

HÄMOBLASTEN

A

1	Akute Leukämien	2
–	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	2
–	Akute myeloische Leukämie (AML)	6
2	B- und T-Zell-Lymphome (NHL)	14
–	Aggressive B- und T-Zell-Lymphome	17
–	Indolente (reife) B- und T-Zell-Lymphome	21
Follikuläres Lymphom	21	
M. Waldenström.	23	
Marginalzonen-Lymphom	23	
– Magenlymphome.	24	
– Intestinale Lymphome	25	
Mantelzell-Lymphom	26	
3	Chronische lymphatische Leukämie.	29
–	B-CLL (ICD 10: C91.1)	29
–	Haarzell-Leukämie (HCL) (C91.4–)	35
–	Seltene leukämische Lymphome.	36
4	Lymphome der Haut	37
–	Kutane T-Zell-Lymphome	37
–	Kutane B-Zell-Lymphome	39
5	Lymphome des ZNS	40
6	Hodgkin-Lymphom.	43
7	Multiples Myelom (MM, Plasmozytom)	49
8	Myelodysplastische Syndrome	54
9	Myeloproliferative Neoplasien.	58
–	Chronische myeloische Leukämie (CML) (C92.1-)	58
–	Polycythaemia vera (ICD D45)	62
–	Essentielle Thrombozythämie (ET) (ICD D47.3)	64
–	Primäre Myelofibrose (ICD D47.1)	65
–	Seltene myeloproliferative Neoplasien und neue Klassifikationen	67

A 1 Akute Leukämien

G. Held, C. Baldus, H. Link, M. Pfreundschuh

Vorbemerkung

Risikogruppen/ätiologische Faktoren: genetisch (z.B. Trisomie 21, Zwillinge), Strahlenexposition, chemische Substanzen (Benzol, Zytostatika u.a.), Viren (→ Kap. A3, Adulte T-Zell-Leukämie). Sekundärleukämien (meist AML) nach RTx u/o CTx. Erster Häufigkeitsgipfel im Kindesalter mit Überwiegen von ALL, zweiter Häufigkeitsgipfel im Alter mit Überwiegen von AML.

Klassifikation

Einteilung in akute lymphatische und akute myeloische Leukämien nach morphologischen, zytochemischen und immunzytologischen Kriterien (☞ Klassifikationstabellen im Abschnitt „ALL“ bzw. „AML“). Nur sehr selten lässt sich eine akute Leukämie mit diesen Methoden nicht sicher zuordnen (akute undifferenzierte Leukämie).

Klinik

Keine Frühsymptome. Evtl. vorangehendes MDS bei AML. Bei Anämie, Blutungsneigung, Infektionen oder Skelettschmerzen meist bereits Vollbild. Häufig anamnestisch kurze Zeit zurückliegender Leistungsknick.

► Therapie

Die Tx einer akuten Leukämie sollte nur in Kliniken erfolgen, die sich einer Studiengruppe angeschlossen haben.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Klassifikation

FAB-Klassifikation ist für die Einteilung nicht mehr relevant, da L1- oder L2-Morphologien weder Immunphänotyp, Zytogenetik noch Klinik bestimmen. L3-Morphologie (mittelgroße bis große Zellen mit wenig Heterogenität, Vakuolen im Zytoplasma und im Kern), die dem Burkitt-cell-Typ entspricht, sollte differenziert werden.

Immunologische Klassifikation nach EGIL

Immunologische Klassifikation nach EGIL

	B-Linien-ALL				T-Linien-ALL			
	pro-B	com- mon	prä-B	reife	pro-T	prä-T	kortikale (thym.)	reife
Vorläuferzell-Antigene								
TdT	+	+	+	–	+	+	+	±
HLA-DR	+	+	+	+	±	–	–	–
CD10	–	+	±	±	±	±	±	–

WHO-Klassifikation 2008

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, nicht näher bezeichnet (n. n. b.)

