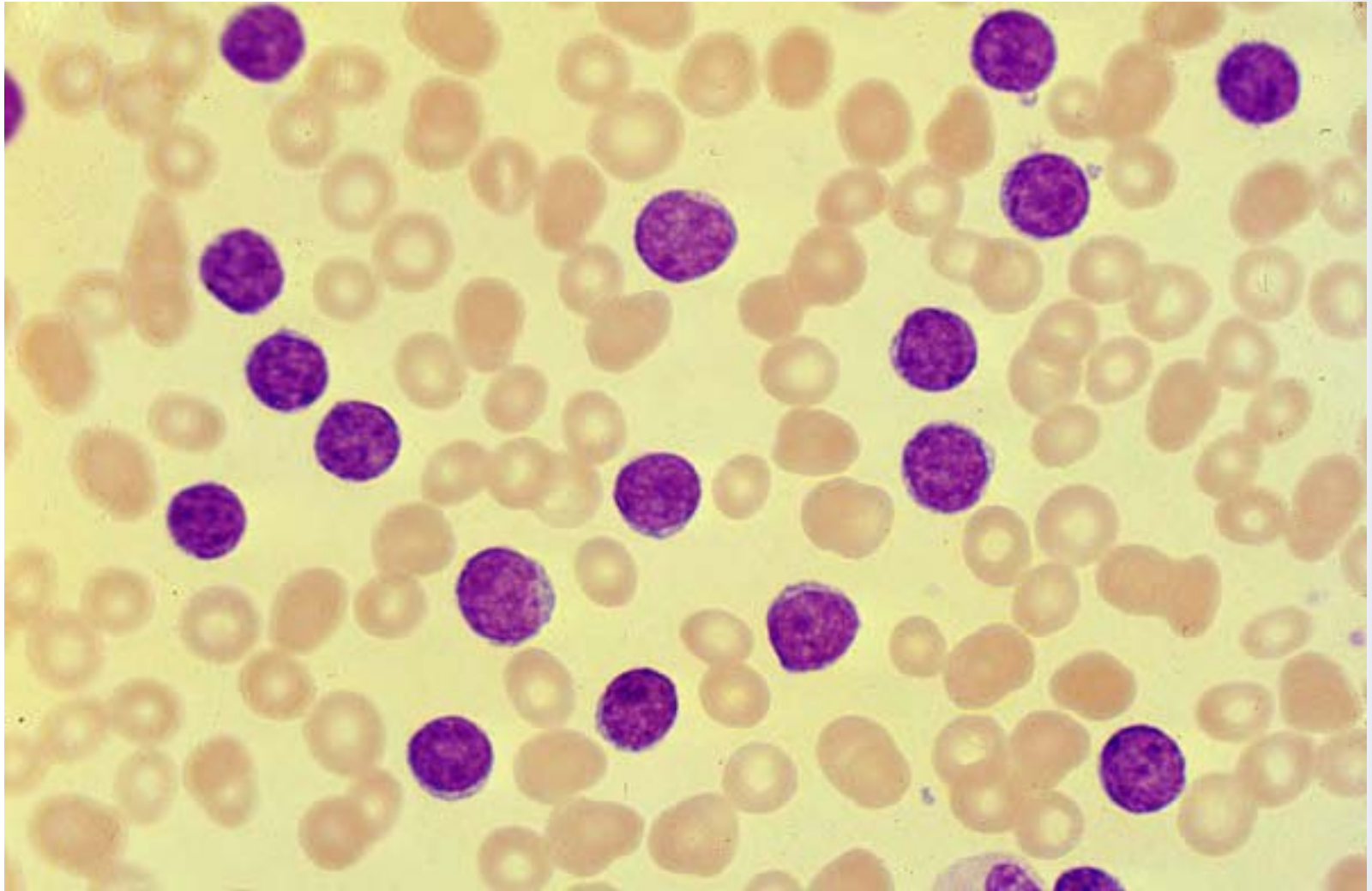


Chronisch lymphatische Leukämie/ lymphoplasmazytoides Lymphom



M. Heistingner, 1.Med. Abt., LKH Klagenfurt





Die chronische lymphatische Leukämie

- ist trotz ihres Namens ein niedrig malignes B-Zell-Lymphom.
- Ist das häufigste Non Hodgkin Lymphom/ die häufigste Leukämie.
- Inzidenz: 3/100 000
- M:F= 1,7: 1
- Ist eine Erkrankung des Alters.



