

7. Patienten u. Angehörigen Forum

—

Akute und chronische Leukämien – ALL, AML, CML

Thomas Kindler

„Medizinisch“



Patienten u. Angehörigen Forum – AML, ALL, CML

- Allgemeines zur Blutbildung
- Symptome bei Leukämien
- Entstehung der Leukämie
- Behandlungsmöglichkeiten

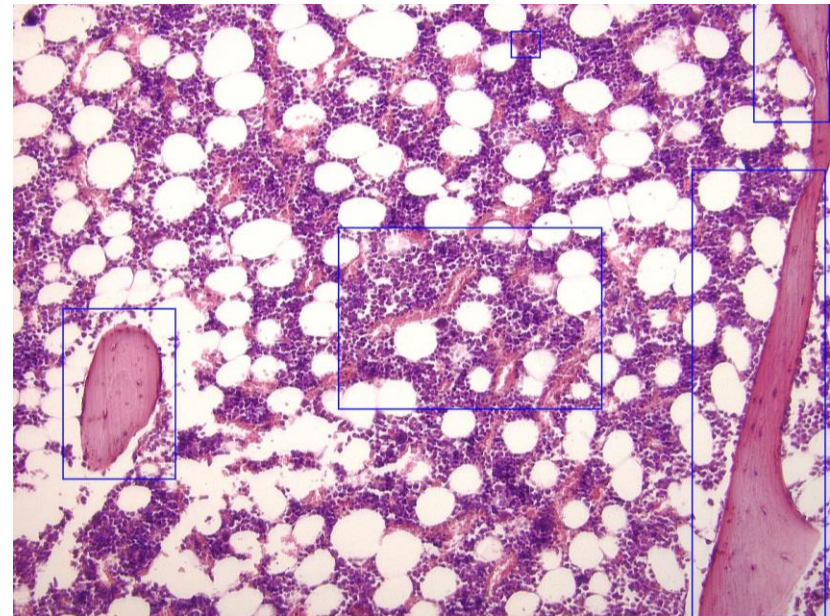
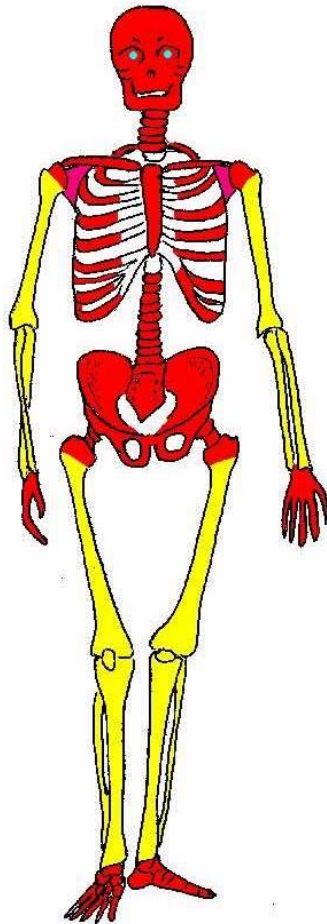
Die Blutbildung – Hämatopoese



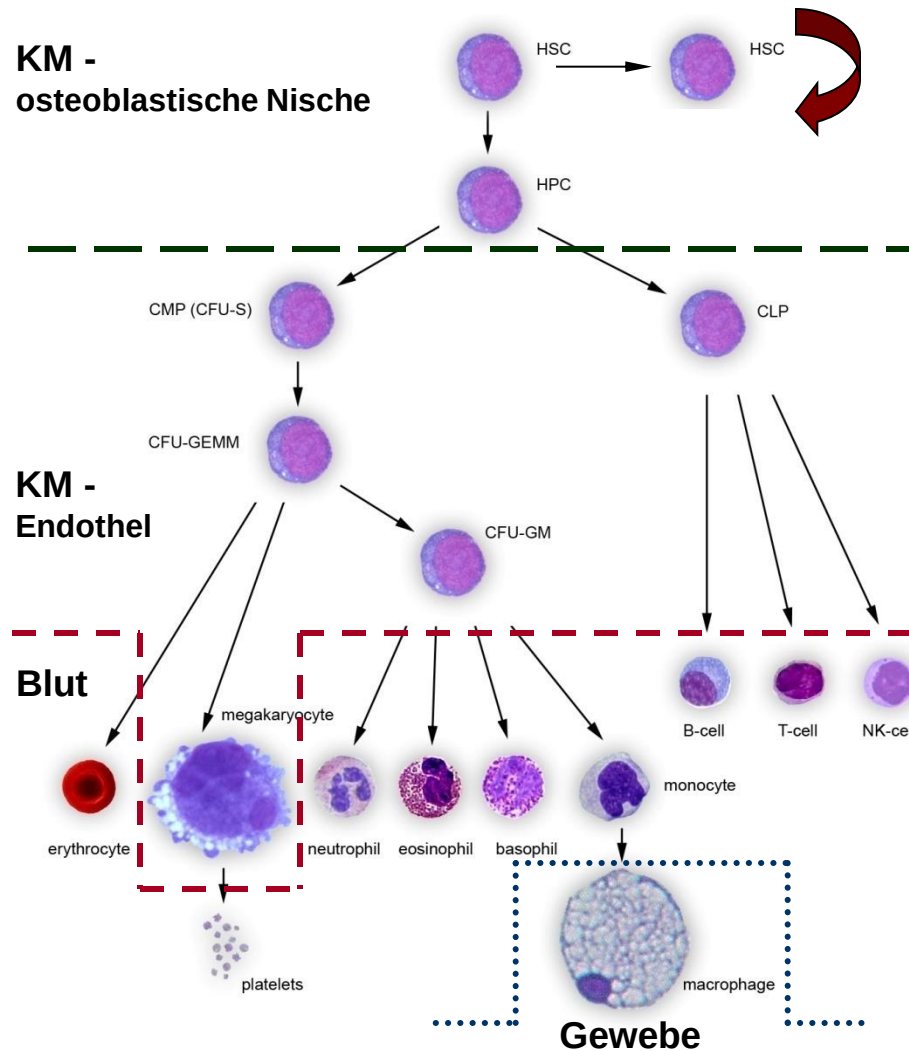
„Blut ist ein ganz besonderer Saft.“

Johann Wolfgang von Goethe (Werk: Faust I (Studierzimmer II))

Die Blutbildung – Hämatopoese



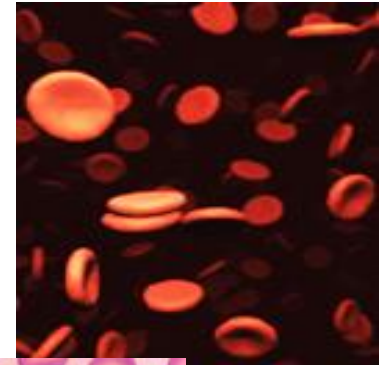
Die Blutbildung – Hämatopoese



Bestandteile des Blutes

■ Erythrozyten (kernlos)

