

Chronische lymphatische Leukämie

Autoren: M. Hallek, B. Eichhorst, P. Dreger

Expertengruppe: H. Döhner, P. Dreger, B. Eichhorst, B. Emmeric

1. Definition und Basisinformation

Die WHO-Klassifikation (s. B-9.1) beschreibt die chronische lymphatische Leukämie (CLL) als lymphozytisches Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Nach WHO ist die CLL dabei *immer* eine B-Zell-Neoplasie. Die früher als T-CLL bezeichnete Entität wird nun T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) bezeichnet.

Mit einer Inzidenz von 3-4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr ist die CLL die häufigste Leukämie der westlichen Hemisphäre. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 65 Jahre. Männer erkranken häufiger als Frauen (M:F = 1,7:1).

Die Erkrankung ist durch den Knochenmarkbefall mit peripherer Lymphozytose charakterisiert, welche häufig zufällig festgestellt wird und zur Diagnosestellung führt. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten eine generalisierte Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, sowie Zeichen der zunehmenden Knochenmarkinsuffizienz und ggf. autoimmun bedingte Zytopenien auf. Klinische Folgen können sich im Sinne von B-Symptomen und einer vermehrten Infektneigung manifestieren.

2. Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation, in der Regel charakterisiert durch das Leitsymptom Leukozytose mit oder ohne begleitende Lymphadenopathie.

Folgende diagnostische Maßnahmen sind indiziert:

- Anamnese: Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc. Besonders wichtig: Informationen über frühere Blutbilder/Leukozytenwerte
- Klinische Untersuchung: Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen

- Labor: Richtungsweisende Informationen liefert das Differentialblutbild mit Lymphozytose und Gumprecht'schen Kernschatten. Außerdem: LDH, CRP, Elektrophorese. Nach Diagnosesicherung sind zusätzlich Haptoglobin und Coombs-Test zum Ausschluss einer latenten Immunhämolyse durchzuführen.
- Röntgenaufnahme des Thorax: Mediastinale Lymphknotenvergrößerung? Pleuraerguss? Zeichen einer inaktiven Tuberkulose?

2.1. Diagnosesicherung

Deuten die obigen Befunde auf das Vorliegen einer CLL, sind eine zytologische und durchflusszytometrische Untersuchung des peripheren Blutes durchzuführen. Nach den Kriterien der *International Workshop CLL (IWCLL) Working Group on Prognostic and Diagnostic Parameters in CLL* von 2006 wird die Diagnose einer CLL durch den Nachweis folgender Kriterien gesichert ¹ :

- a) Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung.
- b) Koexpression von CD19, CD20, CD23 und CD5. Charakteristisch ist die relativ schwache Expression von CD20. Durch die Leichtkettenrestriktion (κ oder λ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/kappa oder CD19/lambda, kann die Monoklonalität der Zellen bewiesen werden.

Für die Diagnose der CLL wird Lymphozytose im peripheren Blut von ≥ 5 G/l gefordert (Cheson NCI 1996)². Liegen die CLL-typischen, zytologischen und immunphänotypischen Befunde bei Lymphozytenzahlen unter 5 G/l vor, dann spricht man von einer monoklonalen Lymphozytose unbekannter Signifikanz (MLUS).

Eine Knochenmarkpunktion ist zur Diagnosestellung in der Regel nicht notwendig. Sie kann jedoch im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. zur Messung der Remissionsqualität im Rahmen klinischer Studien erforderlich werden.

Eine Lymphknotenbiopsie ist bei Lymphadenopathie und einer ansonsten unklaren diagnostischen Situation, z.B. Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom, angezeigt.

2.2. Differentialdiagnosen

reaktive Lymphozytose (virale Infekte, Kollagenosen), andere leukämisch verlaufende Lymphome (z.B. Haarzelleukämie, follikuläres Lymphom, lymphoplasmocytisches Lymphom, Marginalzonenlymphome, Mantelzelllymphom, B-Prolymphozyten-Leukämie)

3. Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

Für die Stadieneinteilung nach Binet ¹ (in Europa die gebräuchlichere, siehe Tabelle 1) oder Rai ³ ist lediglich eine körperliche Untersuchung, sowie eine Blutbildanalyse notwendig.