Beschwerden

- **Es gibt keine typischen Beschwerden (Symptome) der CLL!**
- Vergrößerung der Lymphknoten.
- Abgeschlagenheit, Leistungsabnahme.
- nächtliches Schwitzen, ungewollte starke Gewichtsabnahme.
- gehäufte Infekte.



CLL-Symptome

Autoren Jahr Fallzahl	Pisciotta (1957) 86	Scott (1957) 212	Gross (1958) 232	Heilmeyer (1959) 160	Boggs (1966) 130	Hansen (1973) 189	Therml (1978) 110
Abgeschlagenheit und Müdigkeit	32	24	31	50	20	26	17
Lymphknoten- schwellung	20	43	58	44	39	45	30
Gewichtsverluste	-	9	11	18	-	-	5
Milzdruck	-	5	-	8	-	11	5
“abdominal pain”	12	7	22	-	-	-	-
Infekthäufung	25	13	-	6	25	12	10
Schweißneigung	-	-	4	7	-	20	7
Blutungen	6	5	-	1	6	6	9
Hautinfiltrate	-	7	-	5	-	-	1
Herpes zoster	-	-	-	2	-	-	4
*CLL als Zufallsentdeckung	58	13	-	-	24	16	31

Tab. 3.1: Häufigkeit von Symptomen in der Anamnese von CLL-Patienten vor Diagnosestellung (in % der Patienten) (aus: [91] p. 524).

*In aktuellen Studien liegt der Anteil aller CLL-Patienten, bei denen die Diagnose im Rahmen von Routineuntersuchungen in den frühesten Stadien (Rai 0, Binet A) gestellt wird, bei ca. 31 % [31], 60 % [68] bzw. 75-80 % [63].



Komplikationen

- Infektionen
- Autoimmunhämolytische Anämie
- Autoimmunhämolytische Thrombopenie
- „pure red cell“ Anämie
- Transformation in ein hochmalignes NHL (Richter-Syndrom) / Plasmozytom / ALL.
- Nicht hämatologisches Zweitmalignom



Diagnose

- Blutabnahme (nötige Verfahren: Blutbild, Differentialblutbild, Immunphänotypisierung der lymphatischen Zellen).
- **Eine Knochenmarkpunktion ist heute nicht mehr notwendig!**



Staging Systems Used for CLL

Table 3. Staging Systems Used for CLL.

STAGING SYSTEM	STAGE	CLINICAL FEATURES	MEDIAN SURVIVAL (YR)*
Rai	Low risk	0 Lymphocytosis alone	14.5
	Intermediate risk	I Lymphocytosis, lymphadenopathy	7.5
		II Lymphocytosis, spleen or liver enlargement (or both)	
	High risk	III Lymphocytosis, anemia (hemoglobin, < 11.0 g/dl)	2.5
IV Lymphocytosis, thrombocytopenia (platelet count, < 100,000/mm ³)			
Binett†	A	No anemia, no thrombocytopenia, < 3 areas enlarged	14
	B	No anemia, no thrombocytopenia, ≥ 3 areas enlarged	5
	C	Anemia (hemoglobin, < 10.0 g/dl), thrombocytopenia (platelet count, < 100,000/mm ³), or both	2.5

*All values were obtained in April 1995 from the ongoing study conducted at the Postgraduate School of Hematology "Parreras Valentí," Barcelona, Spain.

†The Binet staging system evaluates enlargement of the following: lymph nodes (whether unilateral or bilateral) in the head and neck, axillae, and groin; spleen; and liver.

