

# Was ist CLL?

## Risiko und Prognosefaktoren

## Krankheitsverlauf

Univ.Prof. Dr. Ulrich Jäger

Abteilung Hämatologie und Hämostaseologie  
Klinik für Innere Medizin I  
AKH - MUW

[ulrich.jaeger@meduniwien.ac.at](mailto:ulrich.jaeger@meduniwien.ac.at)  
<http://www.haematologie-wien.at>

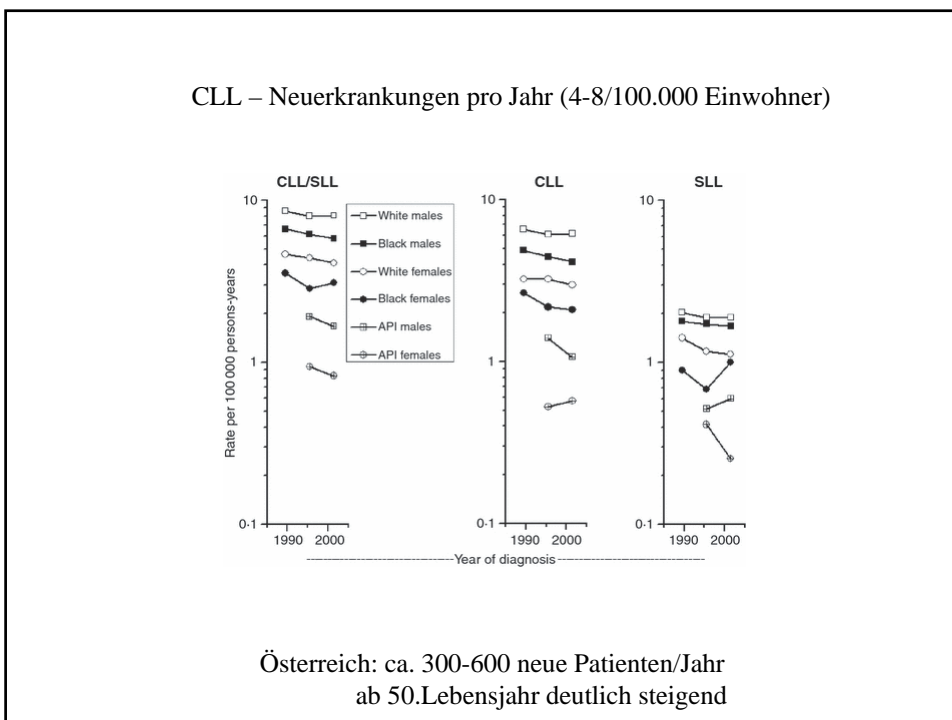
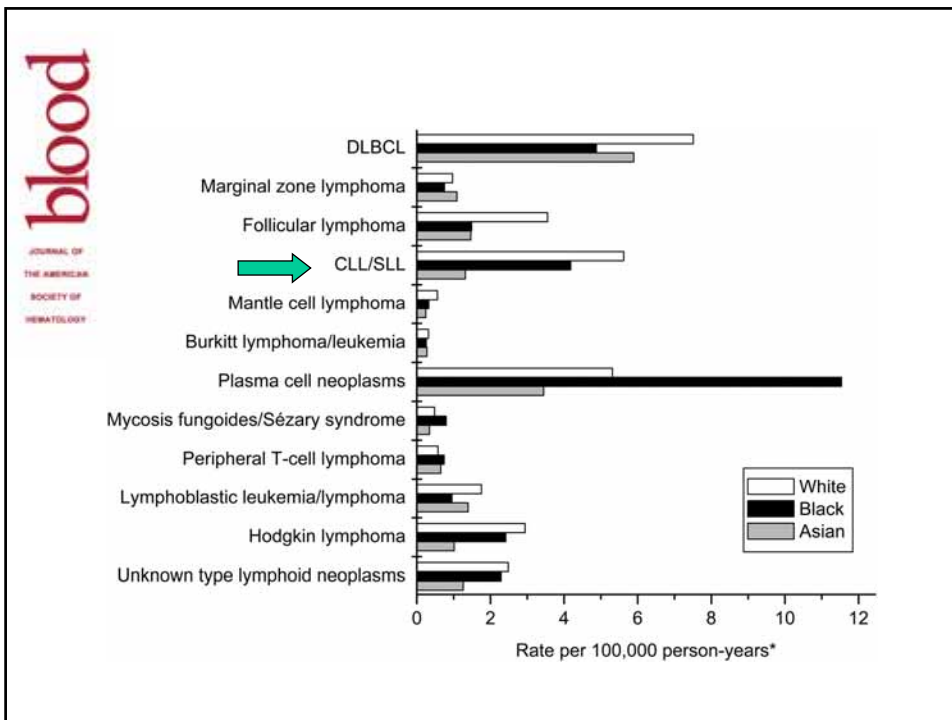