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL* 1
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(v;11q23); *MLL* rearrangiert
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*)
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hyperdiploidie
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL)
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1* (*TCF3-PBX1*)

T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

Risikogruppen

I. Standardrisiko (SR):

B-Vorläufer-ALL

- CR an Tag 26 (nach Induktion I) *und*
- WBC < 30 000/ μ l
- keine pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), MLL rearrangiert
- keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Thymische T-ALL

II. Hochrisiko (HR):

B-Vorläufer-ALL

- CR erst an Tag 46 (nach Induktion II) *oder*
- WBC > 30 000/ μ l *oder*
- pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), MLL rearrangiert
- keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Early-T- oder Mature-T-ALL

III. Höchstrisiko (VHR):

- t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Klinik

Befallsmuster: KM, Lk, Milz/Leber, Tonsillen, Testes, ZNS; Sonderformen: tumorförmig im Mediastinal- (Thymus) oder Abdominalraum; selten Haut, Auge.

Diagnostik: Zellmorphologie (KM und BB), Zytchemie, Immunzytologie zur Subtypisierung, selten Histologie.

Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist eine immunologische Klassifikation zwingend erforderlich. Molekulargenetik und Zytogenetik zur Abklärung einer *Hochrisikokonstellation* (t(9;22), t(v;11q23); MLL rearrangiert). Untersuchung der individuellen TCR/IgH-Rearrangements als Initialbefund und im Verlauf zur Beurteilung der *minimalen Resterkrankung* (MRD).

Zytologische Liquoruntersuchung obligat! *Beachte*: Bei hohen peripheren Blastenzahlen oder Blutungsgefahr keine Liquorpunktion bei Diagnosestellung.

Frühe HLA-Typisierung des Empfängers und möglicher Spender.

CT Thorax bei T-ALL.

Differenzialdiagnose: AML, leukämische NHL, Mononukleose, akute infektiöse Lymphozytose, Lymphozytose bei Infektion, CML im Blastenschub.

► Therapie

Generelle Empfehlungen

Festgelegte *Tx-Elemente* im Rahmen von Studien: Induktion, Reinduktion, Konsolidation, Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe (und -Tx). Risikoadaptierte Tx nach klinischen, hämatologischen und zyto- bzw. molekulargenetischen Kriterien und MRD. RTx für bestimmte Organbereiche, z. B. ZNS.

Allogene SZT mit Familien- oder Fremdspender in 1. Remission bei Pat. mit Hoch- und Höchstrisiko und nach MRD (s.u.). Bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL Indikation zur SZT. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (☞ Kap. C5)!

Einsatz von *Rituximab* in Studien bei B-Vorläufer-ALL mit CD20-Expression. Einsatz von *Imatinib* bei Ph+ ALL. Einsatz von neuen *TKI* (Dasatinib, Nilotinib) in Studien.

Die Prinzipien der *Supportiv-Tx* sind weitgehend identisch mit denen der AML, wegen erhöhter Neuro-Tox jedoch kein Einsatz von Azolen zur Pilzprophylaxe, auf zusätzliche Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PcP) mit Cotrimoxazol achten. Potenzieller Einsatz von Carboxypeptidase G2 bei MTX-Tox.

Die Tx-Grundsätze gelten für Pat. im Alter von 15–55 Jahren. Bei Pat. > 55 Jahren nach biologischem Alter und klinischem Zustand beurteilen, ob eine Tx nach dem Standardprotokoll vertretbar ist oder ob nach dem ALL-Protokoll für ältere Pat. (☞ Studien) behandelt werden sollte.

Ph+ Pat. erhalten ab Tag 6 der Induktion Phase I *Imatinib* 600 mg/Tag; wegen hoher Hämato-Tox kein Anthracyklin in der Induktion Phase I; aktuelle Studien erfragen (☞ Studien).

Prophylaktische *Schädel-RTx* (24 Gy auf Neurokranium bis C2) bei Pat. in CR nach Phase I parallel zur CTx in Phase II, alle anderen Pat. erhalten die Schädel-RTx nach Abschluss von Phase II.

