

Chronisch-lymphatische Leukämie (CLL) (Dr.med. Henry Simon)

Häufigste Leukämie des Erwachsenen (25%). Davon abzugrenzen ist die monoklonale B-Zell-Lymphozytose mit CLL-Phänotyp (s.u.), welche bei Gesunden in 1-3% nachweisbar ist und nur in einem kleinen Prozentsatz in eine manifeste CLL übergeht. Die CLL manifestiert sich zumeist als B-CLL. Die weiteren Manifestationsformen wie T-CLL oder Prolymphozytenleukämie sind eher seltene, aggressiv verlaufende Entitäten und werden hier nicht abgehandelt.

Diagnosesicherung einer B-CLL:

Anhaltende Lymphozytose > 5000/ μ l, vorherrschend kleine, reifzellige Lymphozyten sowie immunphänotypischer Nachweis einer typischen Koexpression von CD5/CD19, Expression von CD20 (niedrig), CD23, slg (niedrig), CD79b (niedrig) und fehlender Expression von FMC7. Die Immunphänotypisierung kann im peripheren EDTA-Blut durchgeführt werden, eine Knochenmarkspunktion ist außerhalb von Studien nicht mehr erforderlich.

Weitere Diagnostik:

Labor: LDH, Bilirubin, Serumeiweißelektrophorese (ggfs. Immunglobuline quantitativ), Coombs-Test sowie Thymidinkinase i.S und Lymphozytenverdopplungszeit (> 1 Jahr?) als unabhängige Prognosefaktoren. Lymphknotenstatus peripher (zervikal, axillär, inguinal) und Größe von Milz/Leber klinisch und sonografisch. Röntgen-Thorax. Sicherer Ausschluss eines Mantelzell-Lymphoms mittels Immunphänotypisierung und ggfs. Lymphknotenhistologie inkl. Ausschluss einer Cyclin D1-Expression und/oder einer Translokation 11;14 sowie Ausschluss eines anderweitigen, leukämisch verlaufenden indolenten Lymphoms. Bei jüngeren Patienten und i.R. von Studien zusätzlich Zytogenetik und die moderne Prognoseparameter wie CD38, ZAP70 und Immunglobulin-Mutationsstatus.

Monoklonale B-Zell-Lymphozytose mit CLL-Phänotyp:

Definitionsgemäß weniger als 5.000 Lymphozyten/ μ l mit CLL-typischem Phänotyp und Fehlen weiterer Manifestationen wie Lymphadenopathie oder Organomegalie. Verlaufskontrollen ½-jährlich analog dem MGUS und multiplen Myelom.

Die Stadieneinteilung erfolgt im europäischen Raum eher nach Binet, im anglo-amerikanischen Raum nach Rai:

Binet A	Binet B	Binet C
Hb > 10 g/dl, Thrombozyten >100.000/ μ l, < 3 LK-Regionen	Hb > 10 g/dl, Thrombozyten >100.000/ μ l, jedoch \geq 3 LK-Regionen	Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000/ μ l, unabhängig vom LK-Befall
Häufigkeit 63%	30%	7%
Medianes Überleben >10 Jahre	5 Jahre	1,5-3 Jahre

Therapie:

Im Stadium Binet A/B ohne Krankheitssymptome sind ¼-jährliche Verlaufskontrollen von Blutbild und Lymphknotenstatus ausreichend. Die Indikation für den Beginn einer Systemtherapie besteht ab dem Auftreten von Symptomen wie Autoimmunphänomenen (Coombs-positive Hämolyse, Autoimmun-thrombopzytopenie, B-Symptomatik) einer rasch progredienten Lymphadenopathie, einer symptomatischen Organomegalie oder einer Lymphozytenverdopplungszeit < 6 (-12) Monate. Im Stadium Binet C besteht generell eine Behandlungsindikation.

Patienten in gutem AZ und geringer Komorbidität:

Kombinationstherapie mit Fludarabin/Cyclophosphamid (FC), da im Gegensatz zu Fludarabin mono (F) oder Chlorambucil höhere Remissionsraten sowie ein längeres progressionsfreies Überleben erzielt werden kann. Die primäre Kombination mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab und Alemtuzumab wird derzeit i.R. von Studien überprüft. Patienten mit **Deletion 17p** sprechen i.d.R. nicht auf eine konventionelle Chemotherapie mit F oder FC an und sollten primär mit dem monoklonalen anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab behandelt oder auch unter Studienbedingungen einer allogenen Transplantation unterzogen werden.

Älter Patienten und Patienten mit relevanter Komorbidität, insbesondere einer chronischen Niereninsuffizienz:

Monotherapie mit Fludarabin dosisreduziert oder Chlorambucil. Bei Kontraindikationen gegen Fludarabin setzt sich zunehmend auch Bendamustin als Alternative durch.

Progress/Rezidiv:

- Bei Spätrezidiv > 12 Mon. ist die Wiederholung der Primärtherapie möglich.
- Im Falle eines Frührezidivs oder eines primären Therapieversagens sollte eine Therapieumstellung erfolgen:
 - nach Primärtherapie mit Chlorambucil Wechsel auf F, FC oder Cladribin
 - nach Primärtherapie mit F oder FC Wechsel auf FC bzw. FCM in Kombination mit Rituximab
- Bei chemotherapie-refraktären Patienten z.B. Alemtuzumab mono.
- Bendamustin +/- Rituximab oder Alemtuzumab nach Chlorambucil- oder Fludarabin-basierter Primärtherapie
- Autologe oder allogene Transplantationen i.R. von Studien

Supportivmaßnahmen:

Bei Nachweis eines Antikörpermangels und mindestens zwei stationär behandlungsbedürftigen Infektionen innerhalb eines Jahres (**Antikörpermangel-Syndrom**) ist die regelmäßige Substitution von polyvalenten Immunglobulinen indiziert.

Bei Lymphadenopathie mit lokaler Symptomatik (Schmerzen, Exulzeration etc.) ist eine **Bestrahlung** zu erwägen.

Nachsorge:

Kontrollen von Blutbild und Lymphknotenstatus alle 3-6 Mon. Knochenmarkspunktionen nur bei V.a. Autoimmunzytopenie, i.R. von Studien und bei V.a. eine hochmalige Transformation (Richter-Syndrom),, dann auch Durchführung einer Lymphknotenhistologie.

Quellen:

Deutsche CLL-Studiengruppe - www.dcllsg.de

Leitlinien der DGHO 2007 - www.dgho.de

ASH-Educational 2007 - www.hematology.org

ESMO-Guidelines 2007 - www.esmo.org