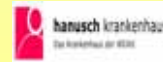


Chronisch lymphatische Leukämie

Georg Hopfinger

3. Med.Abt
LBI für Leukämieforschung und Hämatologie
Hanusch Krankenhaus, Wien
georg.hopfinger@wgkk.sozvers.at



Diagnose und Stadieneinteilung

Diagnose der CLL

Lymphozytose
> 5000/ μ l

Zytologie

Immunologie

FISH

Stadieneinteilung nach Binet et al., 1981

Stadium	Blutlymphozyten/ μ l	Vergrößerte Lymphorgane (axillär, zervikal, inguinal, Leber, Milz)	Hb (g/dl)	Thrombozyten/ μ l
A	> 5000	1 oder 2	≥ 10	≥ 100.000
B	> 5000	3 oder mehr	≥ 10	≥ 100.000
C	> 5000	-	< 10	< 100.000

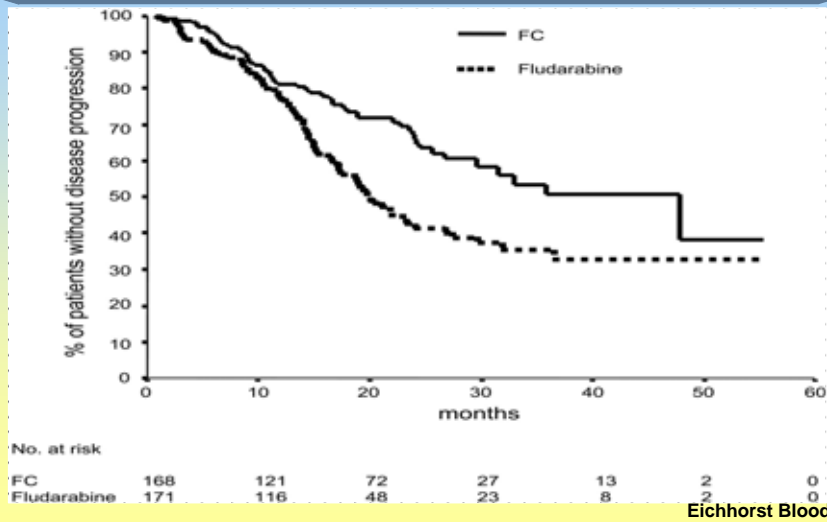
Wann wird behandelt ? nach Binet-Stadium

- A: nein (Studien)
- B: ja bei Symptomatik:
 - Lymphknotenvergrößerung
 - Milzvergrößerung
 - Nachtschweiß
 - Fieber
- C: ja

Was ist das Therapieziel ?

- Palliation
- Heilung
- Verlängerung von:
 - Krankheitsfreier Zeit
 - Gesamtüberleben

CLL 4 Trial F vs. FC Fludarabine vs F/Cyclophosphamid



Einfluss von 17p- nach F/FC

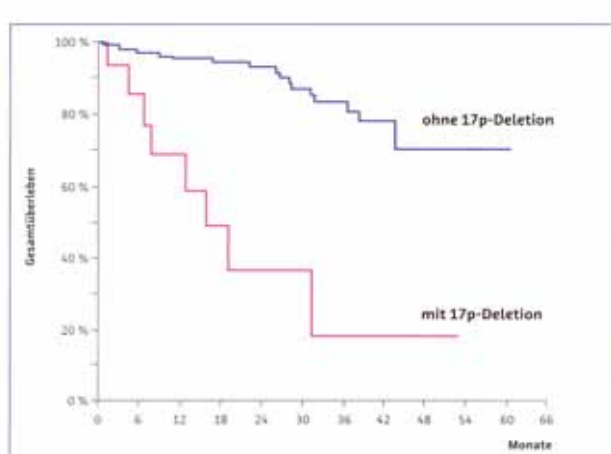
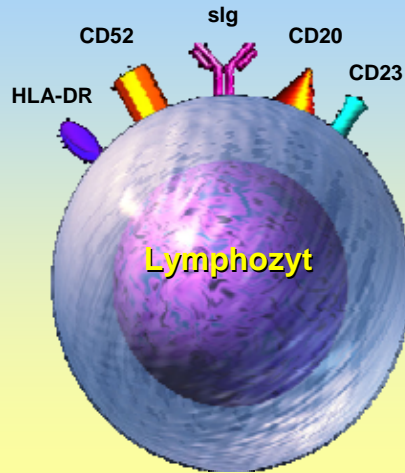


Abb. 1: Gesamtüberleben der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion

Stilgenbauer ASH 2005

Antiköpertherapie bei CLL



- Monoklonale Antikörper:
 - Anti CD 20
 - Rituximab
 - Anti CD 52
 - Alemtuzumab
 - Anti CD 23
 - Lumiliximab

Adapted from Press O, et al. *Cancer J Sci Am.* 1998;4(suppl 2):s19–s26.