Therapie bei initialem ZNS-Befall

Sofortige intrathekale CTx entsprechend der Dreifachprophylaxe 2–3 x wöchentlich, bis keine Blasen mehr im Liquor nachgewiesen werden können. Danach 3–5 weitere i.th. Gaben. Bei Nichtsanierung Rücksprache mit der Studienzentrale bezüglich früherer Schädel-RTx, sonst RTx während Phase II der Induktion mit 24 Gy (Neurokranium bis C2).

Therapie bei Hoch-/Höchstrisiko in 1. CR nach Konsolidierung I

(oder bei refraktärer/rezidivierter ALL nach Konsolidierung I sowie bei ALL mit Minimal residual disease (MRD-pos.) im Sinne eines molekularen Rezidivs)

Hoch- und Höchstrisiko-Pat. mit Familien- oder Fremdspender werden in 1. CR nach Konsolidierung I allogen transplantiert. Wenn bis Wo. 14 kein KM-Spender gefunden wurde, wird die Konsolidierung mit subgruppenspezifischen Tx-Zyklen durchgeführt

(B-Vorläufer: FLAG-IDA; T-ALL: CLAEG, Nelarabin; Rücksprache \Rightarrow Studien). Für Pat. ohne Spender individuelle Absprache mit der Studienzentrale.

Risikostratifizierung nach MRD

- Molekulare CR = *negativer MRD-Status* im Knochenmark mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} in Wo. 16 (in Referenzlaboren): Fortführung der Tx (Induktion, Re-induktion, Konsolidation) inklusive einer konventionellen Erhaltung mit 6-MP/MTX bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren.
- Molekulares Therapieversagen = *positiver MRD-Status* ($> 10^{-4}$) in Woche 16: Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.

Palliative Therapie (Ph- ALL des Erwachsenen außerhalb von Studien)

Für Pat. mit KI gegen eine den aktuellen Studien entsprechende Tx. Studien für „frail“ Pat. sind in Planung (Anfrage \Rightarrow Studien).

1 Aggressives palliatives Schema (alternativ CHOP; \Rightarrow Kap. A2, Schema 1)				
Vincristin*	2 mg (abs.)	i.v.	Tag 1, 8, 15, 22	
Daunorubicin	45 mg/m ²	i.v.	Tag 1, 8, 15, 22	
Prednisolon**	60 mg/m ²	p.o.	Tag 1–28	
2 Minimal aggressive Therapie				
Vincristin*	2 mg (abs.)	i.v.	1 x wö.	
Prednisolon**	60 mg/m ²	p.o.	tgl.	
Therapiedauer maximal 4–6 Wo.				

* Maximaldosis 2 mg (oder altersentsprechende Höchstdosis)

** danach ausschleichen

ZNS-Prophylaxe und ZNS-Tx sowie Erhaltungs-Tx erfolgen in Anlehnung an das ALL-Studienprotokoll.

Nachsorge

Im Rahmen der Studien.

Prognose

Unterschiedlich nach Risikogruppen. Etwa 85 % der Erwachsenen können eine CR als Folge der Induktions-Tx erwarten. Anhaltende Remission nach 5 Jahren bei etwa 40 % der kompletten Responder in den GMALL-Studien. Von allen nach Protokoll behandelten Pat. leben nach 4 Jahren etwa 50 %. Ungünstige Prognosefaktoren: verzögertes Tx-Ansprechen entsprechend MRD-Verlauf, höheres Lebensalter, hohe initiale Leukozytenzahl, bestimmte immunologische Subtypen und zytogenetische Muster. Der wichtigste Prognosefaktor bleibt die MRD.

Leitlinien

DGHO: www.dgho-onkopedia.de → Leitlinien Akute Leukosen (N. Gökbuget et al; aktualisiert 02/12).

Therapieempfehlungen der GMALL (www.kompetenznetz-leukaemie.de).

