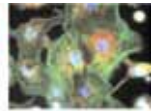


**Welt - Lymphom - Tag**  
**Seminar für Patienten und Angehörige**  
**15. September 2007**  
**Wien**



Ein Vortrag von  
Dr. Andrea Steiner

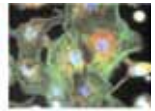
Univ. Klinik f. Innere Medizin III  
Mit Hämatologie, internistischer Onkologie,  
Hämostaseologie, Infektiologie und Rheumatologie  
und  
Labor für Immunologische und Molekulare  
Krebsforschung Salzburg  
Vorstand: Univ. Prof. Dr. R. Greil



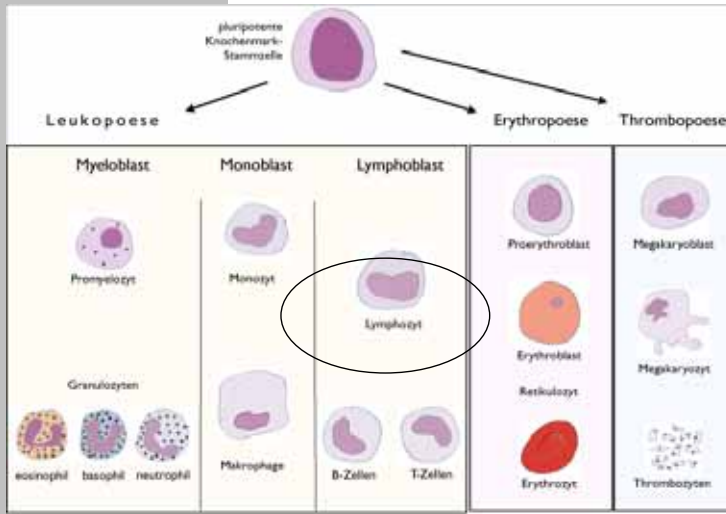
**Chronisch Lymphatische**  
**Leukämie**

Dr. Andrea Steiner

Univ. Klinik f. Innere Medizin III  
Mit Hämatologie, internistischer Onkologie,  
Hämostaseologie, Infektiologie und Rheumatologie  
und  
Labor für Immunologische und Molekulare  
Krebsforschung Salzburg  
Vorstand: Univ. Prof. Dr. R. Greil

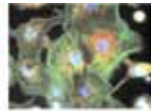
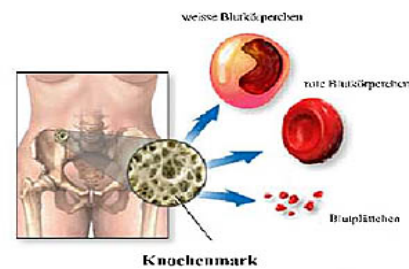


## Grundlagen:



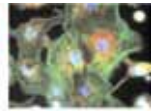
Im Knochenmark Ausreifung von Stammzellen zu:

- reifen Abwehrzellen (= Leukozyten)
- Sauerstofftransportierenden Zellen (= Erythrozyten)
- Blutplättchen (= Thrombozyten)



## Peripheres Blutbild und Differentialblutbild

- Erythrozyten (transportieren Sauerstoff)
- Hämoglobin (roter Blutfarbstoff) 12-16 g/dl (Frauen)  
14-18 g/dl (Männer)
- Thrombozyten (Blutgerinnung) 140-300 G/L
- Leukozyten (Abwehrzellen) 4-10 G/L



## Differentialblutbild:

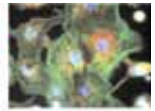
Bei den Leukozyten unterscheidet man verschiedene Zellen mit verschiedenen Funktionen:

Neutrophile Granulozyten	54-62 %
Lymphozyten (B und T Lymphozyten)	20-40 %
Monozyten	2-8 %
Eosinophile Granulozyten	1-4 %
Basophile Granulozyten	0-1 %