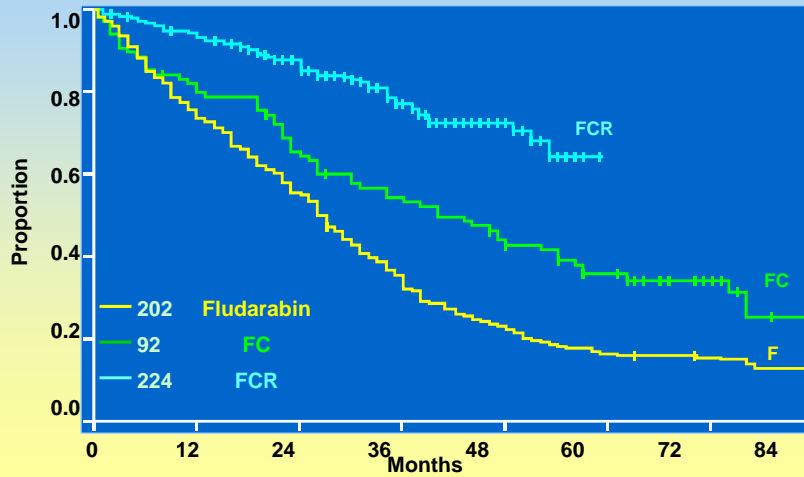
FC+Rituximab first line

	% of Patients		
	Rituximab + FC (n=135)	F* (n=82)	FC* (n=53)
ORR	95	85	91
CR	63	35	43
PR	32	50	48

*Historical controls

Wierda et al. *Ann Oncol.* 2002;13(suppl 2):3. Abstract 008.

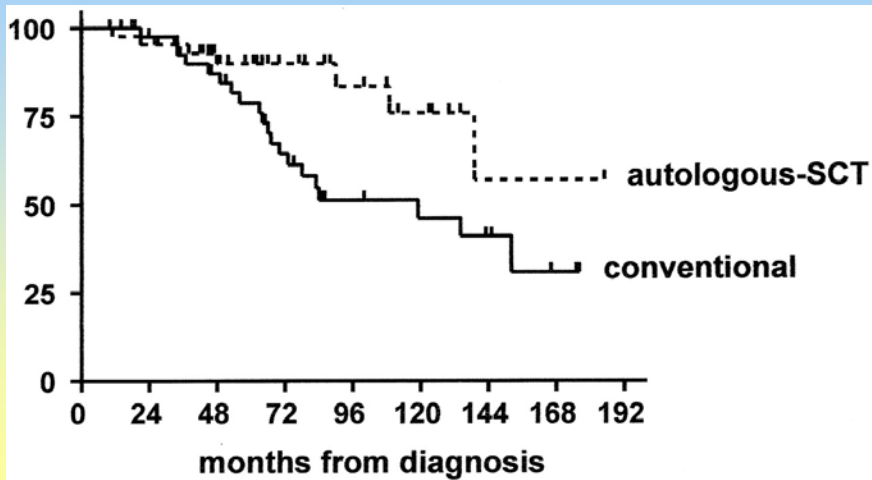
Zeit bis zur neuerlichen Behandlung: F versus FC versus FCR