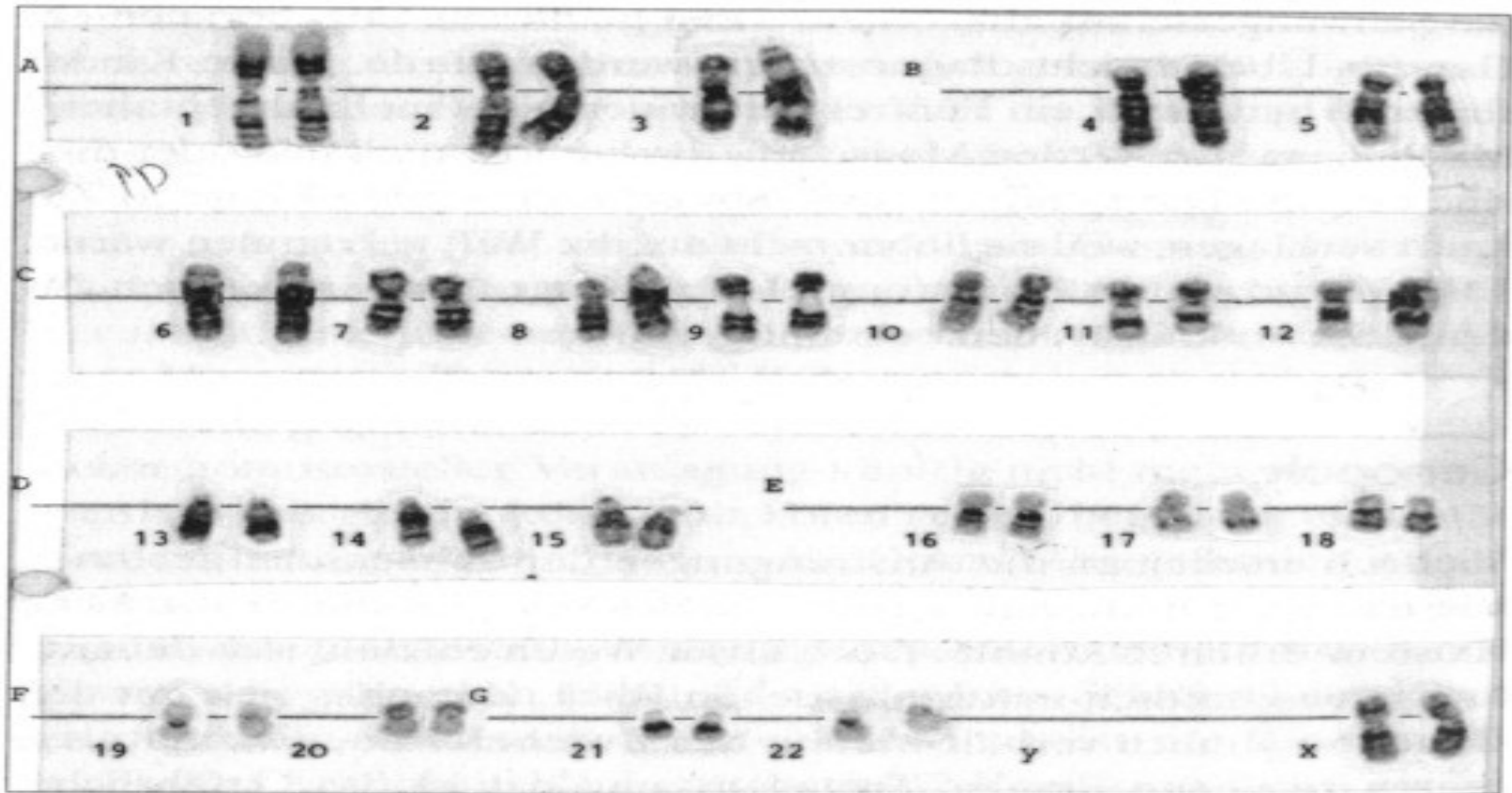


Hämatologische Prognosefaktoren

- Hämoglobin
- Thrombozyten
- Lymphozyten/-verdoppelungszeit
- Thymidinkinase
- Beta-2-Mikroglobulin
- CD23
- LDH
- Alkalische Phosphatase
- ICAM-1
- Harnsäure
- IgA

