

Chronische lymphatische Leukämie – Teil 1: Diagnostik

M. Hallek¹, B. Schmitt¹, B. Emmerich², H. Stein³

¹ Medizinische Klinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München, Großhadern

² Medizinische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Innenstadt

³ Institut für Pathologie, Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin



Die chronische lymphatische Leukämie vom B-Zelltyp (B-CLL) ist in westlichen Ländern mit einer Inzidenz von 3 pro 100000 Einwohner die häufigste Leukämie. Die Ätiologie der CLL ist unklar. Auf genetische Faktoren weist die niedrige Inzidenz in Asien und bei Nachkommen der japanischen US-Emigranten hin. Die Inzidenz der CLL hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht erhöht. Männer erkranken häufiger als Frauen (M:F=2:1). Die CLL galt als »Altersleukämie«, da das mediane Alter bei Erstdiagnose über 60 Jahre beträgt. Es ist zu betonen, dass der Anteil junger Patienten mit CLL gestiegen ist: Etwa 15% aller Patienten sind derzeit bei Erstdiagnose jünger als 55 Jahre (4). Die wahrscheinlichste Erklärung für die zunehmende Diagnose der Erkrankung bei jüngeren Patienten sind häufigere Blutbilduntersuchungen.

In den letzten 10 Jahren haben sich die Konzepte zur Pathogenese, Diagnose und Therapie der CLL erheblich geändert (**Tab. 1**). Diese Entwicklungen führen zu einer neuen Bewertung der therapeutischen Ziele und damit zu einer veränderten Führung insbesondere der jüngeren Patienten. Diese aktuellen Entwicklungen werden in diesem Beitrag zusammengefasst. Die neuen Therapieansätze werden durch die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) in kontrollierten Studien geprüft mit dem Ziel, durch den Alters-, Stadien- und Risikoadaptierten Einsatz der verschiedenen Therapie-Modalitäten die Behandlung der CLL in den nächsten Jahren kontinuierlich zu optimieren.

Diagnose

Die Diagnose einer CLL wird durch folgende Kriterien gesichert (2,3):

1. Lymphozytose im peripheren Blut mit $\geq 5 \times 10^9$ Zellen/l.
2. Vorherrschenden kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung.
3. In der Immunphänotypisierung Expression typischer B-Zellmarker (CD19, CD20 und CD23) sowie des T-Zellmarkers CD5, dagegen schwache Expression der Oberflächenmembranimmunglobuline (meist IgM oder IgD und IgM) auf der Zelloberfläche. CD20 wird im Vergleich zu anderen B-Zellneoplasien schwächer exprimiert. Es besteht eine Restriktion auf einen Immunglobulinleichtketten-Typ (κ oder λ). Die Leichtkettenrestriktion wird durch Doppelmarkierung (CD19/kappa oder CD19/lambda) nachgewiesen und weist auf die Klonalität der Zellen hin. Charakteristischerweise fehlt das Oberflächenantigen FMC7.

Eine Knochenmarkbiopsie zur zytologischen und/oder histologischen Untersuchung der Infiltration durch die Leukämiezellen

Tab. 1 Entwicklung des Kenntnisstandes bei der CLL (Wendtner et al. 1999).

Jahr	Pathophysiologie und Diagnose	Therapie
1960	Akkumulation ruhender B-Zellen, chronische Erkrankung älterer Menschen	ältere Patienten: in Ruhe lassen; Substitution jüngere Patienten: Behandlung, falls Krankheit aktiv
1970	Stadieneinteilungen (Rai, Binet)	Behandlung höherer Stadien (Rai III/IV, Binet C) mit Chlorambucil
1980–85	CD5+; 10–15% Trisomie 12	Bedeutung der Chromosomendaten unklar
1985–90	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung: Chromosomenanomalien nachgewiesen	Fludarabin ist die erste nicht-alkylierende Substanz
1990–95	CLL verkürzt das Überleben um bis zu 19 Jahre	Purinanaloga: Konzept der reinen Palliation bröckelt
1995 bis heute	Apoptose-Hemmung; CLL-Suppressor-Gen (Chromosom 13)?; ungünstige Prognosefaktoren: Chromosom 11q-, 17q hohe s-TK, s- β_2m , s-CD23	Fludarabin: Anstieg der kompletten Remissionen; Autologe Stammzelltransplantation: akzeptable Toxizität; Immuntherapie (Rituximab; CAMPATH-1H) verfügbar. Zahlreiche neue Substanzen: Bryostatatin; Bendamustin; Theophyllin
2000 bis heute	Molekulare Definition prognostischer Subgruppen	Risiko-adaptierte Therapie für jeden Patienten; Heilung?