Keating M, et al. Proc Am Soc Clin Onc 2004

Autologe Transplantation

Matched pair analysis based on age, Binet stage, VH mutation status, WBC



Ritgen et al Blood 2003

EBMT-Konsensus: Indikation allogene Stammzelltransplantation bei CLL

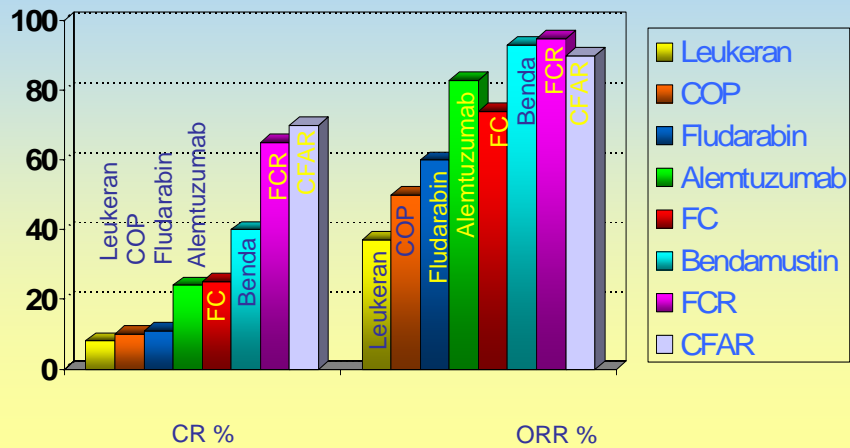
- Nichtansprechen oder früher Progress (12 Monate) nach Purin-analoga haltiger Monotherapie
- Früher Progress nach Purinanalogue-haltiger Kombinationsbehandlung oder autol. SZT (24 Monate)
- Mutation p53 oder Deletion 17p plus erforderliche Therapie
- Innerhalb von Studien

(Dreger et al. 2007)

Zusammenfassung Prognosefaktoren

- **Klinische Faktoren**
 - Stadium nach Rai oder Binet
 - Lymphozyten-Verdopplungszeit < Jahr
- **Zytogenetik/Molekularbiologie**
 - 11q- or 17p- Deletion
 - Unmutierter IgV_H-Status
- **Labordiagnostik**
 - beta-2 Mikroglobulin
 - Serum Thymidine Kinase
 - CD 23
 - CD 38
 - ZAP 70

Zusammenfassung CLL Erst-Therapie



Bewertung der Therapieoptionen bei CLL (Primärtherapie)

Therapieverfahren	Letale Nebenwirkungen	Komplette Remissionen	Remissionsdauer (PFS)
Chlorambucil	1-3%	3%	1 Jahr
Fludarabin	<5%	15-20%	18 Monate
Fludarabin-Cyclophosphamid	<5%	30%	Mehr als 48 Monate
Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab	<5% ?	>60%	? ca. 4 Jahre
Hochdosistherapie gefolgt von autologer PBSZT	5-15%	60-80%	? ca. 4 Jahre, nicht kurativ
Hochdosistherapie gefolgt von allogener PBSZT	20-50%	80-95%	Derzeit einzige kurative Therapieoption

Wie geht es weiter?

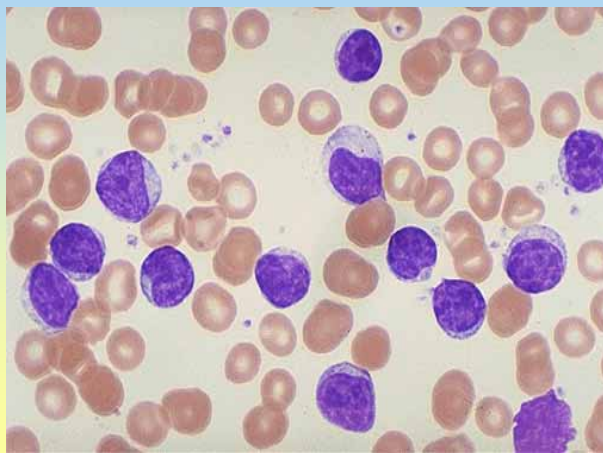
- **Kontrollierte Studien (AGMT, DCLLSG)**
 - Risikostratifiziert, Therapieziel
- **Immun-Chemotherapie**
 - FC-R, Bendamustin-R, FCC,
- **Neu Substanzen**
 - Lenalidomid (immunomodulatory, angiogenese)
 - Flavopyridol (Kinase inhibition CDK)
 - Lumiliximab (anti CD 23)
 - Oblimersen (bcl2 antisense)
 - 1D09C3 (anti HLA DR)
- **MRD**
 - **Erhaltungstherapie**
 - Alemtuzumab
 - Rituximab

