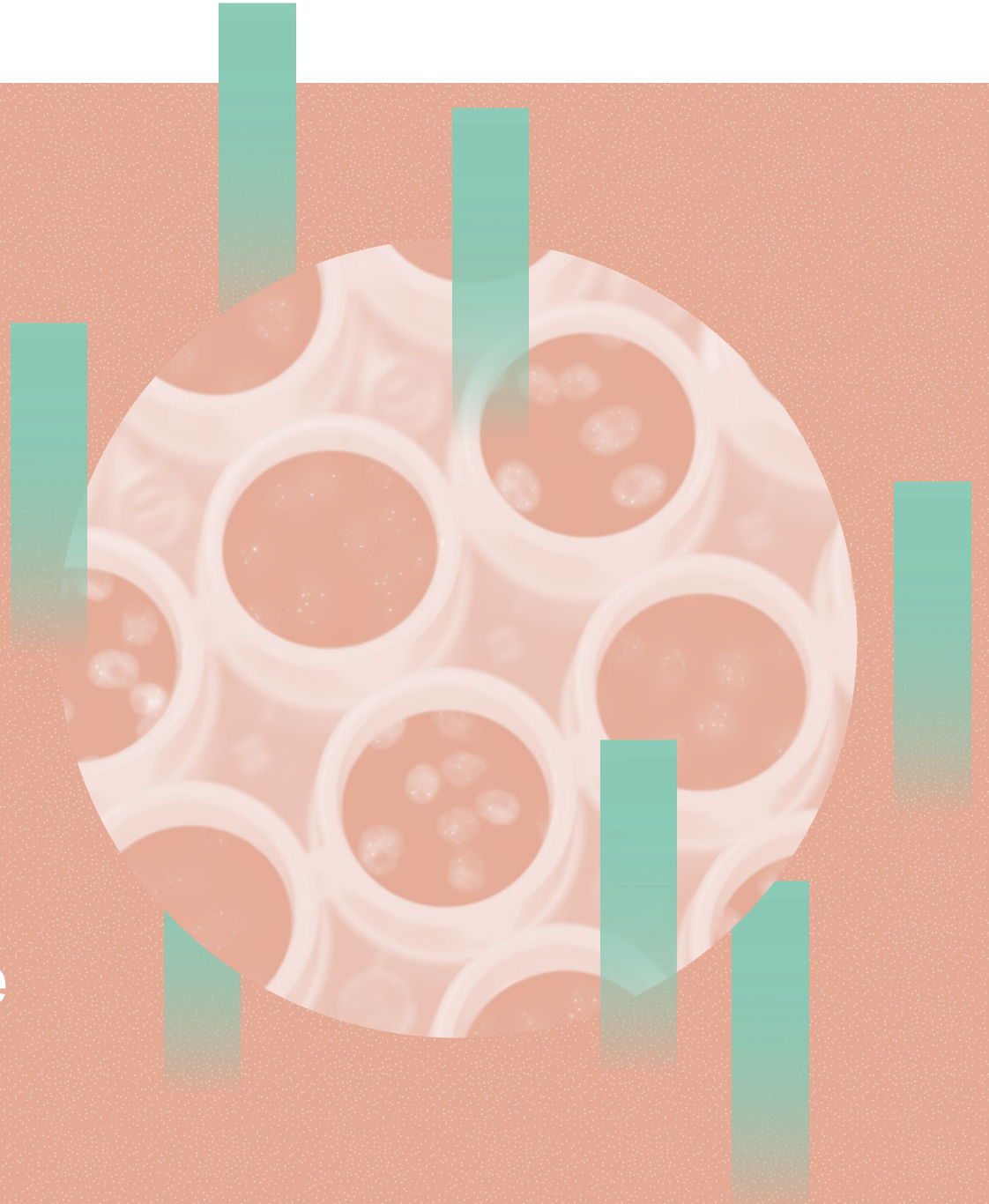


**Diagnostik,
Risikostratifizierung und
Therapieprinzipien bei
der Akuten
Lymphatischen Leukämie
(ALL) bei Labor Berlin**





Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne Erkrankung, die sich von lymphatischen Vorläuferzellen der B- und T-Zell-Reihe ableitet (1, 2). Die Erkrankung ist mit einer Gesamtinzidenz von ca. 1,5 / 100 000 pro Jahr relativ selten, zeigt jedoch eine ausgeprägte Altersverteilung: im Kindesalter hat die ALL einen Häufigkeitsgipfel, während sie im Erwachsenenalter deutlich seltener auftritt, aber einen erneuten Anstieg mit fortschreitendem Lebensalter aufweist. Bei der ALL steht der Befall des Knochenmarks und des Blutes im Vordergrund, während die Bezeichnung lymphoblastisches Lymphom (LBL) bei Vorherrschen des peripheren Befalls und geringerer Infiltration des Knochenmarks gewählt wird (< 20 – 25%). Die Therapie beider Manifestationsformen folgt den gleichen Prinzipien.

