp erkannt und die CLL von anderen lymphatischen Neoplasien mit leukämischer Ausschwemmung unterschieden werden.

Das Blutbild und eine Immunphänotypisierung genügen in der Regel zur Diagnosestellung einer CLL. Eine Knochenmarkuntersuchung oder eine Lymphknotenbiopsie sind dazu meist nicht notwendig. Eine Knochenmarkuntersuchung ist jedoch wichtig zur Abklärung einer Zytopenie, welche durch eine Knochenmarkinfiltration der CLL, eine Autoimmunzytopenie oder von der CLL unabhängige Faktoren bedingt sein kann. Die Lymphknotenbiopsie kann zur Unterscheidung einer CLL von einer Transformation in ein aggressives Lymphom oder anderen Ursachen einer Lymphknotenvergrößerung (z.B. Infektionen) sinnvoll sein.

### Klinik

Heute erfolgt die Diagnosestellung einer CLL bei rund drei Viertel aller Patienten in einem asymptomatischen Frühstadium aufgrund einer Blutbilduntersuchung, welche aus einer anderen Indikation veranlasst wurde (z.B. Check-up, präoperativ, Infekt). Bei symptomatischen Patienten stehen Anämiesymptome und eine Infektneigung im Vordergrund. Konstitutionelle Symptome wie Fieber, Nachtschweiss und Gewichtsverlust (B-Symptome) sind als Erstsymptome selten. Ihr Auftreten sollte an die Möglichkeit einer Transformation in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom) oder an einen Infekt denken lassen. In fortgeschrittenen Stadien findet man bei der klinischen Untersuchung vergrößerte Lymphknoten und teilweise eine Spleno- oder Hepatomegalie.

### Staging und prognostische Marker

Die heute verwendeten, gut bekannten Staging-Systeme, sowohl das in Nordamerika verbreitete nach Rai wie auch das in Europa üblichere nach Binet, beruhen auf der klinischen Untersuchung und dem Blutbild (6, 7). Radiologische Untersuchungen werden in beiden Staging-Systemen

Tabelle 1: **Untersuchungen bei CLL im klinischen Alltag<sup>1</sup> (nach 5)**

#### Obligatorische Untersuchungen zur Diagnosesicherung

- ▲ Blutbild mit Zellzählung
- ▲ Blutausschrieb mit mikroskopischer Differenzierung
- ▲ Immunphänotypisierung der Lymphozyten im Blut

#### Obligatorische Untersuchungen vor Therapiebeginn

- ▲ Anamnese, klinische Untersuchung, Performance-Status (ECOG oder Zubrod)
- ▲ Blutbild mit mikroskopischer Differenzierung und Retikulozytenzählung
- ▲ direkter Antihumanglobulintest (Coombs-Test)
- ▲ laborchemische Untersuchungen (u.a. Kreatinin, Bilirubin, Lactatdehydrogenase, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Glukose, Haptoglobin)
- ▲ Serumelektrophorese mit Immunfixation, Immunglobuline quantitativ
- ▲ Infektserologien (HIV, HBV, HCV, bei stark immunsuppressiver Behandlung auch CMV)
- ▲ Röntgenuntersuchung des Thorax

#### Empfohlene Untersuchungen vor Therapiebeginn

- ▲ Knochenmarkpunktion mit Aspiration und Biopsie
- ▲ Zytogenetik (FISH)<sup>2</sup> aus peripherem Blut, p53-Mutation<sup>2</sup>
- ▲ Beta-2-Mikroglobulin
- ▲ Ultraschalluntersuchung des Abdomens

#### Nicht routinemässig indizierte Untersuchungen

- ▲ Computertomografie von Thorax, Abdomen und Becken<sup>3</sup>
- ▲ Prognostische Marker: Thymidinkinase, CD38, ZAP70, IgVH-Mutationsstatus, Genexpressionsanalysen
- ▲ MRD-Bestimmung

<sup>1</sup> Als klinischer Alltag gilt jede Behandlung ausserhalb von Studien.

<sup>2</sup> Bei allen Patienten mit therapeutischer Konsequenz.

<sup>3</sup> Möglich, falls eine komplette Remission mit einer intensiven Therapie angestrebt wird (anstatt Röntgenuntersuchung des Thorax und Ultraschalluntersuchung des Abdomens).

nicht berücksichtigt. Beide Klassifikationen unterscheiden Patienten im Frühstadium mit guter Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und schlechter Prognose. Sie sind dabei allerdings statisch und berücksichtigen lediglich die aktuelle Tumorausdehnung und das Ausmass des Knochenmarkversagens, aber keine biologischen Faktoren, welche den weiteren Verlauf und das Therapieansprechen beeinflussen.

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche prognostische Faktoren beschrieben. Diese können eingeteilt werden in

- ▲ Patientenmerkmale
- ▲ Morphologie von Blut und Knochenmark
- ▲ Serumfaktoren
- ▲ Zellproteine
- ▲ genetische Eigenschaften der CLL-Zellen und
- ▲ Therapieansprechen (8).

Jüngere Patienten und Frauen scheinen gemäss den meisten Untersuchungen ein längeres Überleben zu haben.