- www.dcllsg.de
- www.agmt.at
- georg.hopfinger@wgkk.sozvers.at



Zytologie

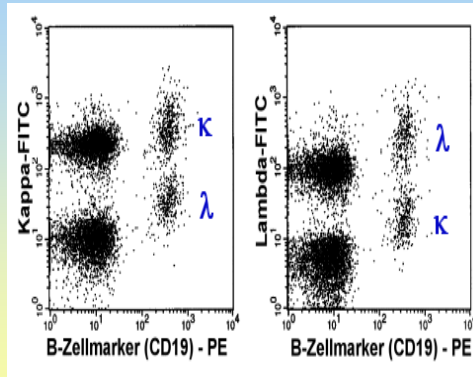
Blutausstrich



Immunologie

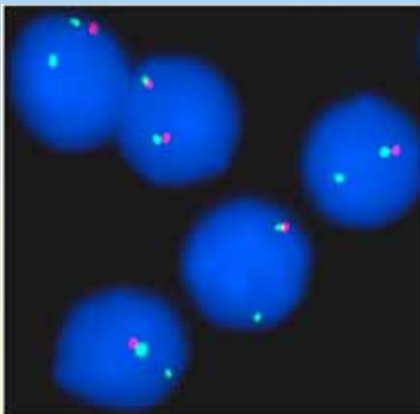
Typisierung aus Blut

- Slg ++
- CD5 ++
- CD19 ++
- CD20 ++
- CD22 +/-
- **CD23 ++**
- CD79b +/-



Fluoreszenz- *in situ* Hybridisierung (FISH)

Chromosomen-Untersuchung aus Blut



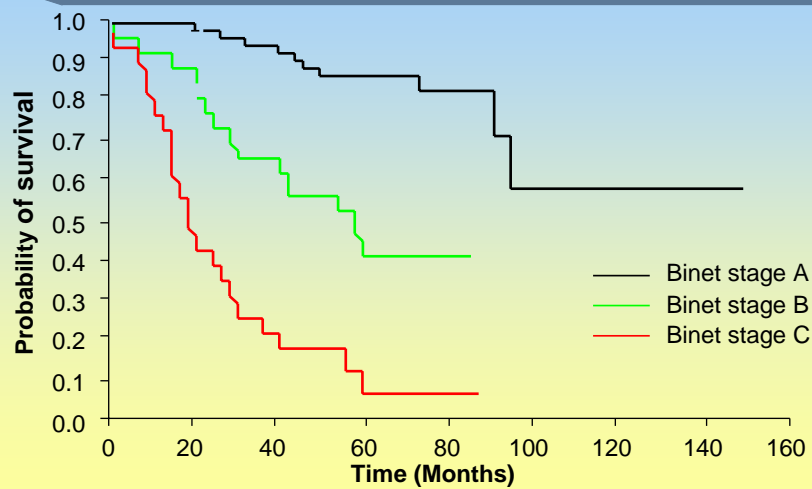
- Auffinden von einzelnen Genabschnitten:
- Verluste=Deletion
 - 11q-
 - 17p-
- Zugewinn=Trisomie
 - Tri12
 - Tri13



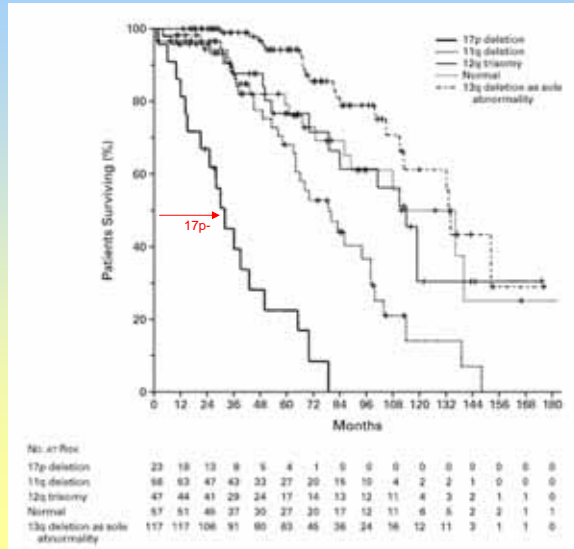
Prognosefaktoren

- **Klinische Faktoren**
 - Stadium nach RAI oder Binet
 - Lymphozyten-Verdopplungszeit < Jahr
- **Zytogenetik/Molekularbiologie**
 - 11q- or 17p- Deletion
 - Unmutierter IgV_H-Status
- **Labordiagnostik**
 - beta-2 Mikroglobulin
 - Serum Thymidine Kinase
 - CD 23
 - CD 38
 - ZAP 70

