Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz

Teil 1: Diagnose, Staging und Prognosefaktoren[1]

Michael Gregor[a], Mario Bargetzi[b], Michel A. Duchosal[c], Jeroen S. Goede[d], Dominik Heim[e], Claudine Helg[f], Wolfgang Korte[g], Leda Leoncini[h], Max Solenthaler[i], Reinhard Zenhäusern[k]

Quintessenz

- Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in Europa.
- Eine zunehmende Zahl von Patienten wird in einem asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert.
- Die Diagnose der CLL basiert auf Zellzählung, Morphologie und Immunphänotypisierung. Sie erfordert eine während mindestens drei Monaten anhaltende Lymphozytose mit einer Anzahl klonaler B-Lymphozyten ≥5 G/l im Blut. Der Nachweis der B-Zell-Linienzugehörigkeit, der Klonalität und des typischen Immunphänotyps gelingt am einfachsten mittels Durchflusszytometrie.
- Eine Knochenmarkuntersuchung ist zur Diagnose einer CLL in der Regel nicht erforderlich.
- Die Staging-Systeme nach Rai und Binet klassifizieren die Patienten aufgrund klinischer Untersuchung und Blutwerten in Gruppen mit niederem, intermediärem und hohem Risiko.
- Die chronische lymphatische Leukämie kann einen sehr unterschiedlichen Verlauf haben, mit einem Überleben von wenigen Jahren bis zu Jahrzehnten. Zahlreiche molekulare, zelluläre und humorale Prognosefaktoren können das Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit CLL abschätzen.

Einleitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in westlichen Ländern. Sie kann einen sehr unterschiedlichen Verlauf mit einem Überleben von wenigen Jahren bis zu Jahrzehnten haben. Bei asymptomatischen Patienten in frühen Stadien kann eine Behandlung aufgeschoben werden, bis die Krankheit fortschreitet und symptomatisch wird. Bei der Mehrzahl der symptomatischen Patienten oder bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien können mit den heutigen Therapien Remissionen von unterschiedlicher Dauer erzielt werden. Da aber beinahe alle Patienten einen Rückfall erleiden, bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung.

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es wesentliche Änderungen bei der Diagnosestellung, bei der Verwendung von prognostischen Markern und bei der Behandlung der CLL. Eine zunehmende Zahl von Patienten wird in einem asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert, oft im Rahmen der Abklärung einer bei einer «Routinekontrolle» festgestellten Lymphozytose. Neue prognostische Marker können bereits in Frühstadien Patienten erkennen, welche ein hohes Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung haben, oder auch Patienten, welche auf konventionelle Therapien refraktär sein können. Neue Therapien (Purinanaloga, Kombinationschemotherapien, monoklonale Antiköper, allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung und seit kurzem Chemoimmuntherapie) haben die Ansprechrate bei Patienten ohne schwerere Co-Morbiditäten deutlich verbessert. Dennoch bleibt es noch unklar, ob diese Therapien auch das Gesamtüberleben verlängern.

Im Jahr 1996 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe des «National Cancer Institute» (NCI) Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der CLL [1]. Die Fortschritte in den letzten Jahren führten im Jahre 2007 anlässlich des «International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia» (IWCLL) zu einer Überarbeitung der NCI-Leitlinien [2].

In dieser Übersichtsarbeit geben die Autoren Vorschläge bezüglich Diagnose, prognostischer Faktoren und Behandlungsindikationen, welche auf den aktuellen IWCLL-Empfehlungen beruhen. Therapiestrategien und Therapiewahl, basierend auf aktuellen klinischen Studien, auf Konsens und auf persönlichen Erfahrungen, werden im zweiten Teil[1] dieses Artikels diskutiert.

