

Akute lymphatische Leukämie

Möglichkeiten der Diagnostik, Therapie und Prognostik

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist relativ selten mit einem Anteil von nur 3% bezogen auf alle malignen Neoplasien (globale Inzidenz: 1-4,75 Erkrankte auf 100.000 Personen pro Jahr)^{1,2}. Die ALL ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter (ca. 600 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland)³. Im Erwachsenenalter ist die ALL deutlich seltener als die akute myeloische Leukämie (AML). Von der ALL ist das lymphoblastische Lymphom (LBL) abzugrenzen, wobei es sich zellbiologisch um die gleiche Erkrankung handelt. Die Abgrenzung orientiert sich am Ausmaß der Knochenmarkinfiltration. Daher sind Therapieprinzipien bei der ALL bzw. dem LBL gleich.

Symptomatik

Typische Anzeichen der ALL sind Blutungsneigung, Infektanfälligkeit und Anämiesymptome. Gelegentlich ist eine Beteiligung extralymphatischer Organe vorhanden (z.B. Hodenbefall, Periostinfiltrate → Rückenschmerz, meningealer Befall zu ca. 10%). Bei T-Linien ALL/LBL findet sich häufig ein Mediastinaltumor mit Ergussbildung.

Diagnostik und Klassifikation

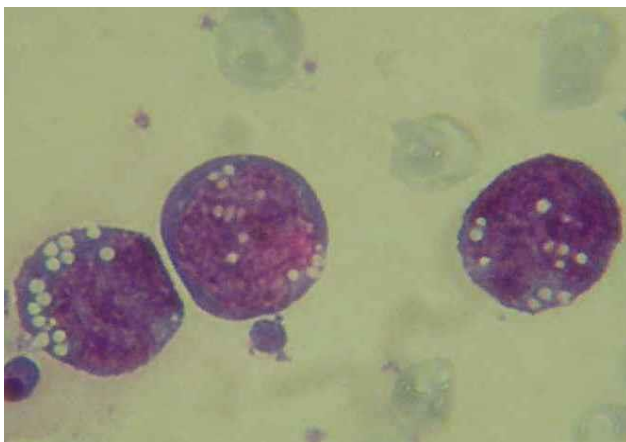


Abb. 1 Akute lymphatische Leukämie mit L3-Morphologie und ausgeprägter Vakuolisierung („fenestred cells“)

Wie bei anderen Leukämien ist die zytologische Beurteilung (Blut- und Knochenmarkausstrich) die einfachste Basisuntersuchung. Eine sichere Differenzierung zwischen ALL und unreifer AML ist jedoch hierdurch nicht möglich. Lediglich die L3-Morphologie ist charakteristisch für die (seltene) reifzellige B-Linien ALL bzw. „Burkitt-type“ Leukämie (Abb. 1)⁴.

Die Durchflusszytometrie ist essentieller Bestandteil in der Diagnostik. Sie erlaubt die sichere Abgrenzung zur zytochemisch undifferenzierten AML M0 und akuten undifferenzierten oder biphänotypischen Leukämie. Außerdem erlaubt sie eine Bestimmung der Linienzugehörigkeit (B versus T), sowie des Reifegrades, der sich an der lymphatischen Ontogenese orientiert (Abb. 2).

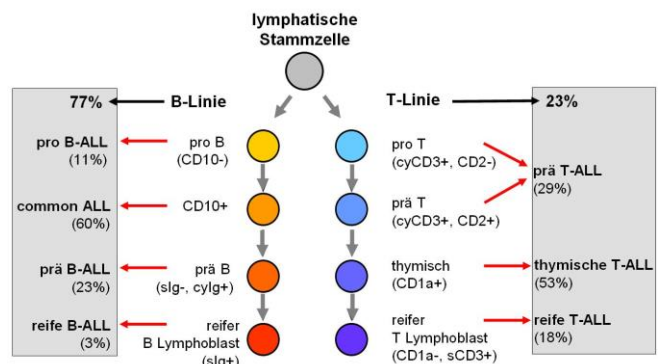


Abb. 2 Differenzierungs- und Reifegrade der ALL

In Deutschland werden mehr als 60% aller erwachsenen Patienten mit ALL im Rahmen von Studien der GMALL (German Multicenter Trials for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) behandelt⁵. Diese Studiengruppe ist nach Patientenrekrutierung die größte ALL-Studiengruppe weltweit. Die zentrale immunzytologische und molekulare Diagnostik für diese Studiengruppe ist seit mehr als 20 Jahren am Campus Benjamin Franklin der Charité bzw. im Fachbereich Hämatologie / Onkologie von Labor Berlin etabliert. Die von der GMALL-Studiengruppe entwickelte Klassifikation (Tab. 1) unterscheidet in



therapierelevante Subtypen: pro-B versus common / prä-B versus reife B-ALL; prä / reife-T versus thymische T-ALL.

