

Aktuelle Labordiagnostik

Januar 2005

Prognostische Faktoren bei der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Typ (B-CLL) - Neue Richtlinien

Allgemein

Zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) werden die klinischen Stadieneinteilungen von Binet et al. 1981 oder Rai et al. 1975 verwendet. Die dabei berücksichtigten Parameter reichen insbesondere bei jüngeren Patienten in frühen Stadien nicht aus, um die individuelle Prognose zuverlässig einzuschätzen. In den letzten Jahren konnte durch moderne Verfahrenstechniken die Diagnostik genetischer Veränderungen bei der B-CLL erheblich verbessert werden. Damit wurde die Basis für zusätzliche prognostische Aussagen – unabhängig vom klinischen Stadium - geschaffen. Bei der Erstellung der Richtlinien 2004 wurden die genetischen Parameter von der Britischen Gesellschaft für Hämatologie mitberücksichtigt.

Chromosomenveränderungen

Maligne B-Lymphocyten proliferieren i.d.R. in der Kultur schlecht, so dass die klassische Chromosomenanalyse bei der B-CLL erschwert ist. Bei ca. 40 bis 50% der B-CLL-Patienten gelingt der Nachweis chromosomaler Veränderungen. Durch den Einsatz der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden an nicht teilenden Zellen (Interphasekerne = Interphasezytogenetik) konnte die Diagnostik genetischer Veränderungen bei der B-CLL erheblich verbessert werden. Mit Hilfe dieser Methode und einem DNA-Sonden-Panel lassen sich in ca. 80% der B-CLL-Patienten Chromosomenveränderungen nachweisen. Inzwischen ist in FISH-Studien belegt worden, dass B-CLL-Patienten mit Deletionen von Chromosom 11q und 17p (p53-Deletion) raschere Progressionen und kürzere Überlebenszeiten zeigen. Hingegen spricht das Vorliegen einer Deletion 13q für einen günstigeren Krankheitsverlauf (Tabelle 1).

Genetische Veränderungen (mittels FISH)	Döhner et al. (2002)		Stilgenbauer und Döhner (2004) CLL1 ^a	Stilgenbauer und Döhner (2004) CLL3 ^b
	Häufigkeit (n=325)	Medianes Überleben in Monaten	Häufigkeit (n=258)	Häufigkeit (n=139)
17p Deletion (p53-Deletion)	7%	32	6%	3%
11q Deletion (ohne 17p Deletion)	18%	79	11%	25%
Keine nachweisbar	18%	111	22%	19%
Trisomie 12q	16%	114	10%	12%
13q Deletion (einzige Veränderung)	36%	133	44%	31%
13q Deletion	55%	-	62%	51%
Andere Veränderungen (3q Trisomie, 6q Deletion, 8q Trisomie, Translokation t(14q32))	8%	-		

Tabelle 1: Häufigkeit und prognostische Bedeutung von Chromosomenveränderungen bei der B-CLL (a= CLL1 Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (Patienten im Binet A Stadium), b= CLL3 Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (Patienten im Binet B/C Stadium))

Molekulargenetische Veränderungen

Molekulargenetische Untersuchungen führten zudem zur Identifikation von zwei unterschiedlichen B-CLL-Gruppen: eine mit somatischen Mutationen der Immunglobulinketten (mutierte Ig VH-Gene) und eine andere ohne Mutationen (unmutierte Ig VH-Gene). Letztere zeigt einen ungünstigeren Verlauf und raschere Krankheitsprogredienz als die Gruppe mit mutierten Ig VH-Genen. Durch die Kombination dieser Daten konnten genetische Untergruppen mit weiteren erheblich unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten definiert werden (Kröber et al. 2002, Tabelle 2). Desweiteren zeigen erste Untersuchungen therapeutische Konsequenzen:

so sprechen Patienten mit einer Deletion von 17p (p53-Deletion) oder p53-Mutation besser auf den monoklonalen Antikörper Alemtuzumab (Campath-1H) an als auf die bisher angewandten Therapien (Lozanski et al. 2004).

	Genetische Veränderungen	Medianes Überleben in Monaten (n=300)
I	17p Deletion (p53-Deletion) (mittels FISH)	30
II	11q Deletion (keine 17p Deletion) (mittels FISH)	70
III	Unmutierte Ig VH-Gene (keine 17p oder 11q Deletion)	89
IV	Mutierte Ig VH-Gene (keine 17p oder 11q Deletion)	152 (54%)

Tabelle 2: Genetische Veränderungen und Überlebenszeiten bei Patienten mit einer B-CLL (n=300) (nach Kröber et al. 2002)

Die Britische Gesellschaft für Hämatologie fasst in ihren Richtlinien folgende prognostische Faktoren bei der B-CLL zusammen:

	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Geschlecht	Weiblich	Männlich
Stadium	Binet A Rai 0, I	Binet B oder C Rai II, III, IV
Lymphocytenmorphologie	Typisch	Atypisch
KM-Infiltration	Nodulär	Diffus
Lymphocytenverdoppelungszeit	>12 Monate	< 12 Monate
Serum-Marker z.B. β 2 Mikroglobulin	Normal	Erhöht
CD 38 Status	Normal	Erhöht
Chromosomenveränderungen	13q Deletion (isoliert)	17p Deletion (p53-Deletion) 11q Deletion
Ig VH-Mutationsstatus ¹	Mutiert	Unmutiert/Erhöht

Tabelle 3: Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia (2004) (¹Der Ig VH-Mutationsstatus kann über die ZAP 70 Expression ermittelt werden, siehe Labordiagnostik März 2004)

Folgende Vorgehensweise in der Labordiagnostik empfehlen wir bei der B-CLL

1. Zur Diagnose einer B-CLL ist die Immunphänotypisierung (Durchflußzytometrie) der Leukämiezellen notwendig.
Für die Einschätzung der Prognose sollte
2. eine FISH-Untersuchung und
3. parallel zu Punkt 2 die Abklärung des Ig VH Mutationsstatus durch die Bestimmung der CD 38 und ZAP 70 Expression mittels Durchflußzytometrie (siehe Labordiagnostik März 2004) erfolgen.

Material

2-5 ml Knochenmarkspirat (NH₄-Heparin, Monovette Sarstedt, blau): FISH*

2-5 ml Heparin-Blut (NH₄-Heparin, Monovette Sarstedt, blau): FISH*

>5 ml EDTA-Blut: Immunphänotypisierung (inkl. CD 38 und ZAP 70), FISH*

Literatur

Döhner et al. 2000, N. Engl. J. Med., S. 1910-1916, Kröber et al. 2002, Blood, 100, S. 1410-1416, Guidelines on the diagnosis and ..., 2004, British J Haematol., S. 294-317, Lozanski et al. 2004, Blood 103, S. 3278-3281

**Bei entsprechender Indikation werden die Kosten dieser Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen (Überweisungsschein Muster 06-1) und belasten nicht das Budget des einsendenden Arztes.*