## Neuerkrankungen 1999 – 2003

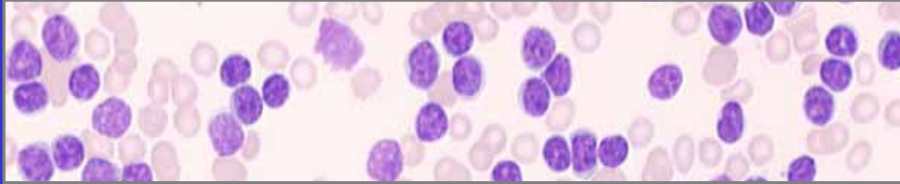
### Abteilung Hämatologie und Hämostaseologie



Akute Leukämien	296
Chronisch myeloische Leukämie	99
Chronisch myeloproliferative Erkr.	258
Myelodysplastische Syndrome	162
Non-Hodgkin Lymphome	561
<b>Chronisch lymphatische Leukämie</b>	<b>381</b>
Morbus Hodgkin	102
M-GUS + multiple Myelome	363
<hr/>	
Gesamt	2.222
Ambulante Patienten 2003	2.443



## Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)



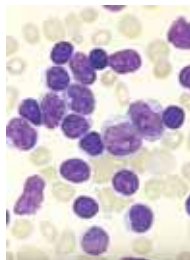
**Diagnose: leicht** (Lymphozytose, CD5+/CD19+/CD23+)

**Prognose: schwer zu erstellen** (Überlebenszeiten von Monaten bis viele Jahre)

### CLL: Klinisches Bild



Weisse Blutkörperchen  
(„Lymphozyten vermehrt“)



Anämie

Lymphknotenschwellung



**„Meine Leukozyten sind zu hoch,  
aber ich fühle mich ganz gesund“**

## Vorgeschichte

- 51 jährige Patientin
- Bei Routineblutuntersuchung Vermehrung der Leukozyten von 30,000 / ul gefunden
- Kein Gewichtsverlust, kein Fieber, keine Schweissausbrüche

## Klinische Untersuchung

- Zwei kirschgrosse Lymphknoten in der linken Achselhöhle, sonst keine vergrößerten Lymphknoten feststellbar
- Leber und Milz palpatorisch nicht vergrößert
- Sonst keine abnormale Befunde

## Blutbild

Hämoglobin	12,3 g/dl
MCV	99,8 fl
Retikulozyten	34,000 / ul
Leukozyten	<b>22,900 / ul</b>
Thrombozyten	240,000 / ul

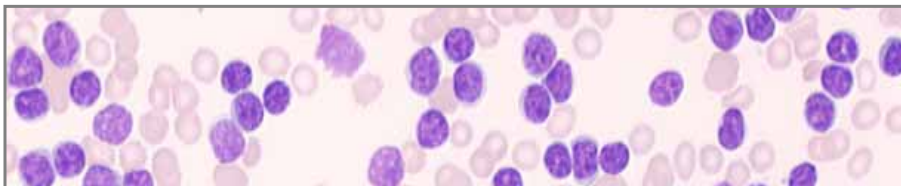
Diagnose : **Isolierte Leukozytose**

## Differentialblutbild

	%	Absolut ( /ul)
• Segmentkernige	26%	5954
• Eosinophile	1%	229
• Basophile	1%	229
• <b>Lymphozyten</b>	<b>70%</b>	<b>16,030</b>
• Monozyten	1%	229

