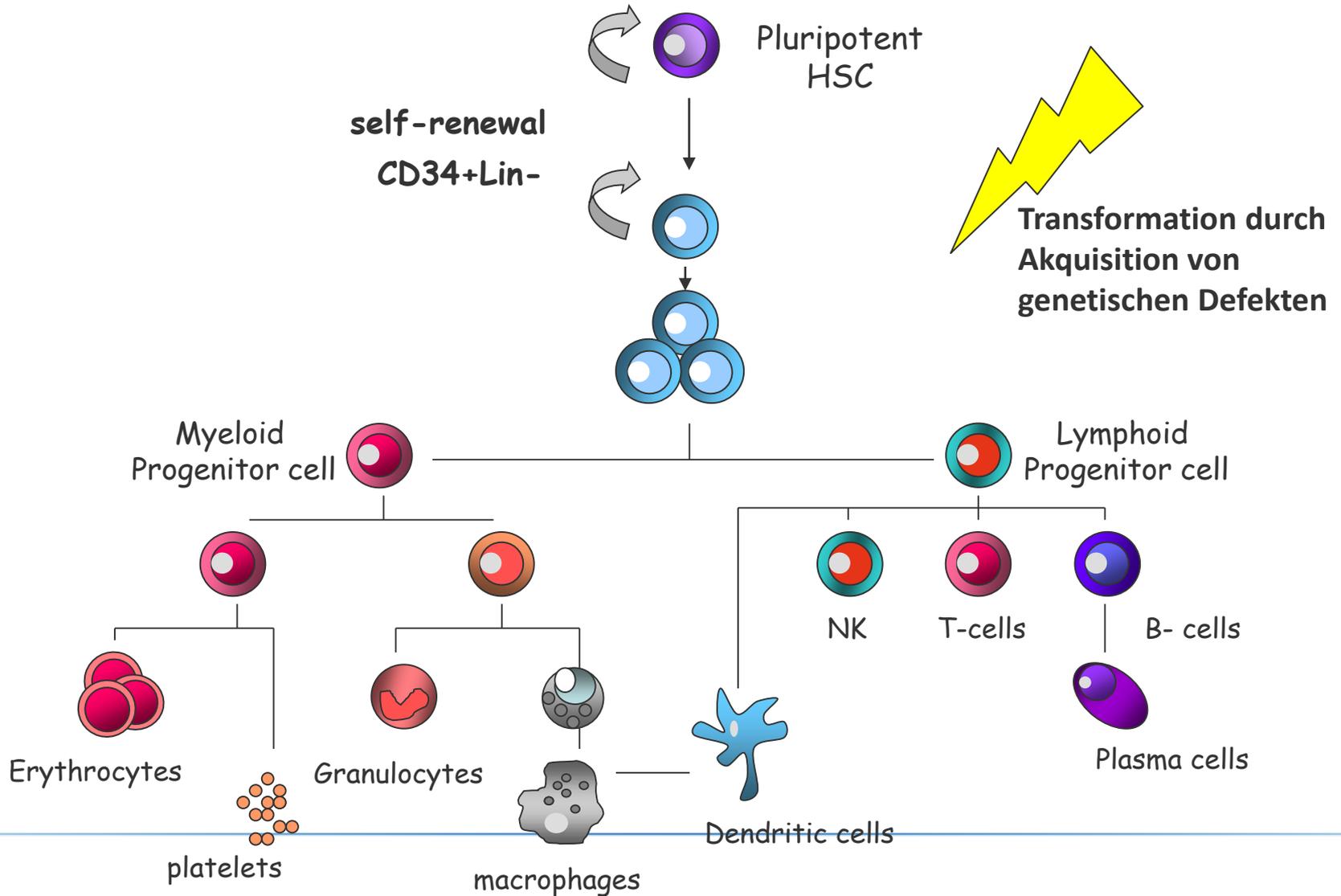


# **Facharztkurs Hämatologie/Onkologie: Akute Leukämien**

Katharina Götze

Klinik und Poliklinik Innere Medizin III  
Klinikum Rechts der Isar, TU München

# Akute Leukämie: Krankheit der hämatopoetischen Stammzelle



Akquisition mehrerer genetischer Defekte in der hämatopoetischen Stammzelle



Unkontrollierte Proliferation von Leukämiezellen im Knochenmark

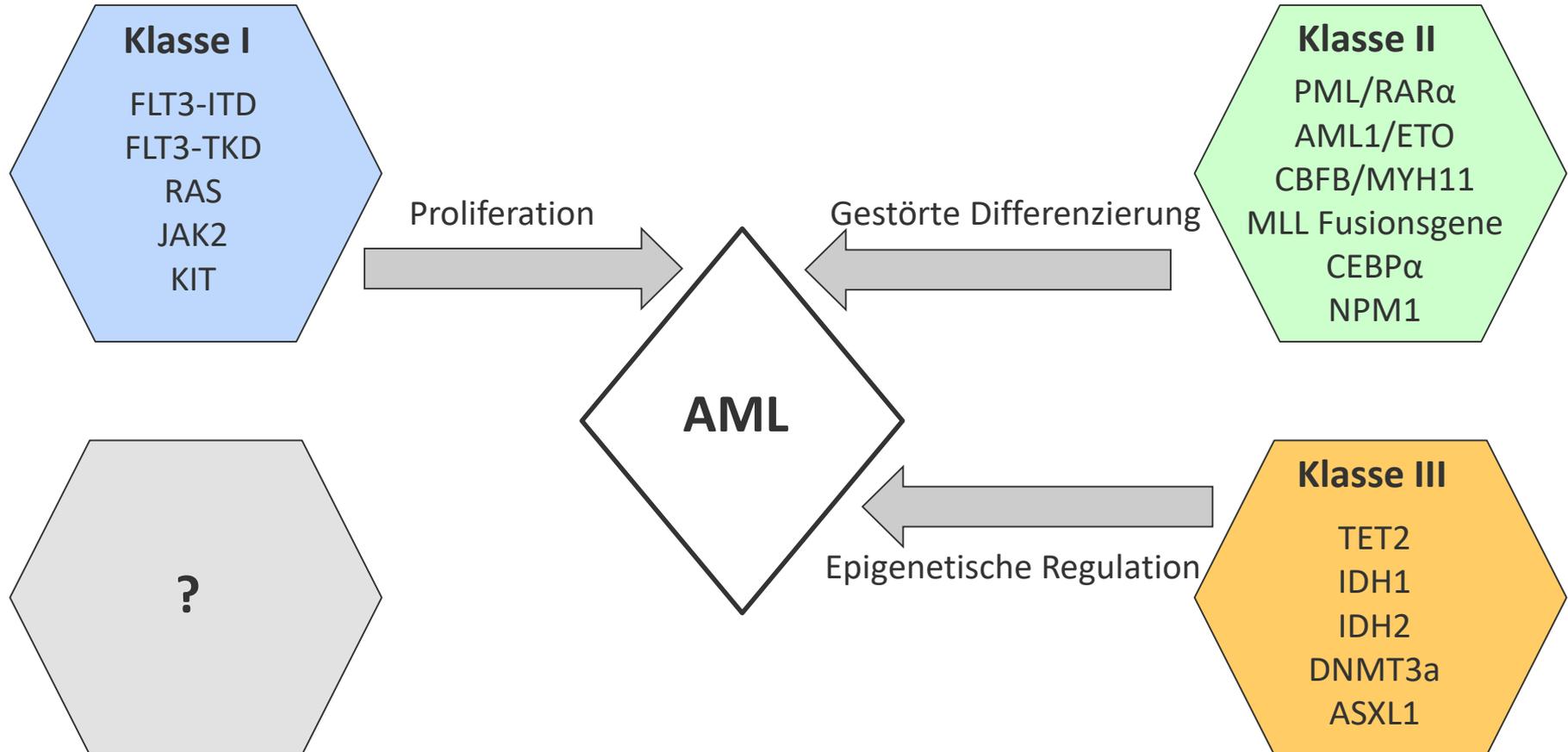


Unterdrückung normaler Blutbildung

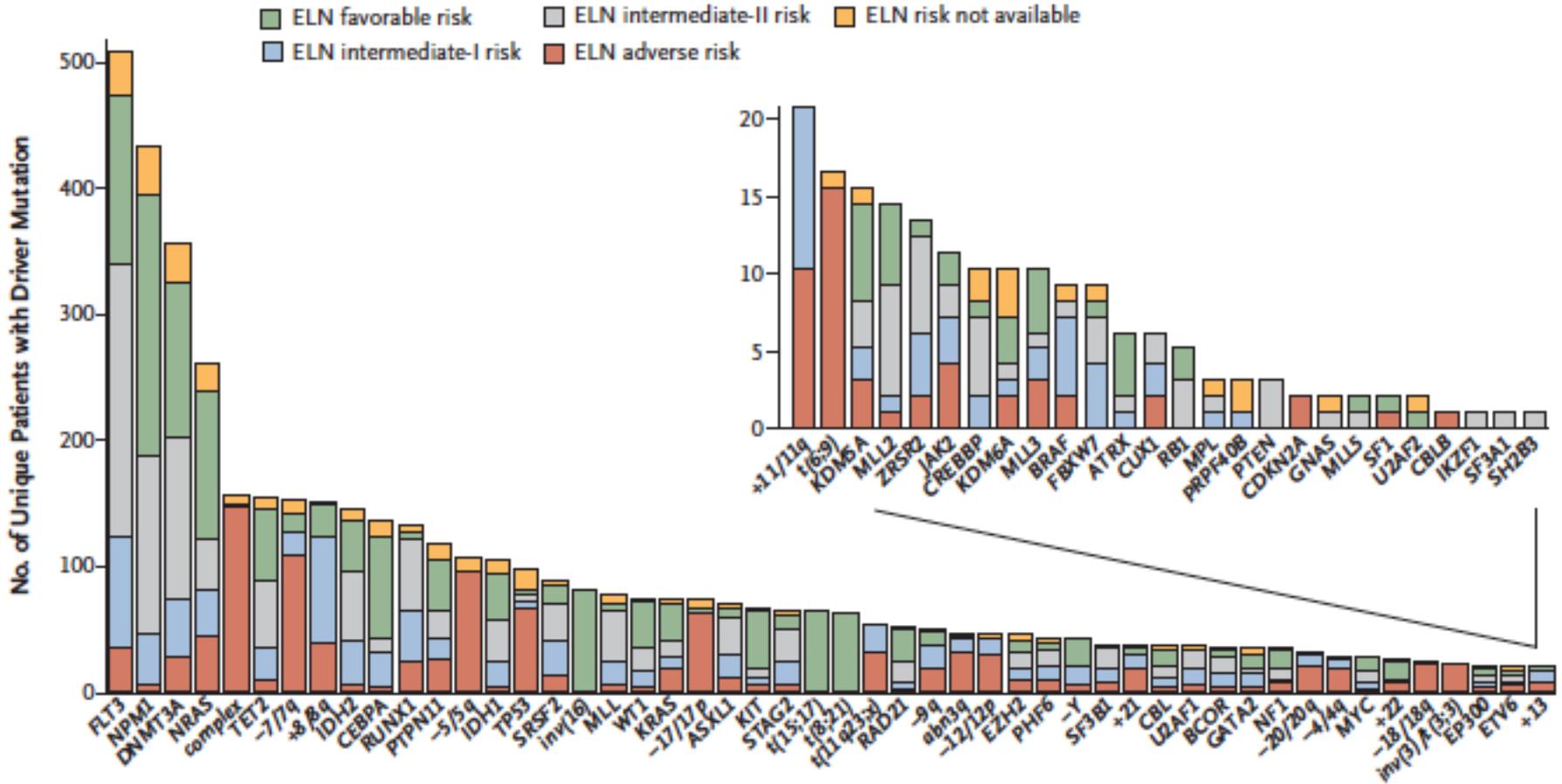


Ausschwemmung ins periphere Blut oder andere Organe

# Zwei Hit Hypothese: Klasse I und Klasse II Mutationen

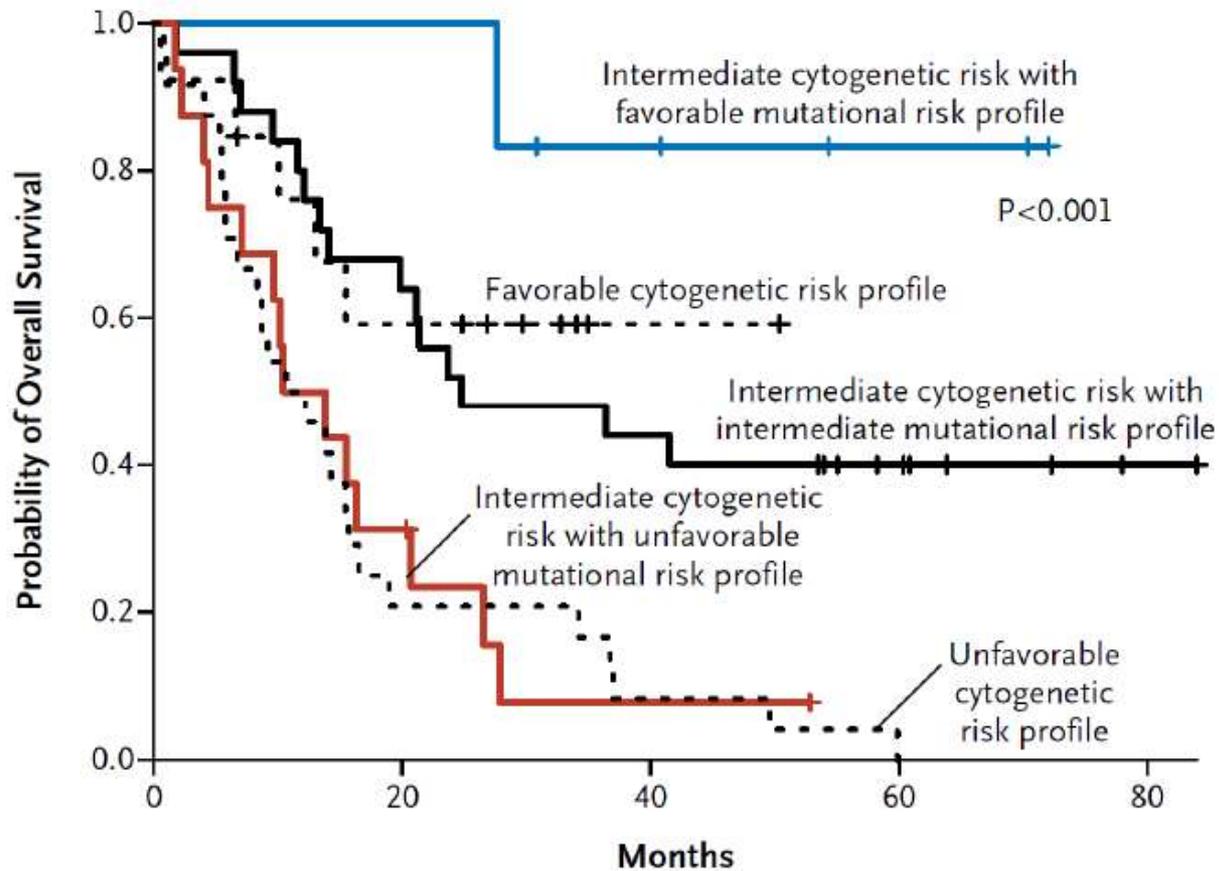


# Mutationspektrum der AML



# Genomics und Prognose

C Validation Cohort

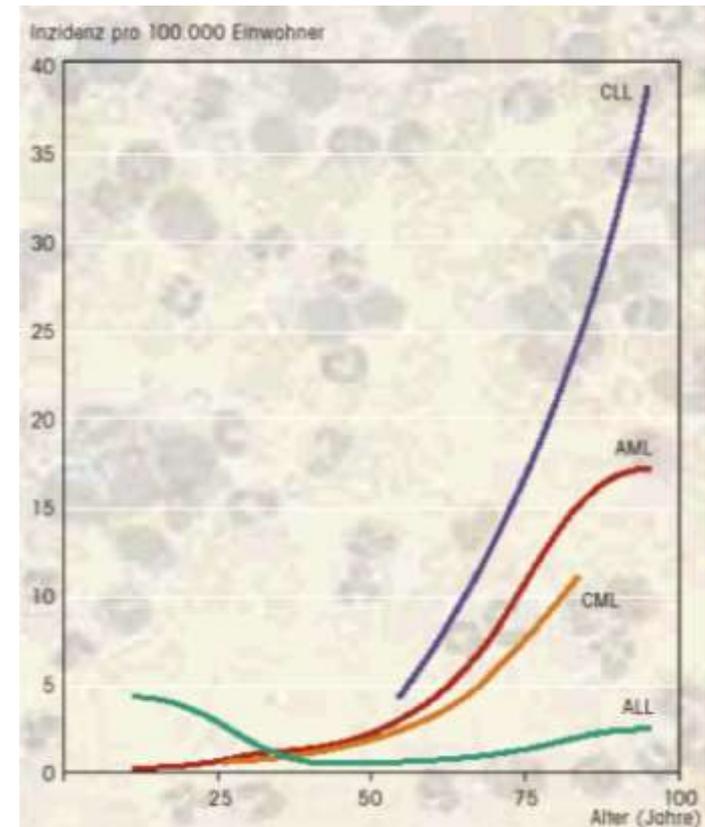


# Symptomatik akute Leukämien

- Fehlen funktioneller Blutzellen:  
Schwäche (Dyspnoe, AP, Leistungsknick), Infekte, Blutungen
- Extramedulläre Infiltration durch Leukämiezellen in  
Leber, Milz, Haut, Schleimhäute; prinzipiell überall möglich
- Störungen der plasmatischen Gerinnung  
Hämatome, Ekchymosen, DIC

# Akute myeloische Leukämie

- Inzidenz: 4/100 000 E/Jahr
- Erkrankungsgipfel > 65 J
- Inzidenz im Alter steigend
- 80 % Erwachsene
  - (Die akute Leukämie des Kindes ist die ALL)



# Ätiologie/Risikofaktoren

- Benzol
- Ionisierende Strahlung
- Vorangegangene Chemotherapie (Alkylanzien, Etoposid)
- Hereditäre Syndrome (Trisomie 21)
- Selten familiäre Keimbahnmutationen (zB RUNX-Gen)
- Hämatologische Vorerkrankungen
  - Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
  - Myeloproliferative Syndrome
  - Aplastische Anämie

**Meist aber keine Ursache eruierbar!!**

# Klinischer Fall 1

- Ein 45 jähriger Lehrer stellt sich bei Ihnen vor, weil er sich seit Wochen müde fühlt und beim Bergsteigen eine ungewohnte Kurzatmigkeit bemerkt hat.
- Die körperliche Untersuchung zeigt eine Blässe und unklare Hautläsionen am Rumpf