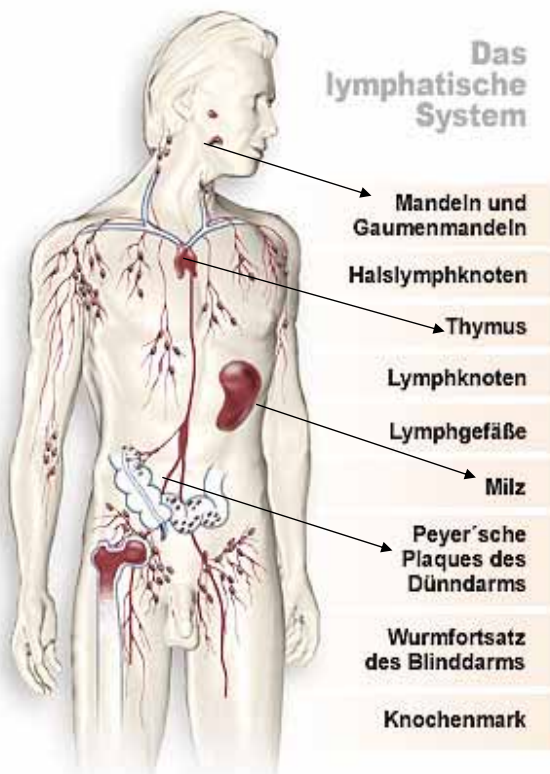
Sampl  
Patid  
Name  
Com  
Pos  
Diff. Morph.  
Count

WBC	37.59	+	[10 <sup>3</sup> /uL]	
RBC	2.51		[10 <sup>6</sup> /uL]	
HGB	7.7	-	[g/dL]	
HCT	23.7	-	[%]	
MCV	94.4		[fL]	
MCH	30.7		[pg]	
MCHC	32.5		[g/dL]	
PLT	32	-	[10 <sup>3</sup> /uL]	
RDW-SD	58.4	+	[fL]	
RDW-CV	18.4	+	[%]	
PDW	16.8		[fL]	
MPV	11.5		[fL]	
P-LCR	36.7		[%]	
PCT	0.04	-	[%]	
NEUT	2.45	*	[10 <sup>3</sup> /uL]	6.5 * [%]
LYMPH	34.31	*	[10 <sup>3</sup> /uL]	91.3 * [%]
MONO	0.78	*	[10 <sup>3</sup> /uL]	2.1 * [%]
EO	0.00	*	[10 <sup>3</sup> /uL]	0.0 * [%]
BASO	0.05	*	[10 <sup>3</sup> /uL]	0.1 * [%]
RET			[%]	[10 <sup>6</sup>
IRF			[%]	
LFR			[%]	
MFR			[%]	
HFR			[%]	



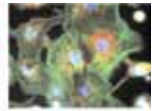
## Was ist eine CLL?

- Unkontrollierte Vermehrung von Lymphozyten im Knochenmark, (in über 90% der Fälle sind die B-Lymphozyten betroffen)
- Diese haben verlängerte Überlebensdauer
- können ihre Funktion in der Immunabwehr nicht mehr wahrnehmen,
- verdrängen gesunde Blutzellen aus dem Knochenmark,
- kranke B-Zellen wandern aus dem Knochenmark aus und infiltrieren Lymphknoten und Milz, Schleimhaut,...



### Vielfältige Erscheinungsformen:

bei manchen Patienten stehen Blutbildveränderungen, bei anderen Lymphknotenvergrößerungen, bei anderen die Kombination aus beidem im Vordergrund



## Eckdaten zur CLL:

- Häufigste Leukämie (ca. 1/3 aller Leukämien),
- Ca. 3-4 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr
- Häufiger im Alter über 65 Jahren, unter 50 Jahren nur 10%
- Es sind keine Umweltfaktoren bekannt, die das Auftreten einer CLL begünstigen
- Der Verlauf ist sehr unterschiedlich, manche Patienten bleiben über viele Jahre stabil, bei anderen entwickeln sich sehr rasch Krankheitssymptome



## Welche Beschwerden kann man haben, wenn man an einer CLL erkrankt ?

Durch verminderte Bildung von normalen Blutzellen im Knochenmark

- Anämie („Blutarmut“) aufgrund verminderter Erythrozyten:  
Müdigkeit, Schwäche, Blässe
- gehäufte, z.T. schwerer verlaufende Infekte durch verminderte gesunde Leukozyten und verminderte Bildung von Antikörpern (=Immunglobuline) durch Lymphozyten
- Blutungsneigung durch verminderte Thrombozyten („Blutplättchen“)



B-Zellen, Antikörpermoleküle

## Symptome bei CLL

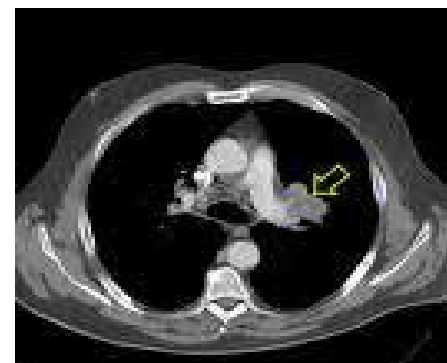
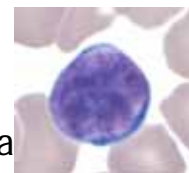
- Vergrößerte Lymphknoten
- vergrößerte Milz
- „B-Symptomatik“: Unklares Fieber ohne Infektion, Nachtschweiß, ungeklärter Gewichtsverlust von 10% des Körpergewichts
- Krankhafte Reaktion des Immunsystems auf körpereigene Zellen, z.B. gegen eigene Erythrozyten (Autoimmunhämolyse, bei ca. 10%) oder Thrombozyten

