

## Prognostische Faktoren bei der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Typ (B-CLL) (OMIM 1514000)

Zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) werden zunehmend genetische Parameter mitberücksichtigt.

Mit der **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)** und einem bestimmten DNA-Sonden-Panel lassen sich bei ca. 80% der B-CLL-Patienten Chromosomenveränderungen nachweisen. Inzwischen ist in FISH-Studien belegt, dass B-CLL-Patienten mit Deletionen von Chromosom 11q und 17p (p53-Deletion) raschere Progressionen und kürzere Überlebenszeiten zeigen. Hingegen spricht das Vorliegen einer isolierten Deletion 13q für einen günstigeren Krankheitsverlauf (Tabelle 1).

Chromosomenveränderungen (mittels FISH)	Döhner et al. (2002)		Prognose
	Häufigkeit (n=325)	Medianes Überleben in Monaten	
17p Deletion (p53-Deletion)	7%	32	ungünstig
11q Deletion (ohne 17p Deletion)	18%	79	
Keine nachweisbar	18%	111	
Trisomie 12q	16%	114	günstig
13q Deletion (isoliert)	36%	133	
13q Deletion	55%	-	
Andere Veränderungen (3q Trisomie, 6q Deletion, 8q Trisomie, Translokation t(14q32))	8%	-	

Tabelle 1:  
Häufigkeit und prognostische Bedeutung von Chromosomenveränderungen (FISH) bei der B-CLL

In den letzten Jahren konnte durch den Einsatz von immunstimulatorischen CpG-Oligodesoxynukleotiden und IL-2 der Nachweis von Chromosomenveränderungen bei der B-CLL erheblich verbessert werden (Mayr et al. 2006). Häufig können nun mittels **Chromosomenanalyse** zusätzliche Chromosomenveränderungen diagnostiziert werden, so dass sich der Stellenwert der Chromosomenanalyse gegenüber der alleinigen FISH-Untersuchung deutlich erhöht hat (Mayr et al. 2006, Haferlach et al. 2007). Neue Studien weisen daraufhin, dass insbesondere komplexe Chromosomenveränderungen und 14q32/IGH Translokationen mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Mayr et al. 2006, Haferlach et al. 2010).

**Molekulargenetische Untersuchungen** führten zudem zur Identifikation von zwei unterschiedlichen B-CLL-Gruppen: eine mit somatischen Mutationen in der **variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten-Gene** (IgVH mutiert (Homologie <98%)) und eine andere ohne Mutationen (IgVH unmutiert (Homologie ≥98%)). Letztere zeigen unabhängig vom Binet-Stadium einen ungünstigeren Verlauf und raschere Krankheitsprogredienz als Patienten mit mutierten IgVH-Genen (Kröber et al. 2002).

Von prognostischer Bedeutung ist der Nachweis der **Expression von CD38** sowie der zytoplasmatischen Expression von **ZAP70**. Beide Marker sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Gehäuft treten sie zusammen mit einer höheren Anzahl an Chromosomenveränderungen (FISH) und mit den Hochrisikofaktoren auf (Deletionen von Chromosom 11q und 17p (p53-Deletion)).

Zytopogenetische Veränderungen (FISH und Chromosomenanalyse) erlauben nicht nur zu einem frühen

Zeitpunkt der Erkrankung die Einschätzung der Prognose, sondern haben auch therapeutische Konsequenzen: So weisen B-CLL-Patienten mit einer Deletion von Chromosom 17p (p53-Deletion) häufig ein Therapieversagen bei Standardchemotherapie auf, während sie z.T. gut auf eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Alemtuzumab ansprechen (Lozanski et al. 2004). Ebenfalls zeigen Patienten mit einer Deletion von Chromosom 11q und 13q (ohne Deletion von Chromosom 17p) ein gutes Ansprechen auf den monoklonalen Antikörper Rituximab (Byrd et al. 2003).

#### Literatur

Döhner et al. 2000, N. Engl. J. Med., 343, 1910-1916., Kröber et al. 2002, Blood, 100, 1410-1416., Byrd et al. 2003, Cancer Res., 63, 36-38., Lozanski et al. 2004, Blood, 103, 3278-3281., Mayr et al. 2006, Blood, 107, 742-751, Haferlach et al. 2007, Leukemia, 21, 2442-2451, Haferlach et al. 2010, Genes Chromosomes Cancer, 49: 851-859.

#### Material

2-5 ml Heparin-Blut/Knochenmarkaspirat (NH<sub>4</sub>-Heparin, Monovette Sarstedt, blau), Chromosomenanalyse mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

2x5 ml EDTA-Blut (FISH), IgVH-Mutationsstatus  
(Chromosomenanalyse ist nur aus Heparin-Blut/Knochenmarkaspirat möglich).

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

Zur Diagnose einer B-CLL ist eine Immunphänotypisierung (Durchflusszytometrie) der Leukämiezellen notwendig.

Für die Einschätzung der Prognose sollte

1. eine Chromosomenanalyse<sup>1</sup> mit FISH-Untersuchung<sup>1</sup> durchgeführt
2. und parallel zu Punkt 1 die Abklärung der CD38- und ZAP70-Expression mittels Durchflußzytometrie erfolgen sowie der
3. IgVH-Mutationsstatus<sup>1,2</sup> untersucht werden

<sup>1</sup> Bei entsprechender Indikation werden die Kosten dieser Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen und belasten **nicht** das Budget des einsendenden Arztes (Überweisungsschein mit Ausnahmeindikation 32010).

<sup>2</sup> Fremdlaborleistung