ist zur Diagnose in der Regel nicht erforderlich (3). Dennoch ist die CLL eine Erkrankung mit Beteiligung des Knochenmarks. Es ist daher sinnvoll, das Ausmaß der Knochenmarkbeteiligung zu untersuchen. Zur Diagnose eines Knochenmarkbefalls durch die CLL müssen im Knochenmarkausstrich mehr als 30% der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Lymphozyten sein (3). Anhand des Infiltrationsmusters in der Knochenmarkhistologie kann darüber hinaus eine Aussage über die Prognose gemacht werden. Eine diffuse/nicht-noduläre Infiltration ist prognostisch ungünstiger als eine nicht diffuse/rein noduläre Infiltration.

Außer den obigen minimalen diagnostischen Kriterien werden bei der initialen Evaluation weitere Untersuchungen zur Prognoseabschätzung, Stadieneinteilung und Erfassung von Begleiterkrankungen empfohlen:

1. Körperliche Untersuchung einschließlich der Palpation der peripheren Lymphknotenregionen;

2. Laboruntersuchungen:

- a. Serumbestimmungen: LDH, β_2 -Mikroglobulin, Thymidin-kinase, Bilirubin, Leberwerte, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, Immunglobuline und Serum-Elektrophorese;
- b. Coombs-Test, Immunelektrophorese in Serum und Urin.

3. Knochenmarkpunktion (siehe oben).

4. Zytogenetische Untersuchung (vor allem mit FISH-Technik) der Lymphozyten des peripheren Blutes oder des Knochenmarkspirates wegen ihrer prognostischen Bedeutung und der daraus abzuleitenden Konsequenzen für die Beratung des Patienten.

5. Bildgebung: Röntgen-Thorax, Sonographie des Abdomen. Eine Computertomographie ist nicht obligat, sondern nur bei nicht sicher einzuordnenden Raumforderungen durchzuführen.

6. Histologische Diagnose: Eine operative Lymphknotenentnahme (Nadelbiopsie oder -aspiration sind dafür *nicht* ausreichend) ist nach derzeitigem Kenntnisstand dringend zu empfehlen, wenn eine Lymphadenopathie vorliegt, sowie die Lymphknoten gut zugänglich und ohne großes Risiko zu entnehmen sind (zervikal, okzipital, supraklavikulär, axillär, inguinal usw.). Dies hat folgende Gründe:

- a. Die Begutachtung der Lymphknotenhistologie erlaubt als einziges Verfahren die Bewertung der Lymphknotenarchitektur, die bei Non-Hodgkin-Lymphomen in unterschiedlicher Weise verändert ist. Dies ermöglicht eine bessere Abgrenzung der CLL zu verwandten Entitäten, die teilweise ähnliche Oberflächen-Marker in der Immunphänotypisierung exprimieren. Insbesondere zum Immunozytom, Mantelzelllymphom und Marginalzonelymphom kann die Abgrenzung in Einzelfällen schwierig sein. Die histologische Diagnose schafft hier zusätzliche Sicherheit. Dies hat auch therapeutische Konsequenzen. Charakteristisch für das histologische Bild der CLL ist eine aufgehobene Lymphknotenarchitektur mit Verlust der Keimzentren und Obliteration der Sinus durch Infiltrate kleiner lymphatischer Zellen. Die vorherrschenden Zellen sind kleine Lymphozyten mit verklumptem Chromatin, meist rundem Kern und gelegentlich einem kleinen Nucleolus. Größere lymphatische Zellen werden regelmäßig gesehen (Prolymphozyten und Paraimmunoblasten), gewöhnlich angeordnet in Herden, den so genannten Pseudofollikeln oder Proliferationszentren (9).