- Sauerstofftransport
- Träger von Hämoglobin
- Lebensdauer 120 Tage



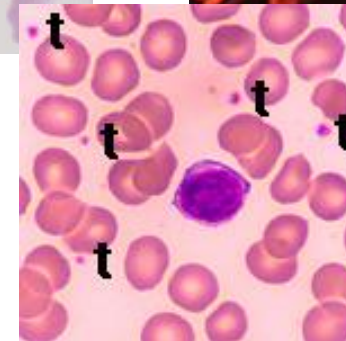
■ Leukozyten

■ Granulozyten

unspezifischen Immunabwehr

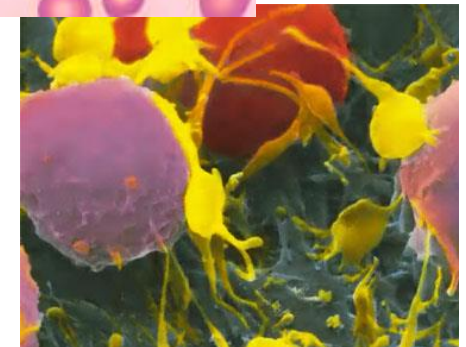
■ Lymphozyten

spezifischen Immunabwehr

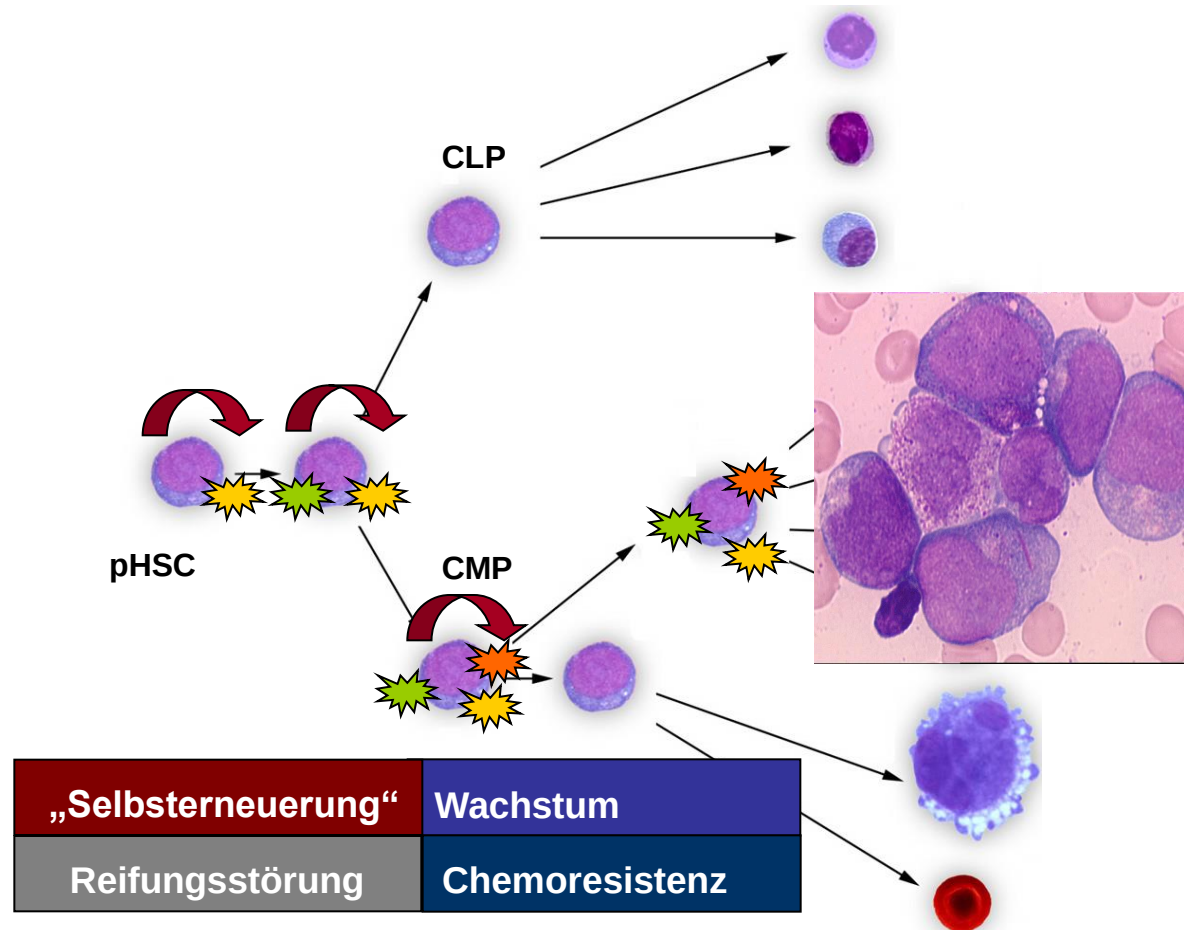


■ Thrombozyten

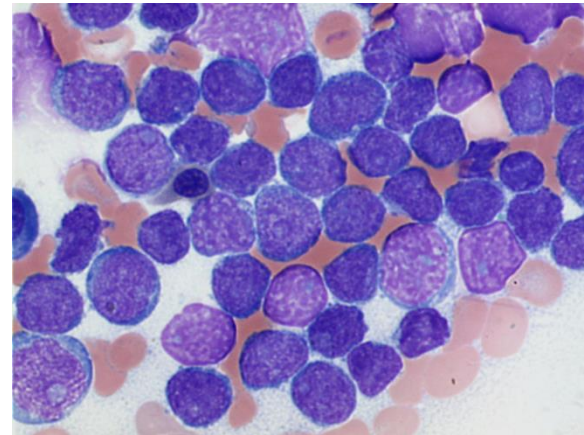
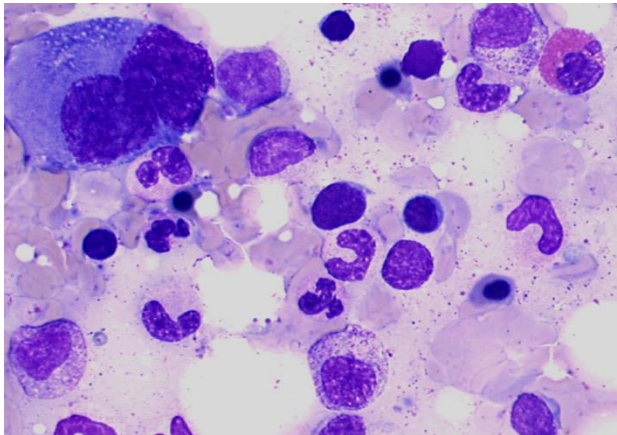
- Bildung von Thromben nach Gefäßverletzungen



Entstehung der Leukämie



Was passiert im Knochenmark



→ **Verdrängung der normalen Blutbildung**

Folge:

- fehlende Abwehrzellen → Infektionen
- keine Plättchen → Blutungen
- keine rote Zellen → Schwäche, Atemnot

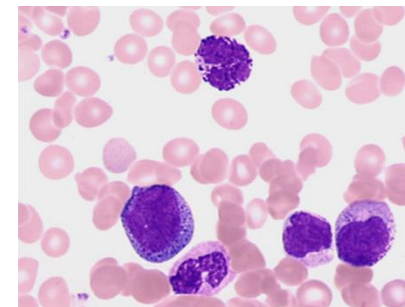
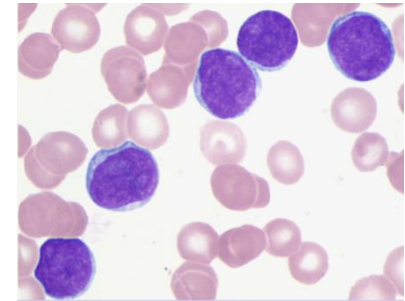
Symptome

- Unspezifische Symptome häufig (v.a. bei CML)
 - Reduzierter AZ
 - Leistungsknick, Müdigkeit
 - Appetitlosigkeit
 - B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
- Bei akuten Leukämien meist kurze Anamnese!
- Blässe, Atemnot
- Infekte, Fieber
- Blutungsneigung (Hämatome, Nasenbluten)
- Knochenschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Sehstörung bei ZNS-Befall (meist ALL)

Arten der Leukämie

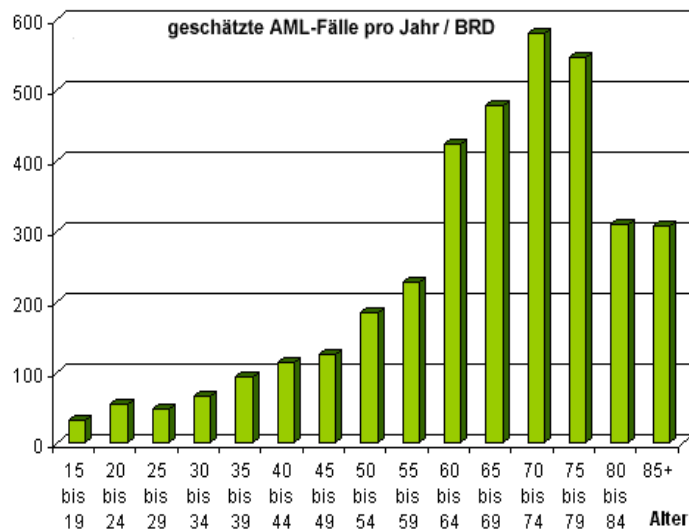
- akute (= unreifzellige) Leukämien:
 - akute myeloische Leukämie = AML
 - akute lymphatische Leukämie = ALL

- chronische (= reifzellige) Leukämien
 - chronisch myeloische Leukämie = CML
 - chronisch lymphatische Leukämie = CLL