- Sie fordern einen Blutausstrich an.....

# Klinischer Fall 1 - Befunde



Unklare Hautinfiltrate

# Klinischer Fall 1

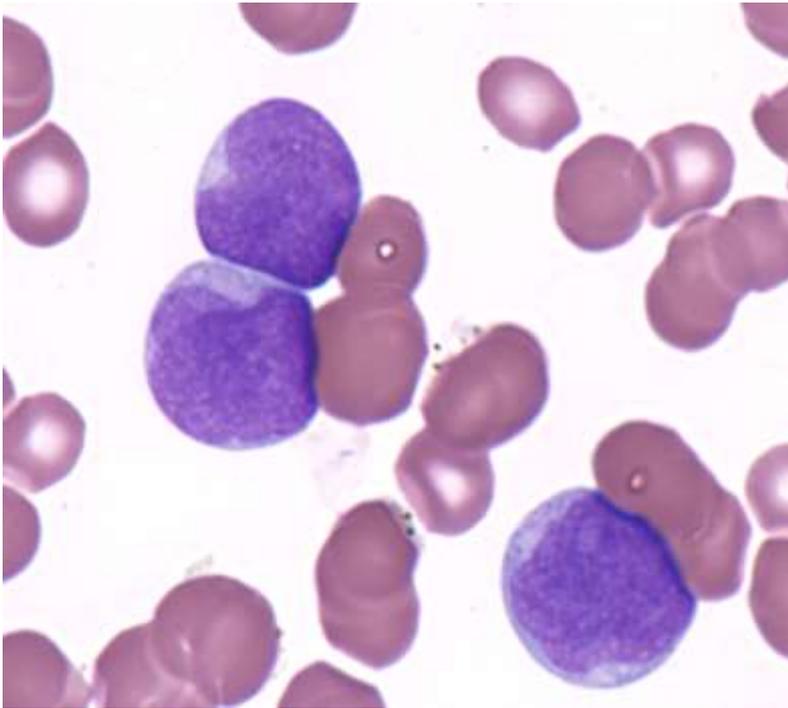
## BB

|         |          |
|---------|----------|
| Hb      | 7.0 g/dl |
| RBC     | 2.0 T/L  |
| Hkt     | 21%      |
| MCV     | 85 fl    |
| MCH     | 30 pg    |
| Reti    | 6 ‰      |
| Leuko   | 5.2 G/L  |
| Thrombo | 100 G/L  |
|         |          |

## Differential BB

|                |     |
|----------------|-----|
| Segmentkernige | 11% |
| Lymphozyten    | 26% |
| Monozyten      | 46% |
| Eosinophile    | 0   |
| Stabkernige    | 1%  |
| Metamyelozyten | 0   |
| Myelozyten     | 0   |
| Blasten        | 16% |
|                |     |

## Blutausstrich



**Was machen Sie als nächstes?**

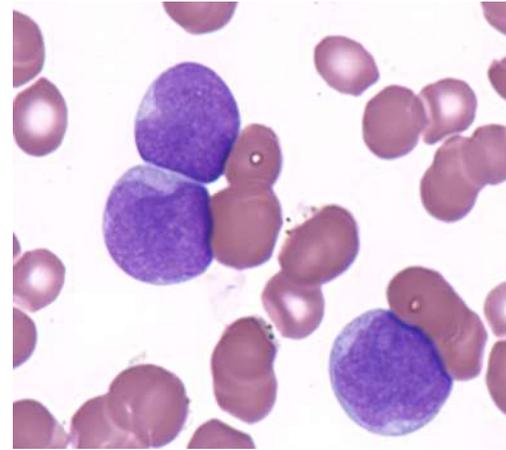
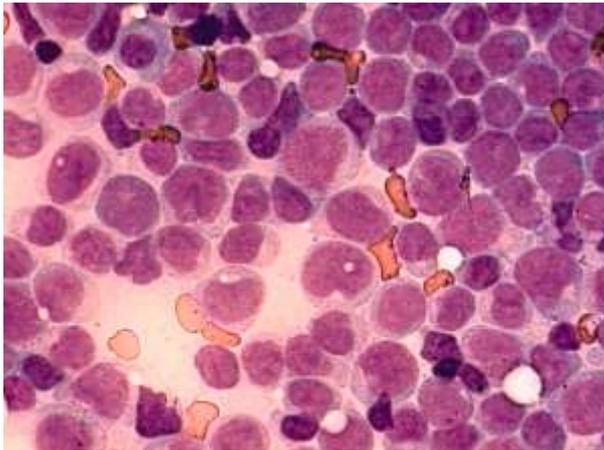
Knochenmarkpunktion!

V.a. akute Leukämie

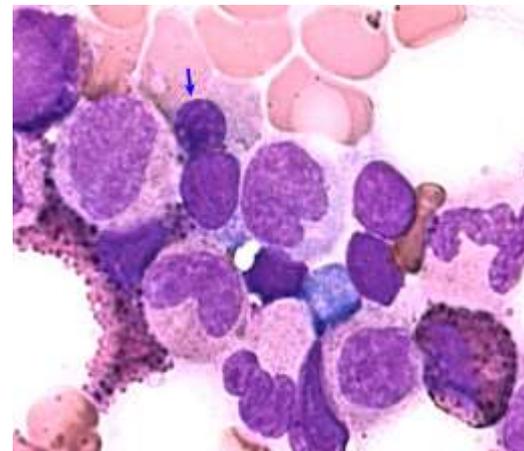
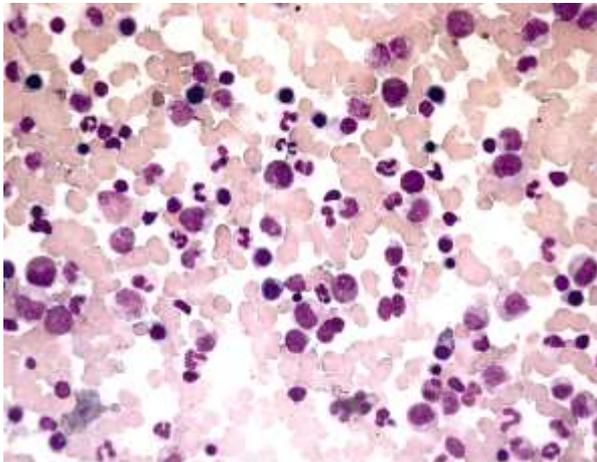
# Differentialblutbild bei akuter Leukämie

|                | Blasts                        | Promyelo-cytes         | Myelocytes | Metamyelo-cytes | Banded Granulo-cytes | Segmented Granulo-cytes       |       |
|----------------|-------------------------------|------------------------|------------|-----------------|----------------------|-------------------------------|-------|
| Normal         |                               |                        |            |                 | ●                    | ● ● ● ●<br>● ● ● ●            |       |
| CML            | (●)                           | (●)                    | ● ●        | ● ● ● ●         | ● ● ● ●<br>● ● ● ●   | ● ● ● ●<br>● ● ● ●<br>● ● ● ● |       |
| Acute Leukemia | ● ● ● ●<br>● ● ● ●<br>● ● ● ● | ← Hiatus leucaemicus → |            |                 |                      |                               | ● ● ● |

