

Eine paradigmatische Erkrankung

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine Form der myeloproliferativen Neoplasien und ist eine in vieler Hinsicht paradigmatische Erkrankung. Sie zeigt das typische Verhalten der klonalen Evolution mit einer Progression von der chronischen Phase über eine akzelerierte Phase zur Blastenkrise mit zunehmender genetischer Instabilität und zunehmender Malignität.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une forme de néoplasme myéloprolifératif et est à bien des égards une maladie paradigmatique. Elle montre le comportement typique de l'évolution clonale avec une progression de la phase chronique à une phase accélérée à la crise blastique, avec une instabilité génétique croissante et une malignité croissante.

Die CML ist die erste maligne Erkrankung für die eine genetische Veränderung der Tumorzellen identifiziert werden konnte, die für das maligne Verhalten der Zellen verantwortlich ist. Dabei kommt es in der leukämischen Zelle zu einem Tausch von Teilen des langen Armes des Chromosom 9 und Chromosom 22, der Translokation t(9,22)(q34;q11). Das hierbei verkürzte Chromosom 22 wird als Philadelphia-Chromosom bezeichnet (Abb. 3). Diese genetische Veränderung wurde vor mehr als 50 Jahren von Nowell und Hungerford in Philadelphia erstmalig beschrieben, daher der Name. Durch diese Translokation entsteht ein abnormes Fusionsgen, BCR-ABL. Das von diesem Fusionsgen kodierte Onkoprotein ist eine aktivierte Tyrosinkinase, die über Signale zu verstärkter Zellproliferation und verminderter Apoptose für die Krankheit verantwortlich ist. Schliesslich ist die CML die erste Krankheit für welche die molekularen Erkenntnisse umgemünzt werden konnten und zur Entwicklung spezifischer Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) führte, welche die Behandlung der CML revolutioniert haben.

Die CML ist mit einer Inzidenz von 1–2/100.000 pro Jahr selten, auf Grund der stark verbesserten Prognose, mit einer Lebenserwartung welche fast identisch ist mit der, nicht erkrankter Personen, steigt die Prävalenz aber deutlich an und Modellrechnungen lassen erwarten, dass bis 2050 in Europa über 500'000 Patienten mit der Krankheit leben werden. Typischerweise tritt die CML zwischen 50 und 60 Jahren auf.

Klinische Manifestationen

Die CML wird meist in chronischer Phase diagnostiziert, seltener beginnt die Krankheit direkt mit einer akzelerierten Erkrankung oder mit einer primären Blastenkrise. In chronischer Phase sind die Symptome oft unspezifisch und schliessen Nachtschweiss, Fieber, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, linksseitige Abdominalschmerzen und Völlegefühl bei Splenomegalie ein. Dramatisch kann sich die Symptomatologie der Leukostase bei sehr hohem Leukokrit präsentieren mit Verwirrung, Dyspnoe und Organversagen. Im



PD Dr. med. Dominik Heim
Basel



Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg
Basel

Blutbild findet sich meist eine massive Leukozytose mit leukoerythroblastärem Blutbild, d.h. der Ausschwemmung aller Vorstufen einschliesslich von Erythroblasten, klassischerweise einer deutlichen Eosinophilie und Basophilie und einer normalen oder erhöhten Thrombozytenzahl (Abb. 1, 2).

Der natürliche Verlauf der Krankheit ist, dies wird heutzutage nur mehr selten gesehen, gekennzeichnet durch den Übergang von

