



Blutkrebs (Leukämie)

Priv.-Doz. Dr. Roland Repp
Medizinische Klinik V
Klinikum Bamberg

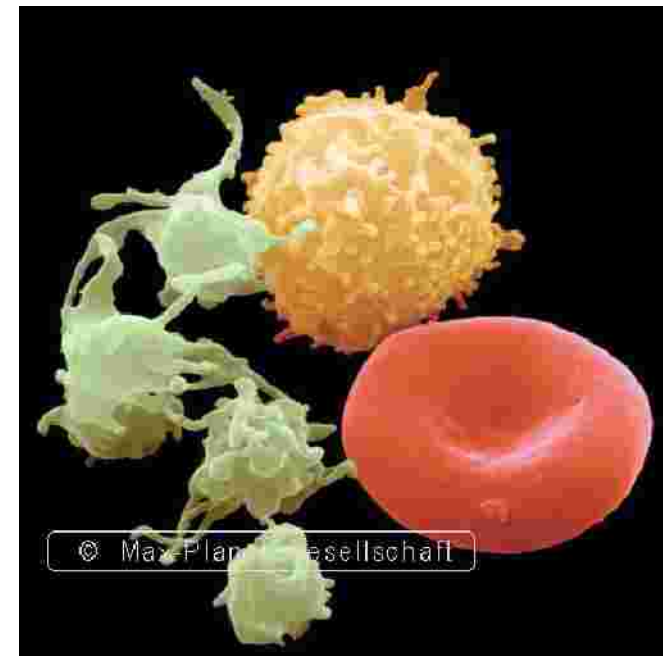
Was will ich Ihnen erzählen ...

- Was ist Blutkrebs?
- Formen der Leukämie
- Welche Symptome verursacht die Erkrankung
- Diagnostik und Therapie
- Prognose

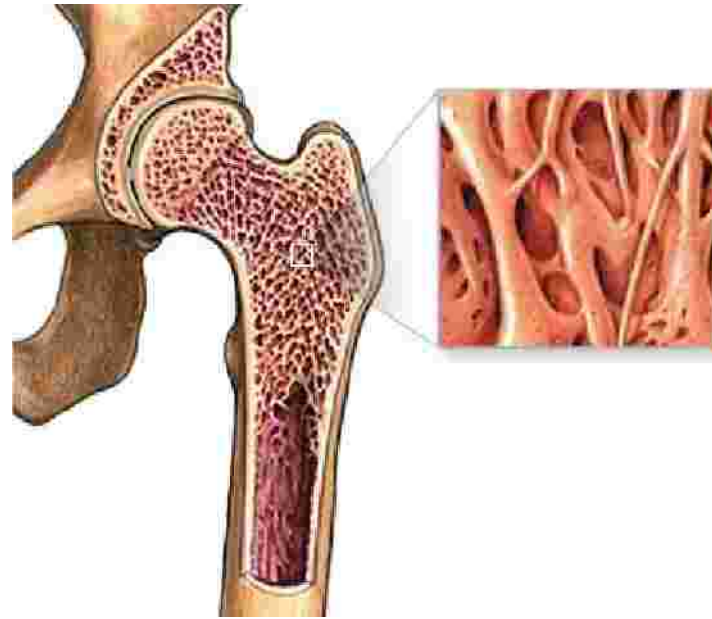
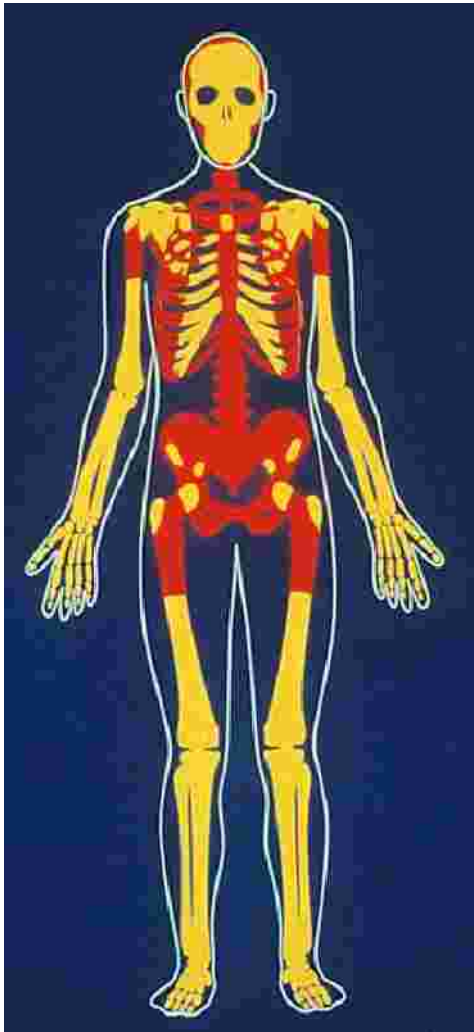
Blutzellen

