

# A 1 Akute Leukämien

G. Held, H. Link, M. Pfreundschuh

## Vorbemerkung

**Risikogruppen/ätiologische Faktoren:** genetisch (z. B. Trisomie 21, Zwillinge), Strahlenexposition, chemische Substanzen (Benzol, Zytostatika u.a.), Viren (☞ Kap. A3, ATL). Häufig ergibt die Anamnese keinen ätiologischen Hinweis. 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 nichtlymphatische (myeloische) Leukämien nach morphologischen, zytochemischen und immunzytologischen Kriterien (☞ Diagnostik). Nur sehr selten lässt sich eine AL mit diesen Methoden nicht sicher zuordnen (akute undifferenzierte Leukämie). Zyt- und molekulargenetische Diagnostik sowie Immunphänotypisierung zur Prognosebeurteilung (Tx-Wahl) und Verlaufskontrolle. Subklassifikation s.u.

## 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)

G. Held, M. Pfreundschuh

## Klassifikation

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

## Immunologische Klassifikation nach EGIL

	B-Linien-ALL				T-Linien-ALL			
	pro-B	common	prä-B	reife	pro-T	prä-T	kortikale (thymische)	reife
<b>B-Zell-Antigene</b>								
CD19	+	+	+	+	-	-	-	-
cyCD22	+	+	+	+	-	-	-	-
CD79alpha	+	+	+	+	-	-	-	-
cylgM	-	-	+	-	-	-	-	-
mlgM	-	-	-	+	-	-	-	-
<b>T-Zell-Antigene</b>								
cyCD3	-	-	-	-	+	+	+/-	-
CD7	-	-	-	-	+	+	+	+
CD2	-	-	-	-	-	+	+	+
CD1a	-	-	-	-	-	-	+	-
mCD3	-	-	-	-	-	-	+/-	+
<b>Vorläuferzell-Antigene</b>								
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-ABL1*
- 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ l *oder*
- pro-B- 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.

## Generelle Therapieempfehlungen

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. RTx für bestimmte Organbereiche, z.B. ZNS. Allogene SZT mit Familien- oder Fremdspender in 1. Remission bei Pat. mit Hoch- und Höchstrisiko (s.u.). Bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL Indikation zur SZT. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (☞ Koordination SZT)! 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. über 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) erfolgt für 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 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.

Therapie (Induktion, Reinduktion, 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 (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).

### Aggressives palliatives Schema (alternativ CHOP, $\Rightarrow$ S. 22)

1	Vincristin*	2 mg (absolut)	i.v.	Tag 1, 8, 15, 22
	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1, 8, 15, 22
	Prednisolon**	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1–28

### Minimal aggressive Therapie

2	Vincristin*	2 mg (absolut)	i.v.	1 x wö.
	Prednisolon**	60 mg/m <sup>2</sup>	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, höheres Lebensalter, hohe initiale Leukozytenzahl, bestimmte immunologische Subtypen und zytogenetische Muster. Besonders schlechte Prognose bei Ph+ ALL und t(4;11)-positiver CD10-negativer prä-B-ALL.

## Leitlinien

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

Therapieempfehlungen der GMALL ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)).

## Studien

Siehe Deutsches Leukämie-Studienregister (komplett unter [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://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: Tel. (030) 8445-2646, Fax -4558

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

Molekulargenetische Diagnostik: zentrale Immunphänotypisierung

MRD-Diagnostik: Prof. Dr. M. Kneba, Tel. (04 31) 1697-1268, Fax -1264; lab@med2.uni-kiel.de

## Akute myeloische Leukämie (AML)

H. Link

### Klassifikation

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 $\alpha$ ) und Varianten
- } unabhängig von der Blasenzahl im Blut oder KM!