Aber: es ist nicht ungewöhnlich, dass man bei Diagnosestellung keine Krankheitssymptome verspürt



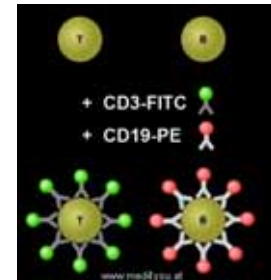
## Wie wird die Diagnose einer CLL gestellt?

- Blutbild mit Differentialblutbild:
  - Lymphozyten über 5000 pro Mikroliter Blut
  - anhaltend erhöhte Lymphozyten über mind. 2 Mona
- Körperliche Untersuchung:
  - Abtasten der Lymphknotenregionen (Hals, Achsel, Leiste)
  - Leber, Milz
- Computertomographie  
(Lungenröntgen/Sono Abdomen)  
um vergrößerte Lymphknoten  
im Körper zu erkennen



## Wie wird die Diagnose einer CLL gestellt?

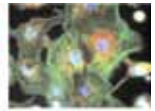
- Immunphänotypisierung:  
= Färbung bestimmter Merkmale (Antigene) an der Zelloberfläche mit fluoreszierenden Antikörpern (typisch für die CLL ist der Nachweis der Merkmale CD19, CD5, CD 20, CD23, kappa oder lambda leichte Ketten)



- Knochenmarkspunktion:  
Lymphozyten im Knochenmark über 30%  
Ist zur Diagnose nicht unbedingt nötig, dient aber zur Bestimmung des Ausmaßes der Knochenmarksinfiltration

## Welche zusätzlichen Untersuchungen sollten zur Risikoeinschätzung gemacht werden ?

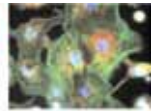
- Weitere Fluoreszenzfärbungen auf der Zelloberfläche und in der Zelle (CD38, ZAP-70)
- Untersuchung von Veränderungen der Chromosomen in den CLL Zellen (Zytogenetik) aus dem Knochenmark



## Wie bestimmt man das Krankheitsstadium ? („Staging“)

### 1) Stadieneinteilung nach Binet:

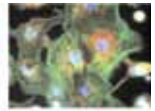
- A** weniger als 3 befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10g/dl, Thrombozyten mindestens 100 000/ml
- B** 3 oder mehr befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10g/dl, Thrombozyten mindestens 100 000/ml
- C** Hämoglobin niedriger als 10 g/dl oder Thrombozyten unter 100 000/ml, unabhängig von Anzahl der befallenen Lymphknoten



### 2) Stadieneinteilung nach Rai:

- 0** Lymphozytose und Knochenmarksinfiltration
- I** Lymphozytose und vergrößerte Lymphknoten
- II** Lymphozytose und vergrößerte Milz u/od. Leber
- III** Lymphozytose und Anämie mit Hämoglobin < 11g/dl
- IV** Lymphozytose und Thrombozyten < 100.000/μl

**! Erlauben eine (grobe) Einschätzung der Prognose !**



## Welche Prognosefaktoren gibt es ?

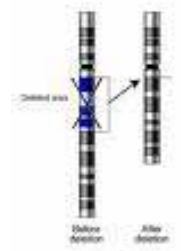
- Krankheitsstadium
- Lymphozytenzahl und Lymphozytenverdopplungszeit < 6 Monate
- Expression von bestimmten Merkmalen
  - an der Zelloberfläche: **CD38** auf > 30% der Zellen zeigt häufiger Lymphknotenvergrößerungen und aggressiveren Krankheitsverlauf
  - in der Zelle: **ZAP-70** ist ebenfalls ein Indikator für rascheren Krankheitsverlauf
  - **Immunglobulin Schwerekettenmutationen (IgVH)** Vorliegen einer Mutation ist positiv

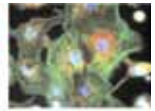


- Bestimmte zytogenetische Anomalien:

Bei über 80% aller Patienten werden chromosomale Veränderungen gefunden, z.B. Verlust von Chromosomenteilen