Überleben nach Binet Stadium



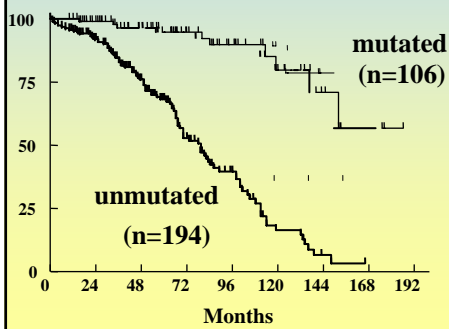
Influence of FISH on PFS



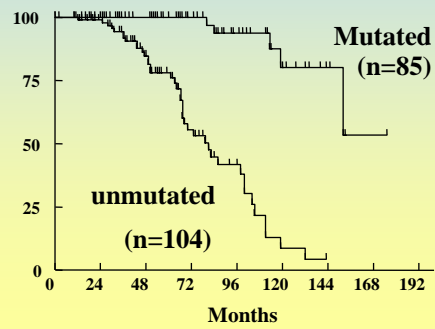
Dohner H et al. N Engl J Med 2000;343:1910-1916

IGV_H Mutation Status on OS

All Cases (n=300)



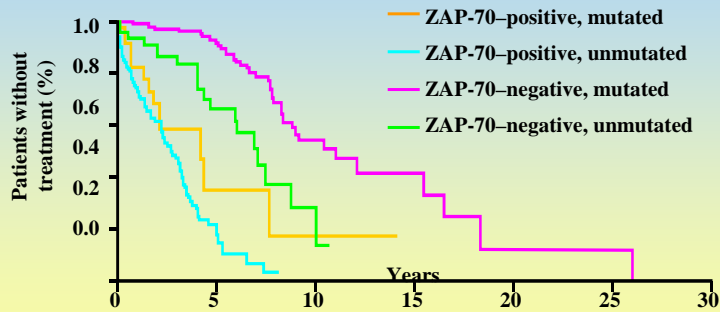
Binet A (n=189)



Kröber et al., Blood, 2002

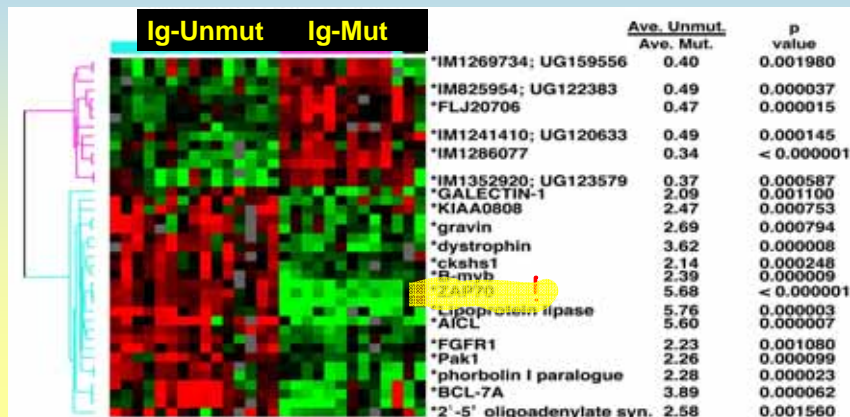
IGV_H and ZAP-70 Mutation Status

Rassenti L, et al. N Engl J Med 2004;351:893-901



No./No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
ZAP-70-positive, mutated	11/24	1/2	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
ZAP-70-positive, unmutated	77/117	6/11	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ZAP-70-negative, mutated	8/119	23/82	3/18	3/5	0/1	1/1	0/0
ZAP-70-negative, unmutated	12/47	7/17	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0

Microarray: unmutated and mutated IGV_H Mutation Status



Behandlungsbeginn

Stadium

- A: nein (Studien)
- B: ja bei Symptomatik:
 - Lymphknotenvergrößerung
 - Milzvergrößerung
 - Nachtschweiß
 - Fieber
- C: ja