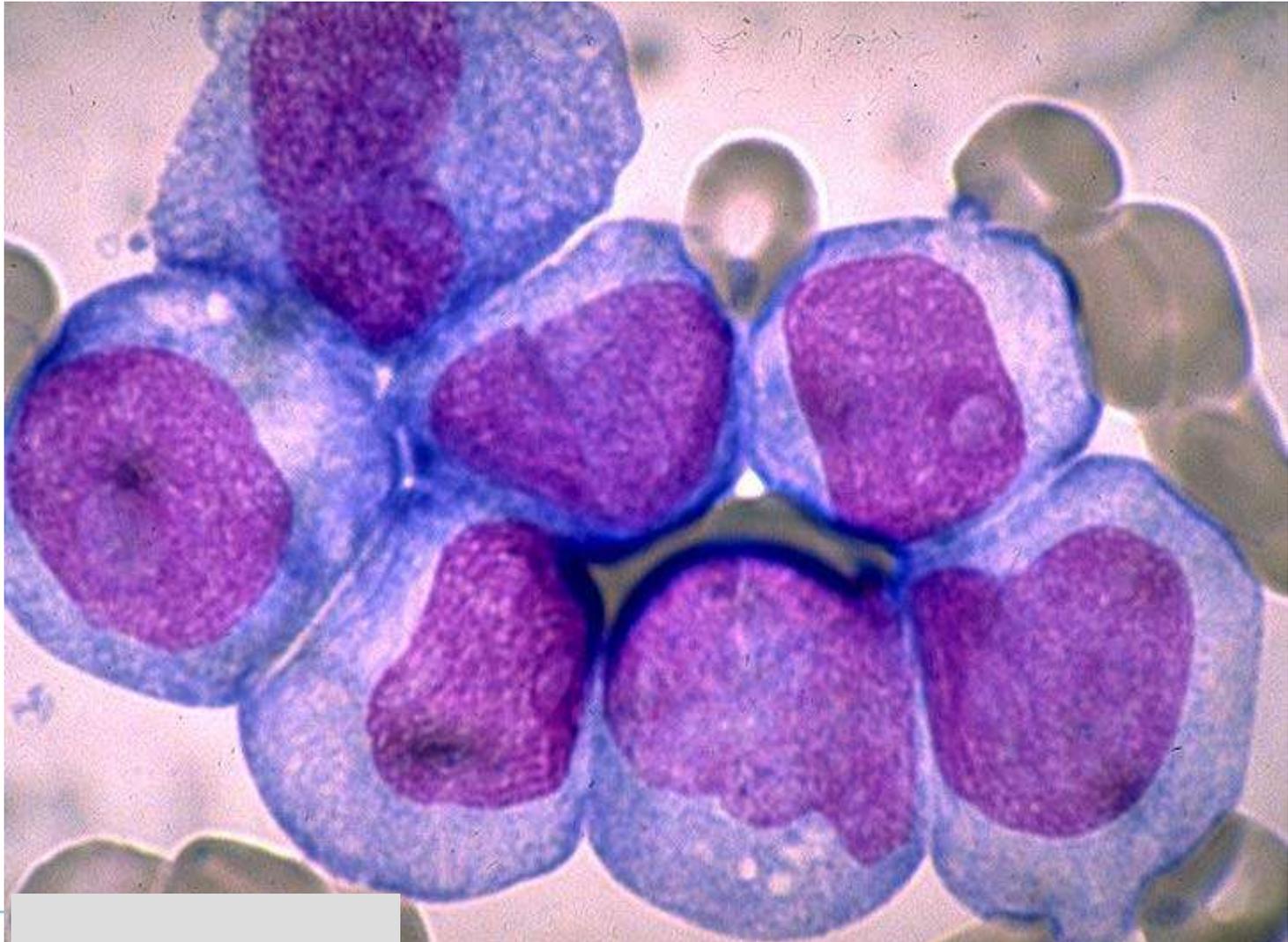
# Klinischer Fall 1



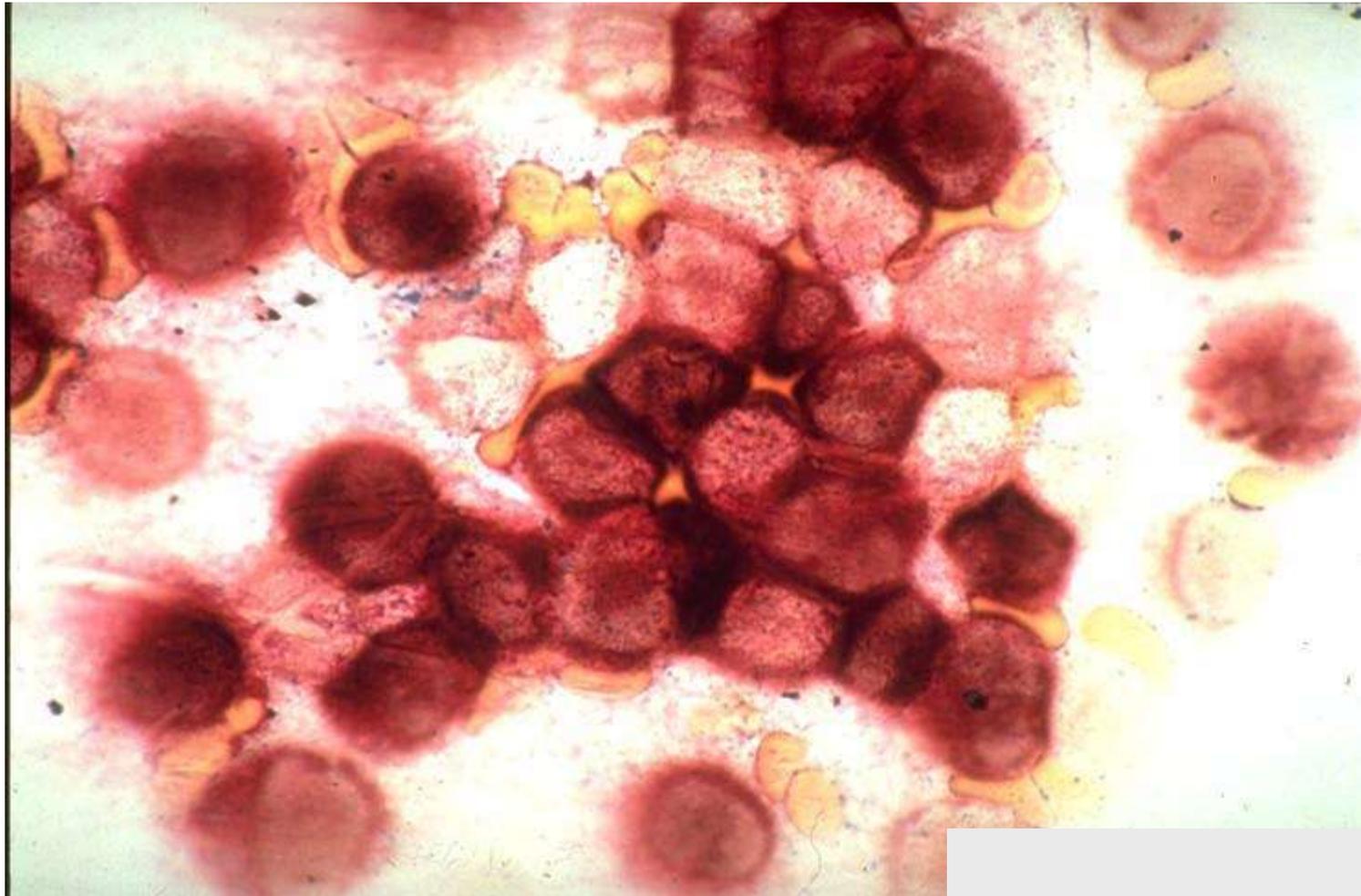
Normales Knochenmark



## AML M5: monozytär



# Esterase-Färbung



# Klinischer Fall 1- Diagnose

Akute myeloische Leukämie M5 nach FAB

- Hautbeteiligung (Chlorome)

Zytogenetik/Molekulargenetik:

- normaler KT
- Nachweis FLT3-ITD Mutation, NPM1 Mutation

Risikoklassifikation ELN:

- Intermediate

# Klinischer Fall 1

## Therapie:

- Doppelinduktion mit Cytarabin + Daunorubicin („7 + 3“) + Midostaurin (FLT3 Inhibitor)
- Erreichen einer CR nach Induktion I
- Konsolidierung mit Hochdosis Cytarabin + Midostaurin
- Allogene Stammzelltransplantation in 1.CR vom HLA-identen Bruder
- Gutes Engraftment, keine schwere GvHD
- Seitdem in Remission

# Klinischer Fall 2

- 24 jähriger Patient mit seit Wochen bestehenden Zahnschmerzen, bereits von mehreren Zahnärzten gesehen worden, zur Entfernung der Weisheitszähne geraten
- Vorstellung in der chirurgischen Notaufnahme mit Panaritium am re Zeigefinger, Spaltung des Panaritiums und dann entlassen (keine BE)
- WV am nächsten Tag mit Fieber, schläfrig, deutlich reduzierter AZ
- der Chirurg findet das doch alles etwas eigenartig und läßt ein BB machen.....

# Klinischer Fall 2

## BB

|         |          |
|---------|----------|
| Hb      | 7.4 g/dl |
| RBC     | 2.0 T/L  |
| Hkt     | 21%      |
| MCV     | 104 fl   |
| MCH     | 37 pg    |
| Leuko   | 232 G/L  |
| Thrombo | 54 G/L   |
|         |          |

## Differential BB

|                |     |
|----------------|-----|
| Segmentkernige | 0%  |
| Lymphozyten    | 2%  |
| Monozyten      | 0   |
| Eosinophile    | 0   |
| Stabkernige    | 0   |
| Metamyelozyten | 0   |
| Myelozyten     | 0   |
| Blasten        | 98% |
|                |     |

# Klinischer Fall 2

## Serumchemie

|               |            |
|---------------|------------|
| Natrium       | 136 mmol/l |
| Kalium        | 4.1 mmol/l |
| Kreatinin     | 3.7 mg/dl  |
| LDH           | 788 U/l    |
| GFR           | 20/L       |
| CRP           | 21.5 mg/dl |
| Procalcitonin | 7.4 ng/ml  |
|               |            |

## Gerinnung

|       |      |
|-------|------|
| Quick | 51%  |
| INR   | 1.5  |
| aPTT  | 40 s |
|       |      |

# Klinischer Fall 2



Lungeninfiltrate

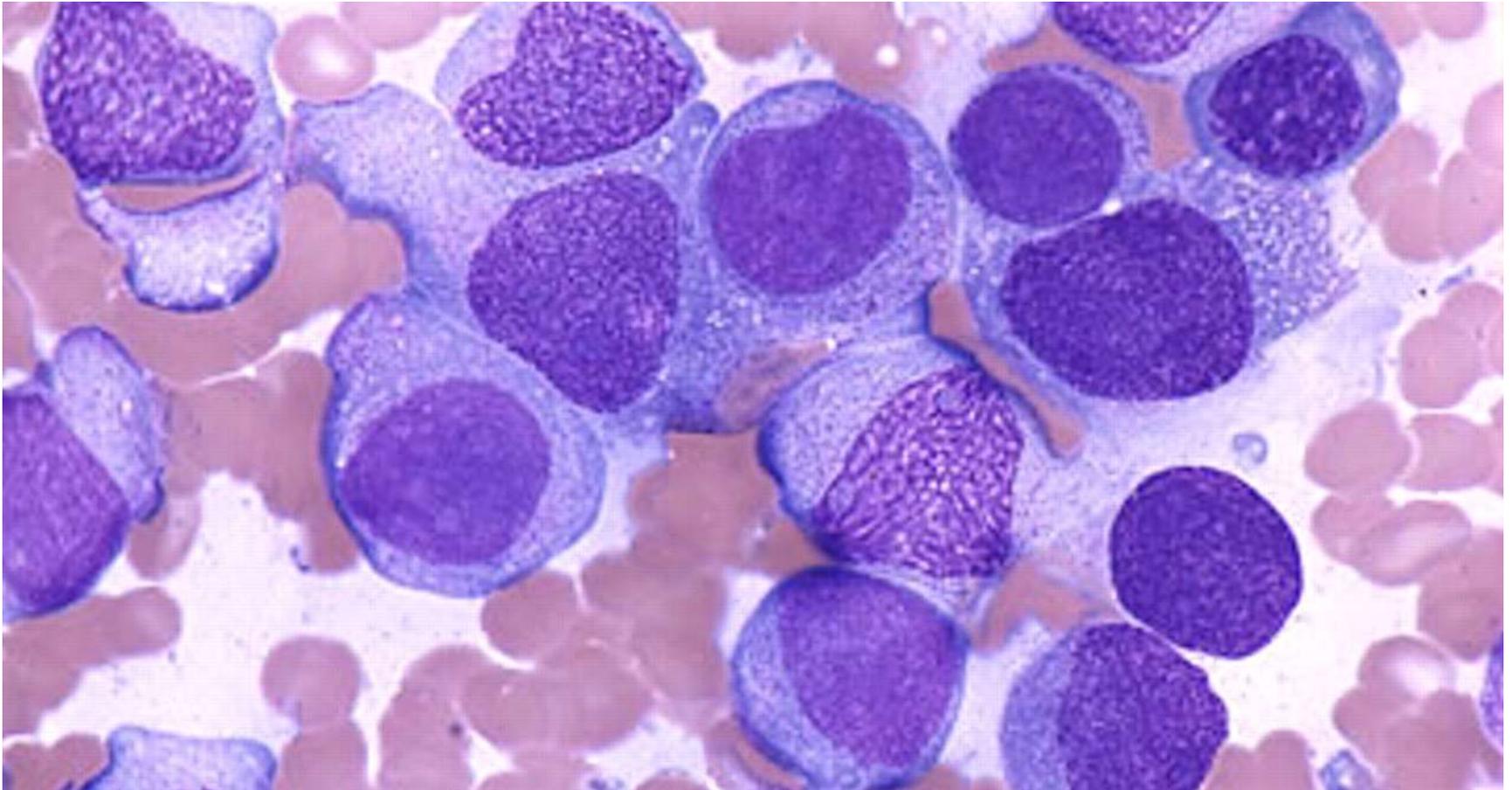
# Gingivahyperplasie



## Klinischer Fall 2

- **Diagnosen:**
  - Akute Leukämie
  - Sepsis
  - ANV, DIC
- **Weitere Schritte:**
  - Sofortige Übernahme auf Hämatologie
  - Legen von ZVK, Notfall Leukapherese
  - Gabe von Cytarabin 200 mg i.v.
  - Antibiose mit Pipril/Tazobactam
  
  - Zeitweilig Besserung

## Klinischer Fall 2: Zytomorphologie



## Klinischer Fall 2

- **Weiterer Verlauf:**
  - Intubation und Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz und Kreislaufversagen
  - In der BAL Nachweis von *Aspergillus fumigatus*, Legionellen und *Pseudomonas aeruginosa*
  - Trotz resistenzgerechter Erweiterung der Antibiose und Zugabe von Voriconazol Verschlechterung der Situation
  - Diffuse Lungenblutung
  - Exitus letalis bei Kammerflimmern und erfolgloser Reanimation
- **Diagnostik der Leukämie:**
  - AML FAB M5 (Monoblasten)
  - Normaler KT

## Klinischer Fall 3

- 65 jährige Patientin stellt sich regelmäßig beim Hausarzt vor
- Bei einer Routinekontrolle fällt eine neue Panzytopenie auf
- Die Patientin gibt keinerlei Symptome an
- Der HA schickt die Patientin zur weiteren Abklärung in die Spezialambulanz.....