Epidemiologie

Die CLL tritt typischerweise bei älteren Männern auf. Die Inzidenz der CLL in westlichen Ländern beträgt ca. 4/100 000 pro Jahr. Sie ist etwas niedriger bei Afrikanern und deutlich niedriger in Asien. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 65 bis 70 Jahren. Weniger als 15% der Patienten sind jünger als 55 Jahre und weniger als 3% jünger als 45 Jahre. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen CLL-Patienten beträgt etwa

Michael Gregor

Unterstützung durch Roche Pharma Schweiz.

[a] Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; [b] Zentrum für Onkologie/Hämatologie und Transfusionsmedizin, Kantonsspital, Aarau; [c] Service d'Hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie, CHUV, Lausanne; [d] Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital, Zürich; [e] Hämatologie, Universitätsspital, Basel; [f] Onco-Hématologie, Clinique de Genolier et Centre de Radio-Oncologie des Eaux-Vives, Genève; [g] Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, St. Gallen; [h] Ospedale regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona; [i] Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Bern; [k] Onkologie/Hämatologie, Spitalzentrum Oberwallis, Brig

1 Der zweite Teil dieses Artikels «Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz: Therapieindikationen und Therapiestrategien» erscheint in Heft 7 am 16.2.2011.

2 [3]. Bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit CLL besteht ein erhöhtes Risiko, selbst die Krankheit zu entwickeln. Bisher konnten keine Umweltfaktoren klar mit der Entstehung einer CLL assoziiert werden [4].

Symptome und klinische Befunde

Heute wird die chronische lymphatische Leukämie meist in einem Frühstadium bei Patienten mit keinen oder unspezifischen Beschwerden diagnostiziert. Wegen der oft langsamen Krankheitsprogression können Patienten während Jahren symptomfrei bleiben. Symptomatische Patienten klagen oft über Müdigkeit, welche meist durch eine Anämie bedingt ist. Eine Blutungsneigung infolge Thrombozytopenie ist ungewöhnlich. Eine isolierte milde Thrombozytopenie kann durch einen Hypersplenismus bedingt sein. In fortgeschrittenen Stadien sind Anämie und Thrombozytopenie jedoch meist durch einen Knochenmarkbefall und durch ein Knochenmarkversagen bedingt. Seltener ist eine Anämie oder Thrombozytopenie infolge einer Autoimmunität, welche stadienunabhängig auftreten kann. Konstitutionelle Symptome wie Nachtschweiss, Fieber und Gewichtsverlust sind bei CLL eher ungewöhnlich (etwa 15 bis 20% der symptomatischen Patienten). Diese Symptome müssen auch an eine Transformation in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom) oder an Infektkomplikationen denken lassen. CLL-Patienten neigen zu bakteriellen und viralen Infektionen infolge einer krankheitsbedingten Störung der humoralen und zellulären Immunität. Dementsprechend wird eine CLL ziemlich oft im Rahmen einer Infektabklärung entdeckt. Bei einigen Patienten können eine schmerzlose Vergrösserung von Lymphknoten oder ein linksabdominales Schwellungsgefühl infolge Splenomegalie zur Diagnose führende Symptome sein.
Bei der klinischen Untersuchung findet man als häufigsten Befund eine lokalisierte oder generalisierte Lymphadenopathie, am häufigsten zervikal oder supraklavikulär. Die Lymphknotenschwellungen sind typischerweise schmerzlos, fest und verschiebbar. Eine Vergrösserung von Milz und Leber kann gelegentlich ebenfalls klinisch festgestellt werden. Patienten in fortgeschrittenen Stadien haben klinische Zeichen einer Anämie.
Symptome und Befunde infolge einer Infiltration der CLL in extrahämatopoetische Gewebe oder Organe sind sehr selten.