Eine ausgeprägte Lymphozytose, deren rascher Anstieg (Lymphozytenverdopplungszeit) und die Ausdehnung der Lymphadenopathie sind prognostisch ungünstig.

Eine Erhöhung von Serumparametern wie Beta-2-Mikroglobulin, Thymidinkinase, Lipoproteinlipase oder löslichem

CD23 korreliert mit kürzerem progressionsfreiem Überleben und zum Teil auch mit dem Gesamtüberleben. Die mittels Immunphänotypisierung auf den CLL-Zellen bestimmbare Expression von CD38, ZAP70 und CD49d wird mit einer aggressiveren Erkrankung assoziiert.

Bei CLL können unterschiedliche Gene im Bereich der variablen Regionen der Immunglobulin-Schwerkettengene (IgVH-Gene) verwendet werden. Diese können Keimbahnkonfiguration aufweisen oder (hyper-)mutiert sein. CLL-Patienten mit nicht mutierten IgVH-Genen (Cut-off > 98%) oder bei Verwendung des Gens V3-21 haben einen ungünstigeren Verlauf als Patienten mit mutierten IgVH-Genen. Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können bei rund 80% der CLL-Patienten chromosomale Aberrationen festgestellt werden (9). Patienten mit Deletion des Kurzarms des Chromosoms 17 (Deletion 17p) haben eine sehr schlechte Prognose. Patienten mit Deletion des Langarms des Chromosoms 11 haben eine ungünstigere Prognose als diejenigen mit Trisomie 12, normaler Zytogenetik oder Deletion des Langarms des Chromosoms 13 als einziger Aberration. Neuere Arbeiten zeigten, dass bei etwa 5% aller Patienten eine p53-Mutation ohne in der FISH nachweisbare Deletion 17p vorkommt. Diese Patienten ha-

Tabelle 2: **Prognostischer Index für Patienten im Binet-Stadium A**

Parameter	Punkte			
	0	1	2	3
Alter (Jahre)	-	< 50	50-65	> 65
Beta-2-Mikroglobulin (mg/l)	< OLN	1-2 OLN	> 2 x OLN	-
Lymphozytenzahl (G/l)	< 20	20-50	> 50	-
Geschlecht	weiblich	männlich	-	-
Stadium nach Rai	0	I-II	-	-
Anzahl befallener Lymphknotenregionen	0-2	≥ 3	-	-

OLN: obere Labornorm. Alle Punkte der 6 Einzelparameter werden zu einem Score addiert. (12)

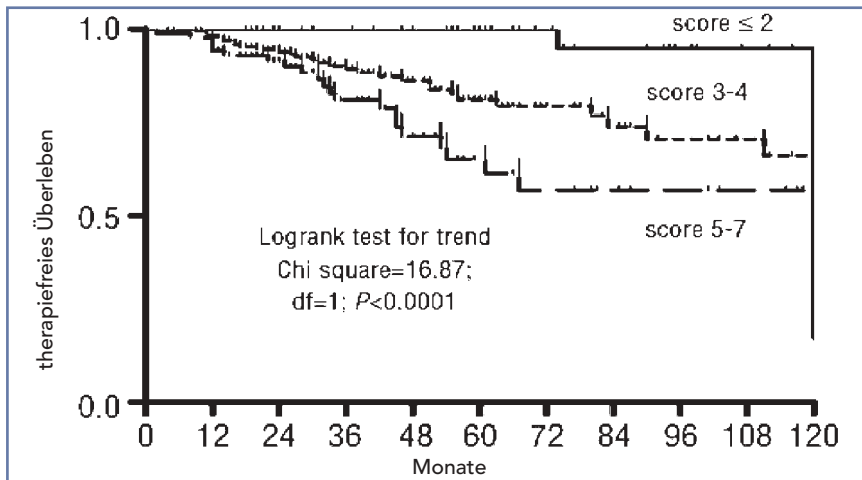


Abbildung 1: Anhand des prognostischen Scores in *Tabelle 2* können Patienten im Stadium Binet A in Gruppen mit unterschiedlich auftretendem Therapiebedarf eingeteilt werden: niedriges Risiko (Score ≤ 2), mittleres Risiko (Score 3–4) und hohes Risiko (Score 5–7). Die Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren therapiefrei zu bleiben, beträgt für die drei Gruppen 100%, 81% und 61% ( $p < 0,0001$ ) (12).

ben eine gleich schlechte Prognose wie diejenigen mit einer Deletion 17p (10). Nach Behandlung zeigen Patienten mit gutem Therapieansprechen einen günstigeren Verlauf wie Patienten mit geringem oder fehlendem Ansprechen.

### Relevanz der prognostischen Faktoren im klinischen Alltag

Die obige Auflistung der prognostischen Faktoren bei CLL ist bei Weitem nicht vollständig. Sie zeigt aber bereits auf, dass die Bestimmung vieler Marker ausserhalb von Studien kaum sinnvoll sein kann.

Bei asymptomatischen, nicht behandlungsbedürftigen Patienten lässt sich mit einem oder auch mehreren Faktoren nur sehr eingeschränkt eine Vorhersage über den individuellen Verlauf machen. Daher kann bei diesen Patienten im Prinzip auf eine Bestimmung der prognostischen Faktoren verzichtet werden, da das Resultat für ihre Betreuung keine Konsequenzen hat. Dennoch wünschen viele Patienten (z.B. aufgrund von Informationen aus dem Internet) häufig eine genauere Auskunft über ihre Prognose oder gar die Bestimmung der neuesten prognostischen Faktoren.