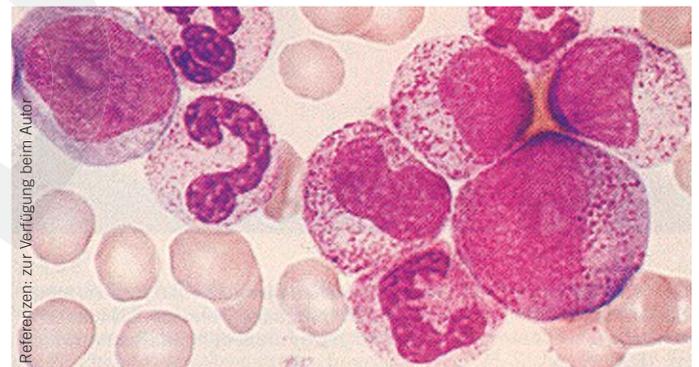
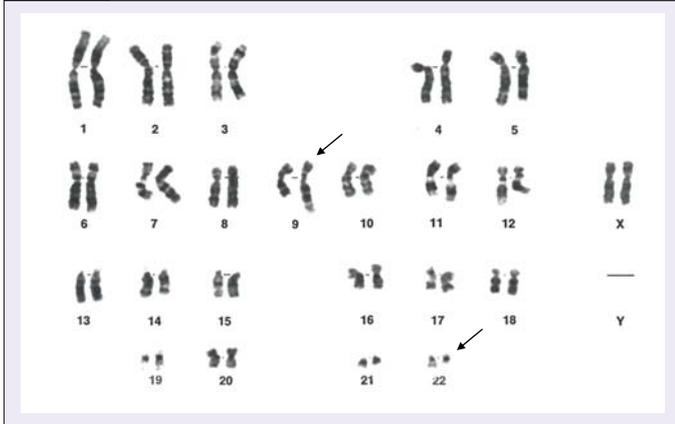


Abb. 1: Peripherer Blutastrich mit vermehrten Leukozyten und Ausschwemmung von Vorstufen



Abb. 2: Blutröhrchen von einem Patienten mit neu diagnostizierter CML nach Stehenlassen, auffallend der hohe Leukokrit, auf Grund dieser Manifestation wurde von Virchow die Krankheit als Leukämie (= weisses Blut) bezeichnet

ABB. 3 Philadelphia Chromosom = verkürztes Chromosom 22 in einer Metaphase aus CML Zellen



Referenzen: zur Verfügung beim Autor

der chronischen Phase mit noch erhaltener Ausreifung der Hämatopoese über die akzelerierte Phase zur Blastenkrise. Die Lebenserwartung bei Übergang in Blastenkrise ist nur kurz, meist handelt es sich um eine therapierefraktäre Situation und misst sich in wenigen Monaten.

Zur Definition der akzelerierten Phase werden die folgenden Kriterien hinzugezogen: >10% Blasten oder >20% Basophile im Blut oder Knochenmark, therapieunabhängige Thrombozytopenie, zunehmende Markfibrose oder zusätzliche zytogenetische Anomalien. Die Blastenkrise ist über die Kriterien >20% Blasten in Blut oder Knochenmark oder die Bildung von granulozytären Sarkomen definiert. Blastenkrisen können entsprechend der Definition der CML als Stammzellerkrankung verschiedene Differenzierungswege beschreiten, so dass etwa 2/3 der Blastenkrisen myeloisch und 1/3 lymphatisch sind und einer akuten myeloischen bzw. einer akuten lymphatischen Leukämie gleichen.

Diagnose

Zur Diagnosestellung gehört das Blutbild, die Knochenmarkspunktion mit Biopsie sowie die zytogenetische und molekulargenetische Untersuchung. Die Frage an den Untersucher der Knochenmarksaspiration ist die der erhöhten Zellularität, der Blastenzahl und der Frage nach den CML typischen Anomalien, zusätzlich soll histologisch der Fibrosegrad evaluiert werden. Die Diagnose kann gesichert werden, wenn entweder in der zytogenetischen Untersuchung das Philadelphia Chromosom nachgewiesen oder mittels FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) oder mittels mo-

lekulargenetischer Methodik das bcr-abl Transkript nachgewiesen werden kann. Praktischerweise müssen bei Diagnosestellung sowohl die zytogenetischen wie auch die molekulargenetischen Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Zytogenetik gibt Auskunft ob neben dem Philadelphia Chromosom noch weitere genetische Anomalien vorliegen (siehe klonale Evolution), die Molekulargenetik erlaubt eine quantitative Aussage über das bcr-abl Fusionstranskript welches im Verlauf unter Therapie abnehmen soll, wobei die Geschwindigkeit sowie das Ausmass dieser Abnahme die Qualität des Therapieerfolges definieren (s. Tab. 1). Praktischerweise kann das bcr-abl Fusions-transkript im Blut untersucht werden, da die Menge im Blut eng mit der Menge im Knochenmark korreliert.