Autoimmunerkrankungen

Bei der CLL liegt eine Fehlregulation des Immunsystems vor. Autoimmune Komplikationen treten bei 10 bis 25% aller Patienten während ihres Krankheitsverlaufes auf. Eine Autoimmunerkrankung (AIK) kann in jedem Stadium auftreten, gelegentlich sogar zur Diagnose führen. Sie kann aber auch durch eine Therapie ausgelöst sein. Ein positiver direkter Antihumanglobulin-Test (DAT, direkter Coombs-Test) bei Diagnose der CLL erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine AIK zu entwickeln. Die Autoimmunität bei CLL ist meist gegen Blutzellen gerichtet. Die häufigsten Autoimmunzytopenien sind die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), bei etwa 5 bis 10%, und die Immunthrombozytopenie (ITP), bei etwa 2% der Patienten. Eine Erythroaplasie oder Autoimmunneutropenie, Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren oder Komplement-C1-Inhibitor (erworbenes Angioödem) wurden in der Literatur beschrieben, sind aber sehr selten.
Hämatologische AIK sind oft klinisch bedeutsam bis lebensbedrohlich und beeinflussen das Überleben der CLL-Patienten. Die durch Fludarabin ausgelöste AIHA ist eine oft sehr schwere Komplikation, welche den Gebrauch von Fludarabin zumindest als Monotherapie verbietet. Die Behandlung von hämatologischen AIK bei CLL ist ähnlich derjenigen einer idiopathischen AIHA oder ITP. Nur bei refraktärem Verlauf sollte eine zytostatische Behandlung der CLL in Betracht gezogen werden.
Nicht-hämatologische AIK sind selten. Sie können Haut (paraneoplastischer Pemphigus), Nieren (Glomerulonephritis), Darm, endokrine Drüsen und andere Organe betreffen. Der Nachweis von Autoantikörpern ist dabei häufiger als eine klinisch relevante Erkrankung (z.B. positiver Rheumafaktor ohne Arthritis). Nicht-hämatologische AIK werden oft schon bei Frühstadien der CLL entdeckt. Sie können aber auch durch Therapien ausgelöst werden [5].

Tabelle 1. Diagnose der CLL.

≥5 G/l klonale B-Lymphozyten im peripheren Blut während ≥3 Monaten.
Die Lymphozyten im Blutausstrich sind mehrheitlich klein und reif.
Typischer Immunophänotyp: Positivität für CD19 und CD23 mit Co-Expression von CD5+, Abschwächung weiterer B-Zell-Oberflächenantigene, Monoklonalität für Leichtketten vom Typ kappa oder lambda (oft schwach ausgeprägt).

Diagnose der CLL

Gemäss Klassifikation der hämatologischen Neoplasien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die CLL die leukämische Form des lymphozytischen Lymphoms (Small Lymphocytic Lymphoma [SLL]). Die CLL ist somit immer eine Erkrankung der B-Zellen. Früher als T-CLL bezeichnete Entitäten werden heute als T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) oder T-Large Granular Lymphocytic Leukemia (T-LGL) klassifiziert [7].
Die Diagnose der CLL basiert auf der Zellzählung, der Morphologie und der Immunphänotypisierung (Tab. 1). Sie erfordert eine während mindestens drei Monaten anhaltende Lymphozytose mit einer Anzahl klonaler B-Lymphozyten von ≥5 G/l im Blut. Die Linienzugehörigkeit zur B-Zell-Reihe und die Klonalität der zirkulierenden Lymphozyten sowie der typische Immunphänotyp können am einfachsten mittels Durchflusszytometrie nachgewiesen werden [2].
Die typischen CLL-Zellen im Blutausstrich sind kleine bis mittelgrosse morphologisch «reif» wirkende Lymphozyten mit schmalem Zytoplasma und dichtem Zellkern mit verklumptem Chromatin und kaum erkennbarem oder fehlendem Nukleolus. Der Nachweis von Kernschatten (Gumprecht-Schollen) im Blut ist charakteristisch, aber nicht obligat (Abb. 1). Einige CLL-