Blutvolumen: ca 5 Liter

- 55 % Plasma
- 45 % geformte Bestandteile, davon in einem Milliliter:
 - ~ 5 Milliarden rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
 - ~ 5 Millionen weiße Blutkörperchen (Leukozyten)
 - ~ 200 Millionen Blutplättchen (Thrombozyten)

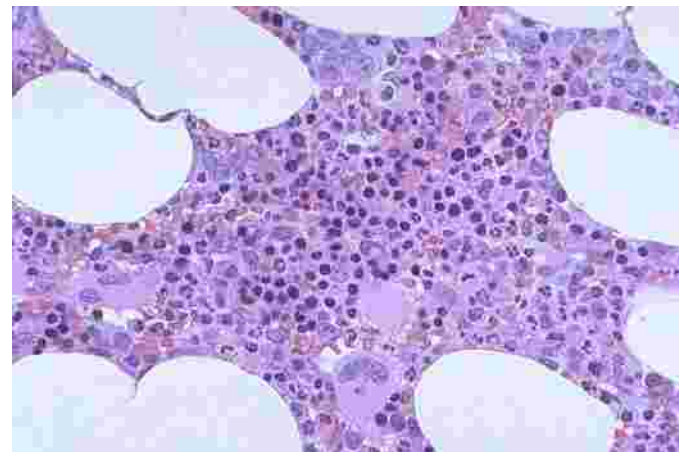


Blutbildung im Knochenmark



- **Rotes Mark**

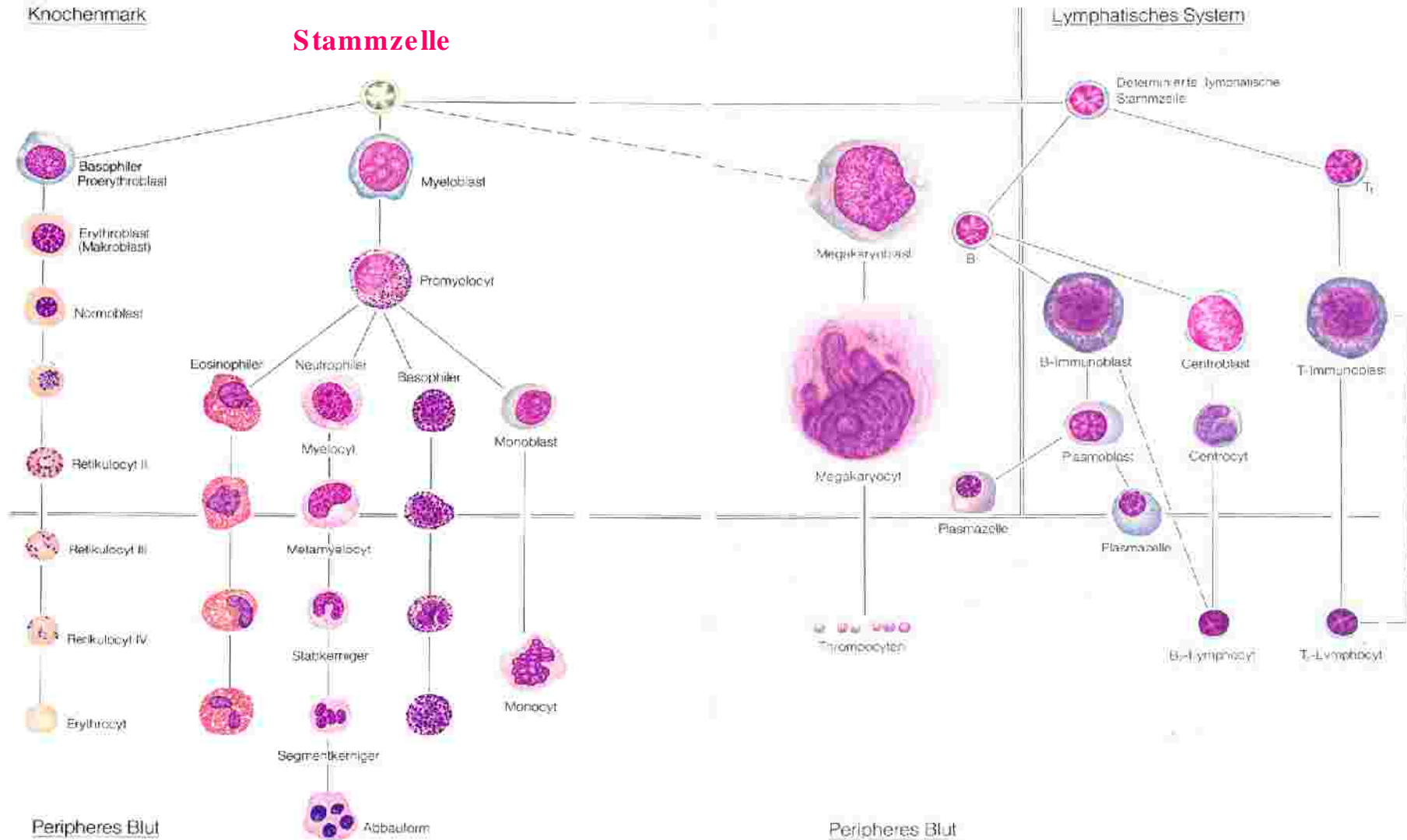
- Aktive Blutbildung
- Volumen ca. 1500 ml
- Bei Geburt in allen Knochen aktiv
- Bei Erwachsenen hauptsächlich im Becken, Brustbein, Rippen und Wirbelkörpern