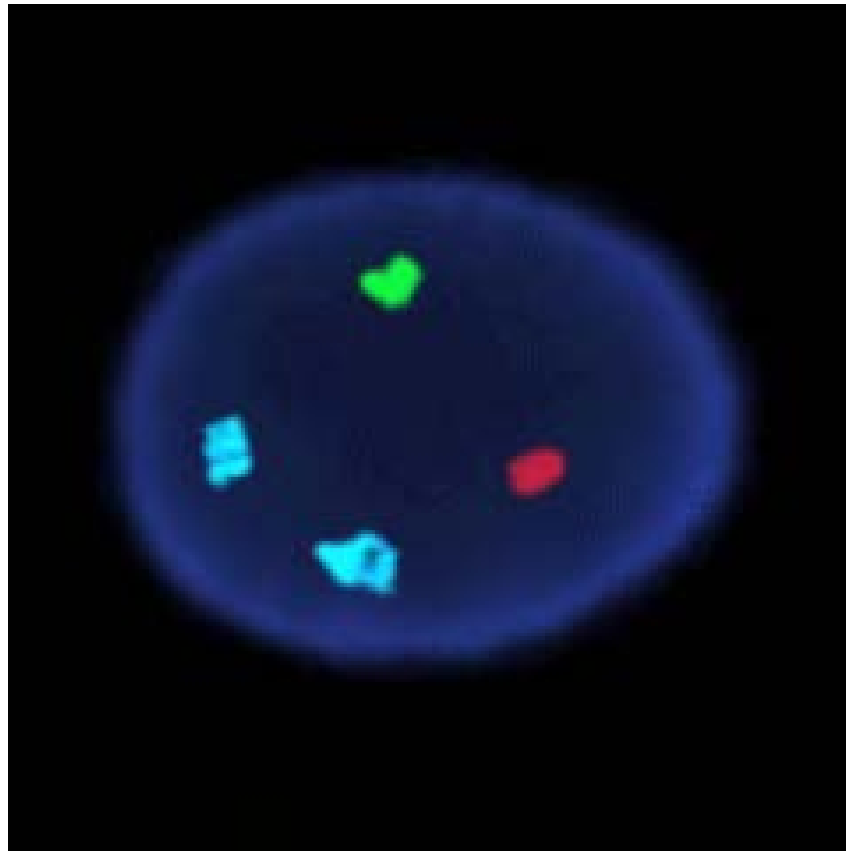


Die menschlichen Chromosomen





FISH-Analyse (Fluoreszenz in-situ Hybridisierung)





Chromosomenveränderungen bei CLL u. Prognose

Aberration	Bänderung*	Interphase-FISH*
Trisomie 12	<ul style="list-style-type: none"> • Atypische Morphologie • Stärkere Ig- und FMC7-Expression 	<ul style="list-style-type: none"> • Atypische Morphologie • Stärkere Ig- und FMC7-Expression • Fortgeschrittene Stadien (kontrovers)
13q Deletion	<ul style="list-style-type: none"> • Günstige Prognose 	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Prognose bei alleinigem Auftreten
11q Deletion	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägte Lymphadenopathie • Ungünstige Prognose
17p Deletion	<ul style="list-style-type: none"> • Ungünstige Prognose 	<ul style="list-style-type: none"> • Ungünstige Prognose • Therapieresistente Erkrankung

Tab. 2.1: Korrelation spezifischer chromosomaler Aberrationen mit klinischen Charakteristika und Prognose bei der CLL.

* Ergebnisse einzelner Studien im Abschnitt der entsprechenden chromosomalen Aberration.



Prognosefaktoren II

	Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
IgVh-Gen:	mutiert		nicht mutiert
CD38:	wenig		viel
ZAP70:	wenig		viel
Genanalyse:	13q-	normal, 12+	17p-, 11q-