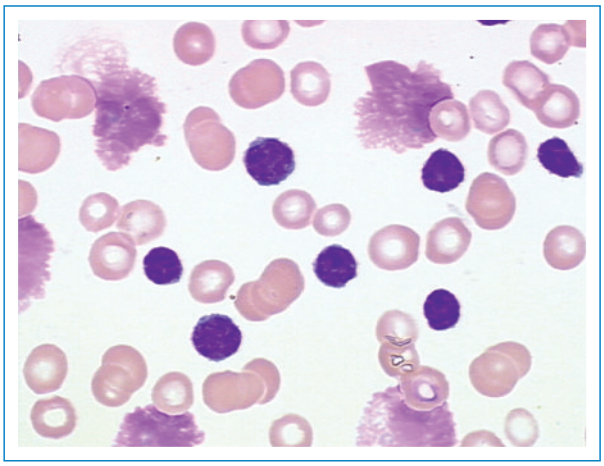

Abbildung 1
Blutausstrich eines Patienten mit CLL mit typischen, kleinen, «reifen» Lymphozyten mit schmalem Zytoplasma und dichtem Zellkern mit verklumptem Chromatin und kaum erkennbarem oder fehlendem Nukleolus. Mehrere lädierte Zellen (Kernschatten oder Gumprecht-Schollen).

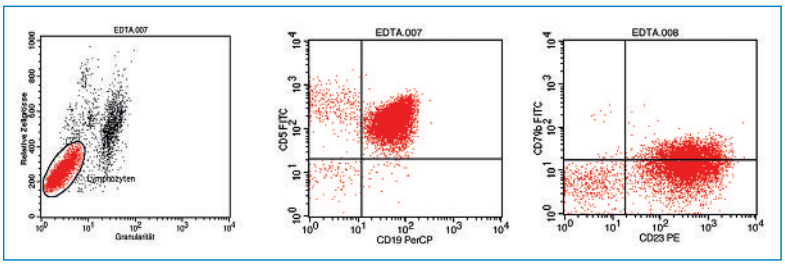

Abbildung 2
Die Immunophänotypisierung von Lymphozyten eines CLL-Patienten zeigt die B-Zell-Linienzugehörigkeit (CD19-positiv) mit Co-Expression von CD5 und CD23. Die Expression des B-Zell-Linienantigens CD79b ist typischerweise schwach.

Patienten haben eine atypische Zellmorphologie. So können Zellen mit gebuchtetem Kern oder grössere Zellen mit weiterem Zytoplasma und deutlichen Nukleolen vorkommen, letztere auch Prolymphozyten genannt. Der Anteil Prolymphozyten darf bei CLL bis 55% aller Lymphozyten betragen. Wenn der Anteil Prolymphozyten höher liegt, wird die Erkrankung als B-Zell-Prolymphozytenleukämie bezeichnet (B-PLL).
Bei allen Patienten sollte zur Diagnosesicherung der CLL eine Immunphänotypisierung durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit ungewöhnlicher Morphologie im Blutausstrich. Die Immunphänotypisierung ermöglicht, die CLL-Diagnose zu sichern und andere B- oder T-Zell-Neoplasien oder reaktive Lymphozytosen auszuschliessen. Bei der Immunphänotypisierung exprimiert die typische CLL die B-Zell-Oberflächenantigene wie CD19, CD20 und CD23 und zusätzlich das T-Zell-Antigen CD5 (Abb. 2). B-Zell-Antigene wie IgM, CD20, CD22, CD79b und FMC7 werden meist schwächer exprimiert als auf normalen B-Zellen. Bei der Diagnostik der CLL mittels Immunphänotypisierung wird oft ein Scoring-System, genannt «Matutes-Score», verwendet [8].
Patienten mit einer Anzahl klonaler B-Lymphozyten <5 G/l, meist mit typischem «CLL-Immunphänotyp», können eine «monoklonale B-Zell-Lymphozytose» (MBL) aufweisen. Die Diagnose einer MBL schliesst krankheitsbedingte Symptome, Lymphadenopathien, Organomegalien oder Zytopenien aus. Die Progressionsrate von einer MBL zu einer CLL beträgt etwa 1 bis 2% pro Jahr. Sie ist damit ähnlich derjenigen einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) in ein multiples Myelom [9].
Patienten mit einer Anzahl klonaler B-Zellen <5 G/l mit Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie, aber ohne Zytopenie, haben am ehesten ein SLL. Die Diagnose eines SLL erfordert, wenn immer möglich, die histologische Untersuchung eines Lymphknotens.
Eine Knochenmarkuntersuchung ist in der Regel nicht erforderlich, um eine CLL zu diagnostizieren. Eine Knochenmarkuntersuchung ist jedoch äusserst wichtig bei der Abklärung einer Zytopenie (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), welche durch eine Knochenmarkinfiltration, ein CLL-bedingtes Autoimmungeschehen oder von der CLL unabhängigen Faktoren bedingt sein kann (z.B. Eisenmangel, unerwünschte Medikamentenwirkung, myelodysplastisches Syndrom) [2].
Eine Lymphknotenbiopsie ist im Allgemeinen zur Diagnosestellung einer CLL nicht erforderlich. Sie kann jedoch notwendig sein, wenn in seltenen Fällen die Diagnose einer CLL mittels Blutuntersuchung allein nicht möglich ist. Bei Patienten mit ausgeprägter Lymphadenopathie, insbesondere wenn diese nur eine Lymphknotenregion betrifft, ist eine Lymphknotenbiopsie oft sinnvoll, um eine mögliche Transformation in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom) oder andere mögliche Ursachen einer Lymphknotenvergrösserung zu erfassen.