Diagnose : **Absolute Lymphozytose (> 5000)**

### CLL: Basis-Diagnostik Mikroskopisches Bild

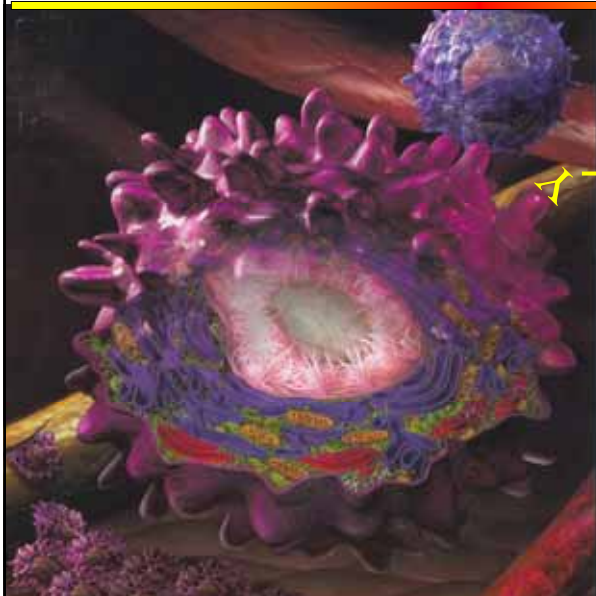


Kleine Lymphozyten und Kernschatten

# Immunphänotypisierung

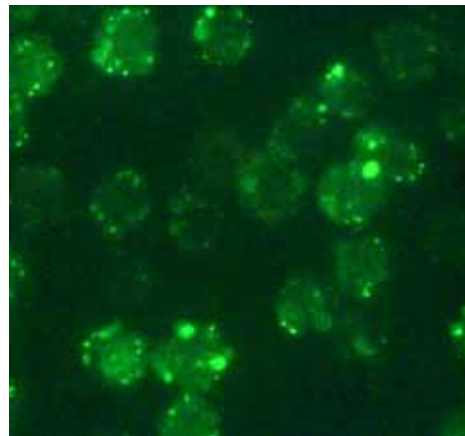
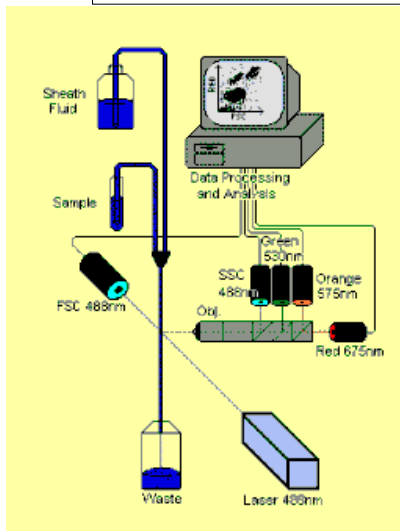
- Erkennung von Antigenen an der Zelle mittels markierter Antikörper
- Fragestellung
  - B - oder T - Lymphozyten ?
  - Klonalität ( nur eine Kette)
  - Antigenmuster der Lymphozyten

CLL - Diagnose



Antikörper

## CLL: Basis-Diagnostik Durchfluszytometrie („Typisierung“) Diagnose mit Antikörpern



## Diagnostische Kriterien für B - CLL

- ☞ Anhaltende Lymphozytose  $> 5000$  /ul
- ☞ Reife aussehende Lymphozyten
- ☞ Klonalität
- ☞ CD 19/CD5/ CD 23 positiver Clon
- ☞ ( 30% Lymphozyten im Knochenmark)

## B-CLL Prognosefaktoren



### Klinisch

- Rai & Binet - Klinische Stadien
- Lymphozytenverdopplungszeit (LDT, <12 Monate)

### Konventionell

- $\beta_2$ -Microglobulin
- CD38

### Genetisch / Molekular

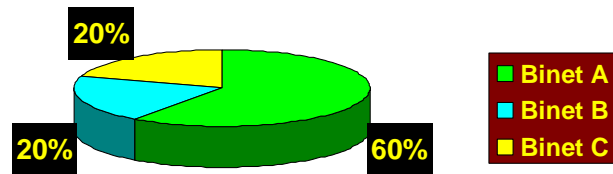
- Zytogenetik, FISH
- Immunglobulin Mutationsstatus