## Klinischer Fall 3

### BB

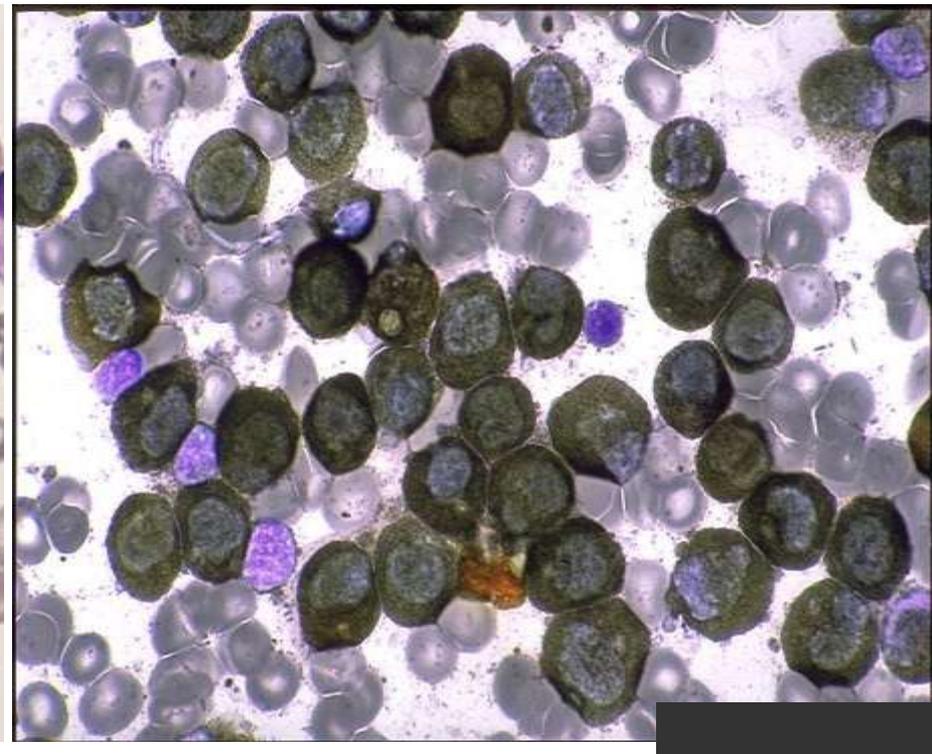
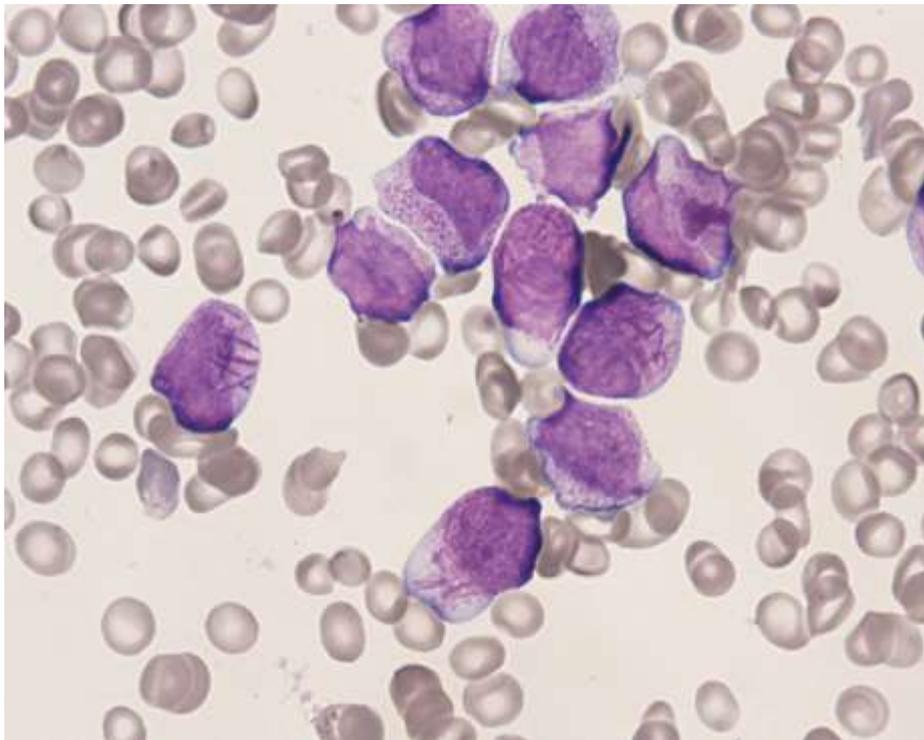
|         |          |
|---------|----------|
| Hb      | 9.0 g/dl |
| RBC     | 3.0 T/L  |
| Hkt     | 25%      |
| MCV     | 98 fl    |
| MCH     | 32 pg    |
| Reti    | 6 ‰      |
| Leuko   | 1.2 G/L  |
| Thrombo | 35 G/L   |
|         |          |

### Differential BB

|                |     |
|----------------|-----|
| Segmentkernige | 40% |
| Lymphozyten    | 50% |
| Monozyten      | 10% |
| Eosinophile    | 0   |
| Stabkernige    | 0   |
| Metamyelozyten | 0   |
| Myelozyten     | 0   |
| Blasten        | 0   |
|                |     |

## Klinischer Fall 3

- Knochenmarkdiagnostik: Zytomorphologie und Zytochemie



Peroxidase Färbung

## Klinischer Fall 3

- Knochenmarkdiagnostik: Zytogenetik und Molekulargenetik
- Karyotyp: t(15;17) (PML-rara, Expression eines Vitamin A-Rezeptors, Aktivierung der Zellteilung, Ausreifungsstopp)
- Molekulargenetik: Unauffällig
  
- Diagnose: akute Promyelozytenleukämie, APL (AML M3)
- Exzellente Prognose, Heilungschancen > 90%
- Applikation von ATRA (All-Trans-Retinoid-Säure, Vit A) in Kombination mit Chemotherapie oder Arsentrioxid, Ausreifungsstopp überwunden
- CAVE: Gerinnungsentgleisung, ATRA-Syndrom (Respiratorische Verschlechterung durch Bindung der Leukämiezellen an Lungengefäße)

## Klinischer Fall 3

- Behandlung nach dem GIMEMA APL Protokoll mit repetitiven Zyklen von ATRA + ATO
- Keine Komplikationen, kein ATRA Syndrom, keine EKG Veränderungen
- Nach der Induktion zytomorphologische CR
- Normalisierung des BB
- Nach der Konsolidierung MRD negativ
- Anhaltende Remission -> Heilung

## Klinischer Fall 4

- 75 j Patient mit Abgeschlagenheit bei schon länger bestehender Anämie

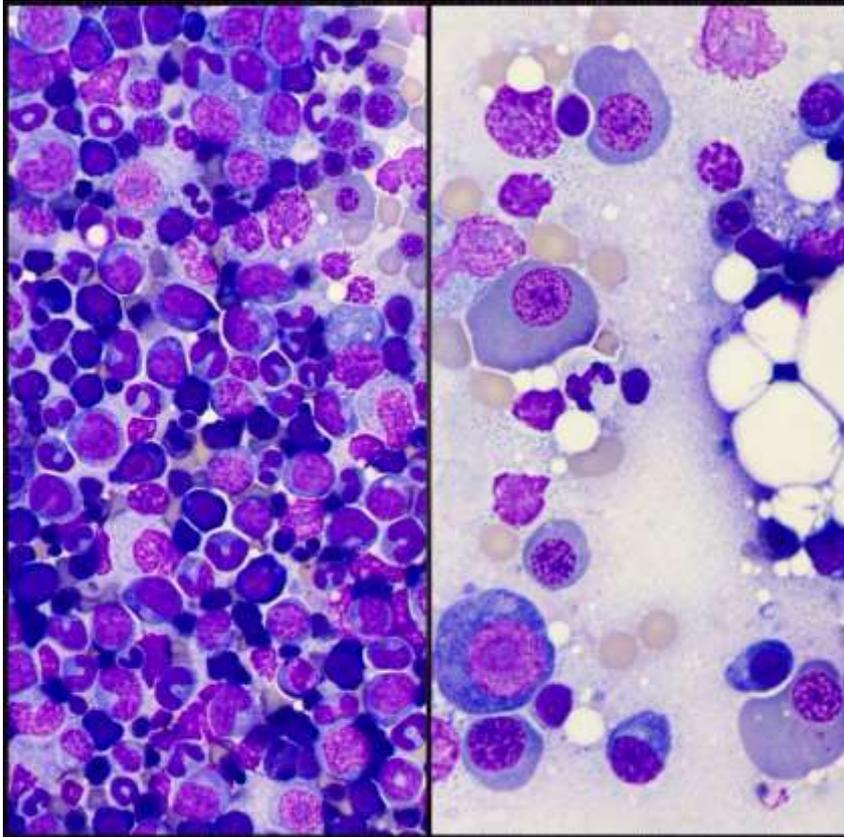
### BB

|         |          |
|---------|----------|
| Hb      | 8.0 g/dl |
| RBC     | 3.0 T/L  |
| Hkt     | 25%      |
| MCV     | 100 fl   |
| MCH     | 32 pg    |
| Reti    | 6 ‰      |
| Leuko   | 2.6 G/L  |
| Thrombo | 75 G/L   |
|         |          |

### Differential BB

|                |     |
|----------------|-----|
| Segmentkernige | 30% |
| Lymphozyten    | 40% |
| Monozyten      | 20% |
| Eosinophile    | 0   |
| Stabkernige    | 0   |
| Metamyelozyten | 0   |
| Myelozyten     | 0   |
| Blasten        | 10  |
|                |     |

## Klinischer Fall 4: Zytomorphologie



- Hyperzelluläres KM
- Dysplastische EP und GP
- 22% Blasten

AML mit Dysplasiezeichen

Molekulargenetik:

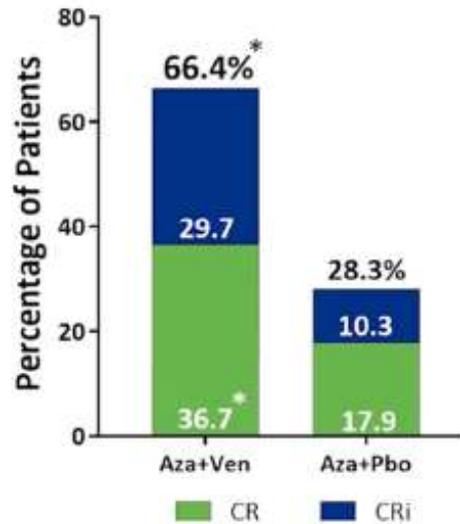
- Mutationen in TET2, RUNX1, ASXL1

## Klinischer Fall 4: Therapie

- Einleitung einer Therapie mit Azacytidine (75 mg/m<sup>2</sup> d1-7 q28) und Venetoclax (400 mg tgl d1-28 nach ramp-up)
- Fieber in Neutropenie
- CR nach Zyklus 1
- Fortführung der Therapie bis Progress
- Ggf Reduktion Venetoclax bei CR auf 14 Tage
- G-CSF support bei Neutropenie in CR

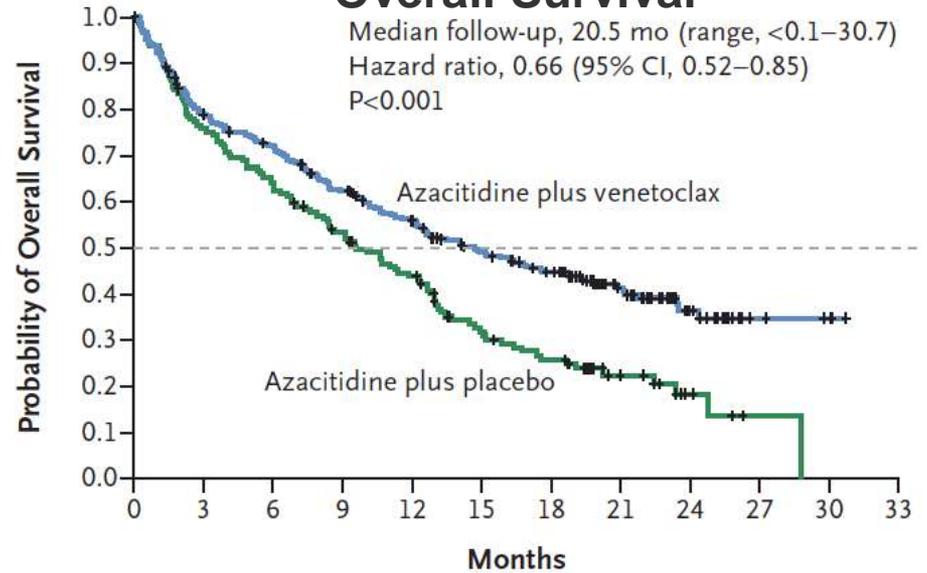
# Klinischer Fall 4

## Overall Response



**Median cycle number**  
 AZA + VEN 7 (range 1-30)  
 AZA + PLB 4.5 (range 1-26)

## Overall Survival



**No. at Risk**

|                             |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |   |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|---|
| Azacitidine plus venetoclax | 286 | 219 | 198 | 168 | 143 | 117 | 101 | 54 | 23 | 5 | 3 | 0 |
| Azacitidine plus placebo    | 145 | 109 | 92  | 74  | 59  | 38  | 30  | 14 | 5  | 1 | 0 | 0 |

# Diagnostik

- Jede akute Leukämie kann leukämisch, aleukämisch oder panzytopenisch verlaufen!
- Zumeist Anämie/Thrombopenie



**Knochenmarksdiagnostik**

# Diagnostik

- Differentialblutbild
- Serumchemie (Inkl. LDH, CRP)
- Gerinnung (Inkl. Fibrinogen, AT3, D-Dimere)
- Sono Abdomen
- Röntgen Thorax

# Knochenmarkdiagnostik Akute Leukämie

## KM-Aspirat

### 1. Basis: Zytomorphologie (historisch nach FAB, nicht mehr aktuell)

- Erlaubt rasche Diagnose
- für Therapieplanung (Risiko) nicht relevant!