Chromosomenveränderungen u. Prognose II

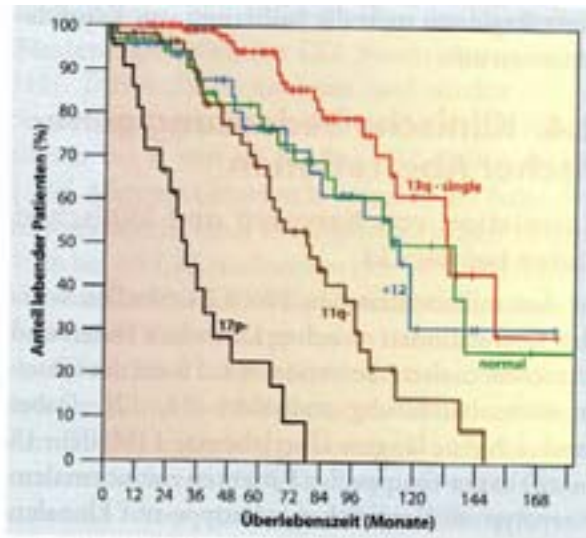


Abb. 2.3: Überlebenswahrscheinlichkeiten vom Zeitpunkt der Diagnose anhand eines genetischen Risikomodells an 325 CLL Patienten. Die medianen Überlebenszeiten der Gruppen mit 17p Deletion (17p-, n=23), 11q Deletion (11q-, n=56), Trisomie 12q (+12, n=47), normalem Karyotyp (normal, n=57), und 13q Deletion als Einzelaberration (13q- single, n=117) sind 32, 79, 114, 111, und 133 Monate (aus Ref. 17 mit freundlicher Genehmigung).

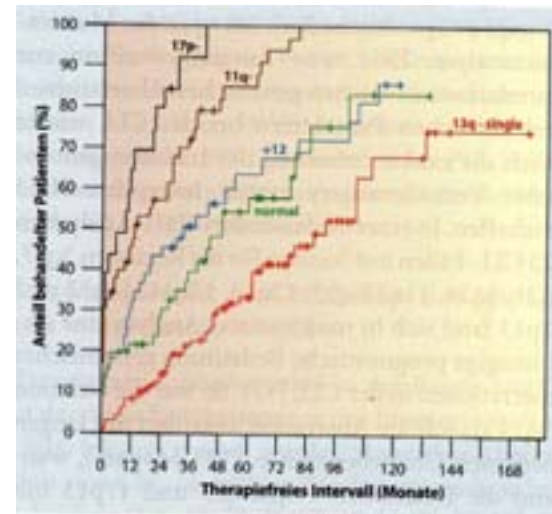


Abb. 2.4: Geschwindigkeit der Krankheitsprogression gemessen an den therapiefreien Intervallen von 125 CLL Patienten anhand eines genetischen Risikomodells. Die medianen therapiefreien Intervalle der Gruppen mit 17p Deletion (17p-, n=23), 11q Deletion (11q-, n=56), Trisomie 12q (+12, n=47), normalem Karyotyp (normal, n=57), und 13q Deletion als Einzelaberration (13q- single, n=117) sind 9, 13, 33, 49, und 12 Monate (aus Ref. 17 mit freundlicher Genehmigung).



Behandlungsverfahren I

- WAS
- Zytostatische Chemotherapie
- Monoklonale Antikörper
- Strahlentherapie
- Hochdosistherapie mit autologer /
allogener Stammzelltransplantation