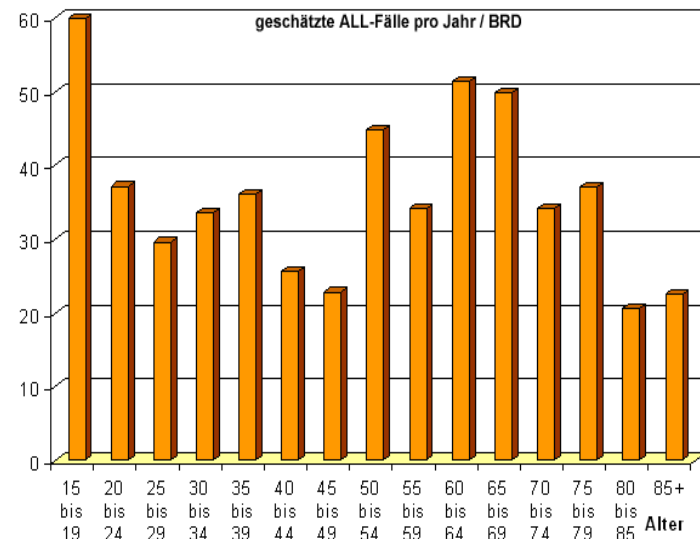


Altersverteilung

AML



ALL

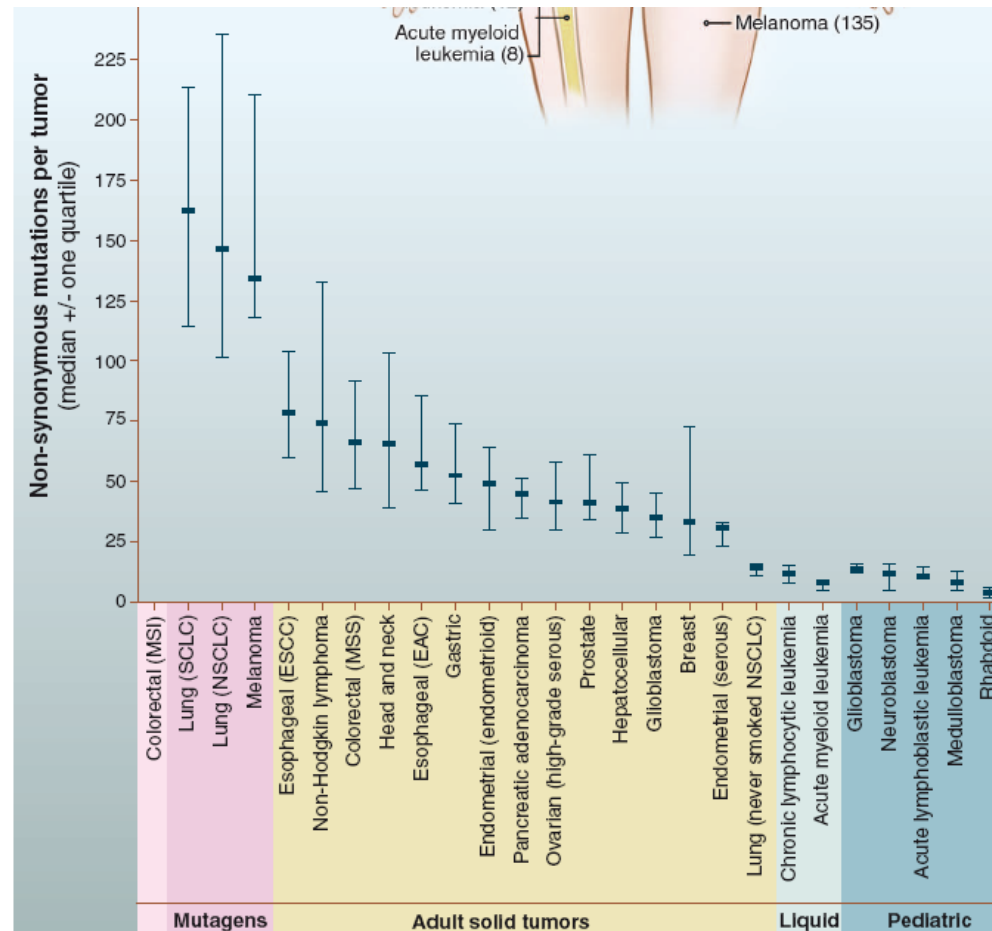


- Kindesalter: 80% aller akuten Leukämien sind ALL
- Erwachsenenalter: 80% aller akuten Leukämien sind AML
- CML: Erkrankung des Erwachsenenalters (65 Jahre)

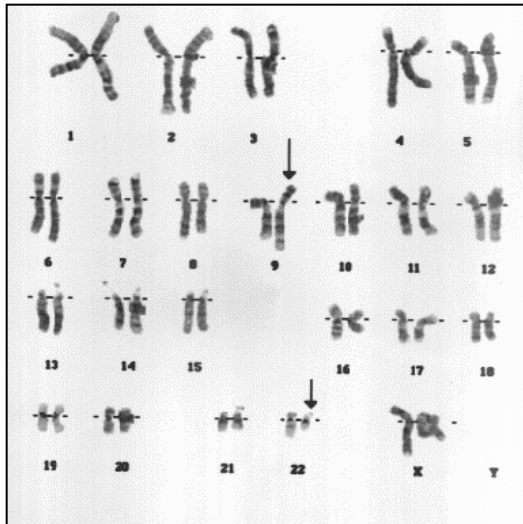
Risikofaktoren

- **Ionisierende Strahlung:** Hiroshima, Tschernobyl, Röntgen
- **Chronische, langjährige Benzolbelastung:** Ölindustrie, Farben, Rauchen (1.3 – 2.3 ↑) (v.a. AML)
- **Chemo-/ Strahlentherapie:** Etoposid, Alkylanzien (sekundäre Malignome in 10-15%)
- **Knochenmarkerkrankungen:** Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Aplastische Anämie (v.a. AML)
- **Hereditäre Erkrankungen:** Down-Syndrom (z.B. 40-fach ↑), Ataxia teleangiectasia, Klinefelter Syndrom
- **Infektionen:** HTLV, gestörte Immunantwort (v.a. ALL)
- **Genetische Prädisposition:** Allel-Varianten in Genom-weiten Assoziationsstudien (1,5 – 10-fach ↑; familiäre Prädisposition?)

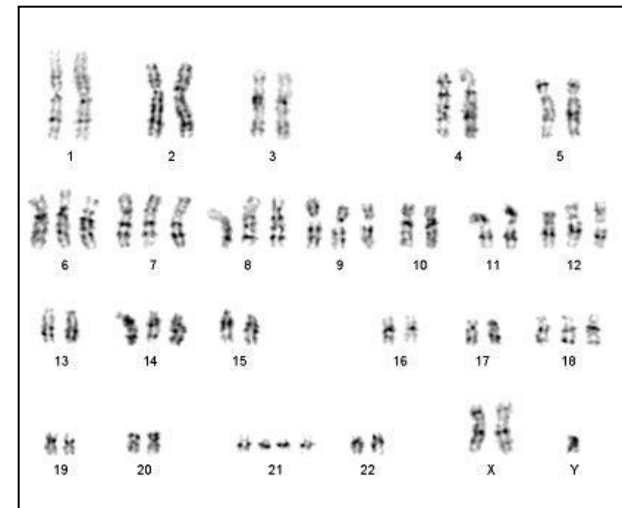
Leukämien entstehen durch genetische Veränderungen



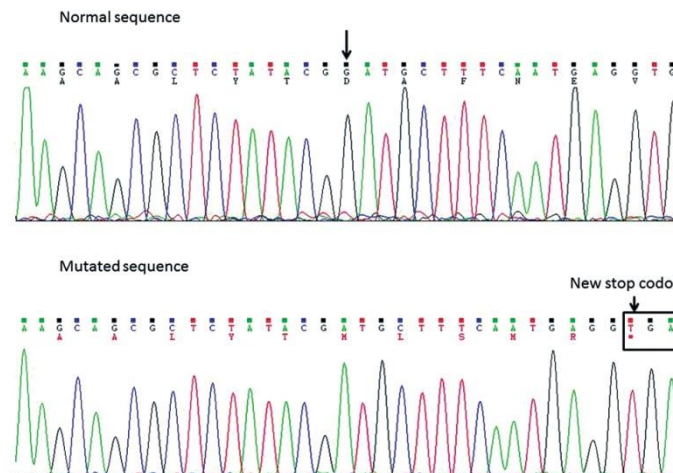
Genetische Veränderungen/ Mutationen



46, XX, t(9;22) „Philadelphia-Chromosom“

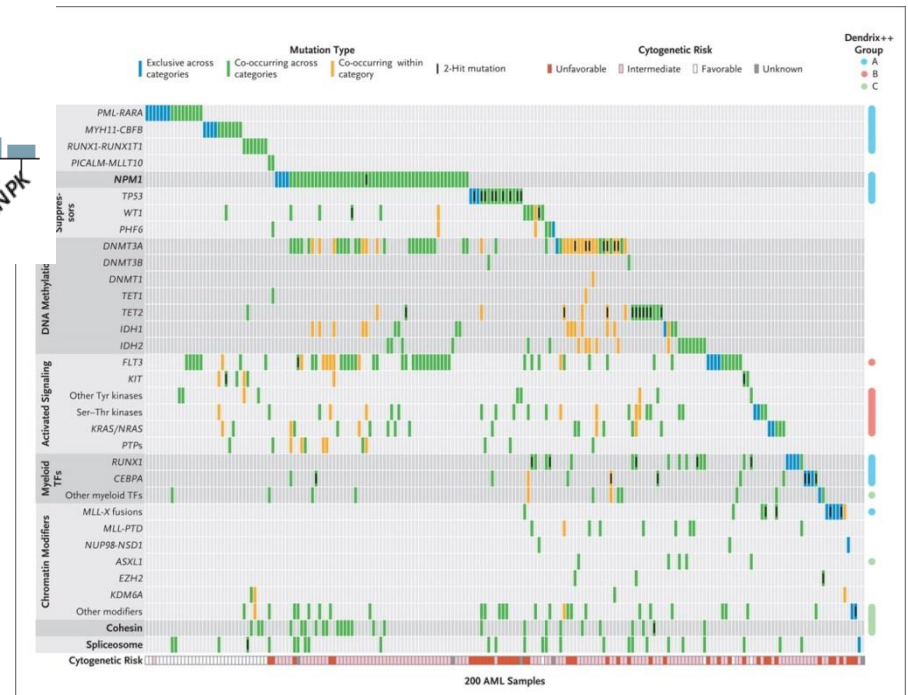
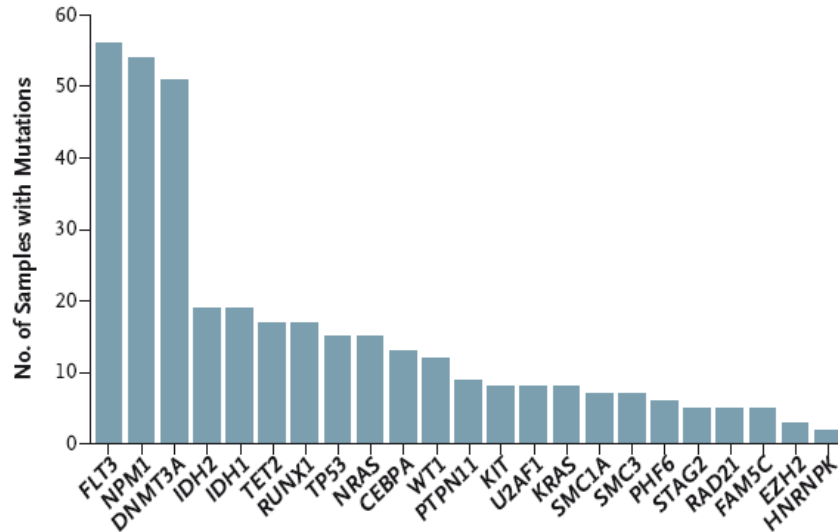