- b. Nach neuen Erkenntnissen existieren pathogenetisch und zytogenetisch unterschiedliche Formen der CLL, beispielsweise mit strukturellen Aberrationen der Chromosome 11q und 17p, die auch klinisch unterschiedlich verlaufen (siehe oben). Möglicherweise lassen sich diese Formen histomorphologisch unterscheiden und stellen eigene Entitäten dar. Diese wichtige, für künftige therapeutische Entscheidungen bedeutsame Frage bedarf dringend der Klärung. Dies kann nur im Rahmen von Studien durch die systematische, histopathologische Untersuchung der Lymphknoten von CLL-Patienten geschehen.

Stadieneinteilung

Durch die körperliche Untersuchung (Lymphknotenstatus, Milz- und Leberpalpation), sowie die Bestimmung des Hämoglobins und der Thrombozytenwerte lassen sich drei unterschiedliche Krankheitsstadien festlegen, die sich in der Prognose deutlich unterscheiden und daher unterschiedlich be-

Tab.2 Stadieneinteilung nach Binet (1981).

Stadium	Definition	medianes Überleben
A	Hb > 10,0g/dl Thrombozytenzahl normal < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen	< 10 Jahre
B	Hb > 10,0g/dl Thrombozytenzahl normal ≤ vergrößerte Lymphknotenregionen	5–7 Jahre
C	Hb ≤ 10,0g/dl und/oder Thrombozytenzahl < 100000 10 ⁹ /l unabhängig von der Zahl der befallenen Regionen	2 Jahre

Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen (> 1 cm) unilateral oder bilateral sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

handelt werden. Dabei ist in Europa die Stadieneinteilung nach Binet (**Tab.2**) weiter verbreitet, in Nordamerika hingegen die Stadieneinteilung nach Rai (1, 11). Die Stadieneinteilung nach Binet ist einfacher und trennt die drei wesentlichen prognostischen Subgruppen (10). Sie sollte daher den Vorzug vor der Rai-Stadieneinteilung erhalten. Patienten im Binet-Stadium A haben eine mittlere Lebenserwartung über 10 Jahre, Patienten im Binet-Stadium B von ca. 5–7 Jahren und Patienten im Binet-Stadium C von ca. 2 Jahren.

Besondere Beachtung verdient die so genannte »Smoldering CLL« (**Tab.3**). Sie ist eine Sonderform des Stadiums Binet A, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Patienten eine kaum eingeschränkte Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung haben. Etwa 30% aller Patienten im Stadium Binet A haben eine »Smoldering« CLL.

kurzgefasst: Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist vor allem eine Erkrankung älterer Menschen (Altersmedian bei Erstdiagnose über 60 Jahre). Dennoch sind 30% aller CLL-Patienten unter 55 Jahren alt. Die Diagnose wird anhand einer Lymphozytose im peripheren Blut (> 5 × 10⁹ Zellen), zytologisch nachweisbarer reifzelliger Lymphozyten, einer immunphänotypisch nachweisbaren Expression von CD19, CD20, CD23 und gleichzeitig CD5 sowie einer Leichtkettenrestriktion auf den Lymphozyten nachgewiesen. Die Stadieneinteilung erfolgt in Europa nach der Binet-Klassifikation.

Faktoren, die neben dem Stadium prognostisch bedeutsam sind

Der Krankheitsverlauf hängt nicht nur vom Krankheitsstadium ab. Insbesondere in frühen Stadien ist eine genaue Vorhersage der individuellen Prognose bezüglich Krankheitsprogression und Überleben mit Hilfe der oben genannten Binet- oder Rai-Stadieneinteilungen nicht sicher möglich. Diese Aussage wäre vor allem für Patienten in frühen Stadien, Binet A oder Binet B (ohne Therapiebedürftigkeit) wichtig, da diese davon profitieren könnten, früher als bisher behandelt zu werden. Deshalb ist nach von der Stadieneinteilung unabhängigen Prognosefaktoren gesucht worden. Folgende Parameter sagen einen ungünstigen Krankheitsverlauf vorher (6, 7, 12):

Tab. 3 Definition der »Smoldering« CLL.