In den letzten Jahren wurde ein Scoring-System entwickelt, das sechs für das Gesamtüberleben unabhängige Parameter berücksichtigt (Alter, Geschlecht, Lymphozytenzahl, Beta-2-Mikroglobulin, klinisches Stadium nach Rai und Anzahl befallener Lymphknotenregionen). Mit diesen Parametern kann ein Score berechnet werden, der die Prognose der Patienten deutlich genauer vorhersagt als das klinische Stadium für sich alleine (11, 12). Ein Vorteil dieses Scoring-Systems ist, dass neben klinischen Parametern an den meisten Orten verfügbare kostengünstige Laborwerte verwendet werden (*Tabelle 2, Abbildung 1*).

Es bleibt abzuwarten, ob sich dieses Scoring-System im klinischen Alltag wie der IPI und seine Modifikationen bei anderen malignen Lymphomen durchsetzen wird oder durch Ergänzung mit weiteren prognostischen Faktoren gar verfeinert werden kann.

Für die Mehrzahl der behandlungsbedürftigen Patienten erfolgt die Therapiewahl unabhängig vom Vorhandensein bestimmter prognostischer Faktoren. Die Ausnahme sind eine Deletion 17p und/oder eine p53-Mutation, welche bei

etwa 10% der Patienten bei Ersttherapie nachweisbar sind. Patienten mit diesen Merkmalen haben mit konventionellen Chemotherapien oder Immunchemotherapien ein selteneres, schlechteres und kürzer andauerndes Ansprechen. Obwohl keine prospektiven Daten vorliegen, ist wegen der sehr schlechten Prognose dieser Patienten die Wahl einer anderen Behandlungsstrategie gerechtfertigt.

## Therapieprinzipien bei CLL

### Therapieindikationen

Asymptomatische Patienten in den Stadien Binet A und B werden beobachtet und erst bei symptomatischer Krankheitsprogression behandelt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Therapie mit Alkylanzien in Frühstadien das Überleben nicht verlängert. Resultate von Studien mit wirksameren, intensiveren Therapien bei selektionierten Patienten mit hohem Progressionsrisiko sind noch nicht verfügbar (Studien CLL1 und CLL7 der Deutschen CLL-Studiengruppe, DCLLSG). Patienten mit aktiver symptomatischer Erkrankung (unabhängig vom Stadium!) und Patienten im Stadium Binet C sollten dagegen eine Behandlung erhalten (*Tabelle 3*).

Eine hohe Leukozytenzahl und eine Hypogammaglobulinämie gelten nicht als Indikation für eine zytostatische Therapie.

### Untersuchungen vor der Therapie

Vor Therapieeinleitung müssen neben der Diagnosesicherung weitere Untersuchungen durchgeführt werden (*Tabelle 1*). Eine Knochenmarkuntersuchung dient der Abklärung einer Zytopenie und sollte vor einer Therapie angestrebt werden. Eine Lymphknotenbiopsie ist erforderlich, falls eine Transformation in ein aggressives Lymphom vermutet wird. Weitere Untersuchungen erfolgen, um nach möglichen Komorbiditäten, welche die Therapiewahl einschränken könnten (z.B. Niereninsuffizienz), zu suchen.

## Therapie der CLL

Bei CLL-Patienten hängt die Wahl einer Behandlungsstrategie von deren allgemeinem Gesundheitszustand und vom Risikoprofil der Erkrankung ab. Patienten mit einem schlechten Performance-Status, der nicht durch die CLL bedingt ist, oder diejenigen mit schweren Komorbi-

ditäten werden intensive Therapien nicht tolerieren. Die Behandlung von Patienten mit einer Deletion 17 oder einer p53-Mutation werden grundsätzlich als «Höchststrisiko-CLL» behandelt (s.u.).

Bei jedem Patienten sollte eine allgemeinmedizinische und bei Bedarf auch eine geriatrische Beurteilung durchgeführt werden, um allfällige Komorbiditäten und ihre Bedeutung im Alltag zu erkennen.

Man kann vier Gruppen von Patienten unterscheiden:

1. *uneingeschränkt «fitte» Patienten* ohne relevante Komorbidität, welche für eine intensive Standardbehandlung infrage kommen (ggf. mit Ausnahme einer allogenen Stammzelltransplantation)
2. *mässig ««fitte», aber funktionell unabhängige Patienten*, für die eine intensive Therapie zu toxisch erscheint und die möglicherweise von einer massgeschneiderten Therapie profitieren könnten
3. *gebrechliche Patienten*, die entweder multiple oder schwere Begleiterkrankungen und/oder milde geriatrische Syndrome aufweisen oder im Alltag auf Hilfe angewiesen sind, sodass eine möglichst wenig toxische Therapie eingesetzt werden sollte
4. *moribunde Patienten* oder Patienten mit derart schwerer Komorbidität oder geriatrischer Symptomatik, bei welchen nur eine rein symptomatische Behandlung angezeigt ist.