Ausnahme: AML M3 (APL, akute Promyelozytenleukämie)

### 2. Immunphänotypisierung (FACS):

- Unterscheidung zwischen AML und ALL

### 3. Zytogenetik/Molekulargenetik (WHO):

- **Entscheidend zur Therapieplanung (Risikostratifizierung)**

### 4. Histologie:

- Hilfreich bei Fibrose, Hypozellularität, Punctio sicca, Abgrenzung SAA, hypozelluläres MDS

## Erweiterte Diagnostik

- HLA- Typisierung
- Virusserologien (CMV, EBV, HIV, Hepatitis)
- Lumbalpunktion (ALL)

# AML Klassifikation

Nach FAB (alt)

- M0 undifferenziert
- M1 minimal differenziert
- M2 mit Ausreifung
- M3 Promeylozytenleukämie
- M4 myelomonozytär
- M4eo myelomonozytär mit Eos
- M5 monozytär
- M6 Erythroleukämie
- M7 Megakaryoblastenleukämie

Nach WHO (2016):

- AML mit rekurrenter genetischer Aberration
  - t(8;21)
  - t(15;17)
  - inv(16)
  - t(9;11) und MLL (11q23) variants
    - t(6;9)
    - inv(3)
    - t(1;22)
  - FLT3 Mutation
  - NPM Mutation
  - biallelic CEBP $\alpha$  Mutation
    - RUNX1 Mutation
- AML mit MDS-bedingten Veränderungen
  - Therapie-assoziierte AML
  - AML nicht klassifizierbar (NOS)
- Myeloisches Sarkom (extramedulläre AML)

# ELN 2022

| AML and related neoplasms   |  |
|---|--|
| <p><b>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring <math>\geq 10\%</math> blasts in BM or PB)*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA†</li> <li>• AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</li> <li>• AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</li> <li>• AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A‡</li> <li>• AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)§</li> <li>• AML with other rare recurring translocations  </li> <li>• AML with mutated NPM1</li> <li>• AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶</li> <li>• AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*</li> </ul> | <p><b>Myeloid sarcoma</b></p> <p><b>Acute leukemia of ambiguous lineage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute undifferentiated leukemia</li> <li>• MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged</li> <li>• MPAL, B/myeloid, not otherwise specified</li> <li>• MPAL, T/myeloid, not otherwise specified</li> </ul> |
| <p><b>Categories designated AML (if <math>\geq 20\%</math> blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AML with mutated TP53#</li> <li>• AML with myelodysplasia-related gene mutations<br/>Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2</li> <li>• AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities**</li> <li>• AML not otherwise specified</li> </ul>  | <p><b>Myeloid proliferations related to Down syndrome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome</li> <li>• Myeloid leukemia associated with Down syndrome</li> </ul> <p><b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b></p>   |
| <p><b>Diagnostic qualifiers††</b></p> <p>Therapy-related‡‡</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions</li> </ul> <p>Progressed from MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS should be confirmed by standard diagnostics and <math>&gt;3</math> mo prior to AML diagnosis</li> </ul> <p>Progressed from MDS/MPN (specify type)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and <math>&gt;3</math> mo prior to AML diagnosis</li> </ul> <p>Germline predisposition (specify type)</p>  |  |

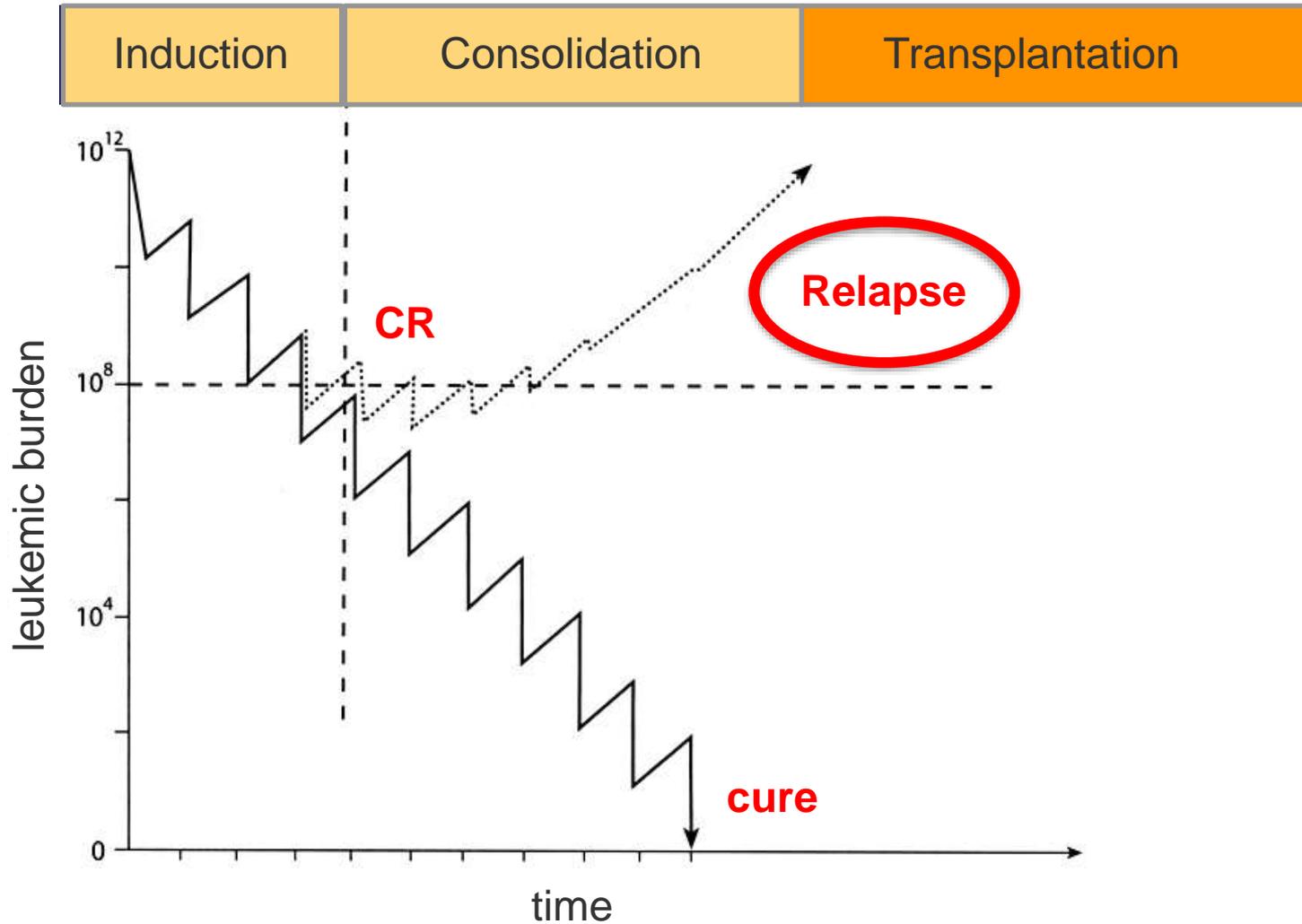
# Genetische Risikostratifikation

| Risk category† | Genetic abnormality  |
|----------------|--|
| Favorable      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡</li> <li>• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡</li> <li>• Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD</li> <li>• bZIP in-frame mutated CEBPA  </li> </ul>   |
| Intermediate   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD</li> <li>• Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions)</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A†,¶</li> <li>• Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse</li> </ul>   |
| Adverse        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged#</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP</li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV1)</li> <li>• t(3q26.2;v)/MECOM(EV1)-rearranged</li> <li>• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Complex karyotype,** monosomal karyotype††</li> <li>• Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡</li> <li>• Mutated TP53<sup>a</sup></li> </ul> |

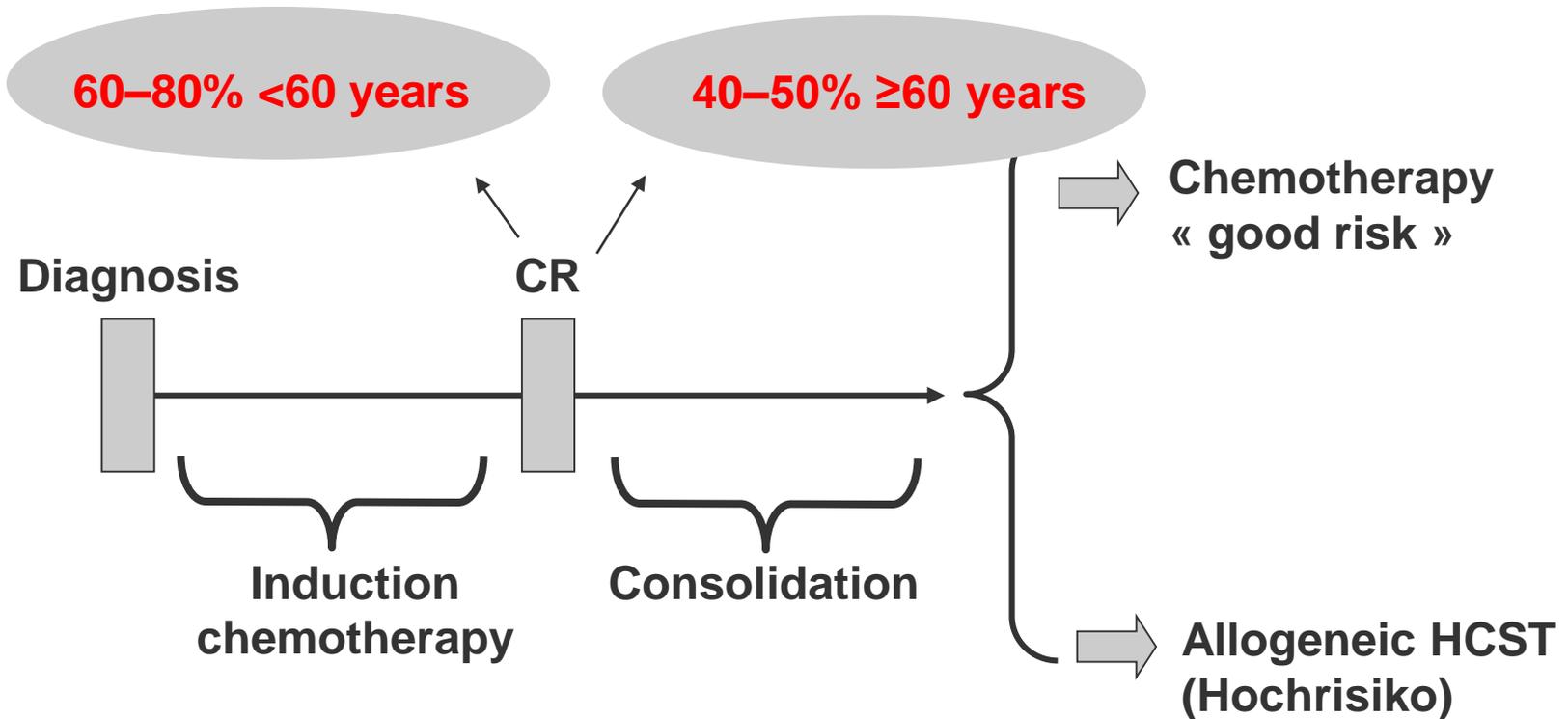
# Prognosefaktoren AML: klinische Faktoren

| <b>günstig</b>      | <b>ungünstig</b>             |
|---------------------|------------------------------|
| < 60 J              | > 60 J                       |
| MRD negativ         | erhöhte Leukozytenzahl       |
| CR nach Induktion 1 | Extramedulläre Manifestation |
|                     | Keine CR nach Induktion 1    |
|                     | t-AML, s-AML                 |
|                     |                              |