Staging und zusätzliche Untersuchungen bei CLL

Nach Bestätigung der Diagnose einer CLL sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Krankheitsausdehnung und mögliche Behandlungsindikationen zu erfassen. Die Staging-Systeme nach Rai und Binet klassifizieren die Patienten aufgrund klinischer Untersuchung und Blutwerten in Gruppen mit niederem, intermediärem und hohem Risiko [10, 11]. Keines der Staging-Systeme berücksichtigt dabei bildgebende Verfahren (Tab. 2 und 3).
Wenn aufgrund der Anamnese, Status oder Blutwerten Hinweise bestehen, dass ein Patient eine Behandlung benötigen könnte, ist eine ausgedehntere Standortbestimmung notwendig. Die zusätzlichen Untersuchungen sollen krankheitsbedingte Komplikationen und die Co-Morbidität erfassen, welche die Therapiewahl beeinflussen könnten (Tab. 4). Die prätherapeutischen Untersuchungen können je nach Patient unterschiedlich sein.
Vor Therapie ist es notwendig, eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) mittels direkten Antihumanglobulin-Tests (DAT, direkter Coombs-Test) und Hämolyseparametern (Retikulozytenzählung, LDH, Bilirubin, Haptoglobin) auszuschliessen. Die AIHA ist keine Indikation für eine zytostatische Behandlung der CLL. Sie kann sich sogar während der Behandlung verschlechtern, insbesondere, wenn Nukleosidanaloga als Monotherapie verabreicht werden.

Tabelle 2. Modifiziertes Staging-System nach Rai.

Risikogruppe	Stadium	Klinik
Niedrig	0	Isolierte Lymphozytose
Intermediär	I	Lymphozytose mit Lymphadenopathie
	II	Lymphozytose mit Splenomegalie und/oder Hepatomegalie mit oder ohne Lymphadenopathie
Hoch	III	Lymphozytose mit Anämie* (Hämoglobin <110 g/l) mit oder ohne Lymphadenopathie, Splenomegalie oder Hepatomegalie
	IV	Lymphozytose mit Thrombozytopenie* (<100 G/l) mit oder ohne Lymphadenopathie, Splenomegalie oder Hepatomegalie

* Eine autoimmunhämolytische Anämie oder autoimmune Thrombozytopenie wird für die Stadieneinteilung nicht berücksichtigt.