Studien

Siehe Deutsches Leukämie-Studienregister (komplett unter www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Referenzzentren:

RTx: Prof. Dr. R. Fietkau, Tel. (0 91 31) 8 53 34 05; rainer.fietkau@uk-erlangen.de.

SZT: Prof. Dr. R. Arnold, Tel. (030) 45 05 63-302, Fax -925.

Zytologische Diagnostik: Prof. Dr. H.-A. Horst, Tel. (04 31) 1 69 71-200, Fax -202.

Immunphänotypisierung: PD Dr. S. Schwartz, Tel. (030) 84 45-26 46, Fax -45 58.

Zytogenetik: Prof. Dr. H. Rieder, Tel. (02 11) 81-1 06 89, Fax -1 25 38; harald.rieder@uni-duesseldorf.de.

Molekulargenetische Diagnostik: PD. Dr. T. Burmeister  zentr. Immunphänotypisierung.

MRD-Diagnostik: Prof. Dr. M. Kneba/Prof. Dr. M. Brüggemann, Tel. (04 31) 16 97-12 68, Fax -12 64; lab@med2.uni-kiel.de.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Klassifikation

Die FAB-Klassifikation ist eine deskriptive Einteilung ohne klinische Relevanz (außer Abgrenzung der APL) und wurde von der WHO-2008-Klassifikation abgelöst. Neben der de novo AML unterscheidet man noch die sekundäre AML (sAML) nach vorangegangen MDS/MPN und die therapieinduzierte AML (tAML) nach CTx/oder RTx.

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2008

AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Anomalien

- mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)
- mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22), (CBFb/MYH11)
- akute Promyelozyten-Leukämie: mit t(15;17) (q22;q12), (*PML/RAR α*) und Varianten
- AML mit t(9;11)(p22;q23), *MLLT3-MLL* oder anderen 11q23 (MLL)-Anomalien
- AML mit t(6;9)(p23;q34), *DEK-NUP214*
- AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3) (q21;q26.2), *RPN1-EVI1*
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13), *RBM15-MKL1*
- Provisorische Entitäten:
 - AML mit mutiertem *NPM1*
 - AML mit mutiertem *CEBPA*

} unabhängig von der Blastenzahl im Blut oder KM!

alle folgenden AML-Subtypen: $\geq 20\%$ Blasen im BB oder KM

AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen

AML, therapiebedingt

AML ohne weitere Kategorie

- mit minimaler Differenzierung
- ohne Ausreifung
- mit Ausreifung
- akute myelomonoytäre Leukämie
- akute monoblastische und monozytäre Leukämie
- akute Erythroleukämie
 - erythroid/myeloisch
 - akute erythroide Leukämie
- akute Megakaryoblasten-Leukämie
- akute Basophilen-Leukämie
- akute Panmyelose mit Myelofibrose

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2008**Myeloisches Sarkom**

Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom

- transient anormale Myelopoese
- myeloische Leukämie assoziiert mit Down-Syndrom

Blastische plasmzytoiden dendritischen Zell-Neoplasien

Risikozuordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN) nach zytogenetischen und molekulargenetischen Daten, validiert bis zum Alter von 60 Jahren.

ELN genetische Risikogruppe	Subgruppen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1inv(16)(p13.1q22)</i> oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutiert ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) <i>CEBPA</i> mutiert (normaler Karyotyp)
Intermediär-I	mutiertes <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) Wildtyp <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) Wildtyp <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> , nicht als günstig oder ungünstig klassifizierte zytogenetische Anomalien
Ungünstig	inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearrangiert 5 oder del(5q); 7; abnl(17p); komplexer Karyotyp

Klinik**Befallsmuster:** generell KM; seltener und nach Subtypen unterschiedlich Milz, Lk, Haut, Gingiva, Meningen und sonstige Gewebe. Koagulopathie (plasmatisch) mit Blutungsneigung bei APL (hier selten initial thrombembolische Ereignisse), auch bei AMoL.**Diagnostik:** Zytokemie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik.

Charakterisierung der Blasten in KM und BB.

