

# 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 (☞ ATL, Kap. A3). 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 nicht-lymphatische (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). Zyto- 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 für die Einteilung der WHO 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 (B-ALL).

## 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(4;11)/ALL1-AF4-pos. ALL
- 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(4;11)/ALL1-AF4-positive ALL
- keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

**Early T- oder Mature T-ALL****Komplex aberranter Karyotyp\*****III. Höchststrisiko (VHR):**

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

\*  $\geq 3$  Aberrationen und mindestens 1 Strukturaberration, ausgenommen modale Chromosomenzahl > 20, t(9;22), 11q23-Aberration, t(10;14), t(1;19), 8q24, t(14;18), oder t(11;14)

**Klinik**

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

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

Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist eine Immunphänotypisierung zwingend erforderlich – EGIL-Klassifikation (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias).

Molekulargenetik und Zytogenetik zur Abklärung einer Hochrisiko-Konstellation (t(9;22), 11q23-Aberration, komplexer Karyotyp).

Untersuchung der individuellen TCR/Ig-H-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, Konsolidierung, SZT, 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 Höchststrisiko (s. u.). Bei fehlendem Spender autologe SZT in 1. Remission. Bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL Indikation zur SZT. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (☞ Koordination SZT)! SZ-Apherese zur autologen SZT bei Standard- (ohne Familienspender), Hoch- und Höchststrisiko-Pat. (ohne Fremd- oder Familienspender) nach Konsolidierung I. Einsatz von Rituximab in Studien bei B-Vorläufer-ALL mit CD20-Expression. Einsatz von Imatinib innerhalb und außerhalb von Studien bei Ph+ ALL. Einsatz von neuen TKI (Dasatinib, Nilotinib) in Studien. Die Prinzipien der Supportiv-Tx sind weitgehend identisch mit denen der AML, auf zusätzliche Prophylaxe der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP) mit Cotrimoxazol achten. Potenzieller Einsatz von Carboxypeptidase G2 bei MTX-Tox.

Zielgruppe sind Pat. im Alter von 15 bis 65 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) durchgeführt werden sollte.

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

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

### Therapie bei initialem ZNS-Befall

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

**Therapie bei Hoch-/Höchststrisiko 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 Rezidives**

Hoch- und Höchststrisiko-Pat. mit Familien- oder Fremdspender werden nach Konsolidierung I allogene transplantiert. Wenn bis zur Wo. 14 noch kein KM-Spender gefunden werden konnte, wird die Konsolidierung mit subgruppenspezifischen Tx-Zyklen durchgeführt (B-Vorläufer: FLAG-IDA; T-ALL: CLAEG, Nelarabin; Rücksprache ☞ Studien). Danach sollen Pat. ohne Spender eine autologe SZT erhalten. Wenn diese nicht durchführbar ist, weitere Tx nach dem Standardrisiko-Arm (+ MRD-Diagnostik).

### Risikostratifizierung nach MRD (Wo. 16 und Wo. 52)

Niedrigrisiko:  $<10^{-4}$  und negativ in Wo. 52

Hochrisiko: mindestens  $2 \times >10^{-4}$ , kein Abfall unter  $10^{-4}$  an 2 aufeinander folgenden Zeitpunkten am Ende des 1. Tx-Jahres

Intermediärrisiko: Pat., bei denen keine eindeutige Zuordnung oder MRD-Analyse möglich ist