## Stadieneinteilung der CLL

	Stadium	Lymphozytose	Lymphadenopathie	Hepatosplenomegalie	Hämoglobin	Thrombozyten
RAI	0		-	-	> 11.0	> 100
	I		+	-	> 11.0	> 100
	II		±	+	> 11.0	> 100
	III		±	±	< 11.0	> 100
	IV		±	±	> < 11.0	< 100
Binet	A	< 3 lymphatische Gruppen*			> 10.0	> 100
	B	> 3 lymphatische Gruppen*			> 10.0	> 100
	C	> 3 lymphatische Gruppen*			< 10.0 oder < 100	

\*1 Lymphknotengruppe= Zervikale, axilläre, inguinale (uni- oder bilateral) Lymphknoten, Leber, Milz.

## Chronisch lymphatische Leukämie

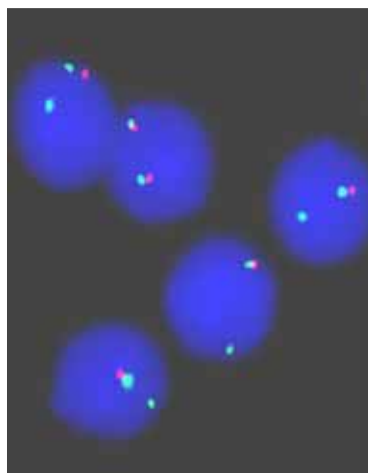


- **Mediane Überlebenszeit: 3-20 Jahre**
- **In frühen Stadien (Binet A, Rai 0-II):  
watch & wait**
- **Dogma: inkurabel**

**Aber:**

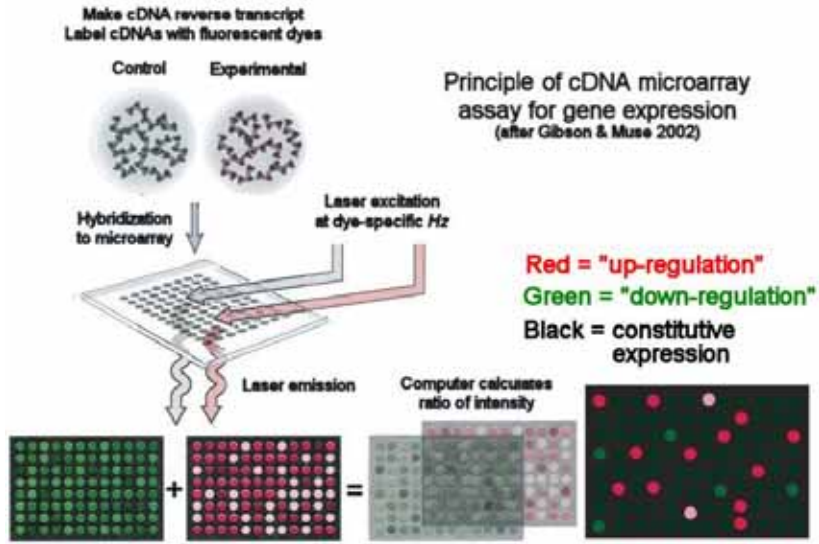
- **30% der Patienten in den frühen Stadien sind rasch progredient**
- **10-20% der Patienten sind < 60a**

CLL: Basis-Diagnostik  
Chromosomenanalyse  
Fluoreszenz in situ Hybridisierung („FISH“)