56, XY,+X,+6,+7,+8,+9,+12,+14,+18,+21,+21



Sequenzierung des AML Genoms

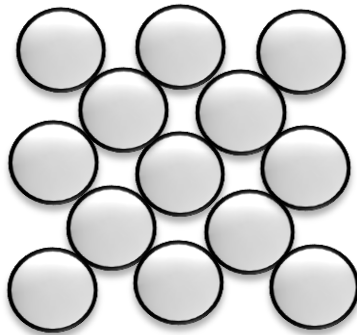
B Significantly Mutated Genes



The Cancer Genome Atlas Research Network, NEJM 2013

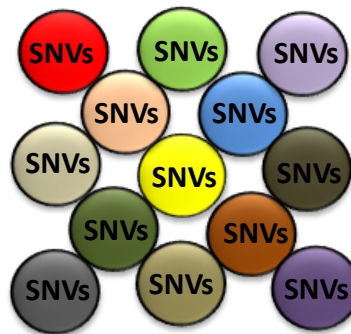
Klonale Selektion

Geburt



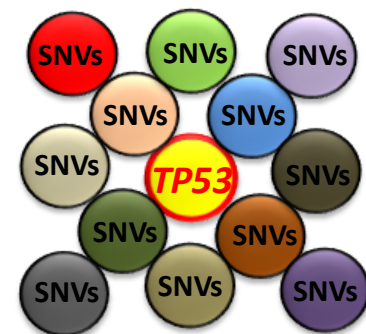
10,000 HSCs
per person

50 Jahre



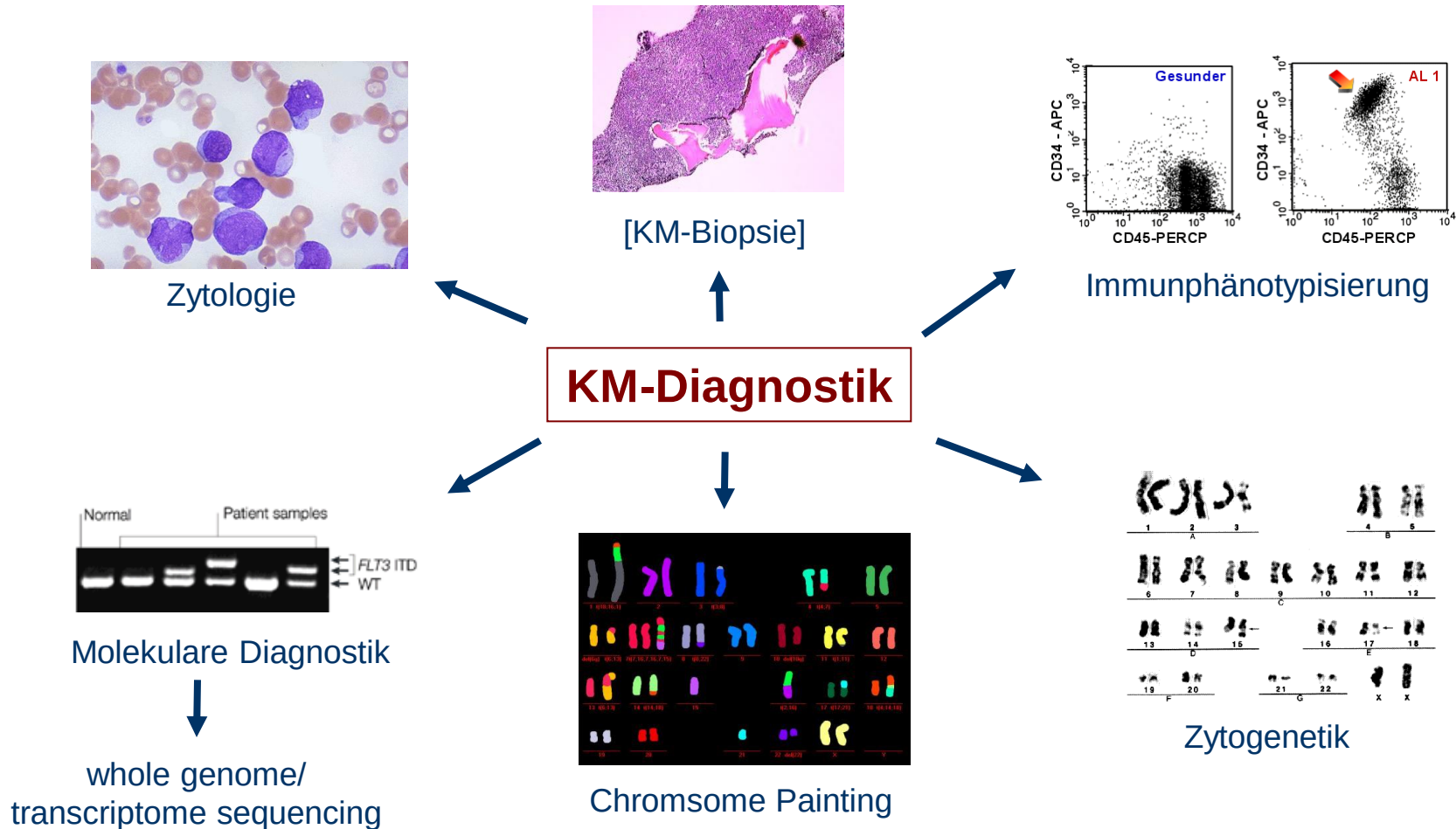
Heterogene HSC Population
mit ~ 5 Mutationen pro HSC
Genome

50 Jahre

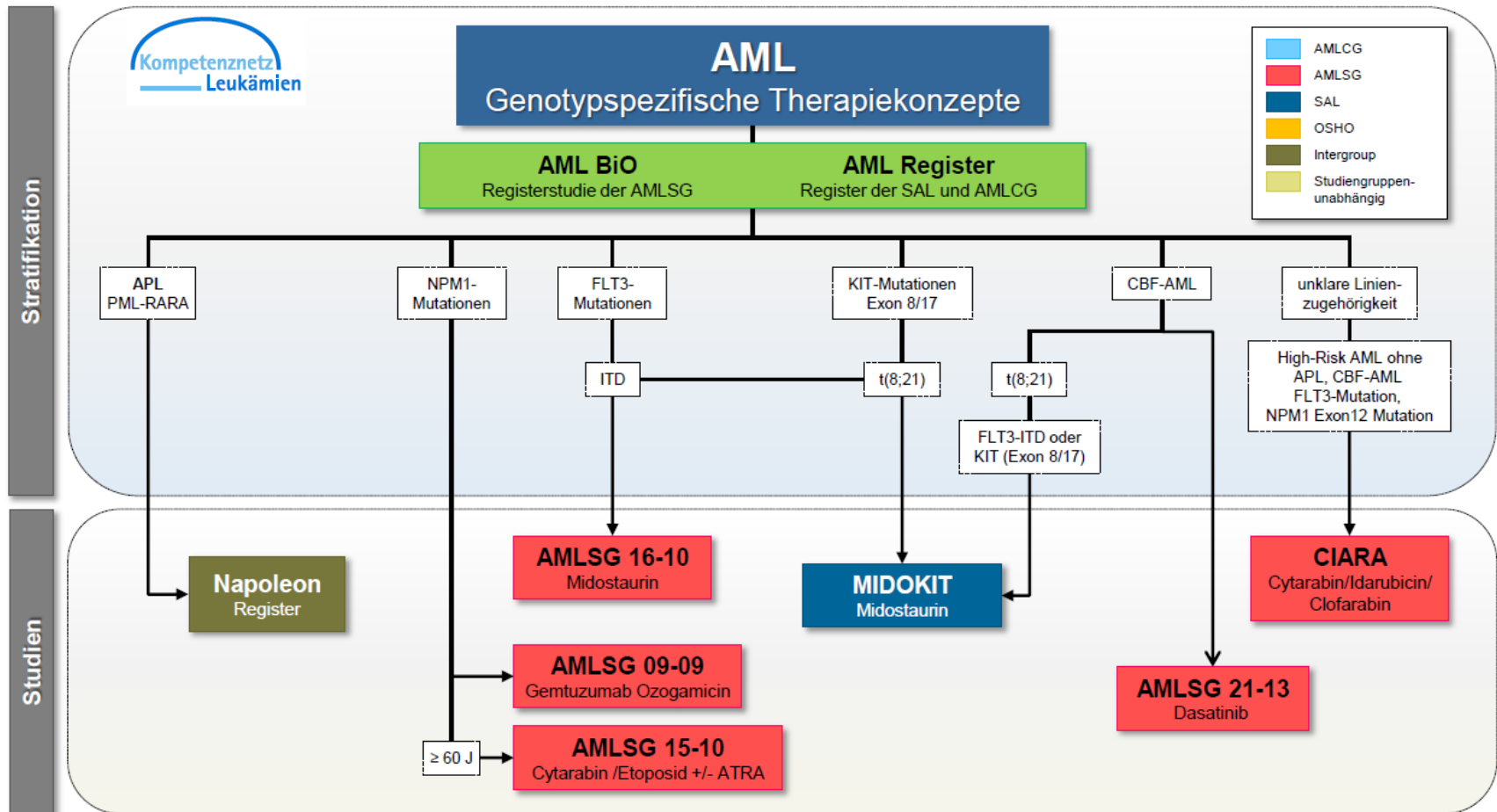


44% gesunder Erwachsener
haben mind. eine HSC mit
einer funktionellen **TP53**
Mutation