Symptomatik

Typische Anzeichen der ALL sind Blutungsneigung, Infektanfälligkeit und Anämiesymptome, die auf eine Verdrängung der normalen Blutbildung durch den malignen Klon zurückzuführen sind. Zusätzlich zum Knochenmarkbefall sind als klinische Präsentation Lymphadenopathie, Splenomegalie oder ein Mediastinaltumor zu beobachten, wobei letzteres vor allem bei der T-ALL auftritt. Hervorzuheben ist ein möglicher Befall des ZNS (initial bei ca. 5% der Fälle), der besondere Berücksichtigung bei der Therapie benötigt, da dieser ein wichtiges Kompartiment für Rezidive bilden kann.

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

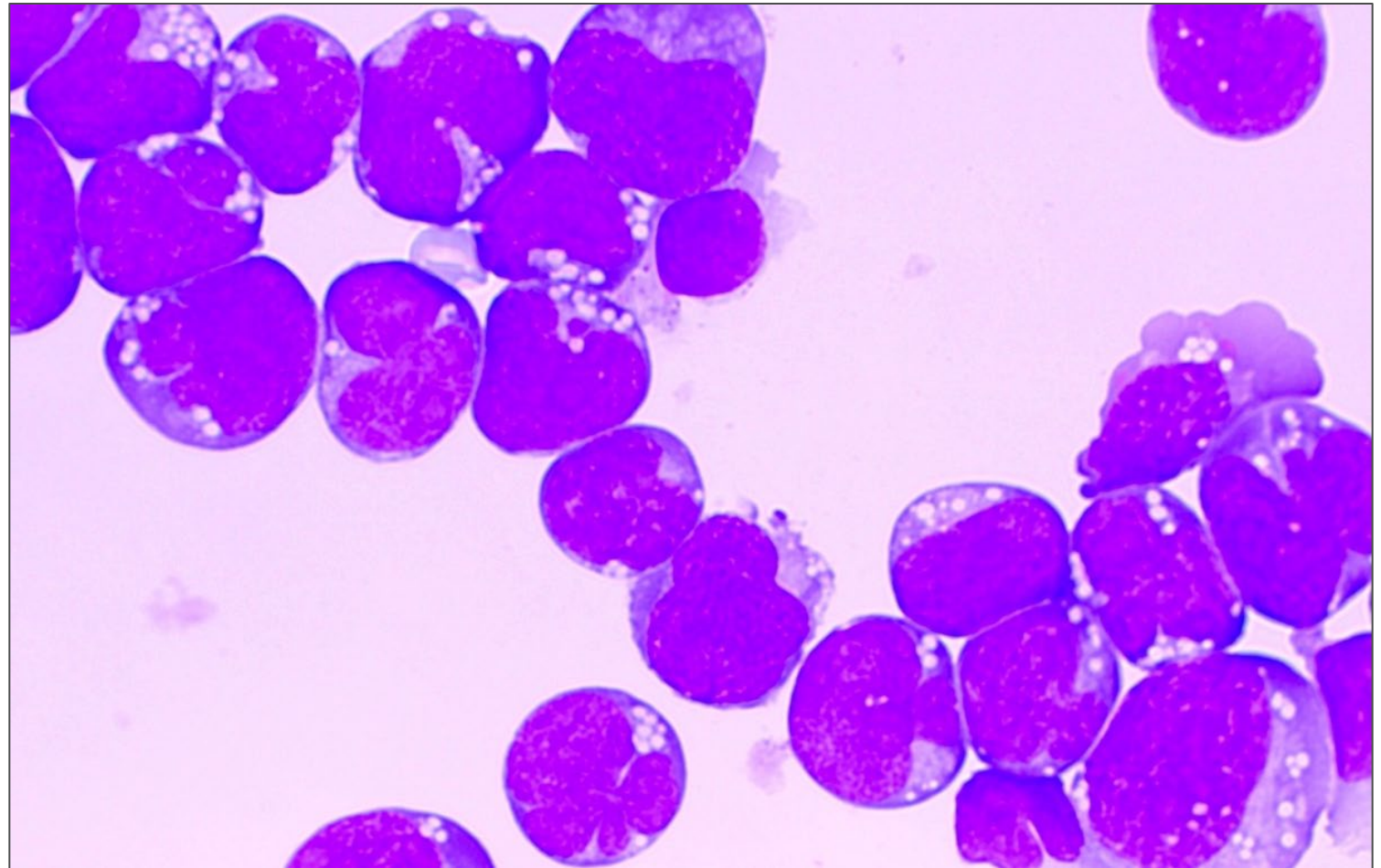


Abb. 1. ALL in einem Pleurapunktat mit L3-Morphologie und ausgeprägter Vakuolisierung.

Diagnostik und Klassifikation



Die Durchflusszytometrie ist essentieller Bestandteil in der Diagnostik. Sie erlaubt die sichere Abgrenzung zur zytochemisch undifferenzierten AML M0 und akuten undifferenzierten oder „*mixed phenotype*“ Akuten Leukämien (MPAL). Außerdem ermöglicht sie eine Bestimmung der Linienzugehörigkeit (B versus T) sowie des Reifegrades, der sich an der lymphatischen Ontogenese orientiert (Abb. 2) (3, 4). Darüber hinaus erlaubt die Bestimmung des Immunphänotyps eine gezielte molekulargenetische Diagnostik (z.B. pro-B-ALL mit *KMT2A*-Translokation).