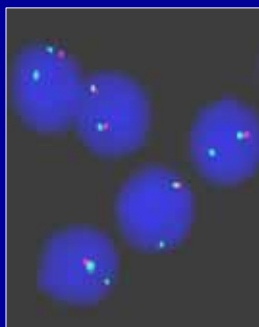


# CLL: Neue Diagnostik RNA-Analyse mit Gen-CHIPS

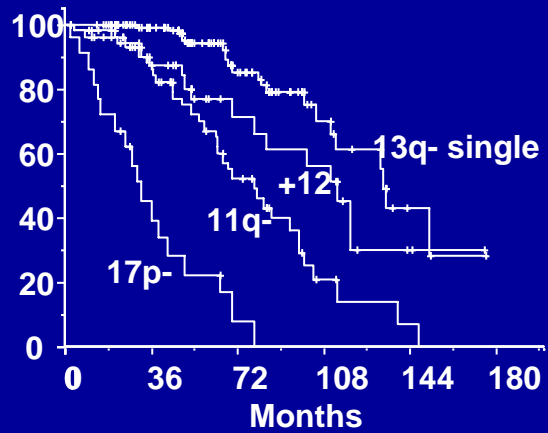


## Genomic Aberrations in CLL

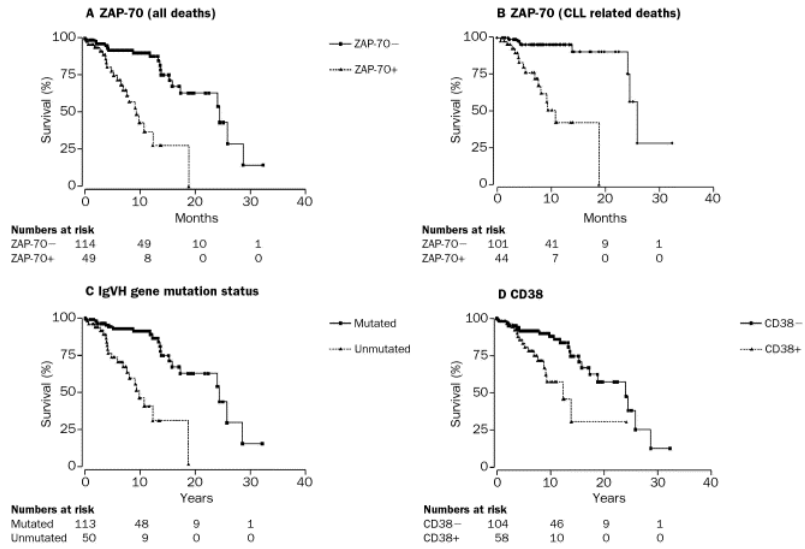
*Döhner et al., N Engl J Med, 2000*



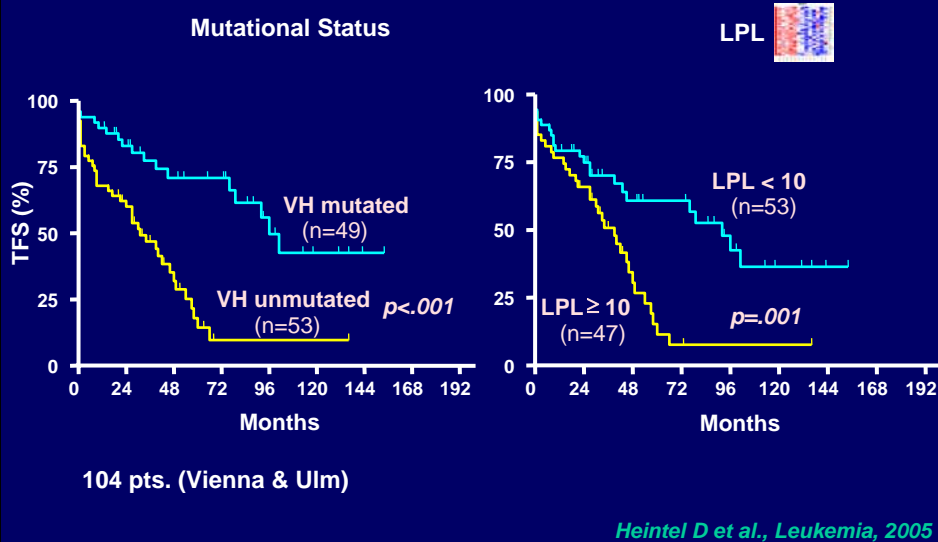
80% of cases



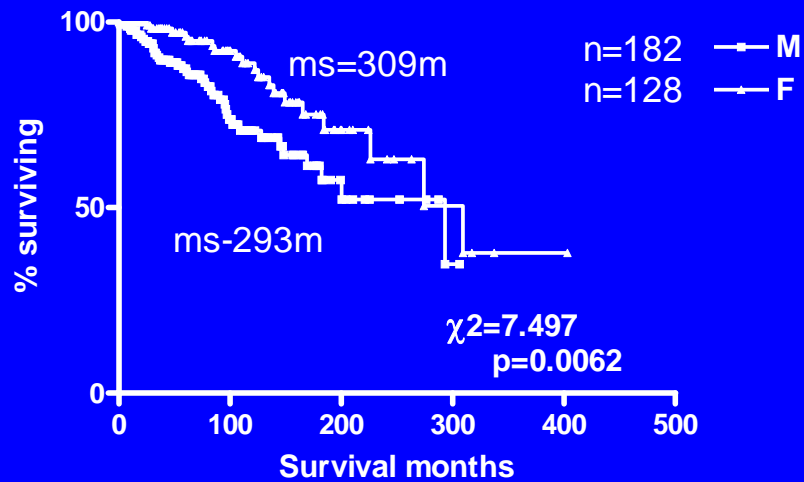
## Survival of CLL patients: Molecular prognostic factors



### Prognostic significance of IGV<sub>H</sub> mutational status and lipoprotein lipase in B-CLL: Treatment-free survival



## Frauen haben bessere Prognose

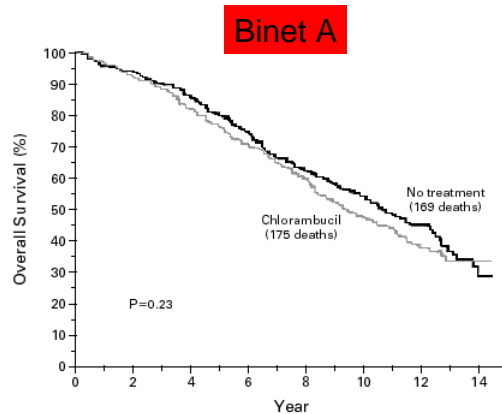


## Einteilung, Behandlung und Therapieziel von (älteren) CLL-Patienten nach dem Comprehensive Geriatric Assessment

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• vollständig unabhängig</li> <li>• keine Komorbidität</li> <li>• altersentsprechende Lebenserwartung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• beeinträchtigt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gebrechlich</li> <li>• komorbide</li> <li>• verringerte Lebenserwartung</li> </ul>
<p>„Go go“</p> <p>Intensivierte Therapie → Lang anhaltende Remissionen! Heilung?</p>	<p>„Slow go“</p> <p>Weniger intensive Chemotherapie, gute Symptom-Kontrolle.</p>	<p>„No go“</p> <p>Palliative Therapie</p>

## Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia.

French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia.  
Dighiero G et al., N Engl J Med 1998 May 21;338(21):1506-14



No. at Risk

Chlorambucil	301	296	283	277	264	246	230	205	191	179	132	86	54	26	2
No treatment	308	291	284	266	247	230	213	196	179	159	114	70	39	17	7



**Watch & wait**

## CLL: Warum Klinische Studien



- Neue, zielgerichtete, wirksamere Medikamente
- Zuwarten bei „Hoch-Risiko Patienten“ wahrscheinlich nicht die beste Option
- Patient erhält Zugang zu neuer Diagnostik, noch nicht zugelassenen Medikamenten
- Zufriedenheit vieler Patienten in Studien noch höher
- Aber: Natürlich freie Entscheidung zu Teilnahme/Ausstieg
- unabhängig davon auch ausserhalb von Studien beste Betreuung durch FÄ

# CLL7 Studie (GCLLSG, FCLLSG, HOVON)

Patienten mit CLL im Stadium Binet A

## Risikoeinteilung:

Thymidine kinase  
Lymphocyte doubling time  
Unmutated IgV<sub>H</sub> status  
cytogenetics

Niedrig Risiko:  
( $\leq 1$  risk factor)  
watch and wait

stratification

Hoch Risiko:  
( $\geq 2$  risk factors)

therapy (FC+R)

randomization

watch and wait



## CLL: Weblinks



[www.dcllsg.de](http://www.dcllsg.de)

[www.ericll.org](http://www.ericll.org)

[www.oegho.at](http://www.oegho.at)