Diagnostik der Leukämie



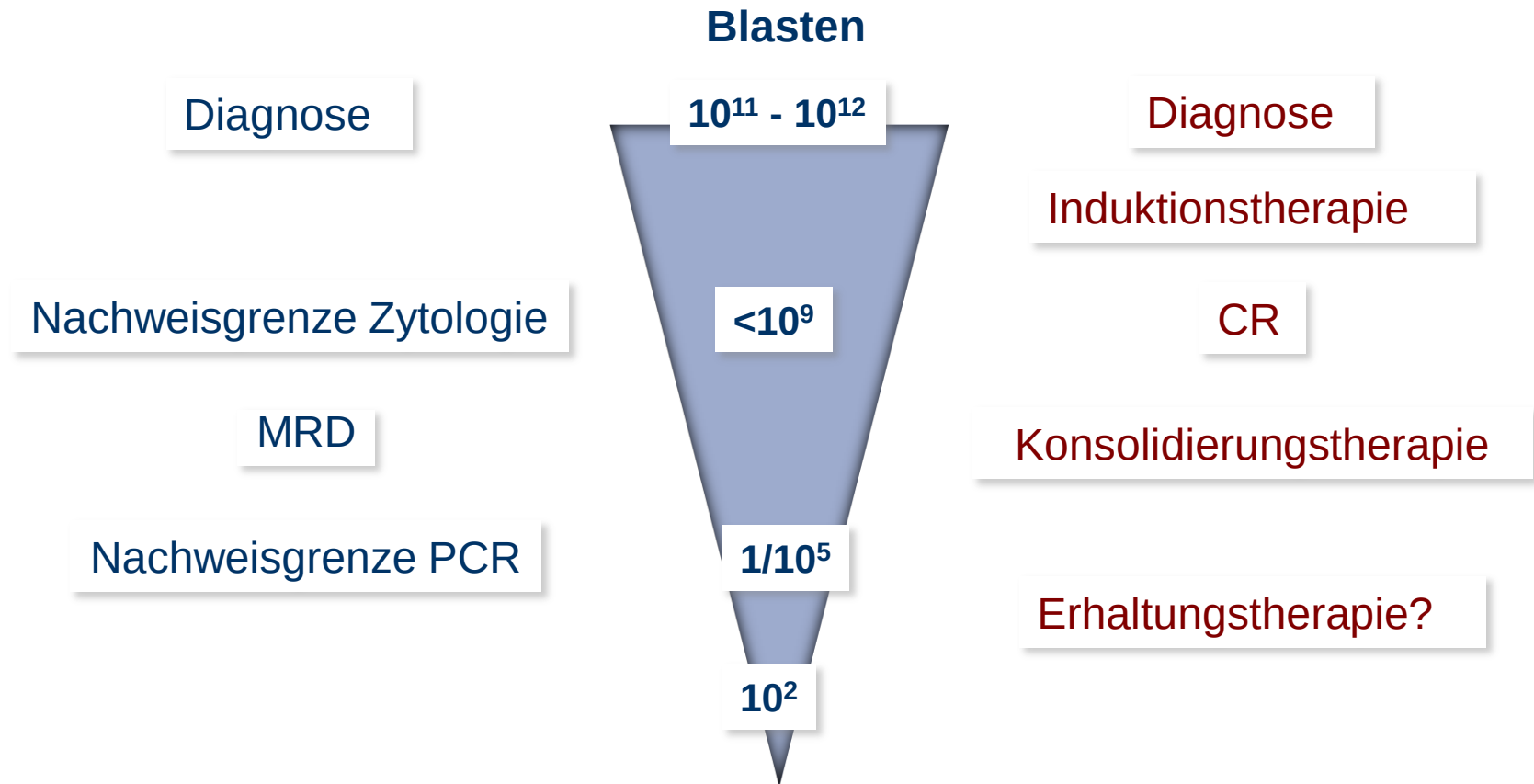
Genotyp-spezif. Therapie – Kompetenznetz Leukämie



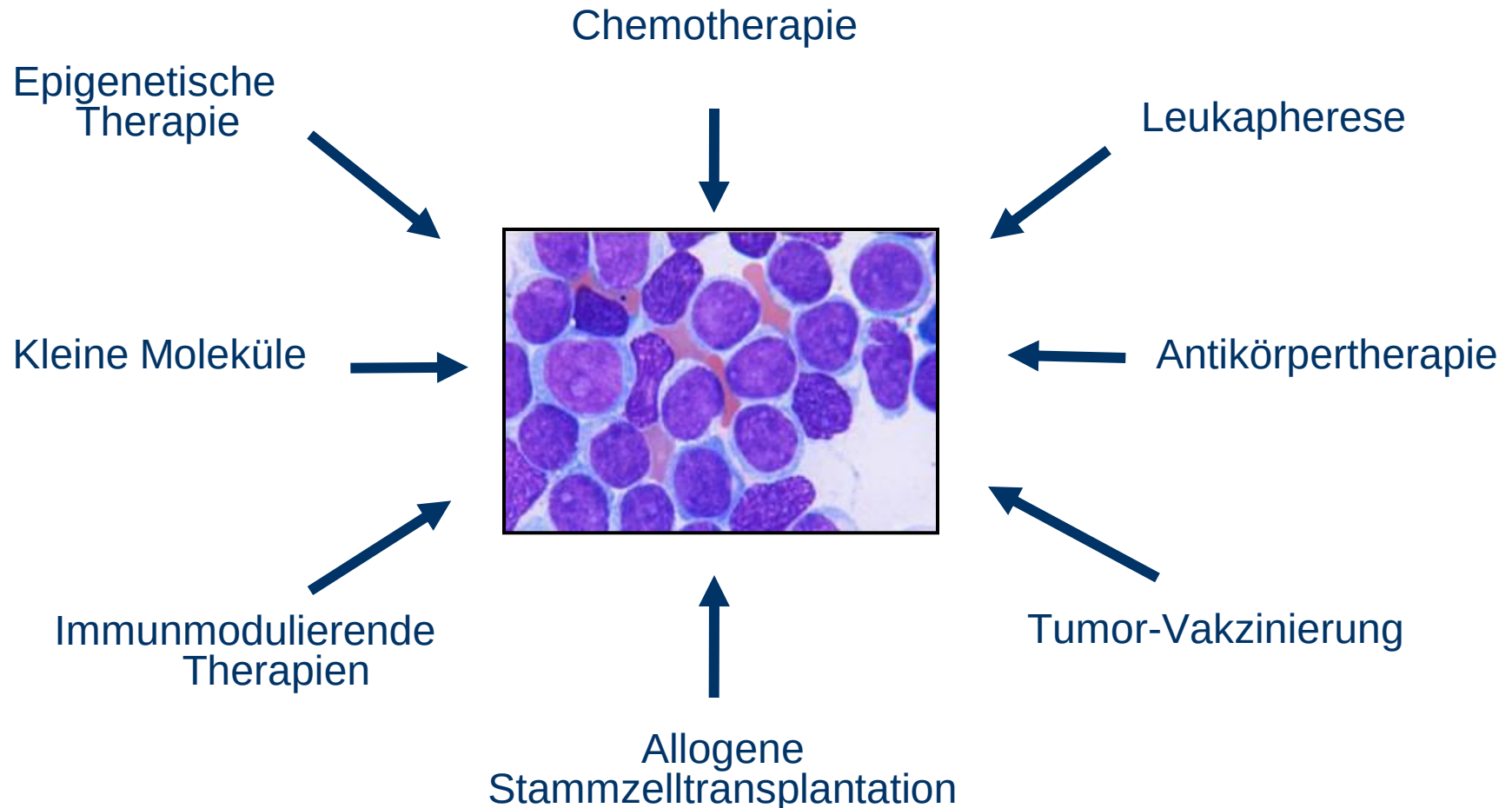
Bedeutung der Genetik in der Klinik

- Genetische Veränderungen bestimmen:
 - die Prognose des einzelnen Patienten
 - die Wahl der Therapie
 - Tragen zum Verständnis der Erkrankung bei
 - Führen zur Entwicklung spezifischer, individueller Therapieansätze