Tabelle 3. Staging-System nach Binet. Für das Staging nach Binet werden 5 Lymphknotenareale berücksichtigt: (1.) Kopf und Hals (inkl. Waldeyer-Ring), (2.) Achselhöhlen, (3.) Leisten (1–3 unabhängig, ob ein- oder beidseitig), (4.) Milz, (5.) Leber. Lymphknoten gelten ab einem palpatorischen Durchmesser ≥1 cm als vergrössert. Zur Beurteilung einer Leber- und Milzvergrösserung wird ausschliesslich der klinische Status verwendet. Radiologische Untersuchungen werden für das Staging nach Binet nicht berücksichtigt.

Risikogruppe	Stadium	Klinik
Niedrig	A	Lymphozytose mit oder ohne Lymphadenopathie in <3 Lymphknotenarealen
Intermediär	B	Lymphozytose mit Lymphadenopathie in ≥3 Lymphknotenarealen
Hoch	C	Lymphozytose mit oder ohne Lymphadenopathie mit Anämie* (Hb <100 g/l) und/oder Thrombozytopenie* (<100 G/l)

* Eine autoimmunhämolytische Anämie oder autoimmune Thrombozytopenie wird für die Stadieneinteilung nicht berücksichtigt.

Infektserologien für Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), HIV und in einzelnen Situationen Cytomegalovirus (CMV) sind wichtig wegen einer möglichen Reaktivierung von HBV, HCV und CMV bzw. Zytopenien infolge der HIV-Infektion oder -Therapie während der Behandlung der CLL mit Zytostatika.

Eine Knochenmarkuntersuchung (Aspirat und Biopsie) wird für die Beurteilung der Tumorlast, der Ursache der Zytopenien und der Hämatopoiese verwendet. Eine Knochenmarkuntersuchung vor Therapiebeginn ist wünschenswert, da Faktoren wie eine Immunthrombozytopenie, eine Erythroaplasie oder eine Myelodysplasie die Therapiewahl beeinflussen können.

Patienten mit einer Deletion des Kurzarms des Chromosoms 17 (17p–) zeigen ein schlechtes Ansprechen auf Zytostatika. Daher wird eine zytogenetische Untersuchung des Blutes mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bei allen Patienten vor Therapie empfohlen, sofern diese Information die Therapiewahl beeinflussen könnte.

Bei allen Patienten wird vor Therapiebeginn eine Röntgenuntersuchung des Thorax empfohlen. Zusätzliche Röntgenuntersuchungen können bei der Abklärung von Symptomen sinnvoll sein. Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens ist hilfreich, um die Milz- und Lebergrösse im klinischen Alltag zu messen, insbesondere bei adipösen Patienten. Wenn bei Patienten intensive Therapien mit dem Ziel einer kompletten Remission angewandt werden, ist eine Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken zu bevorzugen [2].

Prognostische Faktoren bei der CLL

Die Staging-Systeme nach Rai und Binet können nur eingeschränkt Aussagen zur Prognose der Patienten machen, insbesondere in Frühstadien. Beide Staging-Systeme können das Ansprechen auf bestimmte Therapien oder den weiteren Verlauf nicht vorhersagen, sobald ein Therapiebedarf eintritt [10–12].

Neben dem klinischen Staging existieren zahlreiche «alte» prognostische Faktoren: Lymphozytenzahl im Blut, Ausmass der Knochenmarkinfiltration, Anteil atypischer Lymphozyten im Blut und Lymphozytenverdoppelungszeit. Eine Anzahl von Serum-Parametern wurden als prognostische Faktoren in Frühstadien vorgeschlagen. Patienten mit hoher LDH oder Thymidinkinase haben eine signifikant kürzere Zeit bis zur Progression als jene mit tiefen Werten. Auch ein über den Normbereich erhöhtes Beta-2-Mikroglobulin gilt als ungünstiger prognostischer Faktor. Das lösliche CD23-Antigen kann Patienten im Binet-Stadium B in solche mit mehr oder weniger aggressivem Verlauf unterteilen [12–16]. Der Einsatz dieser Prognosefaktoren im klinischen Alltag ist schwierig, da Standardmethoden für deren Bestimmung oft fehlen und Uneinigkeit bezüglich Grenzwerten besteht.