Behandlungsverfahren II

- Chirurgie
- Psycho-Onkologie
- Komplementäre Medizin
- Supportive Maßnahmen

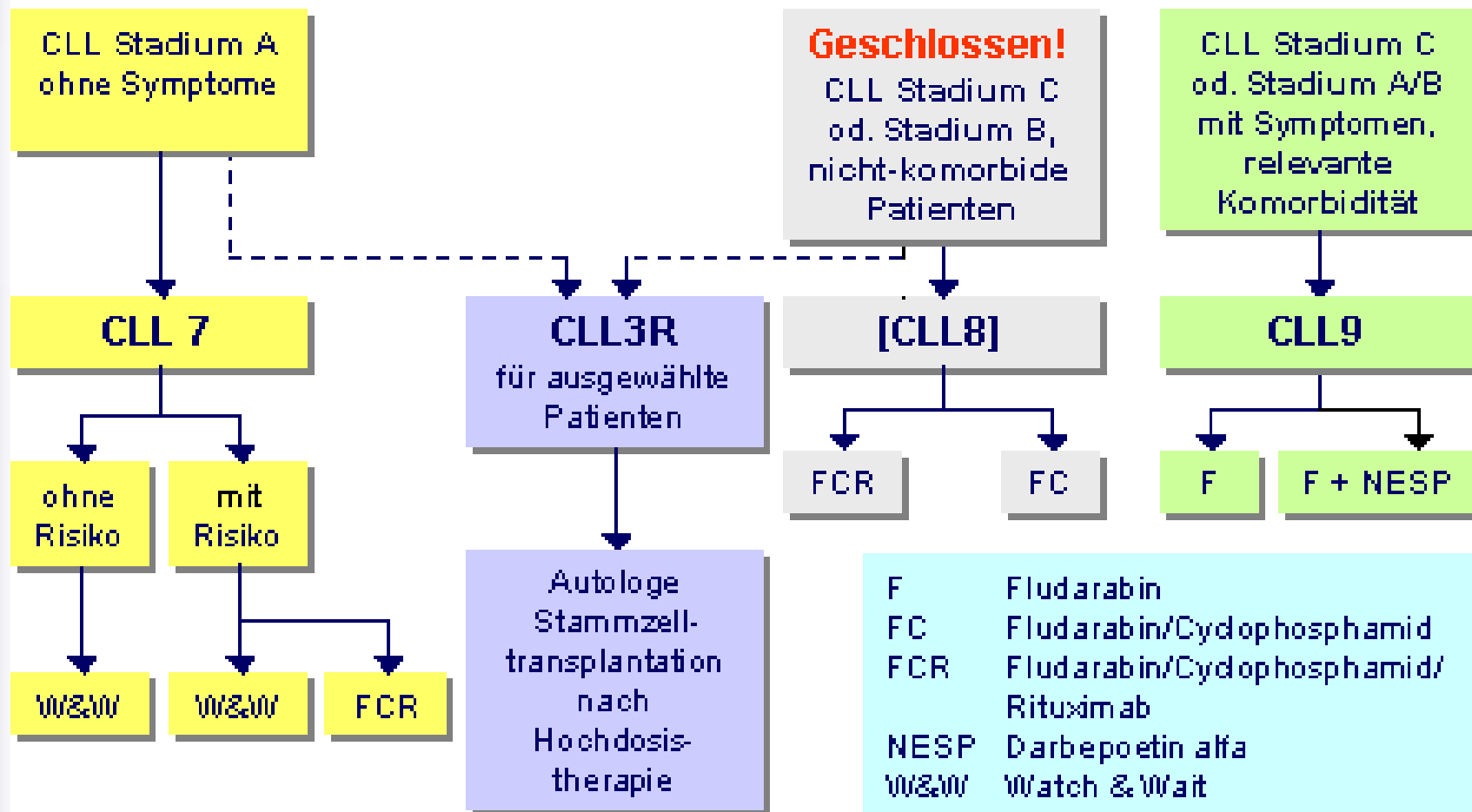


- **Da die Behandlungsmöglichkeiten vielfältiger geworden sind müssen sie der individuellen Situation des Patienten angepasst werden!!!**
- **Alter, Begleiterkrankungen, Prognosefaktoren sind unbedingt zu berücksichtigen!**



Studienübersicht der DCLLSG

Primärtherapie





Rezidivtherapie

CLL3R: autologe SCT vs. W&W

CLL3X: allogene SCT nach dosisreduzierter Konditionierung

CLL2G: CHOP + Rituximab

CLL2I: Konsolidierungstherapie mit Alemtuzumab

CLL2K: Bendamustin + Mitoxantron

CLL2L: FC + Alemtuzumab s.c.

CLL2M: Bendamustin + Rituximab

CLL9: F vs. F + NESP

CHOP	Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin/Prednison
s.c.	subcutan
SCT	Stammzelltransplantation
NESP	Darbepoetin alfa
W&W	Watch & Wait