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Binet A	Hb > 10,0 g/dl, TZ > 100 G/l, < 3 vergrößerte LK-Regionen	> 10 Jahre
Binet B	Hb > 10,0 g/dl, TZ > 100 G/l, ≥ 3 vergrößerte LK-Regionen	5 Jahre
Binet C	Hb ≤ 10,0 g/dl, TZ < 100 G/l	2-3 Jahre

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Binet (1981)

Hb = Hämoglobin; TZ = Thrombozyten; LK = Lymphknoten

Zu den LK-Regionen zählen zervikale, axilläre, inguinale LK-Vergrößerungen unilateral oder bilateral, sowie Leber- und Milzvergrößerungen.

Die Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Sonografie, CT) sind für die Stadieneinteilung unerheblich!

Die in jüngerer Zeit identifizierten biologischen und genetischen Prognosefaktoren wie Serumthymidinkinase ⁴, Lymphozytenverdoppelungszeit ⁵, Mutationsstatus des Immunglobulinschwerketten-VH-Gens ^{6,7}, zytogenetische Aberrationen ⁸, ZAP70-Expression ^{9,10} bedürfen weiterhin der prospektiven Validierung und sind derzeit keine Grundlage für eine Therapieentscheidung ¹. Ihre Bestimmung erscheint daher außerhalb klinischer Studien nicht indiziert. Die einzige Ausnahme sind Läsionen des p53-Gens bzw. des kurzen Arms von Chromosom 17 (del 17p13) dar, die mit einer Resistenz gegenüber Purinanaloga und extrem ungünstiger Prognose assoziiert sind

und zum primären Einschluss in alternative Therapieprotokolle (Alemtuzumab, allogene SCT) Anlass geben können.

4. Therapie

Die CLL ist durch die üblichen Chemo(immun)therapien bisher nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht derzeit in der allogenen Stammzelltransplantation.

Grundsätzlich besteht eine Indikation zur zytoreduktiven Therapie immer im Stadium C, daneben im Stadium Binet B bei B-Symptomen oder schmerzhaft vergrößerten Lymphknoten, zunehmender Vergrößerung von Lymphknoten und/oder Milz, sowie progressiver Hyperleukozytose ¹. Im Binet-Stadium A besteht – außerhalb von Studien - keine Therapieindikation, es sei denn der Patient leidet unter sehr starken, Therapie-bedürftigen B-Syptomen oder unter einer progressiven Hyperleukozytose .

4.1. Therapie im frühen Stadium

Im Binet-Stadium A sollte grundsätzlich keine Therapie außerhalb von Studien begonnen werden, außer bei gravierenden Symptomen.

4.2. Therapie im fortgeschrittenen (symptomatischen) Stadium

Bei körperlich robusten Patienten mit normaler Nierenfunktion und geringer Komorbidität besteht die Erstlinientherapie der Wahl außerhalb klinischer Studien in der Kombinationstherapie Fludarabin plus Cyclophosphamid ¹¹:

Fludarabin 30mg/m² d 1-3 i.v.,

Cyclophosphamid 250mg/m² d1-3 i.v.,

Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen.

Der Stellenwert der Kombination mit dem Antikörper Rituximab wird derzeit noch in randomisierten Studien getestet und stellt derzeit nicht die Standardtherapie dar. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und mehr Komorbidität stehen zwei alternative Optionen zur Verfügung, Chlorambucil oder Fludarabin ¹²:

a) Chlorambucil 0,4 mg/kg Körpergewicht d1 p.o., Wiederholung Tag 15, Dosissteigerung um 0,1 mg/kg bis auf max. 0,8mg/kg oder Zeichen der Toxizität, max. 12 Monate dauernde Therapie. Es gibt zahlreiche davon abweichende Dosierungsschemata des Chlorambucil, deren Stellenwert nicht vergleichend geprüft wurde.

b) Fludarabin 25 mg/m² d1-5 i.v., Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen

oder bei eingeschränkter Nierenfunktion oder ausgeprägter Komorbidität.