In den vergangenen 15 Jahren wurden neue biologische Faktoren bezüglich prognostischer Aussagekraft untersucht (Tab. 5). Durch eine zytogenetische Untersuchung des Blutes mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können bei rund 80% der CLL-Patienten klonale genetische Veränderungen identifiziert werden. Die Deletion des Langarms des Chromosoms 13 (13q–) ist die häufigste genetische Anomalie, welche bei rund 50% der Patienten gefunden wird. Als einzelne Anomalie ist die 13q-Deletion mit einem günstigen Verlauf assoziiert. Die Deletion des Kursarms des Chromosoms 17 (17p–) und des Langarms des Chromosoms 11 (11q–) sind unabhängige prognostische Faktoren, welche Patientengruppen mit rascher Krankheitsprogression und kurzem Überleben erkennen. Die Deletion 17p korreliert mit Mutation des Tumorproteins 53 (p53 oder TP53) und ist mit schlechtem Ansprechen auf konventionelle zytostatische Therapie assoziiert [17]. Rund 50 bis 70% der CLL-Patienten weisen in den leukämischen Zellen eine somatische Hypermutation in der variablen Region der Schwerkette des Immunglobulingens (IgV_H) auf. Patienten mit unmutierten IgV_H-Genen werden oft in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und zeigen raschere Krankheitsprogression. Bereits in Frühstadien kann der IgV_H-Mutationsstatus zwei Risikogruppen mit unterschiedlicher Prognose unterscheiden [18]. Die Expression der intrazellulären Tyrosinkinase ZAP-

Tabelle 4. Prätherapeutische Untersuchungen bei Patienten mit CLL im klinischen Alltag.

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, Laktatdehydrogenase, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Glukose, Haptoglobin)
	Serumelektrophorese mit Immunfixation, Immunglobuline quantitativ
	Infektserologien (HIV, HBV, HCV, bei stark immunsuppressiver Behandlung auch CMV)
	Thorax-Röntgenuntersuchung
Empfohlene Untersuchungen vor Therapiebeginn	Knochenmarkpunktion mit Aspiration und Biopsie
	Zytogenetik (FISH) aus peripherem Blut[a]
	Ultraschalluntersuchung des Abdomens
Nicht routinemässig indizierte Untersuchungen	Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken[b]
	Prognostische Marker: IgV_H-Mutationsstatus, CD38, ZAP-70, Beta-2-Mikroglobulin, Thymidinkinase

[a] Bei allen Patienten mit therapeutischer Konsequenz wünschenswert.
[b] Empfohlen, falls eine komplette Remission mit einer intensiven Therapie angestrebt wird (anstatt Thorax-Röntgenuntersuchung und Ultraschalluntersuchung des Abdomens).

Tabelle 5. Prognostische Marker bei CLL. Kommentar: Da die erwähnten prognostischen Faktoren bei unterschiedlichen Gruppen von Patienten untersucht wurden, kann der Einfluss einzelner Marker nicht durch Addition im Sinne eines «Scoring Systems» beurteilt werden.