Differenzialdiagnose: ALL, Agranulozytose, aplastische Anämie, MDS, CML im Blastenschub.**► Therapie****Therapiegrundsätze**

1. Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in Risikogruppen mit entsprechend angepasster Tx
AML-Risiko-Score (www.aml-score.org) bezieht sich auf die erwartete Remissionswahrscheinlichkeit und das Risiko für einen Frühtodesfall.
2. Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Konsolidierungs- oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls
3. SZT: periphere Blut-SZ, KM: ~~→~~ Kap. C5 Stammzell-Tx
4. Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. → NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata u/o supportive Tx.

Zur Beachtung: Die folgenden Ausführungen und Protokollauszüge dienen nur der schnellen Orientierung, sie ersetzen kein Studienprotokoll! Kontaktadressen s.u.

Vorgehen bei ZNS-Befall

(Keine Leitlinien, nur empirische Empfehlungen.)

Liquorpunktion grundsätzlich *nur* bei klinischem Verdacht. Keine Prophylaxe.

Risiko eines ZNS-Befalls-/Rezidivs: bis 1%; hohes Risiko bei 11q23-Aberrationen, Leukämie mit gemischem Phänotyp oder >100 000 Leukozyten/ μ l bei Diagnose. Bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Befunde: Untersuchung auf meningealen Befall, insb. bei neurologischen Symptomen.

- Hirnnervenlähmung: HD-Cytarabin (ZNS-gängig!), 4 Zyklen (☞ Schema 2)
- myeloisches Sarkom: ZNS- oder kraniospinale RTx, anschließend 2xHD-Cytarabin
- Hirnhäute: **intrathekale Tx**:
 - a) Cytarabin 50 mg abs. o. MTX 12 mg abs. 2x/Wo., bis Liquor frei von Blasten, dann 1x/Wo. für 4–6 Wochen
 - b) Liposomales Cytarabin 50 mg abs. Tag 1, Wdh Tag 15 (max. 6 Zyklen) (+ Dexamethason 2 x 4 mg p. o. Tag 1–5), jeweils parallel zur systemischen Tx

Bei HD-Cytarabin-Tx Liquorkontrolle nach Tx und erst dann ggf. i.th. Tx.

▷ Primärtherapie

Pat. ≤ 60 Jahre: Standardtherapie

(Entspricht dem gemeinsamen Standardarm der deutschen Studiengruppen.)

Risikoadaptation: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko gemäß Studienprotokoll der SAL (früher: DSIL; Kontaktadresse ☞ Studien).

Induktion

DA 2x (☞ Schema 1).

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion (<10%) an Tag 15; zweiter identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten >10% und fehlender med. Kl. Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat. (s.u.); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen → siehe Protokoll der SAL.

1 DA-Schema			
Daunorubicin	60 mg/ m^2	Inf. (2 h)	Tag 3–5
Cytarabin	100 mg/ m^2	Inf. (24 h)	Tag 1–7

Bei unzureichender Blastenclearance an Tag 15 sollte der 2. Induktionsblock vorzugsweise mit hoch dosiertem Cytarabin (☞ Schema 1a oder 2) durchgeführt werden.

1a HAM-Cytarabin			
Mitoxantron	10 mg/ m^2	Inf. (1 h)	Tag 3–5
Cytarabin*;**	3 000 mg/ m^2	Inf (3 h), alle 12 h	Tag 1–3

* bei Pat. > 60 Jahre Reduktion der Cytarabin-Dosis auf 1 000 mg/ m^2

** Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel

Postremissionstherapie

- Die Wahl der Postremissionstherapie ist abhängig vom Risikoprofil der Leukämie, der Spenderverfügbarkeit und der Therapierbarkeit des Patienten.
- CTx-Konsolidierung: 3xHD-AraC (☞ Schema 2).
- SZT: bei Indikation und verfügbarem Familien- oder Fremdspender. Falls keine SZT: weitere Postremissions-Tx mit 3xHD-Cytarabin.