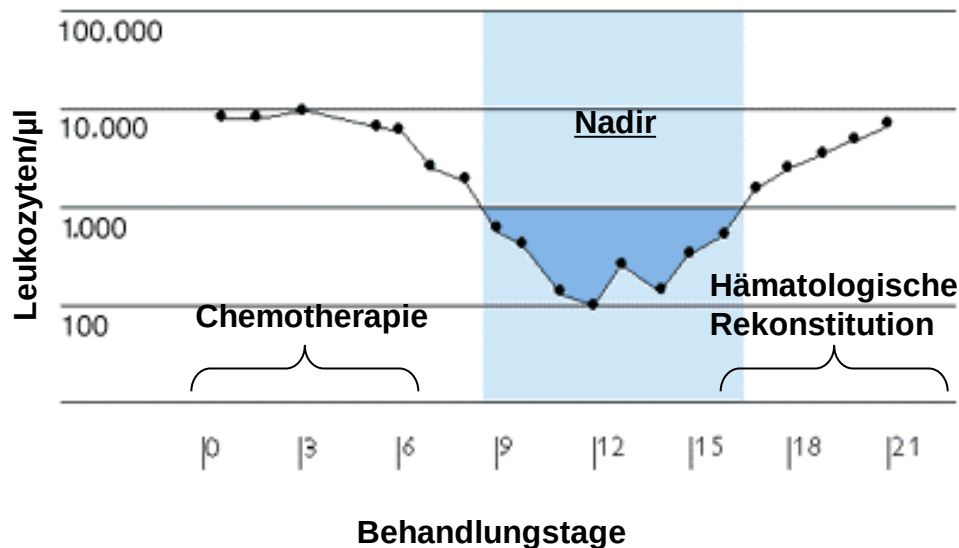
Therapieprinzip der akuten Leukämien



Therapie der akuten Leukämien

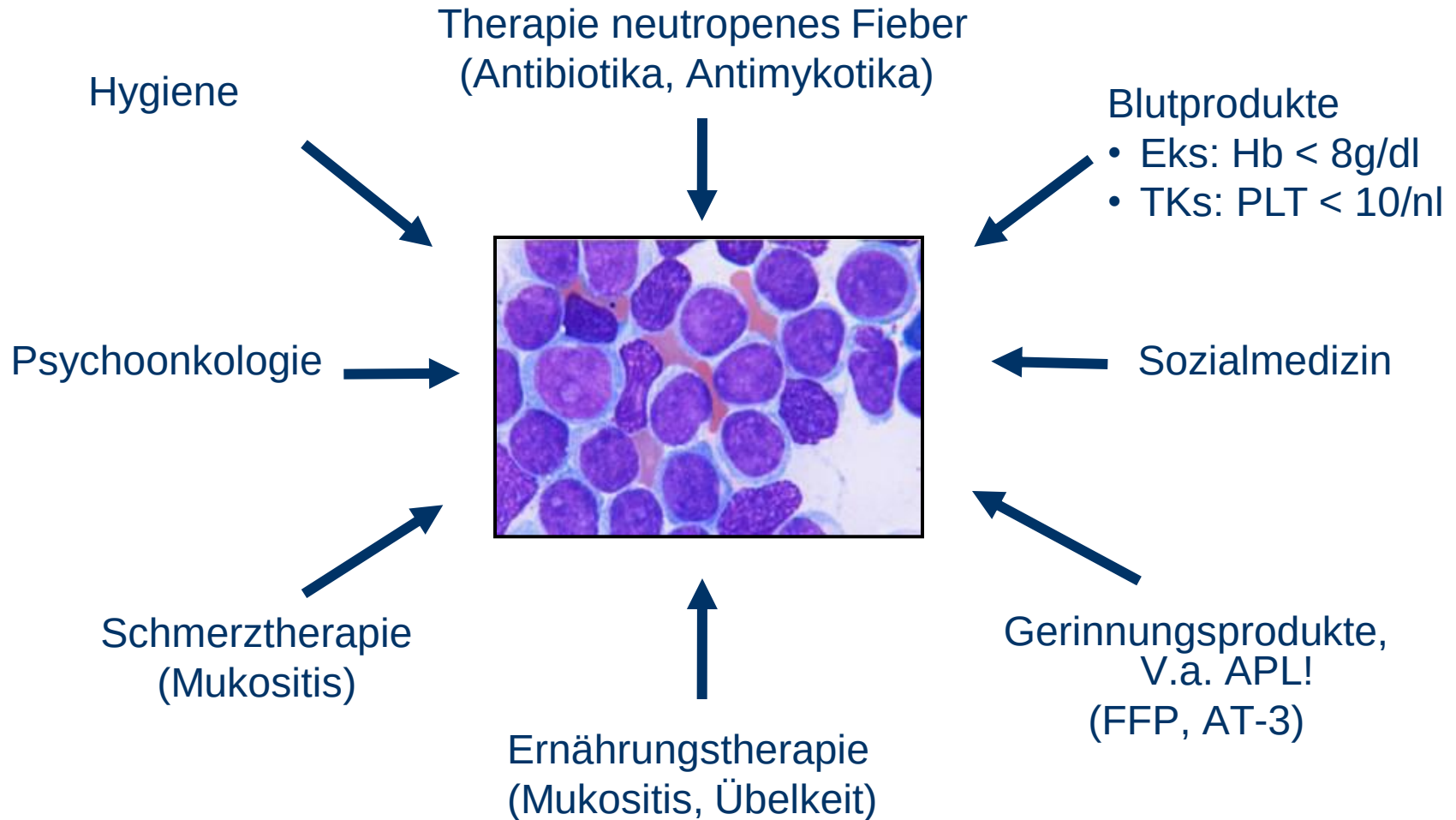


Therapieablauf der akuten Leukämien



- **Chemotherapiephase:**
 - Beeinträchtigung durch Grunderkrankung
 - Übelkeit/ Erbrechen
 - Spezif. Chemo-Toxizität
 - Akutes Nierenversagen
 - Kardiotoxizität
 - Tox. Leberschädigung
- **Nadir** (max. Immunsuppression)
 - Infektionen, Sepsis
 - Blutungen
 - Chemo-Tox.: z.B. Mukositis
- **Rekonstitutionsphase**
 - Erholung des Patienten
 - Anschoppung (Abszesse, Pneumonie?)
 - Remissionsstatus!

Interdisziplinäre Therapie



CML

—

**ein Beispiel für genotyp-
spezifische Therapieansätze**

Historischer Rückblick

- 1960, Nowell & Hungerford:

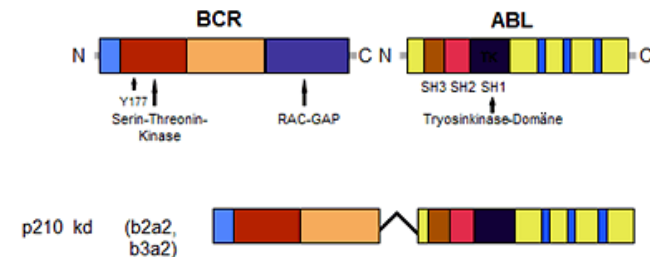
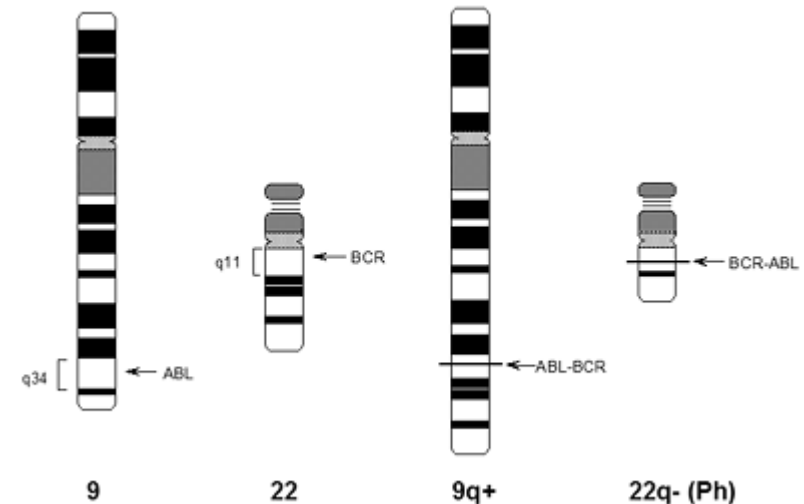
Nachweis einer rekurrenten chromosomalen Veränderung in CML-Zellen

- 1973, Janet Rowley:

Identifikation der reziproken Translokation t(9;22)

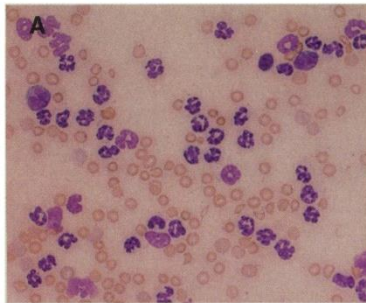
- 1984, Grosveld et al.:

Detektion der Fusionspartner BCR und ABL

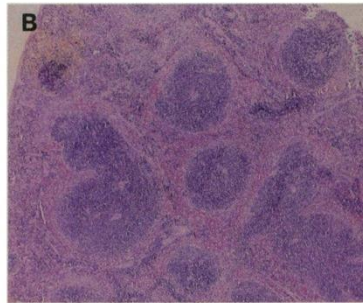


BCR-ABL - Mausmodell

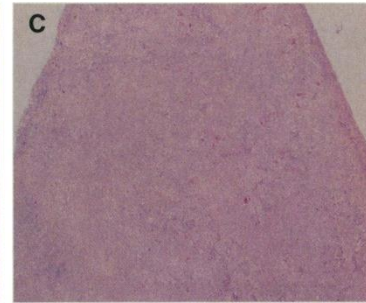
- Kenntnis der genetischen Sequenz ermöglicht die Klonierung und Untersuchung von B/A in Zelllinien und Mausmodellen
 - Klonierung von Bcr-Abl in einen retroviralen Expressionsvektor
 - Transduktion von murinen KM-Zellen
 - Transplantation der infizierten Zellen