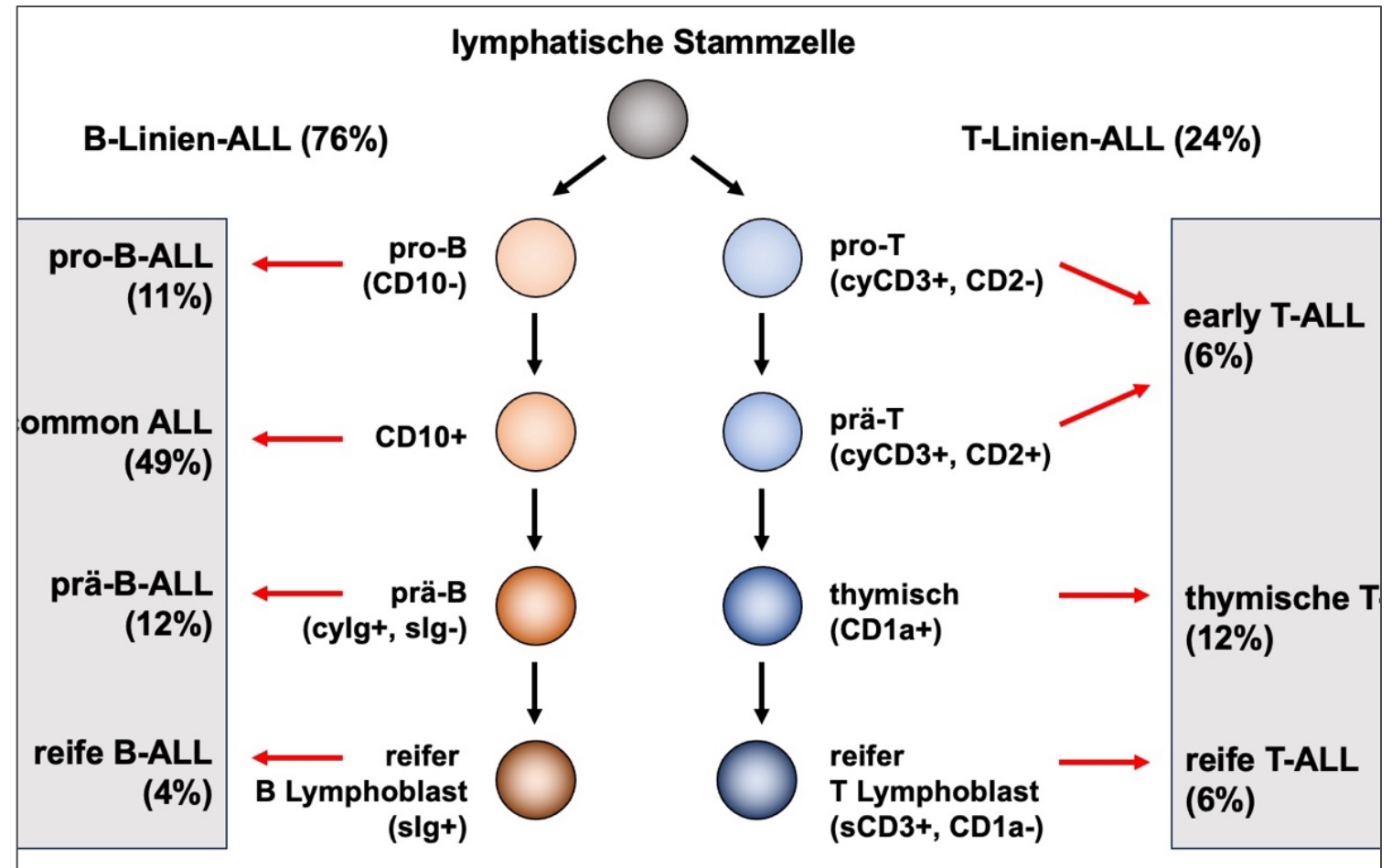


Abb. 2. Reifegrade der B- und T-ALL in Korrelation zur physiologischen B- und T-Zelldifferenzierung. cy = zytoplasmatische Expression, s = surface (membranständige) Expression.

Diagnostik und Klassifikation



In Deutschland werden erwachsene Patienten mit ALL im Rahmen von Studien oder entsprechend den Therapieempfehlungen der GMALL (German Multicenter Group for Adult ALL) behandelt. Die zentrale immunphänotypische und molekulargenetische Diagnostik für diese Studiengruppe ist im Labor für Hämatologie/Onkologie am Campus Benjamin Franklin (Immunphänotypisierung) und Campus Virchow-Klinikum (Molekulargenetik) von Labor Berlin angesiedelt. Die von der GMALL-Studiengruppe entwickelte Klassifikation (Tab. 1) unterscheidet in therapierelevante Subtypen: pro-B-ALL, common ALL, prä-B-ALL und reife B-ALL sowie early T-ALL, thymische T-ALL und reife T-ALL.

B-Linien-ALL								
	CD19	cyCD22	CD20	CD10	cyIgM	sIg	NG2	
pro-B	+	+	-	-	-	-	+ / (-)	
common B	+	+	+ / -	+	-	-	- / (+)	
prä-B	+	+	+ / -	+ / (-)	+	-	- / (+)	
mature B	+	+	+	+	+	+ / (-)	-	
T-Linien-ALL								
	CD7	cyCD3	CD5	CD2	CD1a	sCD3	CD4	CD8
early*	+	+	+ / -	-	-	-	-	- / +
	+	+	-	+	-	-	-	-
thymische T	+	+	+ / -	+ / -	+	+ / -	+ / -	+ / -
mature T	+	+	+	+	-	+ / -	+	+

Tabelle 1. GMALL-Klassifikation der ALL. *Die EGIL-Klassifikation unterscheidet hier noch weiter zwischen pro-T- und prä-T-ALL. Der von der GMALL verwendete Begriff der frühen (early) T-ALL ist abzugrenzen von einer neueren Definition der unreifen T-ALL, die als *early T-cell precursor* (ETP) ALL bezeichnet wird; diese