Prognose-Score

Es sind verschiedene Prognose-Scores entwickelt worden, welche jeweils an die zur Zeit der Entwicklung vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten angepasst waren. Dazu gehören der Sokal und der Hasford (www.pharmacoepi.de)-Score. Im Zeitalter der TKI sollte wohl der EUTOS-Score verwendet werden, welcher über % basophiler Granulozyten und cm Splenomegalie unter dem linken Rippenbogen die Patienten einteilt in Gruppen mit sehr hoher oder geringerer Wahrscheinlichkeit, mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren eine vollständige zytogenetische Remission zu erreichen (Für die online Kalkulation des EUTOS-Scores: www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/).

Therapie der chronischen Phase

Im Laufe der Jahre haben sich die Therapiestrategien deutlich geändert. Anfangs des letzten Jahrhunderts wurde Arsenik eingesetzt, seit den 60er Jahren gab es Hydroxyurea, welches auch heute noch zur initialen Absenkung der massiv erhöhten Leukozytenzahlen verwendet wird und Busulphan, später kam Interferon hinzu. Unter Interferon konnten erste zytogenetische Remissionen beobachtet werden, die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation war in den 80er und 90er Jahren Therapie der Wahl mit Aus-

| TAB. 1 Meilensteine im Ansprechen auf Tyrosinkinaseinhibitoren | | | |
|--|---|--|---|
| Therapiedauer | Resistenz | Suboptimales Ansprechen | Erwünschtes Ansprechen |
| 3 Monate | Keine komplette hämatologische Remission | Kein zytogenetisches Ansprechen (Ph+ >95%) | Komplette hämatologische Remission, minores zytogenetisches Ansprechen (Ph+ ≤65%) |
| 6 Monate | Kein zytogenetisches Ansprechen (Ph+ >95%) | Kein partielles zytogenetisches Ansprechen (Ph+ >35%) | Partielles zytogenetisches Ansprechen (Ph+ ≤35%) |
| 12 Monate | Kein partielles zytogenetisches Ansprechen (Ph+ >35%) | Partielles zytogenetisches Ansprechen (Ph+ 1-35%) | Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Ph+ 0%) |
| 18 Monate | Keine komplette zytogenetische Remission (Ph+ ≥1%) | Keine majore molekulare Remission (bcr-abl/control gene ratio >0,10) | Majore molekulare Remission |
| Im Verlauf | Remissionsverlust (hämatologisch, zytogenetisch) BCR-ABL-Mutation Zusätzliche zytogenetische Aberration | | |

sicht auf Heilung der CML aber unter Inkaufnahme erheblicher behandlungsassoziierter Mortalitätsrisiken und schliesslich wurde um die Jahrtausendwende der erste spezifische molekular basierte Tyrosinkinase Inhibitor, Imatinib (Glivec) entwickelt, welcher zu den oben aufgeführten Prognoseverbesserungen geführt hat. Die Standardtherapie ist seit Publikation der entsprechenden Studien die Behandlung mit Imatinib 400mg/d. Die Therapie ist gut verträglich, Nebenwirkungen sind Ödeme, seltener Krämpfe und Durchfälle. Probleme können Zytopenien bieten, insbesondere schwere Neutropenien, die bei fortgeschrittener Erkrankung häufiger sind als in der Frühphase. Unter Imatinib erreichen etwa 80% der Patienten eine komplette zytogenetische Remission (Abwesenheit des Philadelphia Chromosom in der zytogenetischen Untersuchung) und das 5 Jahre Überleben dieser Patienten beträgt um die 90%.

Trotzdem können sich Therapieversager und Resistenzentwicklungen ergeben. Ziel der Therapie ist es, die Rate an Therapieversagern möglichst gering zu halten.

Meilensteine

In der Tabelle sind die Meilensteine angezeigt, welche mittels Therapie erreicht werden sollen. Die komplette hämatologische Remission ist definiert als ein normalisiertes Blutbild ohne Zeichen der CML, die komplette zytogenetische Remission als eine zytogenetische Untersuchung ohne Philadelphia Chromosom (bei 20 untersuchten Metaphasen entspricht dies in etwa <5% CML Zellen) und eine majore molekulare Remission, was etwa einer Reduktion der Tumorlast um >10³ im Vergleich zum Ausgangswert entspricht (oder 0,1% BCR-ABL/ABL in der quantitativen PCR nach internationalem Standard – IS). Diese Meilensteine sollten nach 3, 12 und 18 Monaten Behandlung erreicht sein.