Blutbild – B/A



Milz - Kontrolle



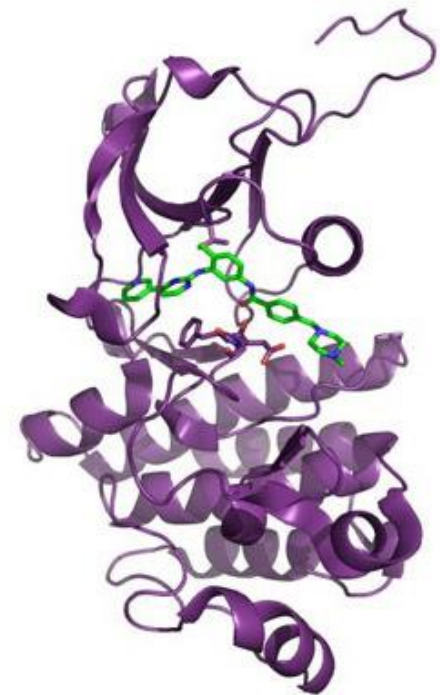
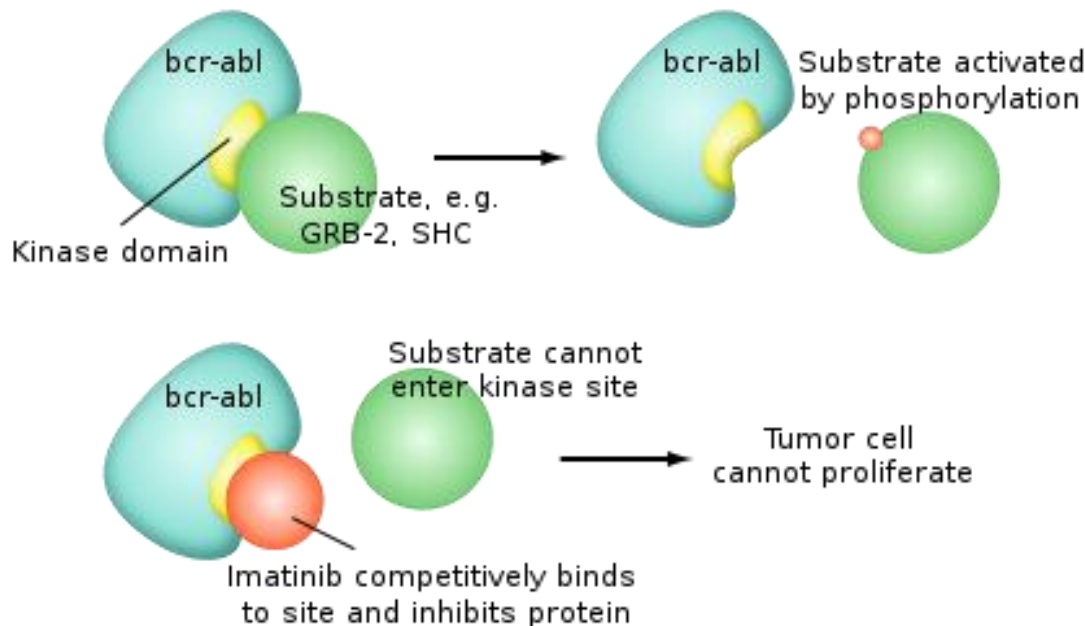
Milz - B/A

*Daley et al.
Science, 1990*

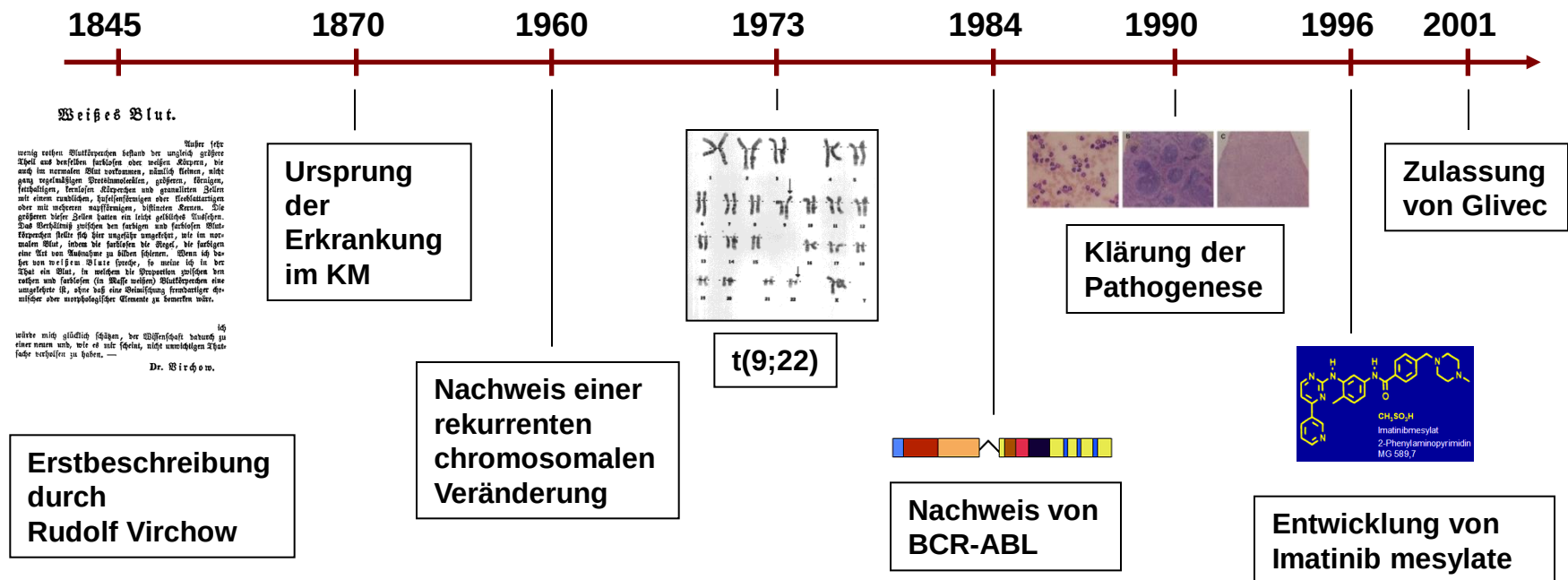
→ Die Expression von B/A verursacht die Erkrankung CML

Imatinib mesylate

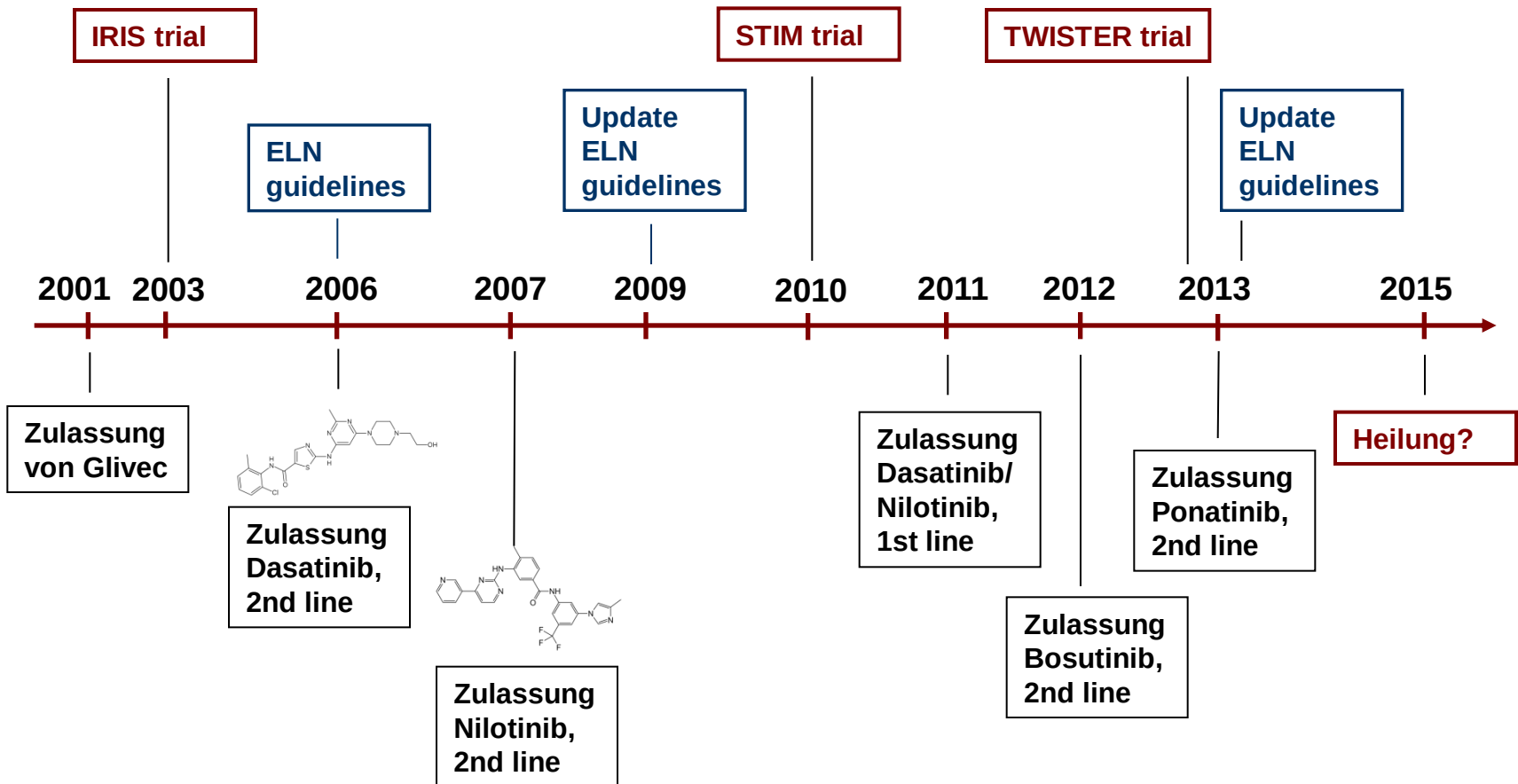
- Charakterisierung der pathogenetischen Zusammenhänge machten 1996 die Entwicklung eines spezifischen Inhibitors möglich



CML – „from bench to bedside“



CML – „from bench to bedside“



Heilung der CML mit TKIs?