- **Gelbes Mark**

- Keine Blutbildung
- Reserve mit hämopoetischer Kapazität

Blutbildung



Leuk - ämie = „weißes Blut“

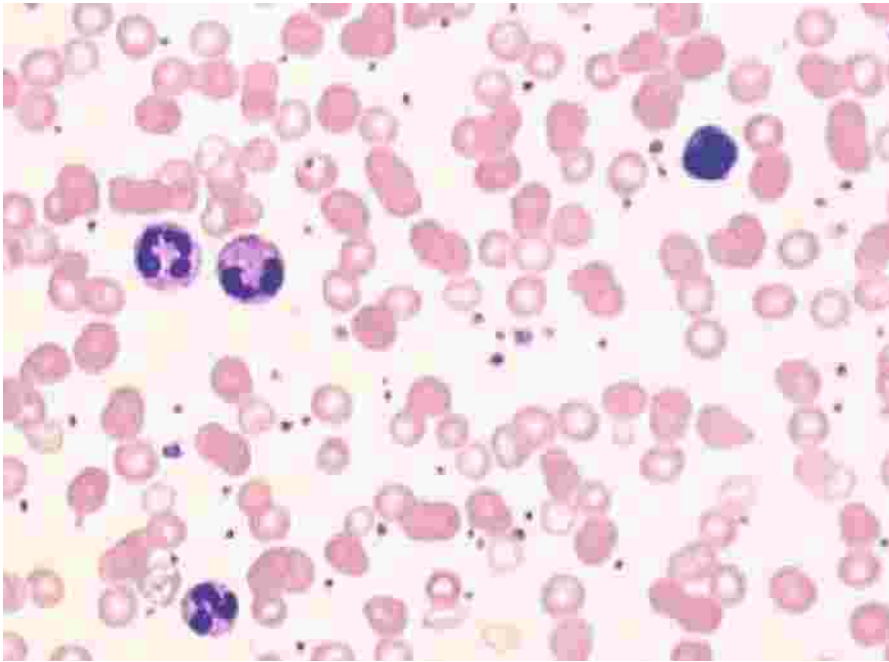
**Unkontrollierte Vermehrung
einer oder mehrer Arten
weißer Blutkörperchen**