Prognostischer Marker	Ungüstig
Klinisches Staging (Rai, Binet)	Stadien Rai II–IV, Binet B–C
Laktatdehydrogenase (LDH)	Erhöht (kontinuierlich)
Beta-2-Mikroglobulin	Erhöht (kontinuierlich)
Lymphozytenverdopplungszeit	<12 Monaten
Zytogenetik (FISH)	Del11q22–q23, Del17p13.1 IgH-Translokationen
CD38 auf B-Lymphozyten	Positiv (kontinuierlich)
AIHA/DAT	Vorhanden/positiv
Serum-Thymidinkinase	Erhöht (kontinuierlich)
Atypische Morphologie der Lymphozyten	Prolymphozyten >10%, gebuchtete/lymphoplasmazytoide Zellen >15%
IgV_H-Mutationsstatus	IgV_H unmutiert
ZAP-70 (Immunphänotypisierung oder RT-PCR von B-Lymphozyten)	Positiv

70 ist ein mögliches Surrogat für den IgV_H-Mutationsstatus [19, 20]. Einige Studien zeigten auch eine Korrelation von erhöhter CD38-Expression, unmutierten IgV_H-Genen und kurzem Überleben. Es besteht jedoch keine Einigkeit, welcher Grenzwert am besten zwischen günstiger und ungünstiger Prognose unterscheiden kann. Zusätzlich kann die CD38-Expression während des Krankheitsverlaufs variieren [21].

Im klinischen Alltag sollten als prognostische Marker in erster Linie das klinische Staging, die einfach verfügbaren klassischen Prognosefaktoren und Serummarker sowie die FISH eingesetzt werden. Die zytogenetische Analyse mittels FISH hat dabei als einzige direkten Einfluss auf die Therapiewahl. Patienten mit Deletion-17p werden anders behandelt als Patienten ohne diese Veränderung. Die Bestimmung der meisten prognostischen Marker verbleibt somit in erster Linie Aufgabe von klinischen Studien und wird nicht als Routineuntersuchung in der Praxis empfohlen. Zahlreiche prognostische Faktoren verlieren ihre Bedeutung, sobald ein Patient behandelt wird. In dieser Situation erhält das Therapieansprechen ein besonders starkes prognostisches Gewicht, z.B. das Erreichen einer kompletten Remission.

Danksagung
Die Autoren danken Herrn Dr. med. U. Buser, Innere Medizin FMH und Hämatologie FMH, Basel, für die Durchsicht des Manuskripts. Dr. Oliver Meier, Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach BL, danken wir für die Organisation der Treffen der Expertengruppe und die Unterstützung beim Erstellen des Manuskripts.

Korrespondenz:
Dr. med. Michael Gregor
Hämatologie
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
michael.gregor@ksl.ch

Empfohlene Literatur

– Hallek M, Cheson BD, Catovsky D 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.
– Eichhorst B et al: Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008 May;19 (Suppl 2): ii60–ii62.
– Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008; 359:575–83.
– Dearden C. Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008. 2008: 450–6.
– Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343: 1910–6.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz, Teil 1: Diagnose, Staging und Prognosefaktoren /

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse, 1re partie: Diagnostic, stadification et facteurs pronostiques

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 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. 1996;87:4990–7.

2 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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.

3 Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007;139:809–19.

4 Goldin LR, Slager SL. Familial CLL. Genes and environment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007. 2007:339–45.

5 Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2006;91:1689–92.

6 Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008. 2008:450–6.

7 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 180–3.

8 Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia. 1994;8:1640–5.

9 Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359:575–83.

10 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46:219–34.

11 Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48:198–204.

12 Montserrat E. Classical and new prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: Where to now? Hematology J. 2002;3(1):7–9.

13 Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. Leuk Lymphoma. 1996;22:439–47.

14 Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. Br J Haematol, 1986;62:567–75.

15 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. 1999;93:1732–7.

16 Oscier DG, Matutes E, Copplestone A, et al. Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. Br J Haematol. 1997;98:934–9.

17 Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1910–6.

18 Hamblin TJ, Orchard JA, Gardiner A, et al. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. Blood. 2000;95:2455–7.

19 Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood. 2003;101:4944–51.

20 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. 2003;348:1764–75.

21 Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. Blood. 2002;99:1023–9.

22 Tam CS, O'Brian S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112:975–80.