### Ersttherapie

Bis vor Kurzem war unklar, ob das Überleben von CLL-Patienten durch eine intensivere Ersttherapie verlängert wird. Die 2010 publizierte CLL8-Studie der DCCLSG verglich eine Kombinationschemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) mit einer Immunchemotherapie mit FC und Rituximab (FCR) in der Erstlinienbehandlung der CLL (13). Diese Studie zeigte mit der Immunchemotherapie nicht nur eine verbesserte Ansprechrate (ORR: FCR 90% vs. FC 80%), eine verbesserte Qualität des Ansprechens (CR: FCR 44% vs. FC 22%) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (3-Jahres-PFS: FCR 65% vs. FC 45%), sondern erstmalig auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (3-Jahres-OS: FCR 87% vs. FC 83%).

Tabelle 3: **Therapieindikationen nach IWCLL\* (5):**

- ▲ zunehmendes Knochenmarkversagen: Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie
- ▲ ausgeprägte, zunehmende oder symptomatische Splenomegalie
- ▲ ausgeprägte, zunehmende oder symptomatische Lymphadenopathie
- ▲ zunehmende Lymphozytose mit einem Anstieg von > 50% innert 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit < 6 Monate. Faktoren, welche zu einer Zunahme der Lymphozytose beitragen können, müssen ausgeschlossen werden (z.B. Infektionen)
- ▲ autoimmunhämolytische Anämie und/oder autoimmune Thrombozytopenie ohne Ansprechen auf Steroide und andere Standardtherapien
- ▲ mindestens eines der folgenden krankheitsbedingten Symptome:
  - ungewollter Gewichtsverlust  $\geq 10\%$  innert 6 Monaten
  - relevante Einschränkung der Leistungsfähigkeit (ECOG PS  $\leq 2$ , Arbeitsunfähigkeit)
  - Fieber > 38,0° C während  $\geq 2$  Wochen ohne Hinweise auf Infektion
  - Nachtschweiss während  $\geq 1$  Monat ohne Hinweise auf Infektion

\*mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein

Die Vorteile der Immunchemotherapie waren in allen Stadien und in allen genetischen Gruppen nachweisbar. Unter Behandlung mit FCR traten aber deutlich häufiger hämatologische Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) auf, insbesondere Neutropenien (FCR 34% vs. FC 21%) bei allerdings ähnlicher Anzahl Infektionen (FCR 25% vs. FC 21%). Aufgrund dieser Daten soll eine Therapie mit FCR allen «fitten» Patienten mit guter Nierenfunktion (Kreatininclearance > 60 ml/min) als Ersttherapie empfohlen werden, mit Ausnahme der Höchststrisikopatienten mit einer Deletion 17p oder einer p53-Mutation (Tabelle 4).

Die Therapieerfolge mit FCR wurden bei ausgewählten, jüngeren Patienten (medianes Alter 61 Jahre) ohne relevante Komorbidität erzielt. Daher stellte sich die Frage, ob auch andere weniger intensive Immunchemotherapien zu einer ähnlichen Verbesserung der Therapieergebnisse führen, von welchen eine grössere Zahl Patienten profitieren könnte.

### Studien mit weiteren Immunchemotherapiekombinationen

Bei der Gabe von niedrig dosiertem Fludarabin und Cyclophosphamid mit höher dosiertem Rituximab (FCR-lite) wurde eine Ansprechrate von 100%, darunter 77% komplette Remissionen, bei einer Rate von schweren Neutropenien von 13% und Infektionen von 6% beobachtet. Allerdings war die Remissionsdauer mit 22 Monaten sehr kurz. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie betrug lediglich 58 Jahre, und es fehlten Angaben zu Komorbiditäten, die den Einsatz von FCR in der Standarddosierung verboten hätten. Die erfolgte Dosisreduktion der Zytostatika scheint somit zu einer vergleichbaren Ansprechrate bei weniger Toxizität, aber re-

levanten Verkürzung der Wirkungsdauer zu führen (14).

Die Kombination Fludarabin und Rituximab (FR) erreichte in einer Phase-II-Studie eine Ansprechrate von 90%, davon 43% komplette Remissionen bei 76% Neutropenien und 20% Infektionen (Grad 3 oder 4). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 41 Monate. Im Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit Patienten mit Fludarabinmonotherapie wurde eine Verbesserung des Gesamtüberlebens postuliert (15). Phase-III-Studien mit FR im Vergleich zu FCR oder einer alleinigen Chemotherapie mit FC oder Fludarabin wurden nicht durchgeführt.

Eine Kombination von Bendamustin und Rituximab (BR) zeigte bei unbehandelten Patienten eine hohe Ansprechrate von 91%, davon 33% CR, bei Grad-3- oder -4-Neutropenien in 7% aller Therapiezyklen. Nach 18 Monaten waren noch 76% dieser Patienten in Remission, das mittlere progressionsfreie Überleben war noch nicht abschätzbar (16). BR ist heute die in Deutschland am häufigsten eingesetzte Therapie zur Behandlung der CLL (17). Die Nichtunterlegenheit von BR im Vergleich zu FCR wird in der kürzlich abgeschlossenen CLL10-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe untersucht.