- Montserrat et al. *Nouv. Rev. Fr. Hematol* 1988; 30: 359
- Binet Stadium A
 - Nicht-diffuse Knochenmarkinfiltration
 - Hb \geq 13 g/dl
 - Periphere Blutlymphozyten $<$ 30000/ μ l
 - Lymphozytenverdopplungszeit $>$ 12 Monate
- French cooperative group, *Br. J. Haematol* 1990; 76: 45
- Hb \geq 12 g/dl
 - Periphere Blutlymphozyten $<$ 30000/ μ l
 - Lymphatische Zellen im Knochenmark $<$ 80%
 - Beteiligte Lymphknoten $<$ 2
-
- initialer Lymphozytenwert über $50 \times 10^9/l$
 - Lymphozytenverdopplungszeit unter 12 Monaten
 - diffuse, bzw. nicht-noduläre Knochenmarksinfiltration
 - erhöhte Serum-Thymidinkinase
 - erhöhtes Serum β_2 -Mikroglobulin
 - erhöhte Serum-LDH
 - erhöhte Serum-CD23-Spiegel
 - Zytogenetische Aberrationen: 11q- und 17p-
 - schlechter körperlicher Allgemeinzustand
 - fehlendes Ansprechen auf die erste Chemotherapie mit Alkylanzien

Symptome und Krankheitsverlauf

Zu Beginn ist die CLL meist symptomlos. In frühen Stadien fallen vor allem schmerzlose Lymphknotenschwellungen auf. In späteren Stadien leiden viele Patienten unter der durch die Knochenmarkinfiltration verursachten hämatopoetischen Insuffizienz und den daraus resultierenden Folgesymptomen (Müdigkeit, Blutungsneigung, Infekte). B-Symptome kommen bei einem kleinen Teil der Patienten vor. Manche Patienten konsultieren den Arzt wegen reaktivierter Herpes-Virus-Infektionen. Weitere Komplikationen sind Autoimmunzytopenien. Hierzu zählen in abnehmender Häufigkeit autoimmunhämolytische Anämien (in etwa 10–20% der Fälle), Thrombozytopenien und »pure red cell«-Aplasien. Der Verlauf der Erkrankung hängt wesentlich vom Krankheitsstadium ab (siehe unten). Die häufigsten Todesursachen sind Infektionen (insbesondere Sepsis und Pneumonien) sowie Blutungen und Tumorkachexie.

In 5% der Fälle findet eine Transformation in eine Prolymphozytenleukämie oder in ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (Richter-Syndrom) statt. Die Transformation in eine akute Leukämie wird extrem selten beobachtet. CLL-Patienten haben ein erhöhtes Risiko, Zweitneoplasien zu entwickeln, in der Regel solide Tumoren (Bronchialkarzinom, malignes Melanom oder ein Karzinom des Gastrointestinaltrakts).

kurzgefasst: Neben dem Krankheitsstadium lässt sich der Krankheitsverlauf durch verschiedene Prognoseparameter vorhersagen (Serumparameter, Zytogenetik, Knochenmarkinfiltration u.a.). Das klinische Bild wird vor allem durch die hämatopoetische Insuffizienz, schmerzlose Lymphknotenschwellungen und die Infektneigung bestimmt. Häufigste Todesursache der CLL sind Infektionen, Blutungen und Tumorkachexie.

Literatur

- 1 Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piquet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–204
- 2 Brittinger G, Hellriegel KP, Hiddemann W. Chronic lymphocytic leukemia and hairy-cell leukemia – diagnosis and treatment: results of a consensus meeting of the German CLL Cooperative Group. *Ann Hematol* 1997; 74: 291–294
- 3 Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai RK. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1996; 87: 4990–4997
- 4 de Lima M, O'Brien S, Lerner S, Keating M. Chronic lymphocytic leukemia in the young patient. *Semin Oncol* 1998; 25: 107–116
- 5 Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M J, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916
- 6 Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma. *Blood* 1998; 91: 3–21
- 7 Hallek M, Kuhn-Hallek I, Emmerich B. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997; 11: S4–S13(Suppl 2)
- 8 Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf WU, Dietzfelbinger H, Adorf D, Ostwald M, Busch R, Kuhn-Hallek M, Thiel E, Emmerich B. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease-progression in early, non-smoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 93: 1732–1737
- 9 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink H-K, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1994; 84: 1361–1392
- 10 Herrinton LJ. Epidemiology of the Revised European-American Lymphoma Classification Subtypes. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 187–203
- 11 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234
- 12 Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1052–1057

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Michael Hallek
 Medizinische Klinik III
 Klinikum der Universität München Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81377 München
 Tel.: 089/7095–1 oder 2180–6774
 Fax: 089/2180–6797
 E-Mail: hallek@med3.med.uni-muenchen.de