B-Linien ALL	CD19	cy-CD22	CD20	CD10	cyIgM	sIg	NG2
pro-B	+	+	-	-	-	-	+ / (-)
common	+	+	+ / -	+	-	-	- / (+)
prä-B	+	+	+ / -	+ / (-)	+	-	- / (+)
reife B	+	+	+	+	+	+ / (-)	-

T-Linien ALL	CD7	cy-CD3	CD5	CD2	CD1a	sCD3	CD4	CD8
prä-T	+	+	+ / -	-	-	-	-	- / +
	+	+	-	+	-	-	-	-
thymische T	+	+	+ / -	+ / -	+	+ / -	+ / -	+ / -
reife T	+	+	+	+	-	+ / -	+	+

Tab. 1 GMALL-Klassifikation der ALL: s = "surface" = membranständig, cy = zytoplasmatische Expression

Zusätzlich erlaubt der Immunphänotyp eine gezielte molekularbiologische Diagnostik (z.B. pro-B ALL mit MLL-Translokation)⁶. Die molekularbiologische Diagnostik ermöglicht eine Identifizierung von Genaberrationen, die nicht nur eine prognostische (BCR-ABL, MLL-AF4), sondern auch unmittelbare therapeutische Bedeutung (BCR-ABL) haben⁷.

Molekulares MRD-Monitoring

Bei der ALL ist die "minimale Resterkrankung" (MRD = minimal residual disease) der wichtigste Risikofaktor für das Gesamtüberleben⁸. Unter MRD versteht man den nach Therapie verbliebenen Anteil an Leukämiezellen (z.B. MRD-Niveau $10^{-4} \pm 0,01\%$ Leukämiezellen im Untersuchungsgut, meist Knochenmark). Das therapeutische Ziel ist es, die MRD möglichst rasch unter die Nachweisgrenze zu senken. Prinzipiell werden die Durchflusszytometrie und die quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) eingesetzt⁹. Bei der ALL hat die qPCR die weit größere Bedeutung aufgrund der größeren Stabilität molekularer Marker.

Weitere Informationen:

PD Dr. Schwartz, PD Dr. Dr. Burmeister
 Fachbereich Hämatologie/Onkologie
 Tel.: +49 (0)30 8445-2646
 stefan.schwartz@laborberlin.com
 thomas.burmeister@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Die Durchflusszytometrie ist bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ein diagnostisches Standardverfahren
- Der Immunphänotyp der ALL hat prognostische und therapeutische Relevanz
- Der Nachweis von Genumlagerungen bei der ALL hat zusätzlich eine prognostische und therapeutische Relevanz
- Der Nachweis von minimaler Resterkrankung bei der ALL mittels molekularer Diagnostik erlaubt die frühe Identifizierung von Patienten mit intensiviertem Therapiebedarf

Literatur

- 1) World Cancer Report. Herausgeber: WHO, Lyon: IARC Press 2003: 242-247.
- 2) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Herausgeber: Swerdlow SH, Campo E et al, Lyon: IARC Press 2008: 168-170.
- 3) Bartram CR, Schrauder A, et al.: Akute lymphoblastische Leukämie bei Kindern. Dtsch Arztebl 2012, 109: 652-658.
- 4) Burmeister T, Schwartz S et al.: Molecular heterogeneity of sporadic adult Burkitt-type leukemia/lymphoma as revealed by PCR and cytogenetics: correlation with morphology, immunology and clinical features. Leukemia 2005, 19: 1391-1398.
- 5) Dugas M, Messerer D et al.: German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL): recruitment in comparison to ALL incidence and its impact on study results. Ann Hematol 2003, 82: 83-87.
- 6) Schwartz S, Rieder H, et al.: Expression of the human homologue of rat NG2 in adult acute lymphoblastic leukemia: close association with MLL rearrangement and a CD10(-)/CD24(-) / CD65s (+) / CD15 (+) B-cell phenotype. Leukemia. 2003,17: 1589-1595.
- 7) Burmeister T, Schwartz S, et al.: Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. Blood. 2008, 112: 918-9.
- 8) Brüggemann M, Raff T et al.: Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006, 107: 1116-23.
- 9) Burmeister T, Marschalek R et al.: Monitoring minimal residual disease by quantification of genomic chromosomal breakpoint sequences in acute leukemias with MLL aberrations. Leukemia. 2006, 20: 451-7

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
 Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
 Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Dr. Florian Kainzinger
 Redaktion: PD Dr. Dr. Burmeister, PD Dr. Schwartz
 Veröffentlicht: Berlin, 21. Juli 2014