Bei den erwähnten mässig intensiven Therapien mit FR oder BR ist derzeit mangels Phase-III-Studien unklar, ob sie mit FCR vergleichbare Ergebnisse bei weniger Toxizität erreichen. Sie sollen daher nur zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit FCR nicht möglich ist und eine Therapie mit Chlorambucil für einen Patienten inadäquat erscheint (Tabelle 4).

Auch bei älteren Patienten mit schweren Komorbiditäten gibt es Bestrebungen, die Chemotherapie mit Chlorambucil durch Zugabe von Antikörpern zu verbessern. Die Kombination von Chloram-



Tabelle 4:

**Behandlungsmöglichkeiten für therapiebedürftige Patienten mit CLL**

<b>Fitness</b>	<b>Deletion 17p und/oder p53 Mutation</b>	<b>Erstlinientherapie</b>	<b>Therapie bei Frührezidiv/Resistenz</b>
<b>&gt; Therapieintensität</b>			
uneingeschränkt fit	nein	FCR	A oder AD oder O gefolgt von allo SCT
> intensive Therapie	ja	A oder AD oder FA gefolgt von allo SCT	O gefolgt von allo SCT
mässig fit	nein	BR FR ClbR	BR/FR wenn nicht in Erstlinie, sonst A oder AD oder O
> moderate Therapie	ja	A	O
gebrechlich	egal	Clb	B dosisreduziert F dosisreduziert
> milde Therapie	egal	Best Supportive Care	entfällt
moribund	egal		
> keine zytostatische Therapie			

A: Alemtuzumab, B: Bendamustin, C: Cyclophosphamid, Clb: Chlorambucil, D: Dexamethason, F: Fludarabin, O: Ofatumumab, R: Rituximab, allo SCT: allogene Stammzelltransplantation.

bucil und Rituximab (ClbR) wurde in einer Phase-II-Studie untersucht (18). Die Ansprechrate und die Anzahl kompletter Remissionen mit ClbR lag mit 80% respektive 12% höher als in der historischen Kontrollgruppe, welche eine Chlorambucilmonotherapie erhielt (Ansprechrate 66%, CR 6%). Die derzeit aktive dreiar-mige CLL11-Studie vergleicht ClbR und Chlorambucil kombiniert mit dem neuen Anti-CD20-Antikörper GA-101 mit einer Chlorambucilmonotherapie.

Bei der Erstlinienbehandlung von älteren Patienten (alle > 65 Jahre, mittleres Alter 70 Jahre) zeigte eine Phase-III-Studie, dass eine Chemotherapie mit Fludarabin trotz initial besserem Ansprechen zu einem identischen progressionsfreien Überleben und deutlich (aber statistisch nicht signifikant) schlechterem Gesamtüberleben führt (Fludarabin 46 Monate vs. Chlorambucil 64 Monate) (19).

Während Chlorambucil für «fitte» Patienten ohne Komorbiditäten heute nicht mehr als Erstbehandlung eingesetzt werden sollte, bleibt es weiter Standard für Patienten mit relevanten Komorbiditäten (Tabelle 4).

**Rezidivtherapie**

Die Indikationen zur Einleitung einer Therapie im Rezidiv sind dieselben wie bei der Erstbehandlung. Die Wahl einer Rezidivtherapie hängt neben der «Fitness» der Patienten vorwiegend vom Zeitintervall zwischen der letzten Behandlung und dem Rückfall ab.

Bei einem Intervall von mehr als einem Jahr nach einer Therapie mit einer einfachen Monochemotherapie, beispielsweise mit Chlorambucil respektive von

mehr als 2 bis 3 Jahren nach Immunchemotherapie, kann die Erstlinienbehandlung wiederholt oder eine intensivere Behandlung gewählt werden, sofern diese vom Patienten toleriert wird (Tabelle 4).

Bei refraktärer Erkrankung oder früherem Rückfall sollte die Therapie immer gewechselt werden. Die Auswahl einer bestimmten Rezidivtherapie im individuellen Fall hängt von Komorbidität und Vortherapie des Patienten ab. Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab ist die bevorzugte Behandlung für Patienten, die auf Purinanaloga-Kombinationen oder Immunchemotherapie refraktär sind, und für Patienten mit neu erworbener 17p-Deletion. Alemtuzumab kann als Monotherapie verabreicht werden oder insbesondere bei ausgeprägter Lymphadenopathie (Bulk) mit hochdosierten Steroiden oder anderen Medikamenten kombiniert werden.

Der humanisierte Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab bindet an ein anderes Epitop als Rituximab und weist eine höhere komplementvermittelte Zytotoxizität auf. Ofatumumab wurde bei stark vorbehandelten Patienten untersucht, die auf Fludarabin und Alemtuzumab oder auf Fludarabin refraktär waren und einen Bulk aufwiesen. Dabei sah man eine Ansprechrate von 58% (bzw. 47%), bei einem progressionsfreien Überleben von jeweils etwa 6 Monaten (20). Ofatumumab ist gemäss Zulassung eine Option zur Behandlung von Patienten mit CLL, falls diese refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind oder eine Kontraindikation für Letzteres aufweisen.