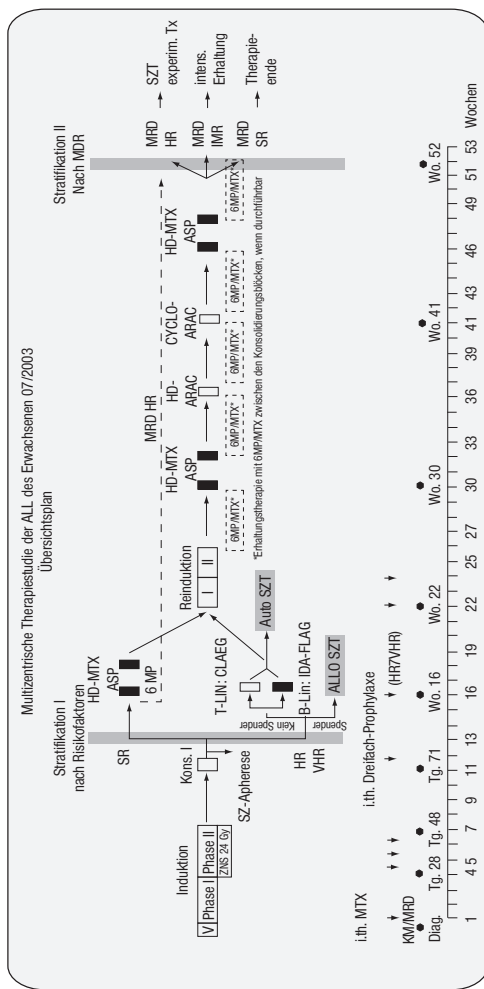
Bei MRD-Niedrigrisiko: Tx-Ende nach Wo. 52. MRD-Hochrisiko: SZT oder intensivierte Erhaltung oder subgruppenspezifische Tx im Rahmen von Begleitstudien. MRD-Intermediärrisiko: intensivierte Erhaltung-Tx.

**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 ☞ Studien).

### Aggressives palliatives Schema (alternativ CHOP, s. S. 23)

Vincristin* (s. S. 6)	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** (s. S. 6)	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1–28



Chemotherapieplan, Alter &lt; 55 Jahre, Zeitplan (siehe Studien)

Therapie der ALL bei älteren Pat. sowie Therapie der ALL im Rezidiv: aktuelle Studien erfragen: (Rücksprache mit Studienzentrale).

**Minimal aggressive Therapie**

Vincristin*	2 mg (absolut)	i.v.	1 × wö.
Prednisolon**	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	tgl.
Therapiedauer maximal 4–6 Wo.			

\* Maximaldosis 2 mg (oder altersentspr. 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 pre-B-ALL.

**Leitlinien**

DGHO: [www.dgho.de](http://www.dgho.de) → Leitlinien Akute Leukosen (Gökbuget et al: aktualisiert 12/05)

**Studien**

siehe Deutsches Leukämie-Studienregister  
(komplett unter [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de))

**Referenzzentren:**

RTx: Prof. Dr. R. Fietkau; Tel. (03 81) 494-90 00, Fax -90 02,

E-Mail: [rainer.fietkau@med.uni-rostock.de](mailto:rainer.fietkau@med.uni-rostock.de)

SZT: Prof. Dr. R. Arnold; Tel. (030) 45 05 63-3 02, Fax -9 25

Zytologische Diagnostik: PD Dr. H.A. Horst; Tel. (04 31) 1 69 71-2 00, Fax -2 02

Immunphänotypisierung: 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,

E-Mail: [harald.rieder@uni-duesseldorf.de](mailto:harald.rieder@uni-duesseldorf.de)

Molekulargenetische Diagnostik: ☞ zentrale Immunphänotypisierung

MRD-Diagnostik: Prof. Dr. M. Kneba; Tel. (04 31) 16 97-12 68, Fax -12 64

E-Mail: [lab@med2.uni-kiel.de](mailto:lab@med2.uni-kiel.de)

Akute myeloische Leukämie (AML)

H. Link

Klassifikation

Morphologische Einordnung basierend auf der FAB- und ICD-10-Klassifikation

M0	(C95.0)	MPO konventionell zytochemisch negativ, immunologisch und ultrastrukturell positiv; CD13-positiv
M1	(C92.0)	unreife Myeloblasten-Leukämie
M2	(C92.0)	Myeloblasten-Leukämie mit Ausreifung (+ spez. Form M2 Baso)
M3	(C92.4)	Promyelozyten-Leukämie (APL), t(15;17)*
M3v	(C92.4)	mikrogranuläre M3, zytoogenetisch und molekulargenetisch ebenfalls t(15;17)*
M4	(C92.5)	akute myelomonozytäre Leukämie
M4Eo	(C92.5)	AMMoL + >5 % abnorme Eosinophile
M5a	(C93.0)	unreife Monoblasten-Leukämie
M5b	(C93.0)	Monoblasten-Leukämie mit Ausreifung
M6	(C94.0)	akute Erythroleukämie
M7	(C94.2)	Megakaryoblasten-Leukämie