- **Deletion 11q**: riesige Lymphknoten, rascher Krankheitsfortschritt oft bei jüngeren Patienten
- **Deletion 17p**: schlechtes Ansprechen auf bestimmte Chemotherapien (Alkylantien, Fludarabin), kürzere Überlebenszeit
- **Deletion 13q**: gute Prognose (wenn einzige Aberration)



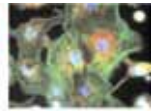


## Weitere Prognosefaktoren:

- Allgemeinzustand
- zusätzliche Erkrankungen
- Anzahl der Vortherapien
- Ansprechen auf Therapie (Erreichen einer kompletten Remission)
- Erhöhtes  $\beta$ 2-Mikroglobulin



## Therapieoptionen



## Muß eine CLL sofort behandelt werden ?

- CLL bisher mit Chemotherapie nicht heilbar, die Therapie dient zur Verbesserung von Symptomen (z.B. Reduktion der CLL Zellen im Knochenmark führt zu verbesserter Blutbildung, Rückgang von störenden Lymphknoten, Beenden der B-Symptomatik,...)
- Es besteht kein Vorteil bei frühem Therapiebeginn  
Patienten mit frühem Stadium (Binet A), niedrigem Risiko (ca. 2/3 aller CLL-Patienten) werden nicht behandelt - „watch-and-wait-Prinzip“,

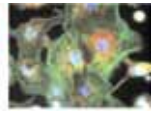
→ es sind aber regelmäßige Kontrollen nötig, um Fortschreiten der Erkrankung zu erkennen!



## Wann soll eine CLL behandelt werden ?

Im Krankheitsverlauf entwickeln ca. 40% Stadium Binet B oder C, ca. 50% aller Patienten müssen behandelt werden:

- Bei Problemen wie B-Symptomatik
- Symptomatisch vergrößerten Lymphknoten
- Symptomatisch vergrößerter Milz oder Leber
- Anämie mit Hämoglobin < 10 g/dl
- Thrombopenie mit Thrombozyten < 100 G/L
- Autoimmunhämolyse oder Autoimmunthrombozytopenie



## Welche Therapiemöglichkeiten gibt es ?

Die Wahl der Therapie hängt vom Alter, Stadium der Erkrankung und vom Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen ab

### 1) Chemotherapie

sowohl Einzelsubstanzen aber auch Kombinationen aus mehreren Wirkstoffen möglich

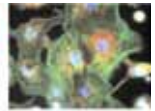
### 2) Immuntherapie mit Antikörpern

Krebszellen weisen an ihrer Oberfläche charakteristische Merkmale (Antigene) auf, die von dazu passend hergestellten Antikörpern erkannt und gebunden werden können.

Gegen die durch die Anheftung markierten Tumorzellen lässt sich das körpereigene Immunsystem nun gezielt mobilisieren.

### 3) Stammzelltransplantation

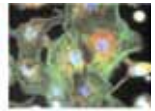
### 4) Strahlentherapie



## Was kann man mit einer Chemotherapie erreichen?

### Komplette Remission:

- keine vergrößerten Lymphknoten
- Keine vergrößerte Milz oder Leber
- Neutrophile Granulozyten  $> 1,5$  G/L
- Thrombozyten  $> 100$  G/L
- Hämoglobin (ohne Konserven)  $> 11$  g/dl
- Lymphozyten  $< 4$  G/L
- Im Knochenmark  $< 30\%$  Lymphozyten



## Was kann man mit einer Chemotherapie erreichen?

### Partielle Remission:

- Lymphknoten-, Leber- oder Milzgröße nimmt um > 50% ab
- Zusätzlich eines der folgenden Kriterien:
  - Neutrophile Granulozyten > 1,5 G/L
  - Thrombozyten > 100 G/L
  - Hämoglobin (ohne Konserven) > 11 g/dl,  
oder Verbesserung von mehr als 50%

Remissionskriterien müssen für mind. 2 Monate erfüllt sein  
Ziel: langes Anhalten der erreichten Remission



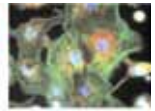
## Beispiele für mögliche Chemotherapien:

### Fludarabin:

- sehr effektiv gegen vergrößerte Lymphknoten und vermehrte Lymphozyten im Blut, weniger gegen Knochenmarksinfiltration
- kann als Einzeltherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten (z.B. Cyclophosphamid) eingesetzt werden,
- steht als Infusion oder als Tablette zur Verfügung