**Behandlung von Patienten mit einer Höchststrisiko-CLL**

Die Mehrzahl der Patienten mit CLL erreicht mit einer Erst- oder Rezidivtherapie ein Ansprechen, das längere Zeit anhält. Ein Teil der Patienten zeigt aber bereits bei Diagnose oder im Verlauf Charakteristika, die auf einen sehr ungünstigen weiteren Verlauf hinweisen. Dabei handelt es sich einerseits um behandlungsbedürftige Patienten mit einer Deletion 17p oder einer p53-Mutation, andererseits um Patienten, die auf Purinanaloga entweder refraktär sind oder Frührezidive innert 12 Monaten entwickeln oder nach einer Immunchemotherapie eine Remissionsdauer von unter 2 bis 3 Jahren haben. Das mediane Überleben dieser Patienten beträgt nur 1 bis 2 Jahre. Die Erkrankung dieser Patienten wird deswegen als Höchststrisiko-CLL bezeichnet (21). Wegen der äusserst schlechten Prognose sollte bei ihnen, trotz fehlender prospektiver Studiendaten, eine andere Therapie-strategie eingesetzt werden als bei den übrigen CLL-Patienten.

Sowohl als Ersttherapie wie auch im Rezidiv wird für diese Patienten eine Therapie bevorzugt, welche den monoklonalen Antikörper Alemtuzumab enthält. Die Wirkung dieses Antikörpers ist unabhängig vom Vorliegen einer Deletion 17p oder einer p53-Mutation. Die Kombination von Alemtuzumab mit hoch dosiertem Dexamethason wurde in einer Phase-II-Studie an einem Patientenkollektiv mit Höchststrisiko-CLL untersucht (22). Die Therapie zeigte eine hohe Ansprechrate (fludarabinrefraktäre Patienten 56%, Deletion 17p im Rezidiv 75%, Deletion 17p in Erstlinie 96%). Als Hauptnebenwirkungen wurden eine Hämatotoxizität beobachtet mit Grad-3- und -4-Neutropenien (F-refraktäre Patienten 78%, Deletion 17p im Rezidiv 31%, Deletion 17p in Erstlinie 24%) – aber relativ wenige Infektionen (F-refraktäre Patienten 33%, Deletion 17p im Rezidiv 16%, Deletion 17p in Erstlinie 22%). CMV-Reaktivierungen wurden erwartungsgemäss häufig beobachtet (F-refraktäre Patienten 39%, Deletion 17p im Rezidiv 23%, Deletion 17p in Erstlinie 52%). CMV-Erkrankungen waren mit Monitoring und präemptiver Therapie dagegen selten. Trotz guten initialen Ansprechens wird bei diesen Patienten eine kurze Remissionsdauer von median unter 2 Jahren erwartet. Deswegen sollte auch bei einer

guten Remission als weitere Therapie eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Wichtig ist, zu bedenken, dass Patienten mit Rückfall innert 2 bis 3 Jahren nach Behandlung mit Immunchemotherapie mit FCR (oder BR) eine äusserst schlechte Prognose mit einem Überleben von median nur 12 Monaten aufweisen, auch wenn sie teilweise nochmals ein Ansprechen auf eine weitere Therapie zeigen (23). Bei diesen Patienten sollte in der nächsten Remission eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden (sofern wegen Komorbiditäten oder biologischen Alters keine Kontraindikation vorliegt). Falls eine allogene Stammzelltransplantation für einen Patienten keine Therapieoption darstellt, können insbesondere neue Therapien im Rahmen von klinischen Studienprotokollen empfohlen werden.

### **Stammzelltransplantation bei CLL**

Die CLL ist eine zunächst meist chemotherapiesensitive Erkrankung. Daher stellte sich die Frage, ob eine Intensivierung der Behandlung mittels einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei CLL mit ungünstiger Prognose effektiv oder gar kurativ sei.

Zwei kürzlich publizierte prospektive Studien untersuchten die Rolle der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in einer früheren Phase der CLL und in erster oder zweiter Remission. Beide Studien zeigten, dass das progressionsfreie Überleben bei Patienten in Remission nach Hochdosistherapie im Vergleich zu keiner weiteren Therapie verlängert werden kann, dass aber keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird. Patienten mit prognostisch ungünstigen Biomarkern wie einer Deletion 17p zeigen auch nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation einen unverändert ungünstigen Verlauf. Das 5-Jahres-Überleben der jungen und selektionierten Patienten mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation scheint nicht besser als mit einer deutlich weniger aggressiven Immunchemotherapie mit FCR (24, 25). Eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wird bei CLL daher nicht mehr empfohlen.