**Die bö sartigen Zellen werden
funktionslos und verdrängen
die gesunden
Knochenmarks zellen**

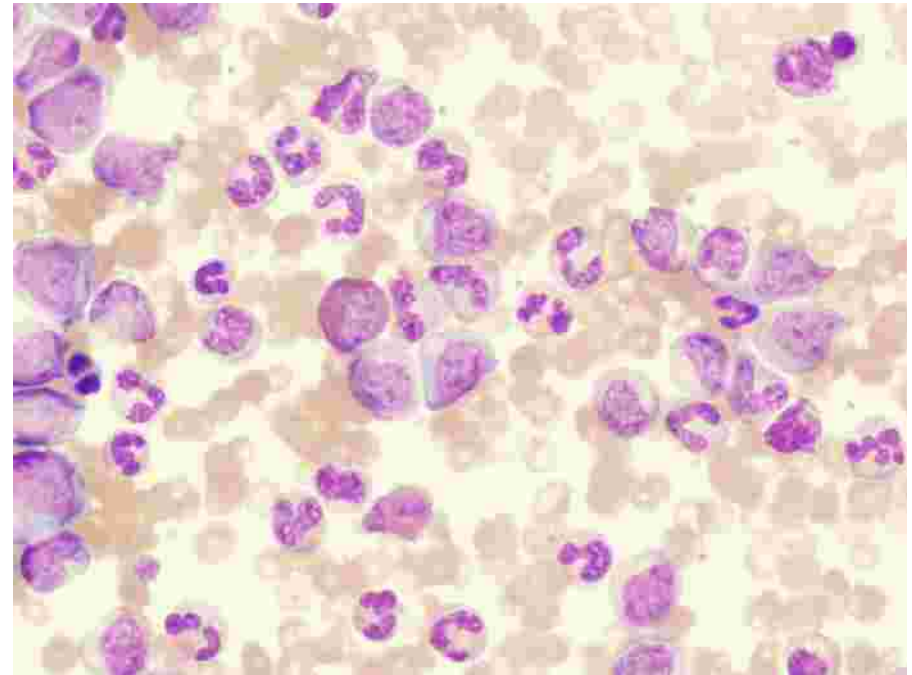
**Nachweis :
immer im Knochenmark
meist im Blut
seltener in anderen Organen**