umfasst vorwiegend die pro-T- und prä-T-ALL und ist durch einen charakteristischen Immunphänotyp gekennzeichnet (CD1a-, CD8-, schwache Expression von CD5 sowie den Nachweis von mindestens einem myeloischen Marker und/oder Stammzellmarker).

Molekulare Diagnostik als Grundlage für Therapie und Therapieüberwachung



Die molekulare Diagnostik ist bei der ALL vor allem für drei Bereiche von zentraler Bedeutung: erstens (in den letzten Jahren zunehmend) für eine Klassifikation entsprechend molekularer Subgruppen, welche aber für die Routinediagnostik noch in Entwicklung ist, zweitens für die Identifizierung spezifischer genetischer Aberrationen bei Diagnosestellung und drittens für die Etablierung individueller molekularer Marker zur Erfassung und Überwachung der messbaren (minimalen) Resterkrankung (*measurable residual disease*, MRD) (1, 2, 4).

Die häufigste genetische Subgruppe bei der ALL des Erwachsenenalters ist charakterisiert durch das Vorliegen einer t(9;22)-Translokation (Philadelphia Chromosom-positive ALL, Ph+ ALL).

Auf molekularer Ebene führt diese Translokation zur Entstehung eines *BCR::ABL1* Fusionsgens bzw. -proteins, das durch eine ungehemmte Aktivität der ABL1-Kinase den zentralen molekularen Treiber der Erkrankung darstellt. Die gezielte Hemmung des *BCR::ABL1* Fusionsproteins durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) wie Imatinib und seine Weiterentwicklungen ist inzwischen ein zentraler Bestandteil moderner Therapiekonzepte für die Ph+ ALL, wodurch die historisch sehr schlechte Prognose deutlich verbessert werden konnte (5).

