

Diagnose und Verlaufsuntersuchungen bei chronischer myeloischer Leukämie (CML)

Übersicht

Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) handelt es sich um eine paradigmatische Erkrankung für Diagnostik und Therapie hämatologischer Neoplasien. Die CML ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung ausgehend von der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Die die Erkrankung auslösende zytogenetische Aberration, die balancierte t(9;22)(q34;q11) Translokation (Philadelphia-(Ph) Chromosom) und das daraus resultierende BCR-ABL Transkript, sowie die Erkenntnis über ihre pathogenetische Bedeutung haben zur Umsetzung molekularer pathogenetischer Erkenntnisse in der Therapie dieser Erkrankung geführt. Insbesondere die Einführung der sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib) haben die Therapie bzw. die Prognose der CML drastisch verbessert. Die Erkrankung wird in über 80% der Fälle in der chronischen Phase diagnostiziert und geht heutzutage nur noch selten in die mehrmonatige akzelerierte Phase bzw. die terminale Blastenkrise über. Aufgrund dieser effektiveren Therapieoptionen ist die Notwendigkeit einer optimalen Kontrolle der MRD (minimal residual disease) immer mehr in den Fokus der Diagnostik gerückt.

Krankheitsstadien

Die drei Krankheitsphasen der CML werden hauptsächlich anhand von zytologischen Kriterien voneinander abgegrenzt (siehe Tabelle 1).

Bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische myeloische Leukämie muss dementsprechend zwingend die in Tabelle 2 dargestellte Diagnostik durchgeführt werden.

Therapie und Verlaufsdiagnostik

In der Therapie der CML in chronischen Phase stehen die drei Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib, Nilotinib und Dasatinib als erste bzw. zweite Generationstyrosinkinaseinhibitoren zur Verfügung. Tyrosinkinaseinhibitoren hemmen das BCR-ABL Fusionsprotein, das durch das Philadelphiachromosom generiert wird. Hierdurch kommt es zur zielgerichteten Elimination der BCR-ABL positiven Zellen. Der Therapieerfolg einer Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren wird auf hämatologischer, zytogenetischer und schließlich molekularbiologischer Ebene festgestellt.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der CML (ELN)

<p>Kriterien der chronischen Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwesenheit einer akzelerierten Phase oder Blastenkrise, aber Nachweis der Philadelphia Translokation oder des BCR-ABL Transkriptes. • Nachweis einer Leukozytose, typischerweise mit pathologischer Linksverschiebung und/oder Basophilie und/oder Eosinophilie sowie einer Splenomegalie. Der Nachweis einer Anämie und/oder einer Thrombozytose ist typisch.
<p>Kriterien der akzelerierten Phase*</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15-29% Blasten in Blut oder Knochenmark oder • Blasten plus Promyelozyten im Blut oder Knochenmark >30% (mit <30% Blasten) oder • ≥ 20% Basophile in Blut oder Knochenmark oder • Therapie-unabhängige Thrombozytopenie <100.000/μl oder • Neue entstandene klonale Evolution oder • Progrediente Fibrose des Knochenmarks oder 7. progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf Therapie nicht ansprechen.
<p>Kriterien der Blastenkrise*</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30% Blasten in Blut oder Knochenmark oder • Nachweis extramedullärer Blasten
<p>* Die parallel geltenden WHO Definitionen gehen bereits bei > 20% Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark von einer Blastenkrise aus.</p>

Die hämatologische Remission wird im Allgemeinen als erstes Therapieziel erreicht. Es schließen sich dann als tiefere Remission die zytogenetische und die molekulargenetische Remission an. Die Definitionen dieser Remissionstiefen sind in Tabelle 3 beschrieben. Im Verlauf der Erkrankung müssen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Diagnosestellung definierte Therapieziele auf hämatologischer, zytogenetischer bzw. molekularbiologischer Ebene erreicht werden (Tabelle 4). Bei Nichterreichen dieser Ziele bzw. bei Verlust eines bereits erreichten Therapiezieles oder bei Toxizitäten gegenüber dem eingesetzten Tyrosinkinaseinhibitor muss ein Wechsel der Substanz oder aber auch eine allogene periphere Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.