### Nebenwirkungen:

- Myelosuppression (Unterdrückung der Knochenmarksfunktion) mit gehäuften Infekten (Bakterien, Pilze)
  - Mögliches Auftreten einer Hämolyse
- VORTEIL: wenig Übelkeit, kein Haarausfall



## Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid:

Nebenwirkungen von Cyclophosphamid:

- Zystitis (vermeidbar durch Blasenschutz mit Mesnal)
- Myelosuppression
- Haarausfall

## CHOP-Schema

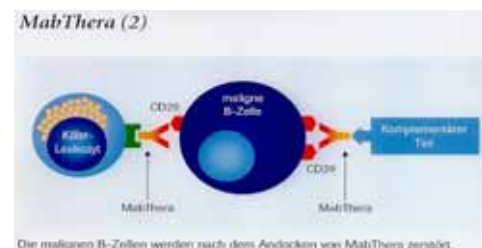
(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Cortison)

Nebenwirkungen:

- Polyneuropathie
- Cardiotoxizität
- Haarausfall
- Zystitis
- Myelosuppression,...



## **Immuntherapie mit Antikörper:**



### Rituximab (MabThera):

- gegen CD20 auf der Zelloberfläche von B Zellen
- als Einzelsubstanz wenig wirksam, wird daher in Kombination mit Chemotherapie gegeben (z.B. mit Fludarabin mit oder ohne Cyclophosphamid)
- wird als Infusion in die Vene gegeben

Nebenwirkungen:

- Allergische Reaktion



### Alemtuzumab (MabCampath):

- gegen CD52 an der Zelloberfläche,
- sehr wirksam gegen Knochenmarksinfiltration
- Kann als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Chemotherapie gegeben werden
- wird unter die Haut gespritzt (von Patienten selbst)
- wirkt auch bei 17p-

Nebenwirkungen: -Fieber

- Rötung an der Einstichstelle

-gehäuft Infektion mit Zytomegalievirus

Zugelassen als Zweitlinientherapie bei Wiederauftreten der Erkrankung nach vorhergegangener Chemotherapie



## **Stammzelltransplantation**

Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzellgabe  
V.a. für jüngere Patienten

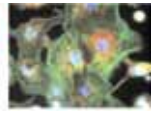
### A) Autolog (mit eigenen Stammzellen):

Zunächst gutes Ansprechen, insgesamt kein Überlebensvorteil

### B) Allogen (mit Spenderstammzellen)

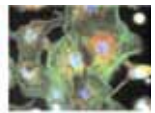
- Die einzige Behandlung, mit der möglicherweise eine Heilung erreicht werden kann
- Immuneffekt des fremden Immunsystems („Graft-versus-leukemia“) gegen die CLL wird ausgenutzt

**!ABER: Sehr hohe Toxizität mit hoher Sterblichkeit!**



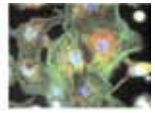
### C) Dosisreduzierte allogene Stammzelltransplantation

- Setzt sehr stark auf Immuneffekt der Abwehrzellen, die aus den fremden Stammzellen gebildet werden (graft-versus-leukemia Effekt),
- gute Remissionsraten



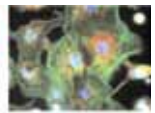
## Strahlentherapie

Wird nur eingesetzt, wenn große Lymphknoten Probleme machen (z.B. Kompression oder Verdrängung anderer Organe und ungenügendes Ansprechen auf Chemotherapie)



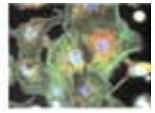
## Begleittherapien

- Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten oder Erythrozytenkonzentraten
- Antibiotika oder Antimykotika
- Immunglobuline, um Infektionen zu verhindern v.a. für Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegel, nach Auftreten von mehr als 2 schweren bakteriellen Infekten oder einer Sepsis



## Was, wenn die Erkrankung wiederkommt ?

Wenn der Erfolg der letzten Chemotherapie mehr 12 Monate angehalten hat ev. wieder selbes Therapieregime,  
sonst Modifizieren der Therapie



## Zusammenfassung:

- CLL ist eine Erkrankung von B-Lymphozyten, die sich v.a. durch Veränderung des Blutbildes und vergrößerte Lymphknoten zeigt
- Der Verlauf ist sehr unterschiedlich, der mögliche Verlauf kann durch verschiedene Risikofaktoren bestimmt werden
- CLL muß nicht immer behandelt werden, Behandlung nötig, wenn Beschwerden durch die Krankheit entstehen
- CLL ist bisher durch Chemotherapie nicht heilbar