Die allogene Stammzelltransplantation ist heute die einzige potenziell kurative Therapie bei CLL. Wegen der erheblichen therapiebedingten Morbidität und Mortalität sollte sie jedoch nur für jüngere (< 65–70 Jahren) und leistungsfähige Patienten mit behandlungsbedürftiger Hochrisikoerkrankung in Betracht gezogen werden. Wichtigstes Wirkprinzip der allogenen Stammzelltransplantation ist nicht die Intensität der Chemotherapie oder Radiotherapie, sondern der Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL). Die allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung kann die therapiebedingte Toxizität bei erhaltenem GvL-Effekt deutlich reduzieren. Neueste Arbeiten zeigten ermutigende Therapieergebnisse auch bei Hochrisikopatienten. Nach 4 Jahren betrug die nicht durch einen Rückfall bedingte Mortalität 23%, das ereignisfreie Überleben 42% und das Gesamtüberleben 65%. Die zytogenetischen Prognosefaktoren waren für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben ohne Bedeutung; insbesondere verlor die für konventionelle Therapien prognostisch sehr ungünstige Deletion 17p ihre Relevanz. Dagegen war eine Therapieresistenz zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation mit einer Hazard Ratio von etwa 2,5 ein entscheidender prognostisch ungünstiger Faktor (26). Daraus folgt, dass eine allogene Stammzelltransplantation bei Hochrisiko-CLL nach Erreichen einer Remission durchgeführt werden sollte und nicht erst bei therapie-refraktärer Erkrankung.

Als heute akzeptierte Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation bei CLL gelten alle therapiebedürftigen Patienten mit einer Hochrisiko-CLL (27).

---

### **Beurteilung des Therapieansprechens**

Wie bei jeder Tumorbehandlung sollte auch bei CLL nach Therapieabschluss eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgen. Diese beruht in erster Linie auf einer klinischen Untersuchung und auf einer Laboranalyse der Blutwerte. Eine Knochenmarkuntersuchung und bildgebende Verfahren sind ausserhalb von Studien nur sinnvoll, falls eine spezifische Fragestellung hierzu besteht

(z.B. anhaltende Zytopenie nach Therapieabschluss).

Das Therapieansprechen ist bei CLL wie bei den meisten malignen Erkrankungen ein prognostischer Faktor für das weitere progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben, insbesondere nach intensiveren Therapien mit Purinanaloga, Purinanaloga-Kombinationen oder Immunchemotherapien. Gemäss IWCLL-Kriterien können Patienten in klinisch kompletter Remission aber eine hochnormale Lymphozytenzahl im Blut bis zu 4 G/l aufweisen (5). Es wird somit nicht unterschieden, ob im Blut (oder auch Knochenmark) noch CLL-Zellen vorhanden sind. Mittels Immunphänotypisierung können bei einem Teil der Patienten in kompletter Remission CLL-Zellen nachgewiesen werden – minimale residuelle Erkrankung (MRD) genannt. Die Sensitivität der quantitativen MRD-Bestimmung mittels Immunphänotypisierung liegt bei etwa 0,01 % (1 CLL-Zelle auf 10 000 Leukozyten). Ein MRD-Nachweis bei kompletter Remission erwies sich in mehreren Studien als prognostisch bedeutsam für ein ereignisfreies Überleben und das Gesamtüberleben. Im Rahmen der vorgängig erwähnten CLL8-Studie, die FCR mit FC verglich, erreichten etwa doppelt so viele Patienten nach FCR eine MRD-Negativität wie nach FC (2 Monate nach Therapieabschluss im Blut MRD < 10<sup>-4</sup>: 67% vs. 34%). Das Ausmass der MRD war prädiktiv für das mediane progressionsfreie Überleben (MRD > 10<sup>-2</sup>: 14 Monate, 10<sup>-2</sup>–10<sup>-4</sup>: 34 Monate, < 10<sup>-4</sup>: nicht erreicht nach 48 Monaten). Dabei spielte es keine Rolle, ob ein bestimmter MRD-Level mit FCR oder FC erreicht wurde (28).

### **Faktor MRD in Studien und im klinischen Alltag**

Nachdem der MRD-Nachweis als wichtiger prognostischer Faktor erkannt wurde, stellt sich die Frage, ob und wie er in Studien und im klinischen Alltag eingesetzt werden kann. Ist der Nachweis einer MRD-Negativität ein weiterer prognostischer Marker, um Patienten mit günstigem und ungünstigem Verlauf zu unterscheiden – oder handelt es sich um ein anzustrebendes Therapieziel?

Mehrere Studien untersuchten Strategien zur Eradikation einer MRD nach

Chemotherapieabschluss. Am häufigsten wurde dazu der monoklonale Antikörper Alemtuzumab eingesetzt. Diese Therapie erwies sich aber wegen häufiger und schwerer Infektkomplikationen trotz guter Wirksamkeit bezüglich MRD-Eradikation und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als sehr toxisch.

Eine Phase-II-Studie untersuchte die Gabe von Rituximab bei Patienten mit MRD+ kompletter Remission oder partieller Remission nach Fludarabin und Rituximab. Das progressionsfreie Überleben der Studien-Patienten mit Rituximab war länger als das einer Vergleichsgruppe, die diese Therapie nicht erhielt (nach 5 Jahren 87 vs. 32%). Die therapiebedingten Nebenwirkungen waren vorwiegend Neutropenien (Grad 3 und 4) bei 14% und Infektionen mit Herpes zoster und Herpes simplex bei 25% sowie meist milde infusionsbedingte Reaktionen (29).

Eine weitere Phase-II-Studie untersuchte die Gabe von Lenalidomid nach Erstlinientherapie mit Pentostatin, Cyclophosphamid und Rituximab (PCR). Trotz häufigen hämatologischen Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) bei 65% konnte die Therapie bei der Mehrzahl der Patienten ohne unerwartete Toxizitäten durchgeführt werden. Nach einem Jahr benötigten nur 3% der Patienten eine erneute Therapie der CLL, deutlich weniger als die 22% bei der vorangegangenen Studie mit PCR ohne Lenalidomid (30).