Leukämie



Normales Blutbild

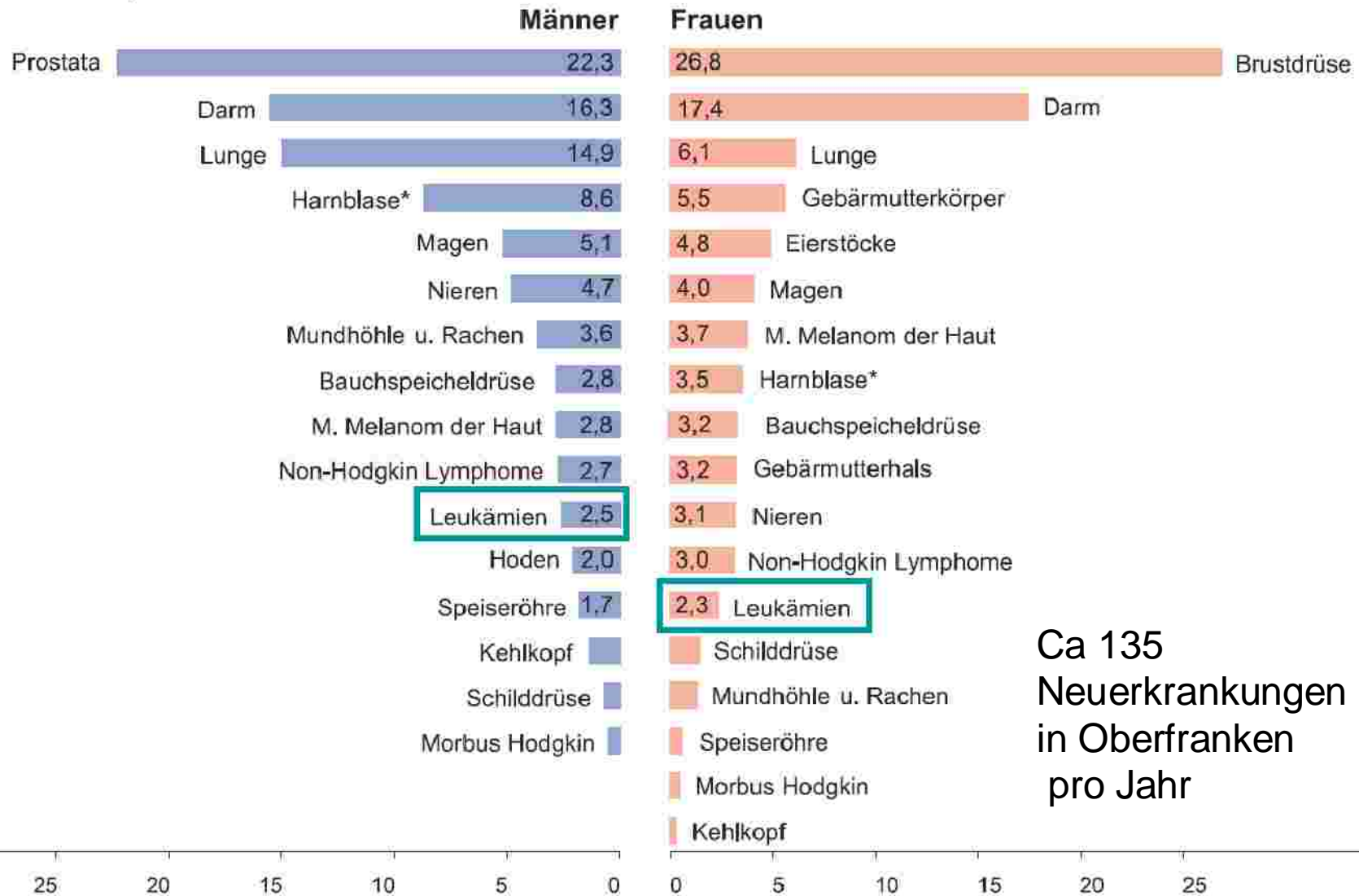


Chronische myeloische Leukämie

Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen in Deutschland

Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002

Männer n= 218.250, Frauen n= 206.000



Ca 135
Neuerkrankungen
in Oberfranken
pro Jahr

* einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Leukämie

Wie entsteht Leukämie?

- Ursachen für die meisten Formen noch immer unbekannt

Bekannte Risikofaktoren:

- Knochenmarkschädigungen durch Strahlen wie beispielsweise radioaktive Strahlung
- Umweltgifte wie z.B. Benzol
- vorausgegangene Chemotherapien
- genetische Faktoren
- vorbestehende hämatologische Erkrankungen (Myelodysplasie, chronische myeloproliferative Erkrankungen, aplastische Anämie, PNH)

Verlaufsformen der Leukämie

| | |
|----------------------------|---|
| Akute Leukämie | <ul style="list-style-type: none">• Kann sich innerhalb von Wochen entwickeln• Führt unbehandelt innerhalb von Wochen zum Tode• Rascher Therapiebeginn entscheidend• Oft heilbar durch Chemotherapie |
| versus | |
| Chronische Leukämie | <ul style="list-style-type: none">• Verlauf oft über viele Jahre• Behandlungsnotwendigkeit oft nur bei Symptomen• Heilung meist nicht möglich |

Arten der Leukämie (I)

| | |
|------------------------------|---|
| Myeloische Leukämie | Entartung von Vorläuferzellen des Knochenmarks , aus denen sich normalerweise bestimmte weiße Blutkörperchen (Freßzellen, Granulozyten und Monozyten) rote Blutkörperchen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) entwickeln |
| versus | |
| Lymphatische Leukämie | Entartung der Zellen, die normalerweise zu Lymphozyten heranwachsen, also zu einer Unterart der weißen Blutkörperchen, die für die spezifische Abwehr zuständig sind Oft mit Beteiligung der Lymphorgane |

Was ist der Unterschied zwischen Leukämie und Lymphom?