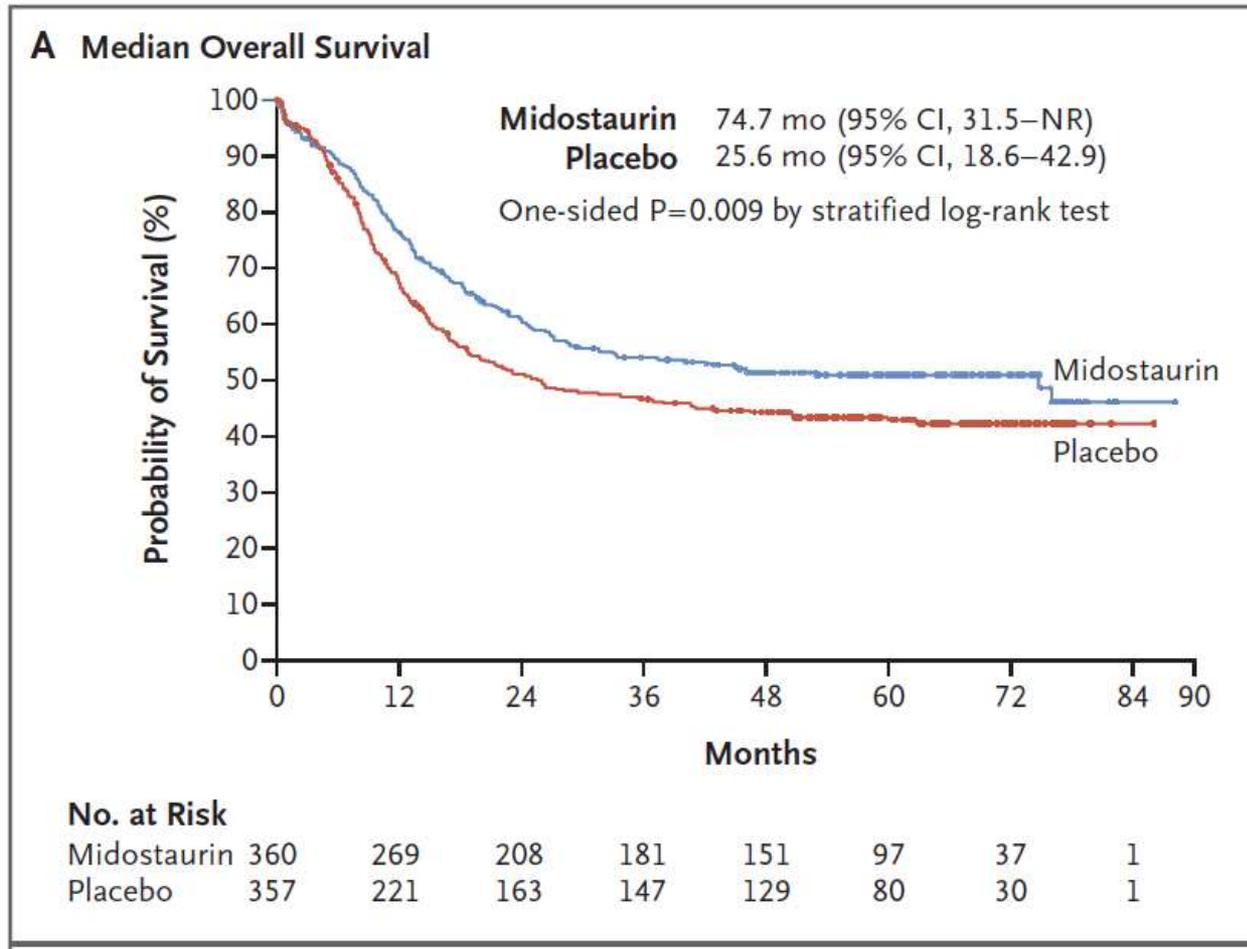
# AML – intensive Therapie



# AML Therapieprinzipien



# Verbesserung des Überlebens durch FLT3 Inhibition

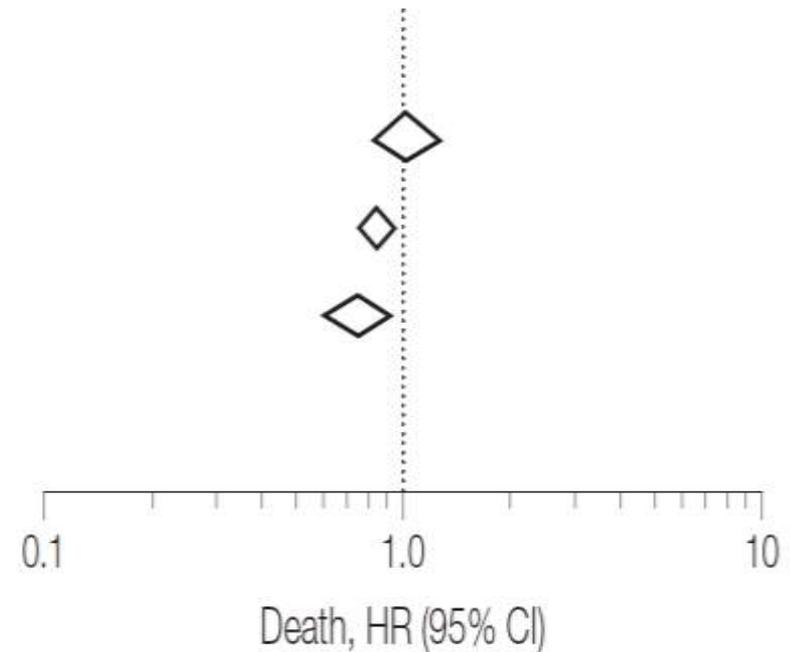


# Allogene SCT in 1. CR

Overall survival benefit by cytogenetic risk

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| Good-risk AML         | 1.07 (0.83-1.38) |
| Intermediate-risk AML | 0.83 (0.74-0.93) |
| Poor-risk AML         | 0.73 (0.59-0.90) |

Test for heterogeneity:  $\chi^2=5.29$ ;  $P=.07$ ;  $I^2=62.2\%$



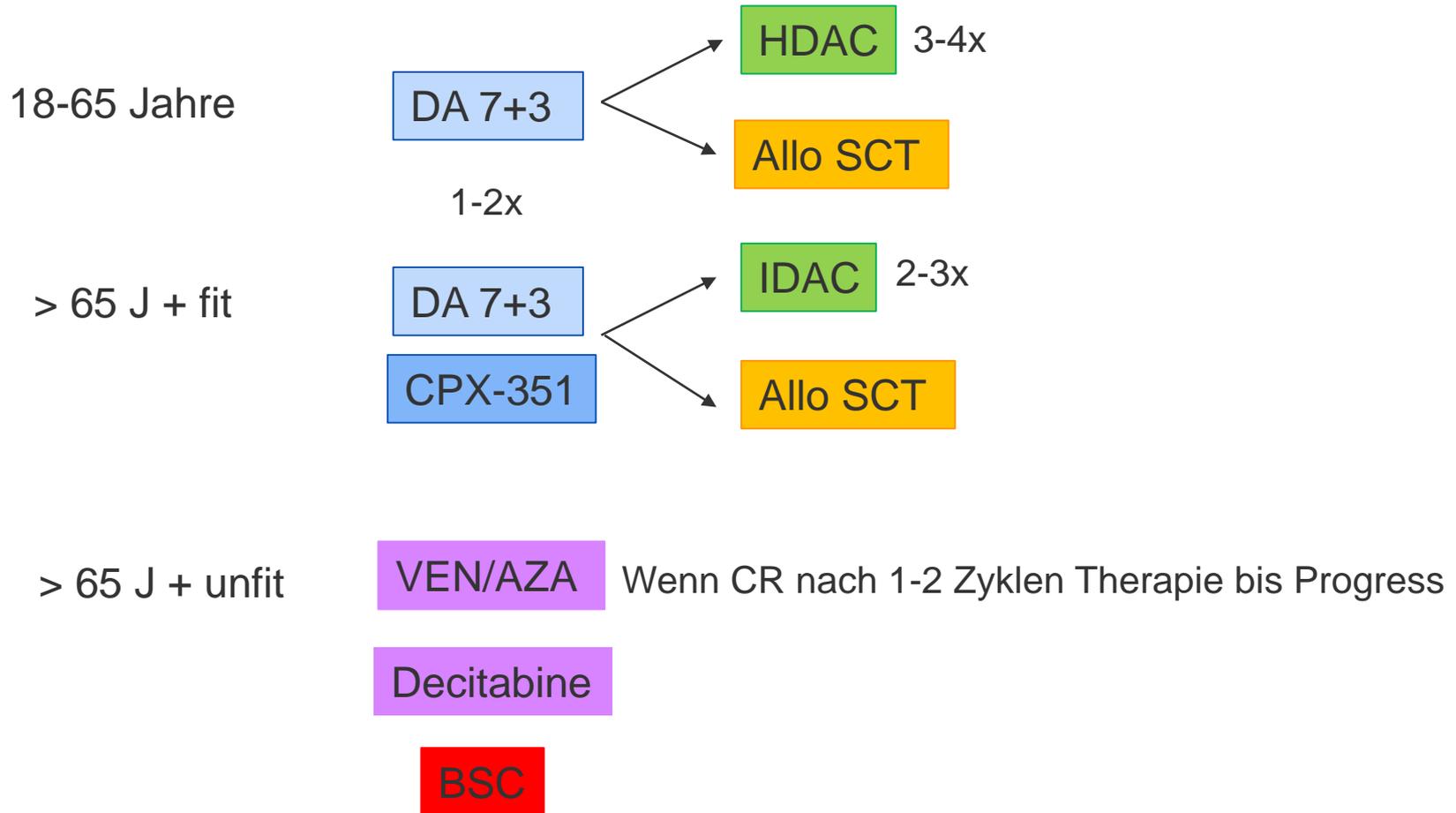
Conclusion:

Offer allogeneic SCT to all AML in 1. CR  
with exception of ELN favorable subtypes

# AML – intensive Therapiestrategie

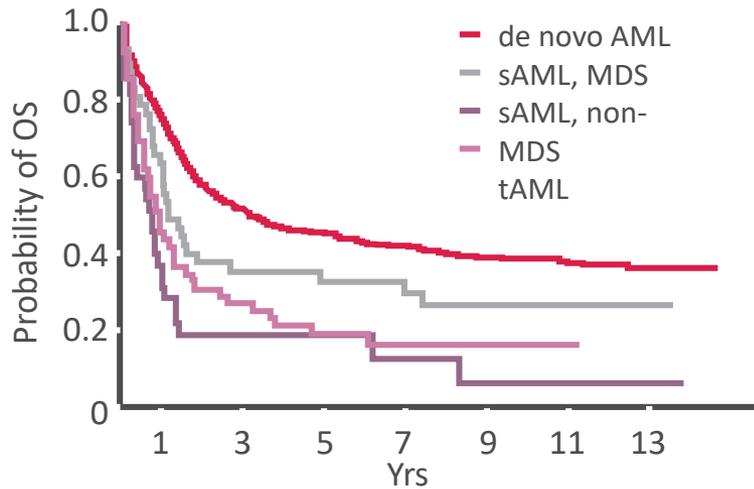
- **Remissionsinduktion**
  - 1- 2 Zyklen Anthrazyklin + Cytarabin („7 + 3“)
  - Bei FLT3-ITD Mutation zusätzlich Midostaurin
  - Erreichen einer CR (<5% Blasten im KM)
  - Mortalität 10%
- **Risikoadaptierte Postremissionstherapie**
  - Günstig: Hochdosis Cytarabin (HDAC) x 3
  - Intermediär: HDAC vs. Allogene SCT
  - Ungünstig: Allogene SCT (Familien-, Fremd- oder Alternativspender)
- **Sonderfall: APL (AML M3)**
  - Arsentrioxid + ATRA

## AML Zusammenfassung Therapieoptionen (Ausschluss APL)



# Gesamtüberleben AML nach Alter

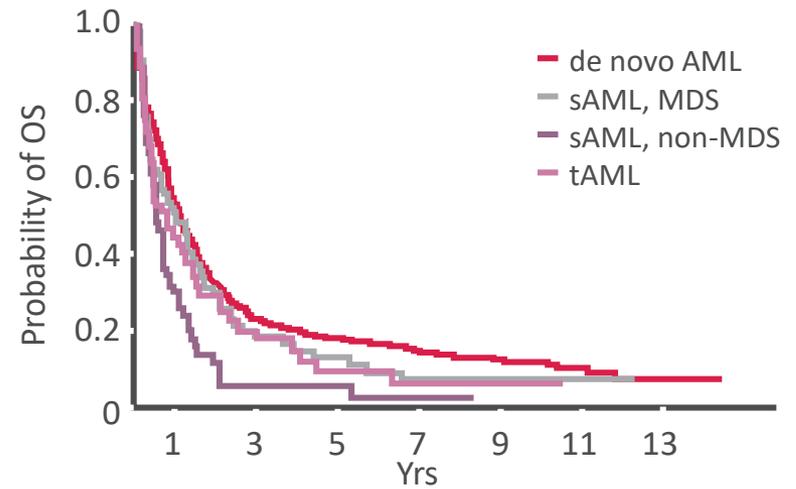
< 60 Yrs of Age



Patients at Risk, n

|               |     |     |     |     |     |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| de novo AML   | 512 | 304 | 227 | 168 | 119 |
| sAML, MDS     | 30  | 15  | 13  | 10  | 8   |
| sAML, non-MDS | 11  | 4   | 3   | 2   | 1   |
| tAML          | 25  | 14  | 8   | 6   | 3   |

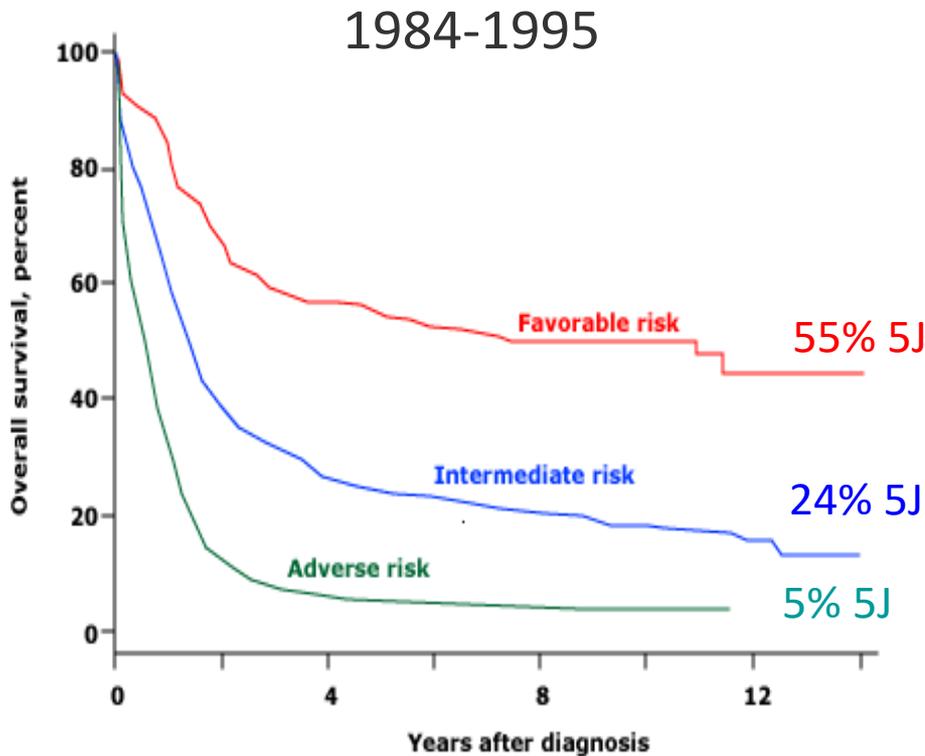
≥ 60 Yrs of Age



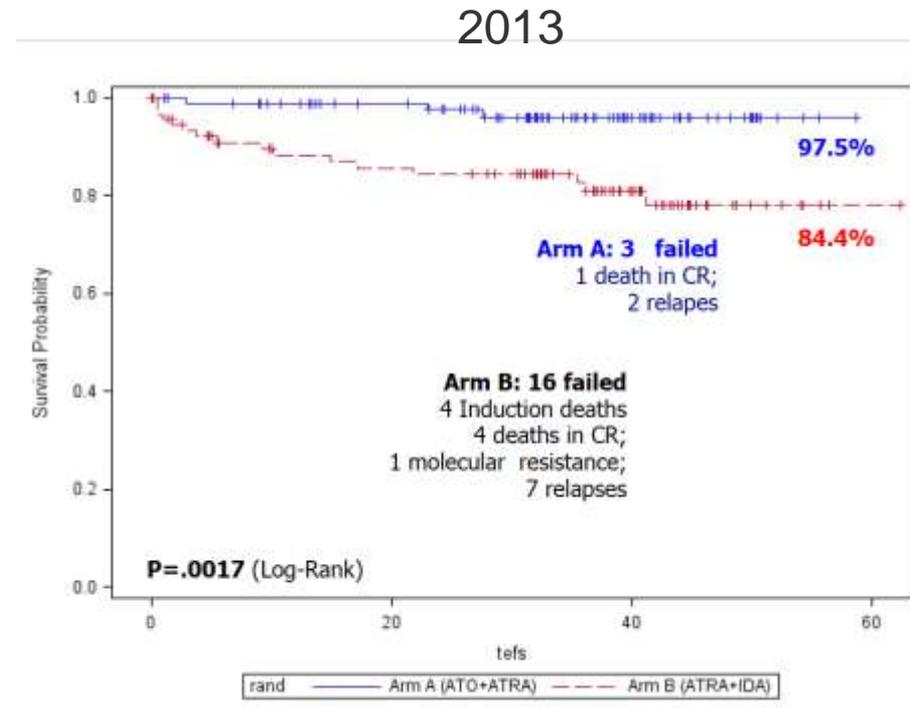
Patients at Risk, n

|               |     |     |    |    |    |
|---------------|-----|-----|----|----|----|
| de novo AML   | 287 | 109 | 66 | 39 | 21 |
| sAML, MDS     | 41  | 12  | 7  | 4  | 4  |
| sAML, non-MDS | 15  | 3   | 3  | 1  | 0  |
| tAML          | 21  | 8   | 4  | 2  | 1  |

# AML Gesamtüberleben nach Zytogenetik



AML



APL

# AML - Zusammenfassung

- Knochenmarkdiagnostik entscheidend
- Rasche Diagnose durch Zytomorphologie
- Zytogenetik/Molekulargenetik wichtigster prognostischer Faktor!
- Refraktär nach 1. Induktion = ungünstig
- Risikoadaptierte Postremissionstherapie
  - Good risk: HDAC
  - Intermediate risk: allogene SCT in 1. CR
  - High risk: allogene SCT, neue Substanzen (Studien!)
- Für frail Pat neuer Standard Venetoclax/Azacitidine

# Akute myeloische Leukämie (AML)

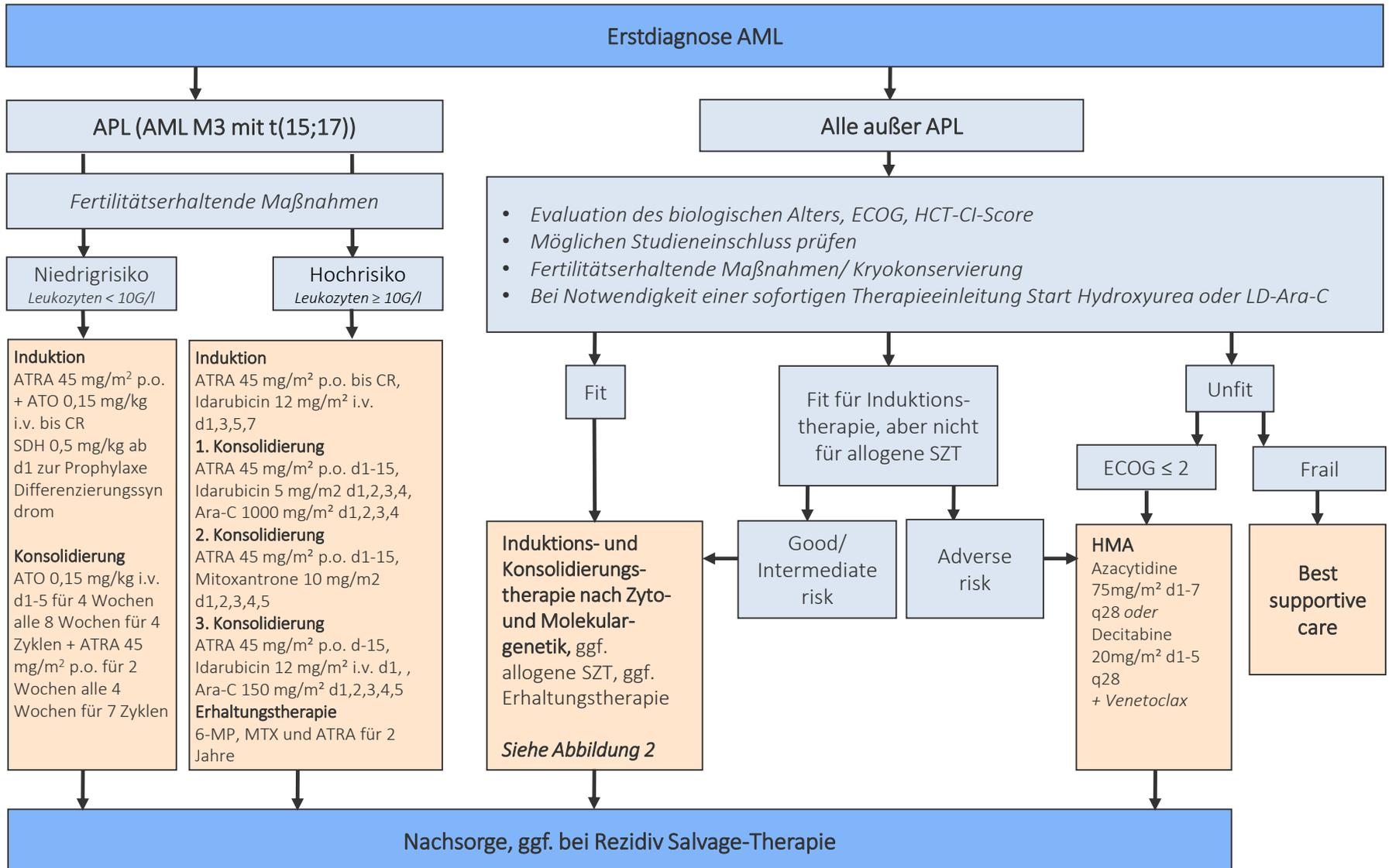
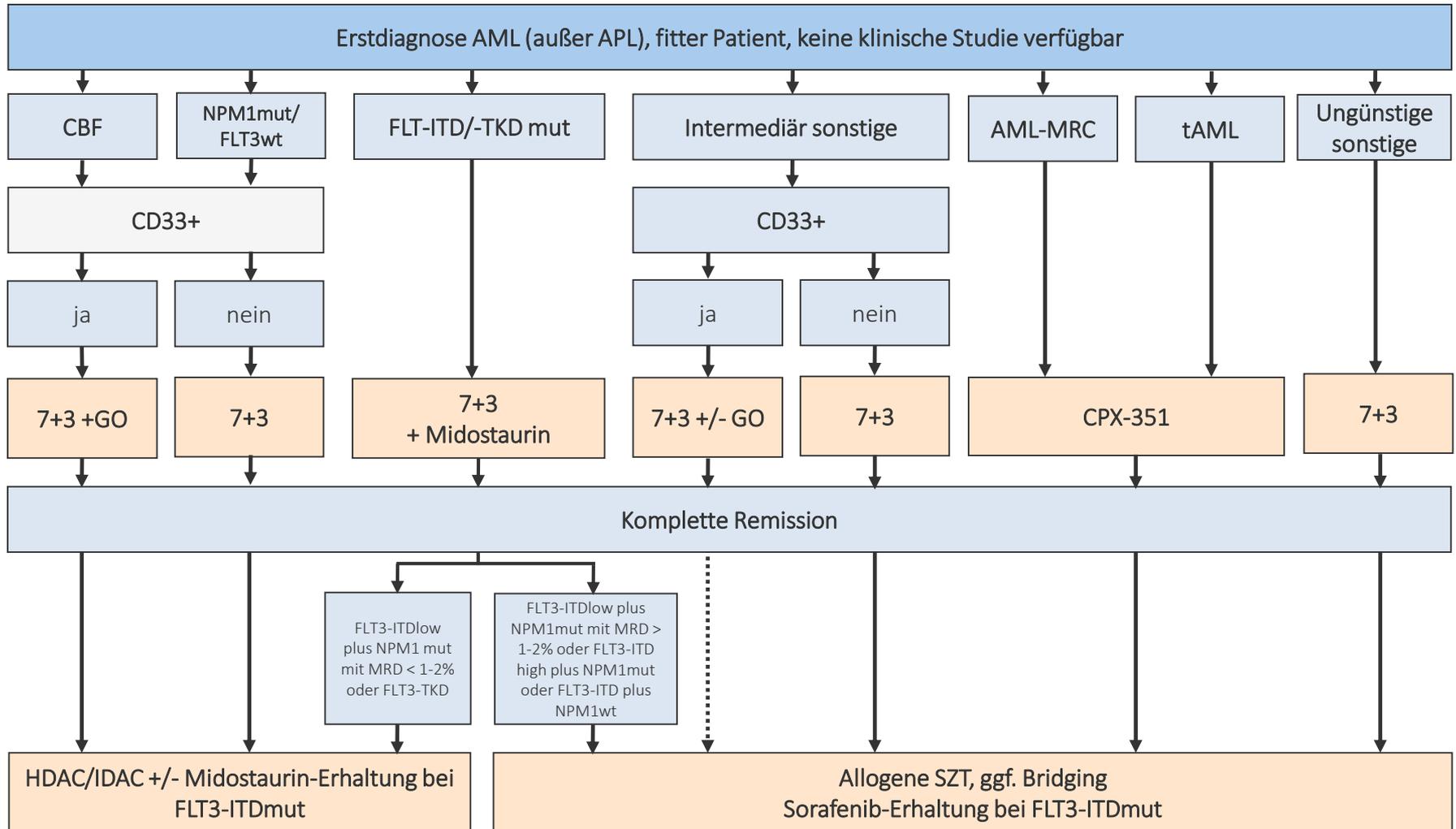


Abbildung 1: primäres Behandlungskonzept

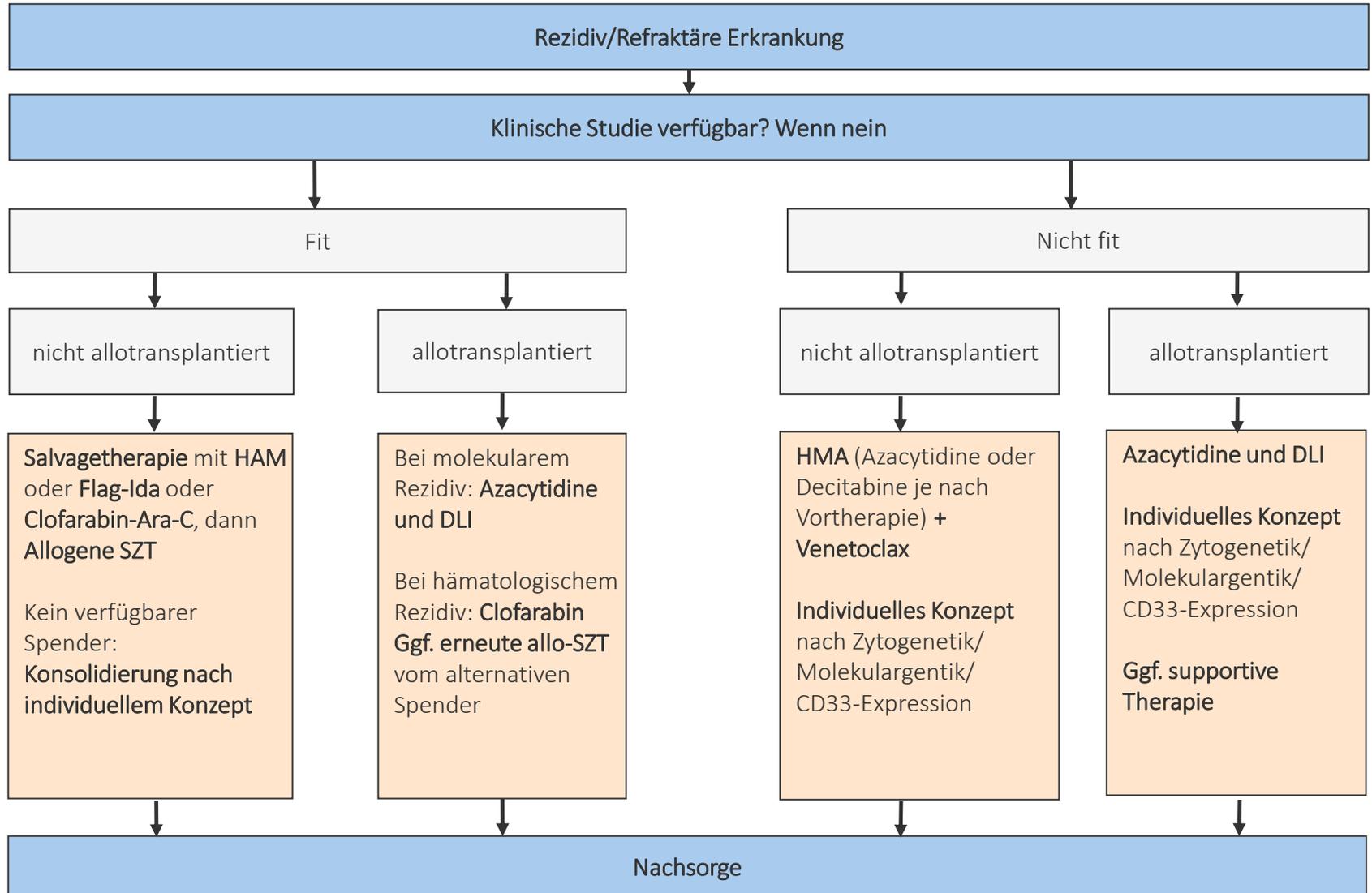
# Akute myeloische Leukämie (AML)