Sonderformen:

(C95.0)	* inzwischen weitere zytogenet. (z. B. t(11;17)) Formen biphänotypische u. bilineäre Leukämie AML mit Myelodysplasie AML aus MDS; akute Myelofibrose
(C92.7)	hypoplastische AML
(C92.2)	smouldering leukemia

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2008 (Vardiman, Blood 2009; 114: 937–51)

AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Anomalien

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| - mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)                | unabhängig von der Blasten-  |
| - mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)            | anzahl im Blut oder KM!      |
| (p13.1;q22), (CBFB/MYH11)                         |                              |
| - akute Promyelozyten-Leukämie: mit t(15;17)      |                              |
| (q22;q12), (PML/RARα) und Varianten               |                              |
| - AML mit t(9;11)(p22;q23), MLLT3-MLL oder        | alle weiteren folgenden AML- |
| anderen 11q23 (MLL) Abnormalitäten                | Subtypen: ≥20 % Blasten im   |
| - AML mit t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP214             | BB oder KM                   |
| - AML mit inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2), |                              |
| RPN1-EVI1   |                              |
| - AML (megakaryoblastic) mit t(1;22)(p13;q13),    |                              |
| RBM15-MKL1  |                              |

*Provisorische Entitäten:*

- AML mit mutiertem *NPM1*
- AML mit mutiertem *CEBPA*

AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen

AML, therapiebedingt

AML ohne weitere Kategorie

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

Myeloisches Sarkom

Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom

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

Blastische plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasien

**Risikozuordnung für die Prognose nach 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-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 <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>MLL3-MLL</i> zytogenetische Anomalien nicht als günstig oder ungünstig klassifiziert
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 (AMoL) und sonstige Gewebe. Koagulopathie (plasmatisch) mit Blutungsneigung bei APL (hier selten initial thrombembolische Ereignisse), auch bei AMoL.

**Diagnostik:** Zytochemie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekularbiologie.

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 3 Risikogruppen mit entsprechend angepasster Tx.
2. Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Kons. oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls.
3. SZT: periphere Blut-SZ, KM: ☞ Kap. D3.
4. Rezidiv-Tx: ☞ Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc.: NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata u/o supportive Tx.

Chemotherapie

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

AML-Risiko-Score: ([www.aml-score.org](http://www.aml-score.org)): bezieht sich auf die erwartete Remissionswahrscheinlichkeit und das Risiko für einen Früh Todesfall.

**Intergroup Therapieprotokoll bei Pat. bis 60 Jahre (für Pat. >60 Jahre s. u.)**

Im Rahmen des Kompetenznetzes akute und chronische Leukämien ist ein Standard-Tx-Protokoll definiert, das als Referenzarm für alle Studien dient.

1 Studie AML2003 der DSIL

(Deutsche Studieninitiative Leukämie, Dresden)

Risikoadaptiert: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko ☞ Studienprotokoll.

Tx-Elemente (≤ 60 J.): Primärinduktion: DA 2 ×; 1. Postremissions-Tx: allogene SZT oder Cytarabin bzw. MAC + SZ-Apherese + autologe SZT; falls keine SZT: weitere Postremissions-Tx mit 2 × Cytarabin oder MAC, MAMAC, MAC.

1.1 DA-Schema

Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	Inf. (120')	Tag 3–5
Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	Inf. (24 h)	Tag 1–7

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion (<10 %) an Tag 15; 2. identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten >10 % an Tag 15 und fehlender med. KI an Tag 15, Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat. (☞ 1.4); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen; ☞ Protokoll