**Chronische
lymphatische
Leukämie**



**Lymphozytisches
Lymphom**

**Akute
lymphatische
Leukämie**



**Lymphoblastisches
Lymphom**

< 25%

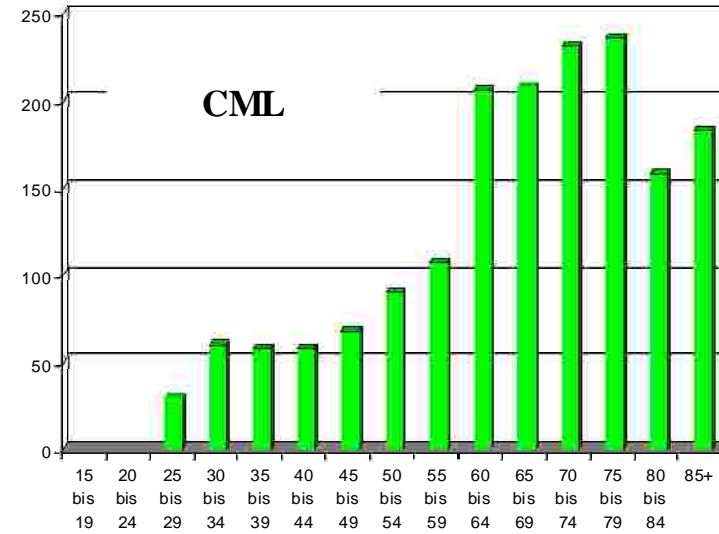
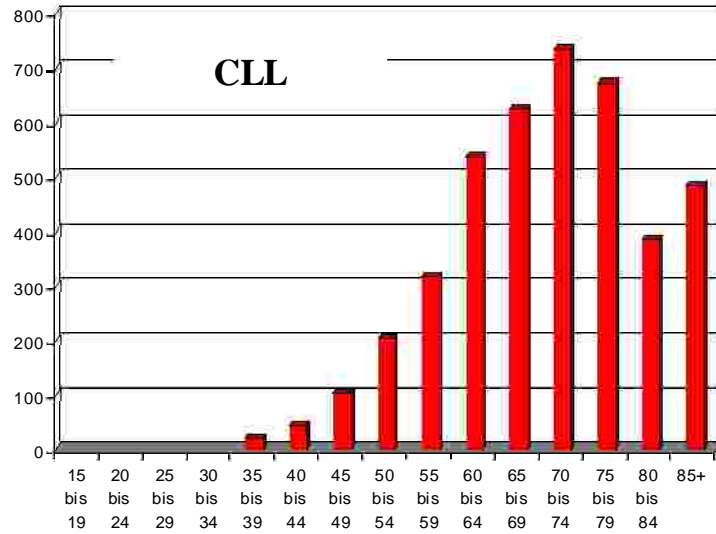
Knochenmarkinfiltration

= 25%

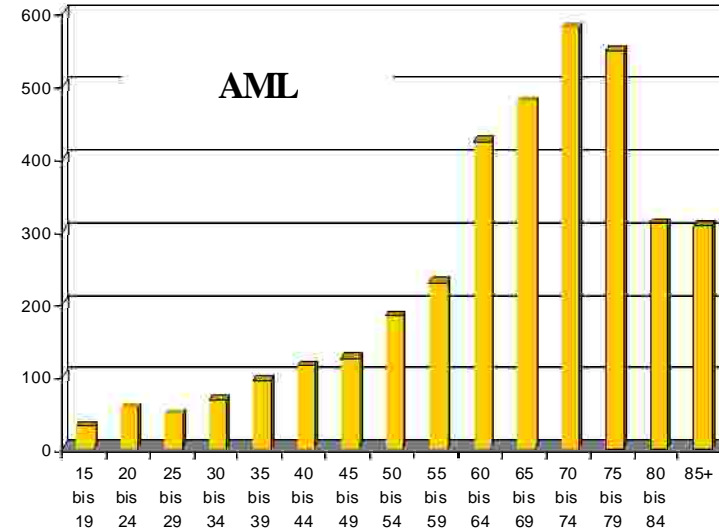
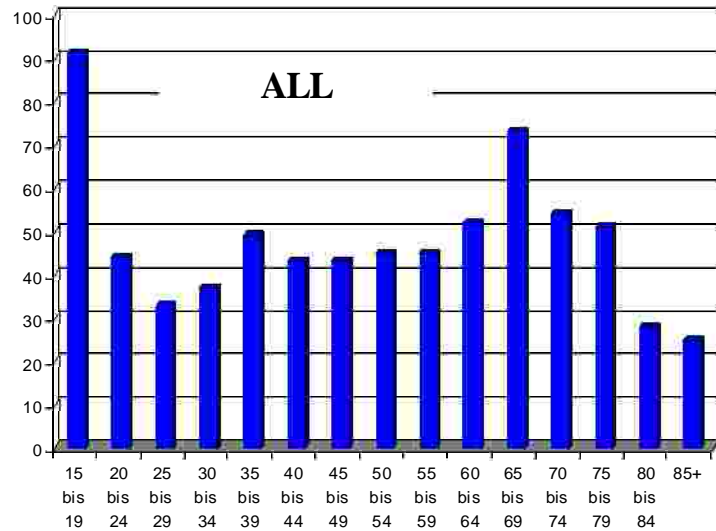
Arten der Leukämie (II)

| | |
|---|--|
| <p>Akute myeloische Leukämie (AML)</p> | <p>Chronische myeloische Leukämie (CML)</p> |
| <p>Akute lymphatische Leukämie (ALL)</p> | <p>Chronische lymphatische Leukämie (CLL)</p> |

Leukämie: Jährliche Neuerkrankungen in Deutschland



Alter



Akute lymphatische Leukämie

- Die akute lymphatische Leukämie ist die häufigste Krebsform im Kindesalter.
- Am meisten erkranken Kinder um das vierte Lebensjahr an dieser Krankheit.
- Ungefähr einer von 100.000 Menschen pro Jahr ist von ALL betroffen.
- Zellen reifen nicht aus und bleiben im Blastenstadium hängen