Table 2:

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf CML

- Anamneseerhebung: Erfassung von Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden
 - Allgemeininternistische körperliche Untersuchung: Bestimmung der Milzgröße
 - Apparative Diagnostik: Milzgrößenbestimmung mittels Oberbauchsonographie
 - Hämatologische Diagnostik
- Peripheres Blut:
- Kleines Blutbild bzw. Differenzialblutbild
 - Multiplex-PCR auf BCR-ABL-Transkripte als Ausgangspunkt der Therapieverlaufskontrollen
- Knochenmarkaspiration:
- Zytologie (Anteil von Blasten und Promyelozyten sowie Verteilung, Eosinophile, Basophile)
 - Zytogenetik: Metaphasen-Analyse
 - Durchflusszytometrie: Bei V.a. Blastenschub zur Differenzierung zwischen einer myeloischen und lymphatischen Transformation
- Knochenmarkbiopsie:
- Erfassung einer Fibrose. Zusätzliche Informationen zu Blasten- und Promyelozytenzahl

Table 4:

Monitoringuntersuchungen unter Therapie

Zeit nach Beginn der TKI-Therapie (Monate)	Remissionskriterien
3	BCR-ABL1 <10% und/oder Ph1 <35%
6	BCR-ABL1 ,1% und/oder Ph1 0
12	BCR-ABL1 <0.1%
Danach zu jedem Zeitpunkt	BCR-ABL1 0.1%

Table 3: Definition der Remissionskriterien

- Komplette hämatologische Remission:
- Leukozyten < 10 x 10⁹ /L
 - Basophile < 5 %
 - Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild nicht nachweisbar
 - Thrombozyten < 450 x 10⁹ /L
 - Milz nicht palpabel
- Zytogenetisch Remission:
- Komplet: CCyR keine Ph+ Metaphasen
 - Partiiell: PCyR 1-35% Ph+ Metaphasen
 - Minor: mCyR 36-65% Ph+ Metaphasen
 - Minimal: minCyR 66-95% Ph+ Metaphasen
 - Keine: keine CyR > 95% Ph+ Metaphasen
- Molekulare Remission: In Abhängigkeit des Zeitpunktes (siehe Tab. 4)

Weitere Informationen:

Prof. Dr. med. Philipp le Coutre
Fachbereich Hämatologie & Onkologie
Tel.: +49 (30) 450 665307
Philipp.leCoutre@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Die Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren hat die Therapie & Prognose der CML sehr verbessert.
- Daher ist die Notwendigkeit der optimalen Kontrolle der MRD mehr in den Fokus der Diagnostik gerückt.
- Die drei Krankheitsphasen der CML werden hauptsächlich anhand von zytologischen Kriterien voneinander abgegrenzt.
- Im Verlauf der Erkrankung müssen definierte Therapieziele erreicht werden, andernfalls muss ein Wechsel der Substanz oder eine allogene periphere Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Literatur

1) Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R: *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood 2006;108:1809-20. DOI:10.1182/ blood-2006-02-005686.

2) *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*. Andreas Hochhaus, Gabriela M. Baerlocher, Tim Henrik Brümmendorf, Yves Chalandon, Gottfried Dölken, Christian Thiede, Dominik Wolf, Philipp le Coutre, 2013. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/html/index.html>

3) Baccarani M, Deininger M W, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley J F, Cervantes F, Clark R E, Cortes J E, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes T P, Kantarjian H M, Kim D-W, Larson R A, Lipton J H, Mahon F-X, Martinelli G, Mayer J, Müller M C, Niederwieser D, Pane F, Radich J P, Rousselot P, Saglio G, Sauße S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann J-L, Goldman J M, Hehlmann R. *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia*: 2013. BLOOD, 8 August 2013 x Vol 122, Number 6.

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
 Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
 Verantwortliche im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert
 Redaktion: Philipp le Coutre
 Veröffentlicht: Berlin, 28.12.2016