Fludarabin 30 mg/m² d1,3,5 i.v., Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen

Der Stellenwert der autologen und allogenen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie ist nicht gesichert und sollte nur im Rahmen von Studien bei jungen Hochrisikopatienten erfolgen.

4.3. Therapie im Rezidiv

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer. Bei gutem Ansprechen und einer Remissionsdauer von mindestens 1 Jahr nach der Primärtherapie (bei den potenteren Chemoimmuntherapien wie Fludarabin/Cyclophosphamid + Rituximab mindestens 2 Jahre) kann man dasselbe Regime wiederholen. Bei einer Remissionsdauer von unter einem Jahr nach der Primärtherapie wird empfohlen, die Therapie zu wechseln; zum Beispiel auf eine Fludarabin-Monotherapie nach primärem Chlorambucil; auf eine Fludarabin-Kombinationen nach Fludarabin-Monotherapie etc. Neben Chemoimmuntherapien wie FCM oder FCR steht der Antikörper Alemtuzumab zur Verfügung. Bei Fludarabin-refraktären Patienten und Patienten mit einer 17p- Deletion können mit Alemtuzumab noch Ansprechraten von über 50% erreicht werden. Auch das Bendamustin ist für die Rezidivtherapie zugelassen und erzielt Ansprechraten bis 75%.

Für Patienten mit Hochrisiko-CLL stellt die allogene Stammzelltransplantation eine Option dar, sofern eine ausreichende Fitness des Patienten vorliegt^{12,13}. Die allogene Stammzelltransplantation sollte innerhalb klinischer Studien erfolgen.

4.4. Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen

Patienten im typischen höheren Lebensalter zeigen häufig im späteren Krankheitsverlauf chronische Infektionskomplikationen, die durch die Abnahme der Immunglobulinkonzentrationen und weitere Mechanismen eines erworbenen Immundefizits verstärkt werden. Besonders sorgfältige Überwachung, intensiver allgemeine internistische Behandlung z. B. bei chronischer oder rezidivierender Bronchitis ist angebracht. Intravenöse Gaben von Immunglobulinen nur bei IGG-werten unter 0,5 g/L und zunehmend häufig rezidivierenden oder sehr schweren bakteriellen Infekten. Altersentsprechende Impfungen (z. B. Influenza, Pneumokokken) werden empfohlen, obwohl die Bildung spezifischer Antikörper vermindert sein kann. Reiseimpfungen nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Facharzt, da Lebendimpfungen gefährlich sein können.

Behandlung symptomatischer autoimmunhämolytische Anämien siehe Anämien.

5. Literatur

1. Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D, et al: Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107:859-861, 2006
2. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al: National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 87:4990-4997, 1996
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219-34, 1975
4. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al: Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 93:1732-7, 1999
5. Molica S, Alberti A: Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 60:2712-6, 1987
6. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al: Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94:1848-54, 1999
7. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al: Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia [see comments]. *Blood* 94:1840-7, 1999
8. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al: Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 343:1910-1916, 2000
9. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al: ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 348:1764-75, 2003
10. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al: ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 363:105-11, 2004
11. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al: Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107:885-91, 2006
12. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al: Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1750-7, 2000
13. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al: Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*, 2006

6. Anschrift der Verfasser und Mitglieder der Expertengruppe

Prof. Dr. M. Hallek
Klinik I für Innere Medizin
Universität zu Köln
Kerpenerstr.62
50924 Köln
michael.hallek@uni-koeln.de

Prof. Dr. P. Dreger
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Dr. B. Eichhorst
Klinik I für Innere Medizin
Universität zu Köln
Kerpenerstr. 62
50924 Köln
barbara.eichhorst@uni-koeln.de