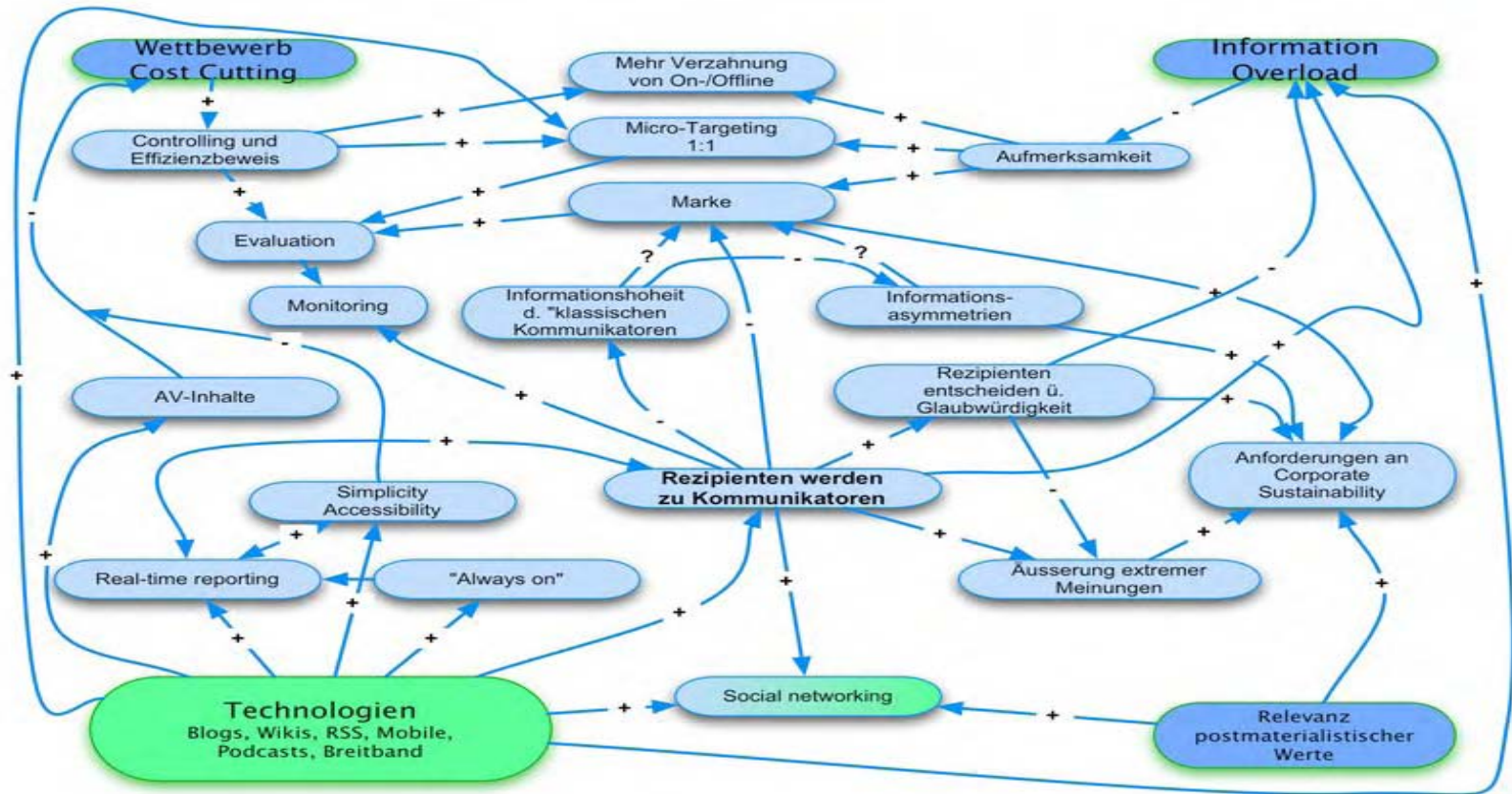
Zusammenfassung I

- CLL ist nicht gleich CLL.
- Eine exakte Diagnose und die Einschätzung der individuellen Prognose schaffen die Voraussetzung für eine adäquate Therapie
- Um eine risiko-, alters- und stadien-angepasste Behandlungsstrategie zu optimieren ist die Teilnahme an entsprechenden Therapiestudien sehr wünschenswert.



Zusammenfassung II

- Supportive Maßnahmen, sowie nicht-onkologische Begleittherapien können den –oft langen- klinischen Verlauf wesentlich beeinflussen.



Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit!