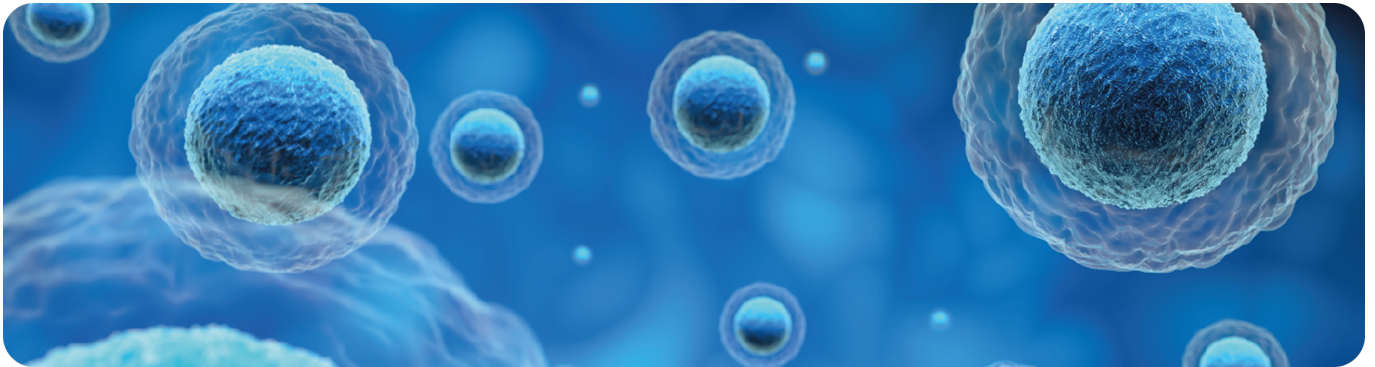


Chronische Myeloische Leukämie (CML)
Image



Chronische Myeloische Leukämie (CML)

1. Pathophysiologie

Die Abkürzung CML steht für chronische myeloische Leukämie. Bei einer Leukämie kommt es allgemein zu einer zu erhöhten Anzahl weisser Blutkörperchen.¹ Die CML zeichnet sich oft durch eine übermässige Bildung von Granulozyten ("3" in Abbildung 2) aus. Diese reifen häufig nicht mehr vollständig aus und können die Bildung anderer Blutzellen unterdrücken.²

Die CML ist charakterisiert durch eine nicht-angeborene Veränderung im Erbgut hämatopoetischer Stammzellen und eine vermehrte Anzahl weisser Blutkörperchen.³ Bei der CML gibt es drei verschiedene Krankheitsphasen. Charakteristisch ist der jeweils steigende Anteil unreifer Blutzellen im Blutkreislauf: die chronische Phase (CP), die akzelerierte Phase (AP) mit 10-20 % unreifer Blutzellen und die Blastenkrise (BCa) mit >20 % unreifen Blutzellen.¹ Ohne therapeutische Intervention schreitet die CML von der CP im Allgemeinen nach etwa 5 Jahren zur BC fort, wobei dies oft über eine AP läuft (Abbildung 1).

Abbildung 1: Durchschnittliche Dauer der Krankheitsphasen der CML

Image

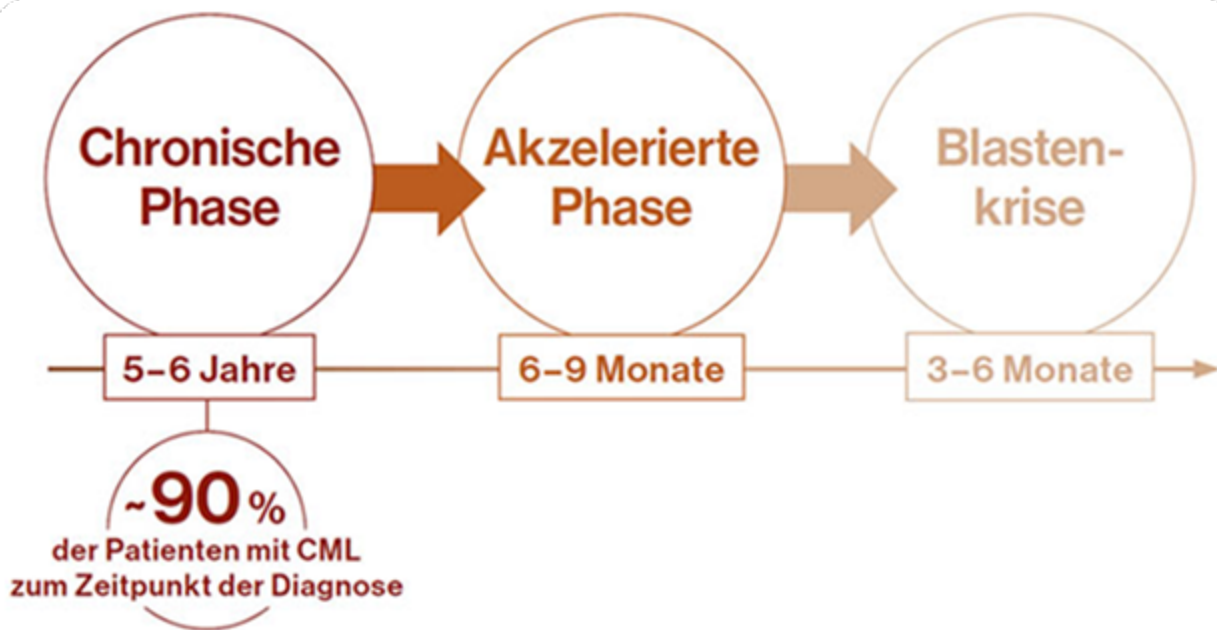
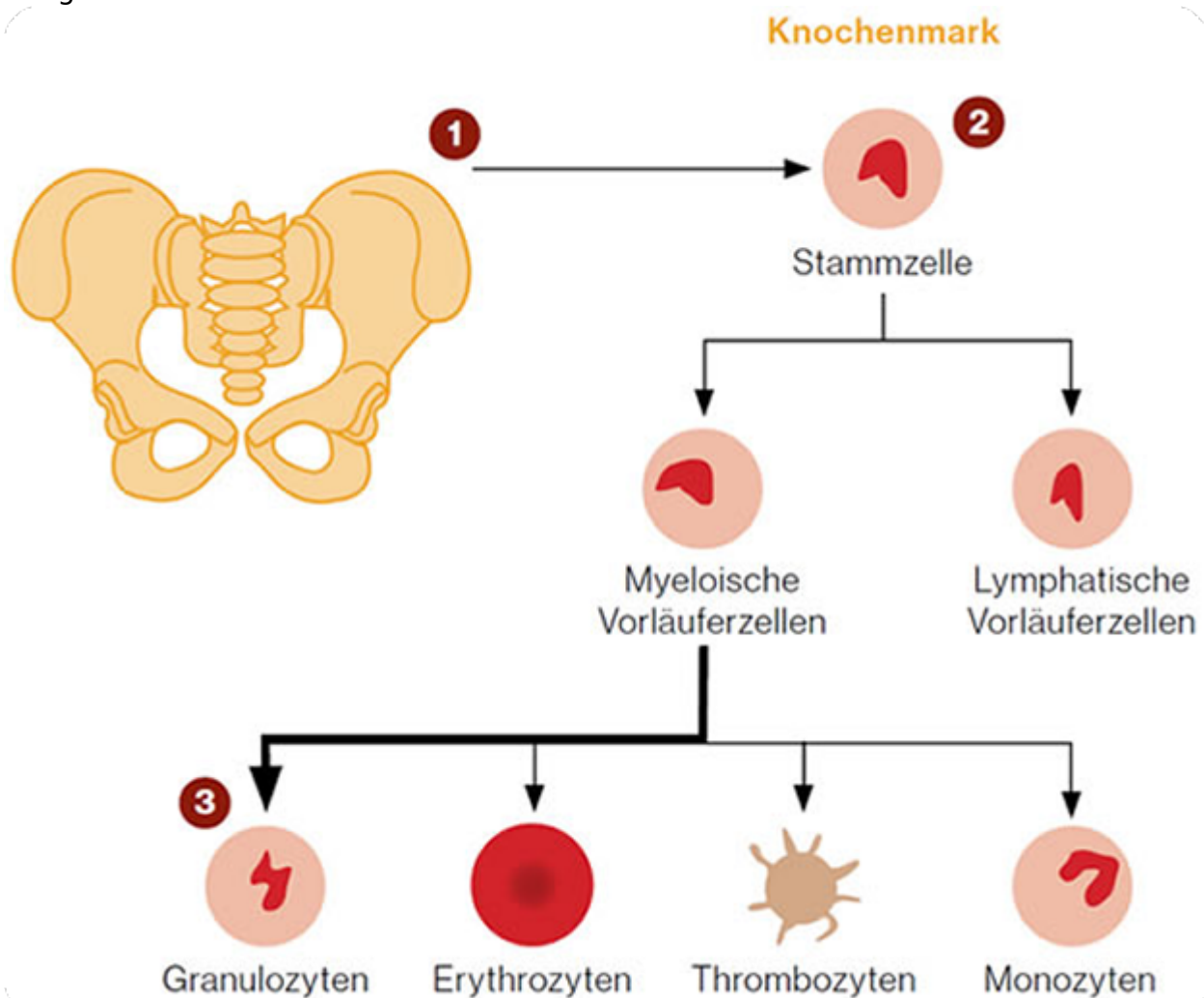


Abbildung 2: Prozess der Hämatopoese in der CML

Image



1: Blutbildendes Knochenmark findet sich vor allem in den langen Röhrenknochen und dem

Beckenknochen. 2: Die einzelnen Blutzellenarten entwickeln sich aus Vorläuferzellen, welche sich aus einer für alle gemeinsamen Stammzelle differenzieren. 3: Bei der CML kommt es zu einer übermässigen Bildung von bestimmten Blutzellen, zum Beispiel den Granulozyten und deren Vorläuferzellen, wodurch die Produktion anderer Blutzelltypen beeinträchtigt werden kann.

a blast crisis (Blastenkrise)

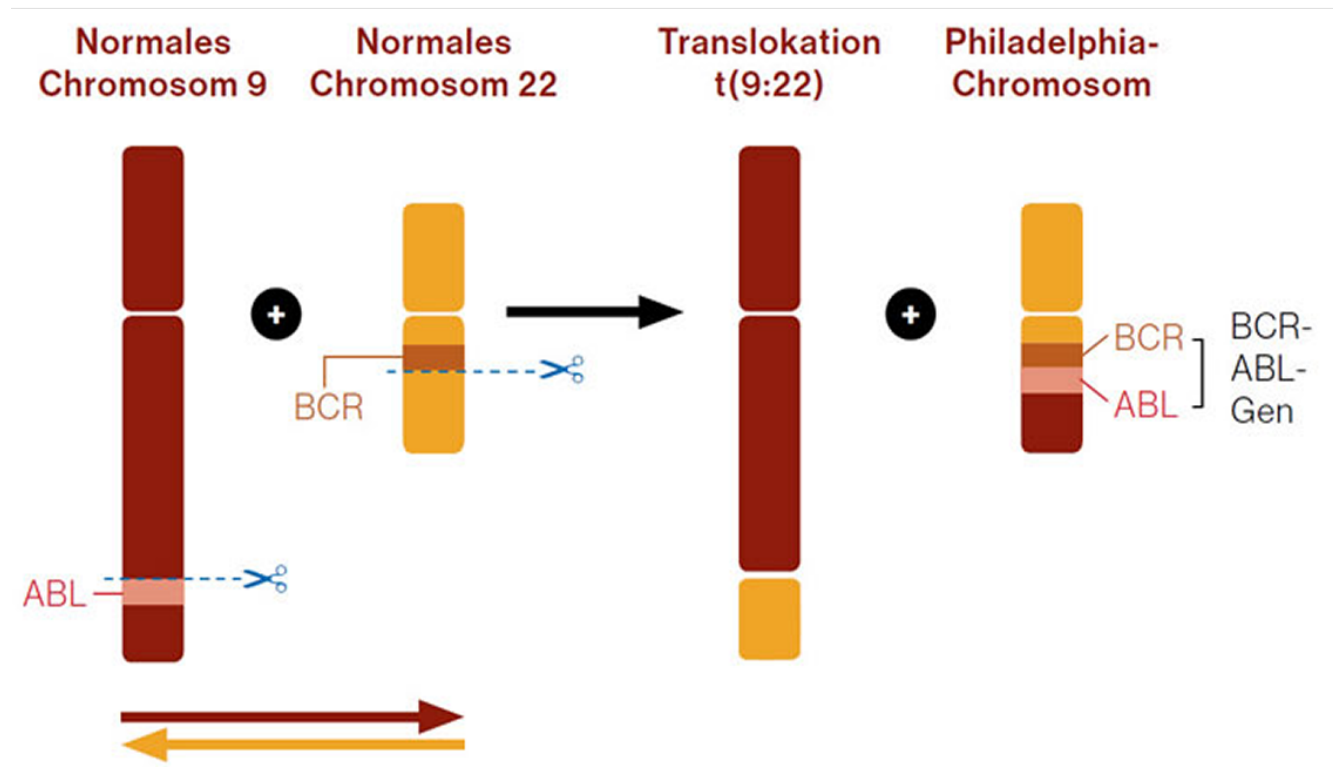
2. Ursache und Epidemiologie

Bei fast allen Fällen kommt es zu einer Chromosomentranslokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Diese Translokation tritt zwischen dem ABL-Gen auf Chromosom 9

und dem BCRb Gen auf Chromosom 22 auf. Das Fusionschromosom, welches das Fusionsgen BCR-ABL trägt, wird "Philadelphia-Chromosom" genannt. Dieses kodiert für die Tyrosinkinase BCR-ABL (Abbildung 3). Im Gegensatz zur ABL-Tyrosinkinase ist das BCR-ABL Fusionsprotein konstitutiv aktiv und signalisiert dauerhaft eine Zellproliferation, woraus unkontrollierte Zellteilung resultiert.¹ In der Schweiz wird pro Jahr bei etwa 120 Menschen eine CML diagnostiziert, meistens bei Erwachsenen zwischen 55–65 Jahren.¹

Abbildung 3: Chromosomentranslokation bei der CML

Image



b breakpoint cluster region

3. Symptome

Die CML wird häufig durch Zufall anhand eines Blutbildes diagnostiziert. Symptomatische Patienten zeigen häufig Symptomen wie Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung.⁴

Tabelle 1: Symptome der CML (adaptiert nach 2)

Mögliche Krankheitsanzeichen der CML	Wahrscheinliche Ursachen
• Fatigue² • Gewichtsverlust² • Unwohlsein²	Anämie²

Mögliche Krankheitsanzeichen der CML

- Blutungen²
- Thrombose
- Druck im Oberbauch²
- Priapismus²
- Kurzatmigkeit²
- Schläfrigkeit²
- Verlust der Koordination²
- Verwirrtheit²
- **Gichtarthritis**²
- Netzhautblutungen²
- Geschwürbildung im Oberbauch

Wahrscheinliche Ursachen

Blutgerinnungsstörung²

Vergrößerte Milz und/oder Leber²

Begleitsymptome von Krebserkrankungen²

Erhöhte Harnsäurespiegel

Erhöhte Histamin Level durch Basophilie

4. Diagnostik

Durch die nicht eindeutigen Symptome bei Anamnese kann eine Diagnose der CML nur anhand einer Blutuntersuchung und einer Knochenmarksuntersuchung gestellt werden.

Tabelle 2: Diagnostik bei Verdacht auf CML (adaptiert nach 4)

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrösserung
Körperliche Untersuchung	Milz- und Lebergrösse

Untersuchung	Anmerkungen
Blutbild	Leukozyten mit Differentialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit
Peripheres Blut	Multiplex-PCR auf BCR-ABL-1-Transkripte
Knochenmarkaspirat	Zytologie (Blasten, Basophile, Megakaryozytenmorphologie, kontinuierliche Linksverschiebung), Zytogenetik (Metaphasen-Analyse)
Knochenmarkbiopsie	Fibrose, Blastenzahl und -verteilung

5. Behandlung

Die CML kann mit allogener Stammzelltransplantation, rekombinantem Interferon alpha oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt werden, wobei letzteres die bedeutendste

Behandlungsmethode darstellt. Bei der Behandlung der CML mit einem TKI gibt es mehrere Meilensteine, die nach einem bestimmten Zeitraum erreicht werden sollten (Abbildung 5). Bei anhaltend tiefem molekularen Ansprechen kann bei manchen TKI ein Absetzen in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 3: Meilensteine bei der Therapie der CML mit einem TKI (adaptiert nach 2)

Meilensteine Fehlschlag		Warnung	Optimale Antwort
Diagnose		Hochrisiko; Zytogenetische Zusatz-Aberrationen; komplex aberranter Karyotyp	
3 Monate	Kein CHR Ph >95%	Ph 36%-95% BCR-ABL >10%	Ph <35% BCR-ABL <10%
6 Monate	Ph >35% BCR-ABL >10%	Ph 1%-65% BCR-ABL 1%-10%	Ph 0% BCR-ABL <1%
12 Monate	Ph >1% BCR-ABL >1%	BCR-ABL 0,1%-1%	BCR-ABL <0,1% (MMR)
>18 Monate		BCR-ABL 0,1-1%	BCR-ABL <0,01% (MR4,0)
Jederzeit	Rückfall, Verlust von MMR		

CHR: complete haematological response (vollständiges hämatologisches Ansprechen);

MMR: major molecular response (gutes molekulares Ansprechen); **MR:** molekular response (molekulares Ansprechen)

Referenzen

1. Hehlmann R *et al.* Chronic myeloid leukaemia. Lancet. Elsevier; 2007 p. 342-50
2. Hochhaus A *et al.* Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Updated Clinical Practice Guidelines. 2017; 28: iv41-51.
3. Hungerford DA *et al.* A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science. 1960; 132(3438): 1488-501.
4. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Onkopedia. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-...> (letzter Zugriff: 13/01/2021)

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.