## Therapiealgorithmus nach Zyto- und Molekulargenetik



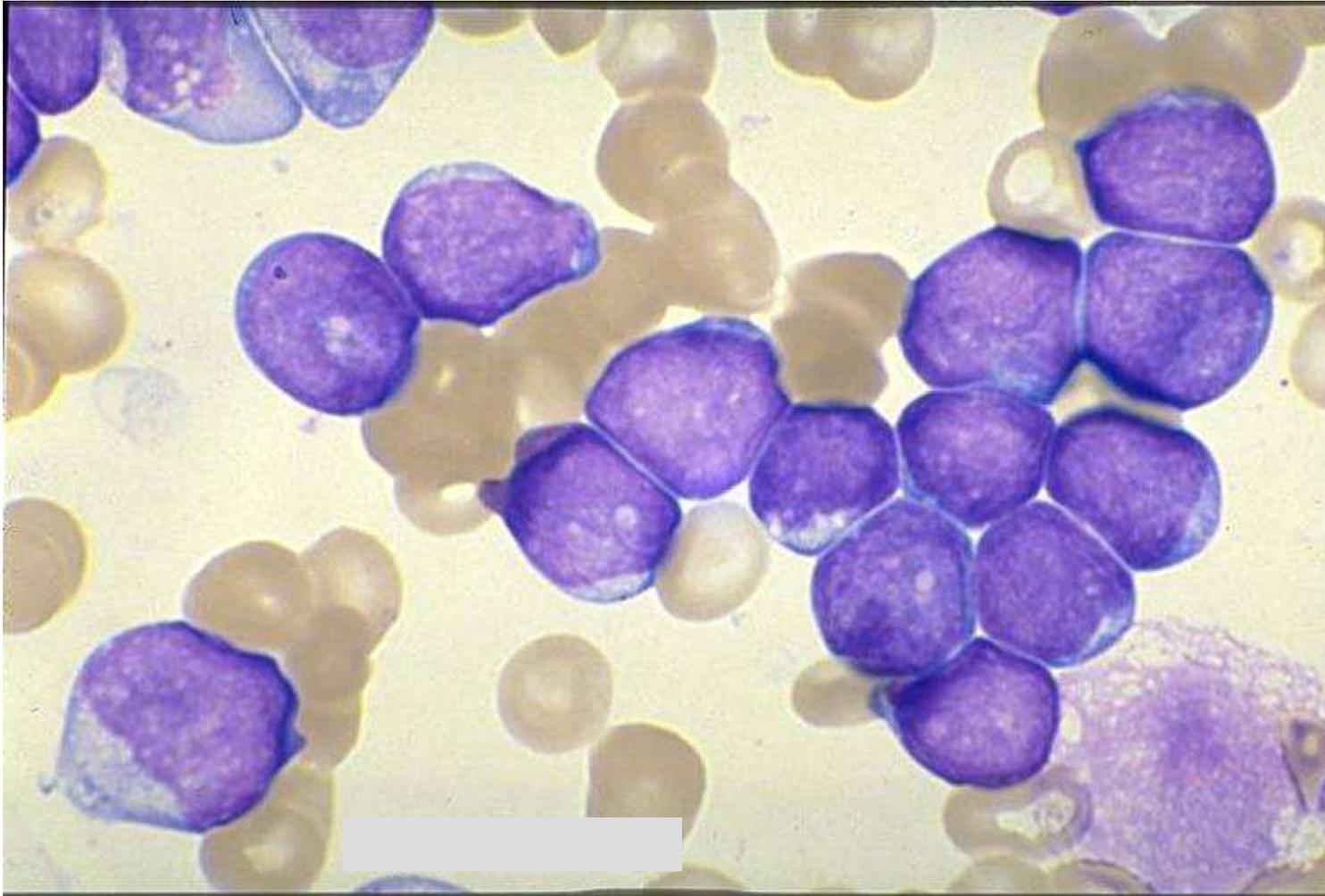
7+3: Daunorubicin 60mg/m<sup>2</sup> i.v. d1-3, Cytarabin 200mg/m<sup>2</sup> i.v. d1-7, GO: Gemtuzumab-Ozogamicin 3mg/m<sup>2</sup> i.v. d1,4,7, bei intermediate risk aufgrund des VOD-Risikos nur wenn keine allogene SZT geplant ist, CPX-351: Induktion I lip. Daunorubicin 44mg/m<sup>2</sup> i.v. d1,3,5, lip. Cytarabin 100mg/m<sup>2</sup> i.v. d1,3,5, Induktion II lip. Daunorubicin 44mg/m<sup>2</sup> i.v. d1,3, lip. Cytarabin 100mg/m<sup>2</sup> i.v. d1,3, IDAC/HDAC: Cytarabin 1-3 g/m<sup>2</sup> i.v. 2x tgl. d1-3, Midostaurin bei FLT3mut: 50 mg p.o. 2x tgl., Erhaltungstherapie für 12 Monate, Sorafenib-Erhaltung bei FLT3mut und Z.n. allogener SZT: 400 mg p.o. 2x tgl. für 2 Jahre

Abbildung 2: Therapiealgorithmus nach Zyto- und Molekulargenetik analog Onkopedia-Leitlinie 10/19

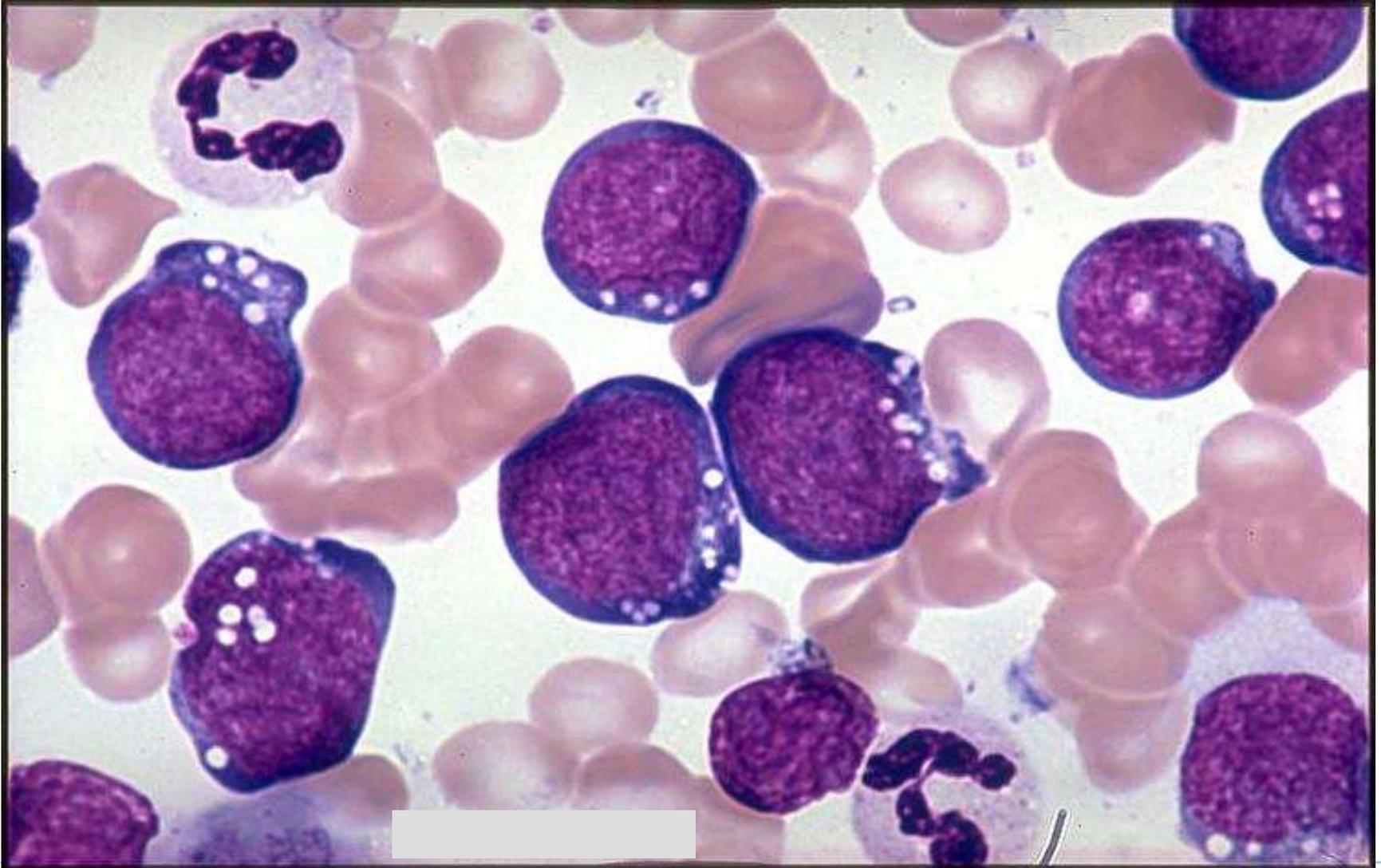


# Akute lymphatische Leukämien (ALL)

# ALL



# Reife B- ALL/Burkitt



# ALL - Diagnostik

## Zytomorphologie:

- weniger wichtig als bei AML

## Immunphänotypisierung (FACS):

- **Entscheidend für Diagnose!**
- B-ALL vs T-ALL
- Reifungsstufen der ALL (z.B. pro-B, prä-B, common ALL, reife ALL)

## Zytogenetik/Molekulargenetik:

- Prognosegruppen
- Monitoring minimale Resterkrankung

## Risikostratifizierung:

- FACS + Zytogenetik

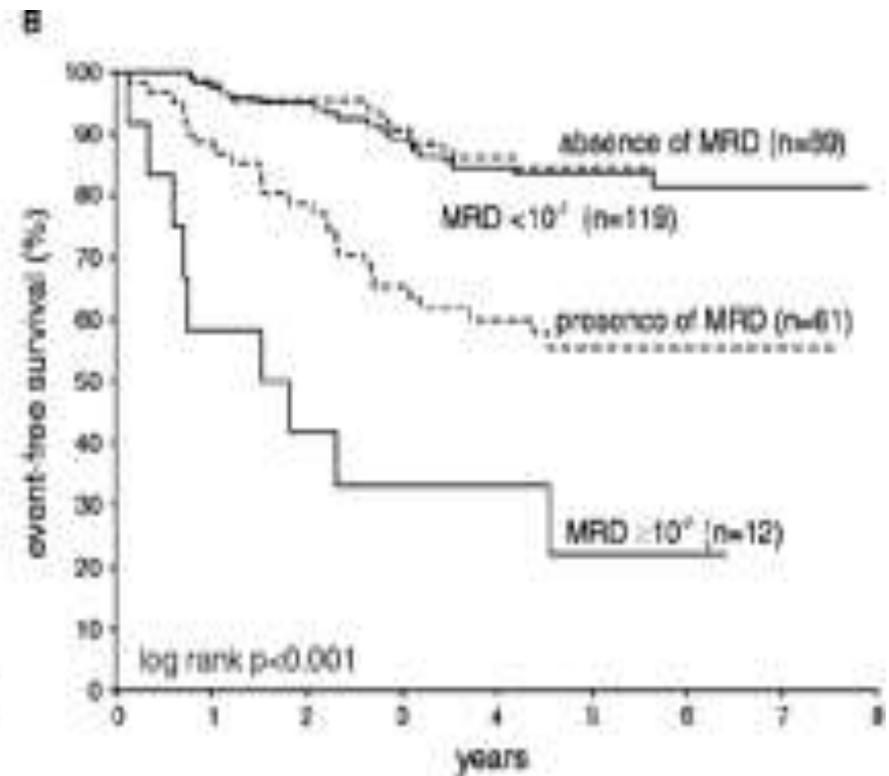
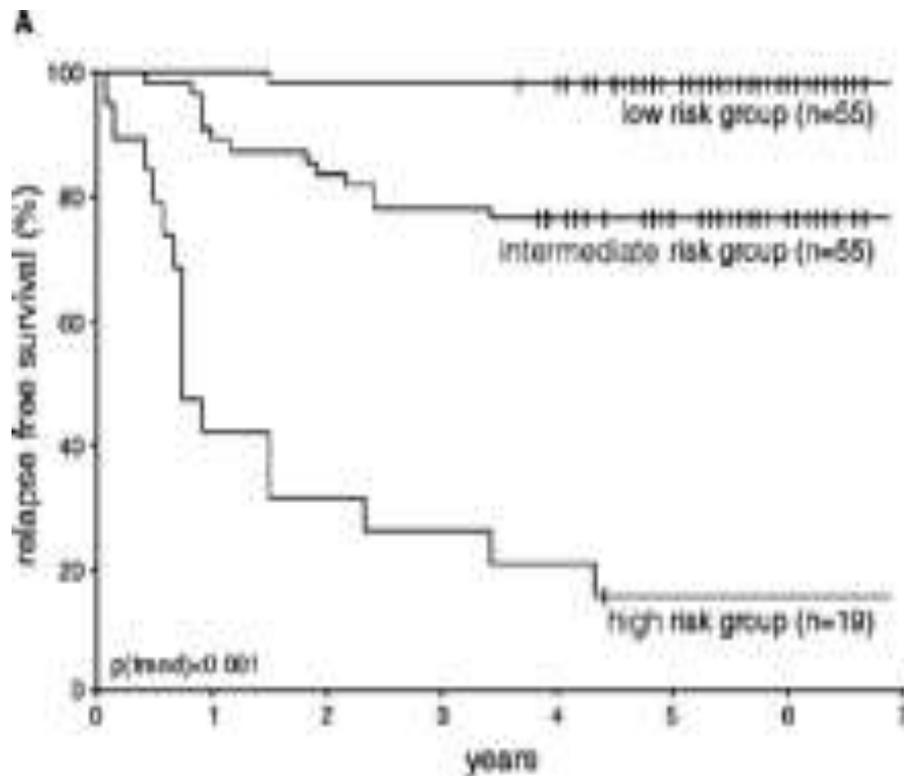
# ALL - ungünstige Prognosefaktoren

- Leukozytose  $>30\,000/\mu\text{l}$
- t(4;11)
- t(9;22) Ph+
- Pro- B-/ pro-T- Phänotyp (FACS)
- Spätes Erreichen einer Vollremission

# ALL - Therapiestrategie

- **Remissionsinduktion**
- **Risikoadaptierte Postremissionstherapie:**
  - Ungünstig: allogene SCT
- **Erhaltungstherapie**
  - gesteuert nach minimaler Resterkrankung
- **ZNS- Prophylaxe:** CTx, Radiatio
- **Ph+ ALL:** Imatinib
- **Mediastinaltumor (T-ALL):** Radiatio
- **Burkitt Lymphom/reife ALL:** kurze intensivierete CTx
- **Rezidiv:** bispezifischer AK CD3 x CD19 (Blinatumumab), CD19 CAR T- cells

# ALL - Überleben nach Risiko und MRD



# ALL-Zusammenfassung

- Rasche Diagnose durch Immunphänotypisierung
- Prognosefaktoren: Zytogenetik, FACS, WBC
- Risikoadaptierte Postremissionstherapie
- Erhaltungstherapie (Minimale Resterkrankung)
- Bei MRD + oder rezidiv Blinatumumab oder CAR T cell Therapie