- Gute Gründe für das Absetzen von TKIs in molekularer Remission:

- Chronische NW (Fatigue)
- Langzeit-NW (16 Jahre Verlauf; junge Patienten)
- Familienplanung
- Compliance?
- Kosten (Prävalenz 2040: 200.000 in USA)
- Patientenwunsch

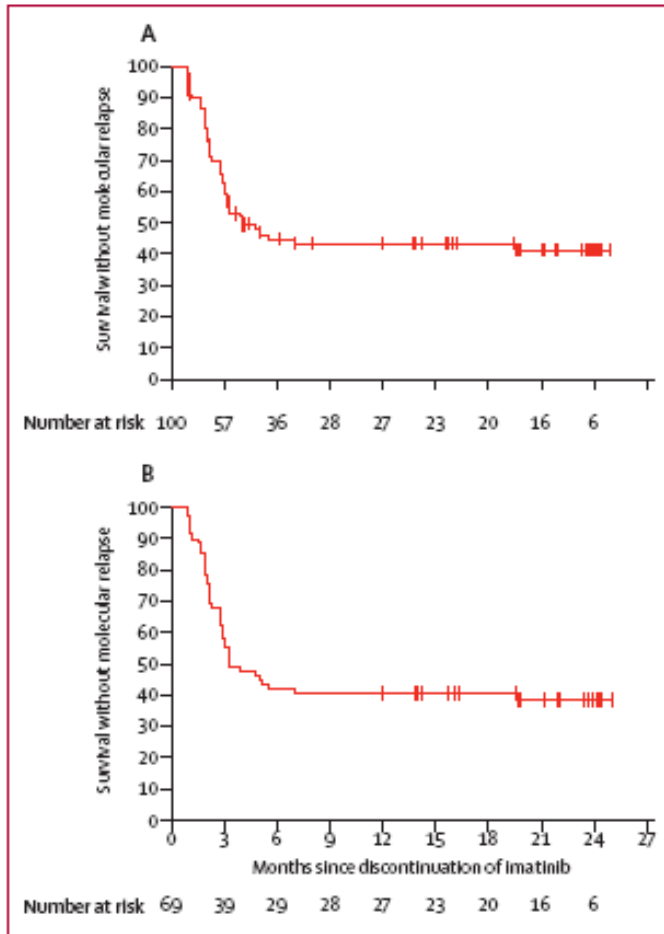
Heilung der CML mit TKIs?

- Definition von Heilung

Wiederherstellung der Gesundheit unter Erreichen des Ausgangszustandes

- Ist die Eradikation aller leukämischer Stammzellen erforderlich? (Surrogat: kein Nachweis von BCR-ABL)
 - B/A kann auch bei Gesunden nachgewiesen werden
 - Nachweis von B/A nach allogener SZT bzw. Absetzen von IFN α ohne Hinweis auf Rezidiv der Erkrankung
- → „operational cure“ (John Goldman)

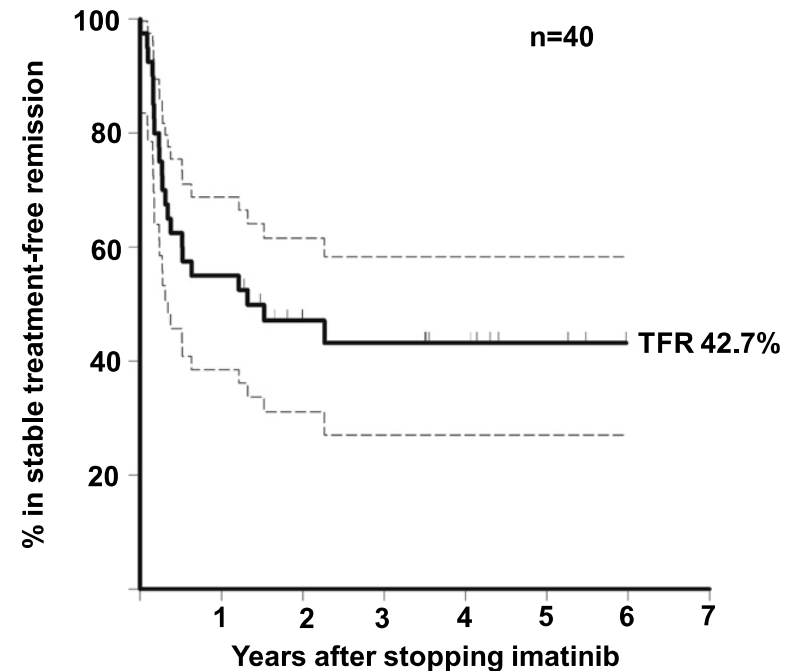
STIM trial: Erhalt einer CMR nach Absetzen von Imatinib



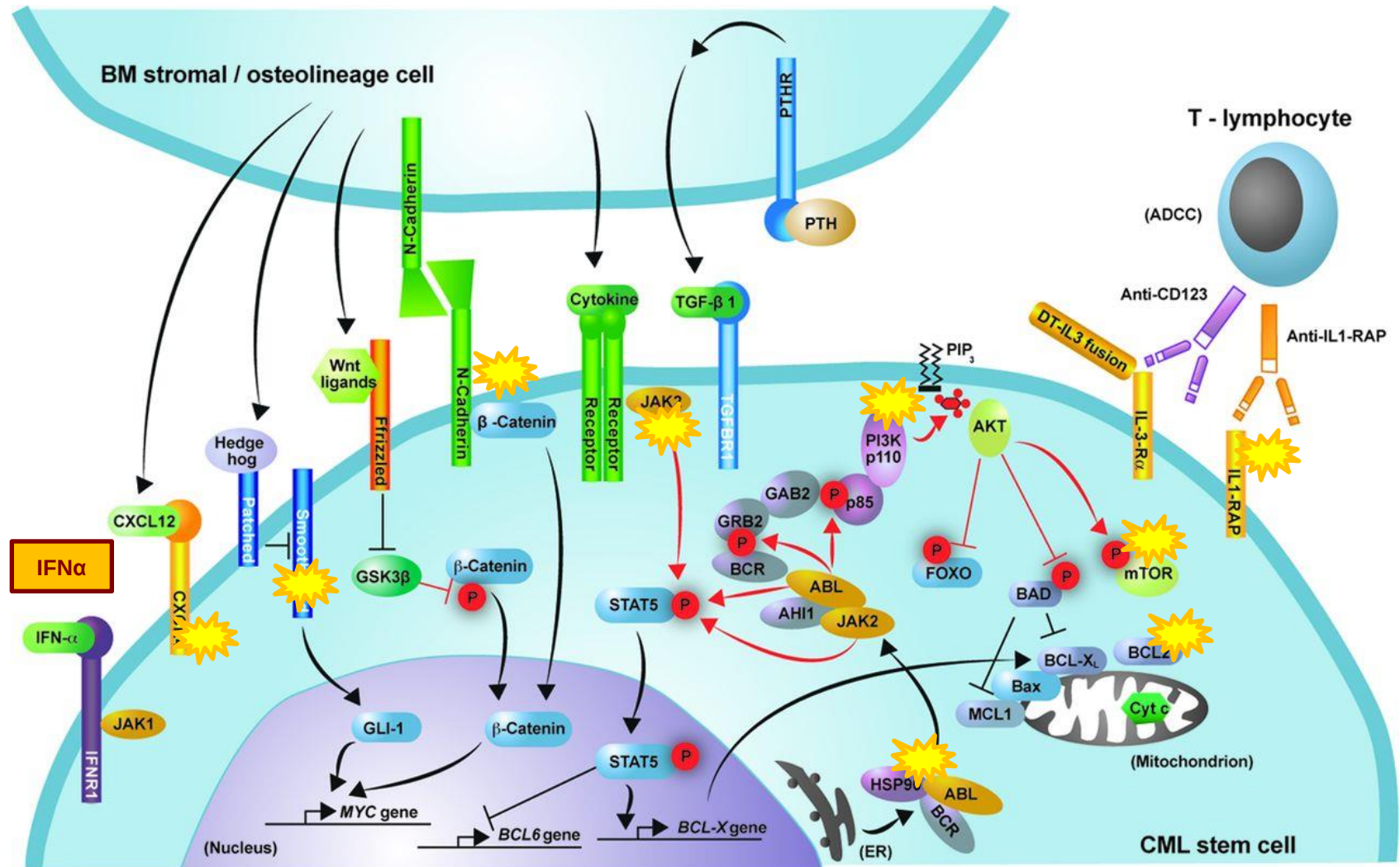
- Mean follow-up 56 Monate
- 38% in UMRD („undetectable“ MRD)
- 58 molekulare Rezidive innerhalb der ersten 7 Monate
- 3 späte molekulare Rezidive
 - (Monat 19, 20, 22)
- Alle Patienten sprachen auf eine erneute TKI-Therapie an, die Mehrzahl mit einer UMRD (72%)
- Kein Progress der Erkrankung

TWISTER trial (Ross DM et al. Blood, 2013)

- Mean follow-up 42 Monate
- 43% in UMRD
- 15 molekulare Rezidive innerhalb der ersten 6 Monate
- 8 Patienten mit MMR-Verlust im Verlauf
- 7 späte molekulare Rezidive
 - (Monat 6-27)
- Kein Progress der Erkrankung



Optimierungsstrategien



Zusammenfassung

- **Akute Leukämien:**
- Genotyp der malignen Zelle bestimmt die Wahl der Therapie
- Die Therapie der AL ist komplex und muss interdisziplinär erfolgen
- Das zunehmende Verständnis der Erkrankung hat zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze beigetragen
- **CML:**
- Die Einführung von BCR-ABL-Inhibitoren hat zu einer signifikanten Verbesserung der Therapie beigetragen
- Ziel der CML-Therapie ist das Absetzen des TKIs