Bei Nichterreichen dieser Meilensteine sollten mögliche Gründe (Medikamenten-Compliance, ABL-Mutationen, Imatinib-Serumspiegel) für ein ungenügendes Ansprechen gesucht und eine Therapieänderung erwogen werden. Bei zu tiefem Imatinib Spiegel ist eine Dosis-Erhöhung auf 600 mg sinnvoll. Bei Vorliegen von Mutationen in der ABL-Kinasedomäne sollte auf einen TKI der 2^{ten} Generation gewechselt werden. Allerdings gibt es eine Mutation, die T315I, welche eine Resistenz des BCR-ABL auf alle erhältlichen TKI vermittelt. Erste klinische Studien mit dem neuen TKI Ponatinib sind vielversprechend, so dass auch Patienten mit dieser Mutation in Zukunft, neben der allogenen Stammzelltransplantation, eine wirksame medikamentöse Behandlungsoption haben könnten.

Die beiden TKI der 2^{ten} Generation, Nilotinib und Dasatinib, sind nochmals deutlich potenter in der Hemmung von BCR-ABL. Im Direktvergleich mit Imatinib zeigten beide neueren Medikamente ein schnelleres „Tumorbubbling“, d.h. die hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Endpunkte werden früher im Therapieverlauf erreicht, eine Progression in eine fortgeschrittene Phase der CML ist deutlich seltener als unter Imatinib. Beide TKI sind in der Schweiz seit kurzem für die Erstlinienbehandlung von CML Patienten in chronischer Phase zugelassen.

Weiterhin wird empfohlen, die Therapie lebenslanglich fortzuführen, da es beim Absetzen des TKI auch bei Patienten welche sich in einer kompletten molekularen Remission befinden, meist zu einem molekularen Rezidiv kommt. Kriterien welche einen Therapiestopp bei einzelnen Patienten doch ermöglichen könn-

ten sollen, in einer europäischen Studie (EURO-SKI, in Planung) eruiert werden.

Bei jungen Patienten <60j welche die TKI nicht vertragen oder bei denen trotz Einsatz eines TKI der 2^{ten} Generation die Meilensteine nicht erreicht werden können, ist nach wie vor die allogene Stammzelltransplantation eine Option.

Therapie der fortgeschrittenen CML

Patienten in akzelerierter Phase oder Blastenkrise haben auch im Zeitalter der TKI eine reservierte Prognose. Höchstens die Hälfte der Patienten in akzelerierter Phase und wenige Patienten in Blastenkrise überleben mehrere Jahre. Deshalb steht bei diesen Patienten nach wie vor die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Die Resultate der Transplantation können verbessert werden, wenn die Patienten mittels einer Therapie mit TKI, welche hier in einer höheren Dosis verabreicht werden, in eine zweite chronische Phase zurückgeführt werden können. Bei Patienten in Blastenkrise werden TKI in Kombination mit Chemotherapie verabreicht.

PD Dr. med. Dominik Heim

Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg

Chefarzt Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
jpassweg@uhbs.ch

Literatur: bei den Autoren

Take-Home Message

- ◆ Die Ursache einer CML ist eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Das hierbei verkürzte Chromosom 22 wird als Philadelphia Chromosom bezeichnet
- ◆ Durch die Translokation entsteht ein abnormes Fusionsprotein, BCR-ABL
- ◆ Zur Diagnosestellung gehört das Blutbild, die Knochenmarkspunktion mit Biopsie, sowie die zytogenetische (Philadelphia Chromosom) und molekulargenetische Untersuchungen (BCR-ABL)
- ◆ Die Standardtherapie ist die Behandlung mit dem Tyrosinkinasehemmer Imatinib, bzw die Tyrosinkinasehemmer der 2^{ten} Generation Nilotinib und Dasatinib

Messages clé

- ◆ La cause de la LMC est une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Ce chromosome 22 raccourci est appelé chromosome de Philadelphie
- ◆ La translocation crée une protéine de fusion anormale, BCR-ABL
- ◆ Le diagnostic est basé sur la numération de la formule sanguine, l'aspiration de la moelle osseuse avec biopsie, l'investigation cytogénétique (chromosome Philadelphie) et les études de génétique moléculaire (BCR-ABL)
- ◆ Le traitement standard est le traitement avec l'inhibiteur de la tyrosine kinase imatinib, ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase de la 2^{ème} génération le nilotinib et le dasatinib