Das Grundprinzip der ALL-Therapie beruht auf komplexen aufeinanderfolgenden Therapieblöcken, die prinzipiell in Induktions-, Konsolidations- und Erhaltungstherapie aufgeteilt werden können, wobei die allogene Stammzelltransplantation je nach Risikoprofil und Therapieansprechen fester Bestandteil des Therapiealgorithmus ist (6).

Von wesentlicher Bedeutung für die Beurteilung des Therapieansprechens sowie die Therapiesteuerung ist dabei die MRD-Bestimmung, die molekular durch Nachweis individueller klonaler Gen-Rearrangements der Immunglobulin- bzw. T-Zell-Rezeptor-Gene und – wie bei der Ph+ ALL – durch die Detektion des leukämiespezifischen Fusionsgens *BCR::ABL1* erfolgt.

Das wichtigste Ziel der ALL-Therapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) und darüber hinaus einer kompletten molekularen Remission (molCR), welche durch einen fehlenden Nachweis von Leukämiezellen bei einem Sensitivitätsniveau von $< 10e-4$ definiert wird. Das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen einer molCR ist die Grundlage für eine MRD-basierte Risikostratifizierung, die z. B. bei Patienten mit initialem Standardrisiko über die Fortsetzung der ALL-Therapie als konventionelle Therapie versus Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation entscheidet. Zusätzlich zum Einsatz von TKIs konnte die Therapie der ALL durch Einführung von Immuntherapeutika wie Blinatumomab, Inotuzumab und CAR-T-Zellen wesentlich weiterentwickelt werden (7, 8).

Das Wichtigste auf einen Blick

Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapieprinzipien bei der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) bei Labor Berlin



1

Die Durchflusszytometrie ist bei der ALL ein zentrales Element der Diagnostik mit hoher Bedeutung für Klassifikation, Risikoeinstufung und Therapieüberwachung.

2

Der Nachweis von Genumlagerungen bei der ALL, insbesondere die Detektion einer *BCR::ABL1* Translokation, hat eine prognostische und vor allem hohe therapeutische Relevanz.

3

Die Etablierung von individuellen Markern zur Erfassung einer messbaren Resterkrankung bei der ALL erlaubt eine Überwachung des Therapieansprechens und eine MRD-basierte Therapiesteuerung.

4

Neue Therapiestrategien, insbesondere der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Ph+ ALL sowie von (bispezifischen) Antikörpern und CAR-T-Zellen haben zu einer deutlichen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten geführt.



Referenzen

- 1) Alaggio R et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720–1748.
- 2) Arber, DA et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200-1228.
- 3) Bene MC et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783-1786.
- 4) Gökbuget N et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood* 2024; 143: 1891-1902.
- 5) Foa R. Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia – 25 Years of Progress. *N Engl J Med* 2025; 392: 1941-1952.
- 6) Gökbuget N et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood* 2024; 143: 1903-1930.
- 7) Badar T et al. Incorporation of immunotherapy into frontline treatment for adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2025; 145: 1475-1484.
- 8) Rampotas A and Roddie C. The present and future of CAR T-cell therapy for adult B-cell ALL. *Blood* 2025; 145: 1485-1497.

Weitere Kontakte

- Prof. Dr. med. Jörg Westermann (Hämatologie / Onkologie, Charité, CVK)
- Prof. Dr. med. Philipp Le Coutre (Hämatologie / Onkologie, Charité, CCM)
- Prof. Dr. med. Stefan Schwartz (Hämatologie / Onkologie, Charité, CBF, GMALL-Referenzlabor für Immunphänotypisierung)
- PD Dr. Dr. Thomas Burmeister (Hämatologie / Onkologie, Charité, CVK, GMALL-Referenzlabor für Molekulargenetik)
- Dipl. Biol. Vivian Boldt (Zytogenetik, Labor Berlin)

Fachbereich Humangenetik

Direktor: Prof. Dr. Malte Spielmann

Leitung: Dr. rer. nat. Jörg Schuldes

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH

Augustenburger Platz 1

Forum 4 – Gebäude 37 – EG

13353 Berlin

www.laborberlin.com

Kontakt:

PD Dr. med. Martin Janz

martin.janz@laborberlin.com

Dr. med. Olga Blau

olga.blau@laborberlin.com