Klassifikation der ALL

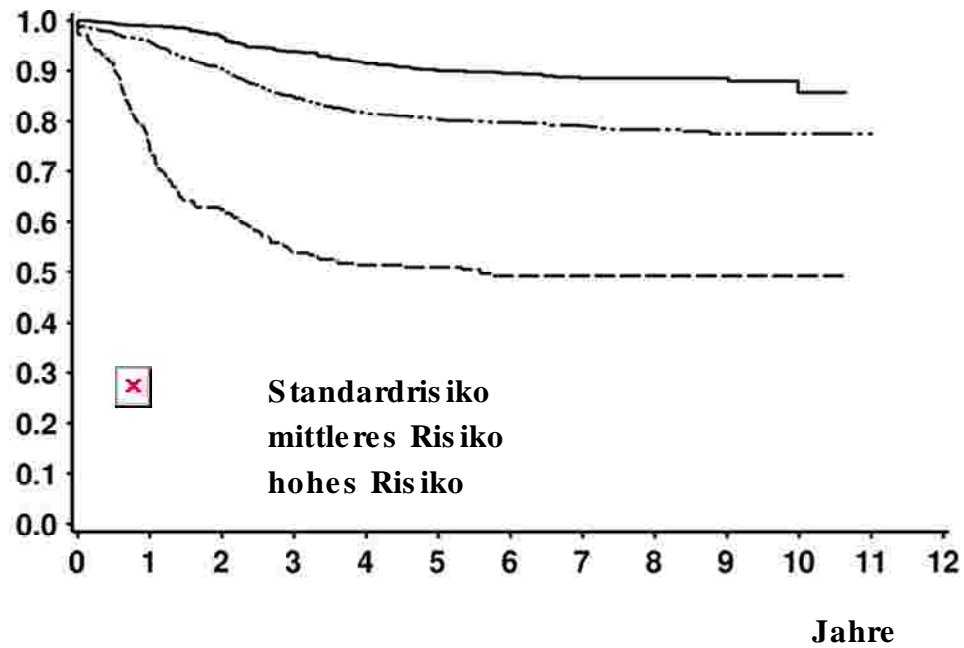
| | | Häufigkeit |
|---------------------|-----------------|------------|
| B-Linien-ALL 80% | Pro-B-ALL | 13% |
| | Common ALL | 52% |
| | Pre-B-ALL | 10% |
| | Reife B-ALL | 4% |
| T-Linien-ALL 20% | Pro-T-ALL | |
| | Pre-T-ALL | |
| | Kortikale T-ALL | |
| | Reife T-ALL | |

Prognostische Faktoren (ALL)

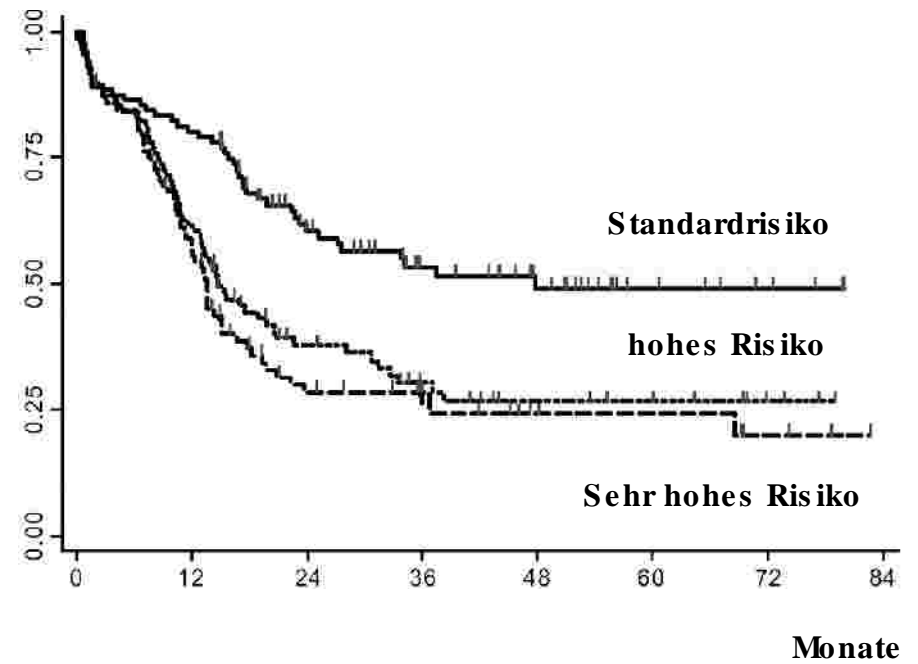
| | Niedriges Risiko | Hohes Risiko |
|-----------------------------------|------------------------------|---|
| Alter | junges Alter (Adoleszenz) | höheres Alter (>50 Jahre) |
| Zytogenetik/ Molekulargenetik | | t(9;22) / BCR-ABL t(4;11) / ALL1-AF4 |
| Leukozyten | <30 G/l | >30 G/l (B-ALL) >100 G/l (T-ALL) |
| Immunphänotyp | | Pro-B-ALL Pro-T-ALL |
| Zeit bis zur kompletten Remission | <4 Wochen | >4 Wochen |