Therapien zur Eradikation einer MRD und Erhaltungstherapien wurden bisher nur im Rahmen von Phase-II-Studien und einer einzigen wegen Toxizität vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie evaluiert. Daher können der potenziell grosse Nutzen und das teilweise sehr hoch scheinende Risiko einer Behandlung zurzeit noch nicht endgültig gegeneinander abgewogen werden. Toxische Komplikationen bei Patienten in Remission wiegen besonders schwer, da die Standardtherapie nach Behandlungsabschluss, eine Beobachtung des Verlaufes, frei von Nebenwirkungen ist.

MRD-Bestimmungen und Therapien zur MRD-Eradikation sollten daher weiter im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen wird ausserhalb von klinischen Studien eine MRD-Bestimmung nicht empfohlen (5). Ergebnisse mehrerer lau-

fender Phase-III-Studien zur MRD-Eradikation werden in den kommenden Jahren erwartet.

### Konklusion

Die intensive Immunchemotherapie mit FCR hat bei «fitten» Patienten mit CLL zu einer relevanten Verlängerung der therapiefreien Zeit und erstmals auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens geführt. Offen bleibt, ob andere weniger toxische Immunchemotherapien bei Patienten mit mehr Komorbiditäten eine ähnliche Verbesserung erzielen.

Wichtig ist es, diejenigen Patienten mit Höchststrisiko-CLL zu erkennen, die trotz oder nach einer Immunchemotherapie einen sehr ungünstigen weiteren Verlauf haben. Für diese Patienten sollte frühzeitig eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

MRD-Bestimmungen werden in Zukunft ermöglichen, Patienten mit ungünstigem Verlauf früher zu erkennen. Randomisierte Studien müssen zeigen, ob MRD-gesteuerte Therapien zu einer Verbesserung des Verlaufs dieser Patienten führen.

Fernziel ist, durch ein besseres Verständnis der Pathogenese der CLL eine optimale Therapie zu ermöglichen, welche die individuelle Biologie der Erkrankung wie auch Patientenfaktoren berücksichtigt und zu einer Langzeitkontrolle oder gar Heilung der CLL führt. ▲

**Dr. med. Michael Gregor**  
Hämatologische Abteilung  
Departement Medizin  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern 16  
E-Mail: michael.gregor@ksl.ch

#### Quellen:

- Zenz T, Mertens D, et al.: From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 37–50.
- Landgren O, Albitar M, et al.: B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2009; 360: 659–67.
- Rawstron AC, Bennett FL, et al.: Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359: 575–83.
- Swerdlow SH, Campo E, et al.: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC 2008; 180–83.
- Hallek M, Cheson BD, 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: 5446–56.
- Rai KR, Sawitsky A, et al.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–34.
- Binet JL, Auquier A, et al.: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–204.

- Furman RR.: Prognostic Markers and Stratification of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 77–81.
- Döhner H, Stilgenbauer S, et al.: Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–16.
- Zenz T, Eichhorst B, et al.: TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4473–79.
- Wierda WG, O'Brien S, et al.: Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 4679–85.
- Molica S, Mauro FR, et al.: The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica* 2010; 95: 464–69.
- Hallek M, Fischer K, 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: 1164–74.
- Foon KA, Boyiadzis M, et al.: Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 498–503.
- Byrd JC, Rai K, 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.
- Fischer K, Cramer P, et al.: Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multi-center Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 205.
- Knauf W, Abenhardt W, et al.: Age-dependent differences in treatment of patients with Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukaemia in outpatient cancer centres in Germany. Data from a clinical registry – TLN Registry. *Onkologie* 2011; 34 (suppl 6): 1–305, abstract V118.
- Hillmen P, Gribben JG, et al.: Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 697.
- Eichhorst BF, Busch R, 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: 3382–91.
- Wierda WG, Kipps TJ, et al.: Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1749–1755.
- Stilgenbauer S, Zenz T.: Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 481–88.
- Stilgenbauer S, Cymbalista F, et al.: 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 (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: 920.
- Keating MJ, Wierda WG, et al.: Long Term Outcome Following Treatment Failure of FCR Chemoimmunotherapy as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: Abstract 2381.
- Michallet M, Dreger P, et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood* 2011; 117: 1516–21.
- Sutton L, Chevret S, et al.: Autologous stem cell transplantation as a first-line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia: a multicenter, randomized, controlled trial from the SFGM-TC and GFLLC. *Blood* 2011; 117: 6109–19.
- Dreger P, Döhner H, et al.: Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010; 116: 2438–47.
- Dreger P, Corradini P, et al.: Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.
- Boettcher S, Fischer K, et al.: Quantitative MRD assessments predict progression free survival in CLL patients treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab – a prospective analysis in 471 patients from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 326.
- Del Poeta G, Del Principe MI, et al.: Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008; 112: 119–28.
- Shanafelt T, Tun H, et al.: Lendalidomide Consolidation After First-Line Chemoimmunotherapy for Patients with Previously Untreated CLL. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: Abstract 1379.