ALL: Überleben nach Risiko

Kinder



Erwachsene



Akute myeloische Leukämie

- Eine akute myeloische Leukämie tritt vor allem im Erwachsenenalter auf.
- Die Häufigkeit einer akuten myeloischen Leukämie steigt mit dem Lebensalter
- mittleres Alter bei Diagnose 62 Jahre
- Bis zu 15 Neubildungen pro 100 000 Einwohner im Jahr
- Zellen reifen nicht aus und bleiben im Blastenstadium hängen

Klassifikation der AML

AML mit wiederkehrenden
zytogenetischen Abnormalitäten

AML mit Dysplasie mehrerer Zellreihen

AML, therapiebedingt

AML ohne weitere Kategorie

Akute Leukämie unklarer Zellreihe

| FAB-Typ | Häufigkeit |
|---|------------|
| M0: minimal differenzierte AML | 3% |
| M1: Myeloblastenleukämie | 15–20% |
| M2: Myeloblastenleukämie mit Ausreifung | 25–30% |
| M3: Promyelozytenleukämie | 5–10% |
| M3v: mikrogranuläre Variante | |
| M4: myelomonozytäre Leukämie | 20% |
| M4Eo: mit Eosinophilie | 5–10% |
| M5: Monozytenleukämie | 2–9% |
| M6: Erythroleukämie | 3–5% |
| M7: Megakaryozytenleukämie | 3–12% |

AML: Ungünstige prognostische Faktoren

| Für das Therapieansprechen | Für das Rezidivrisiko |
|---|---|
| Ungünstiger Karyotyp | Ungünstiger Karyotyp |
| Alter >60 Jahre | Alter >60 Jahre |
| Sekundäre AML | Spätes Therapieansprechen (nach Zyklus 2) |
| MDR-Phänotyp | MDR-Phänotyp |
| Leukozyten >20 G/l | Leukozyten >20 G/l |
| CD34-Positivität der Blasten | Erhöhte LDH |
| MDR: multi-drug resistance der Blasten. | |

- sekundären AML:** - vorangehende hämatologische Erkrankung
z. B. ein myelodysplastisches Syndrom
- Exposition gegenüber Zytostatika oder Strahlen

Was ist eine Myelodysplasie?

- Ausreifungsstörung der Blutbildung
- Normale Blutbildung ist meist nicht mehr nachweisbar.
- Oft bedrohlich durch Fehlen von weißen und roten Blutkörperchen sowie Blutplättchen.
- Übergang in akute myeloische Leukämie häufig, oft erst nach Jahren.

Reifungsstörung bei Myelodysplasie

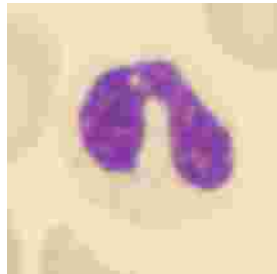
Granulozyten



viele Kernsegmente



normal

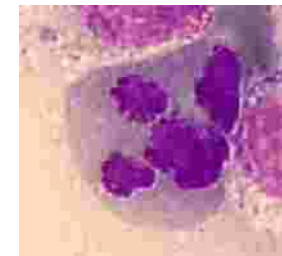


wenig Granula



Keine Segmentierung

Normoblasten



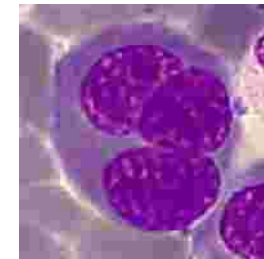
Kernfragmente



normal



Kern „entrundet“

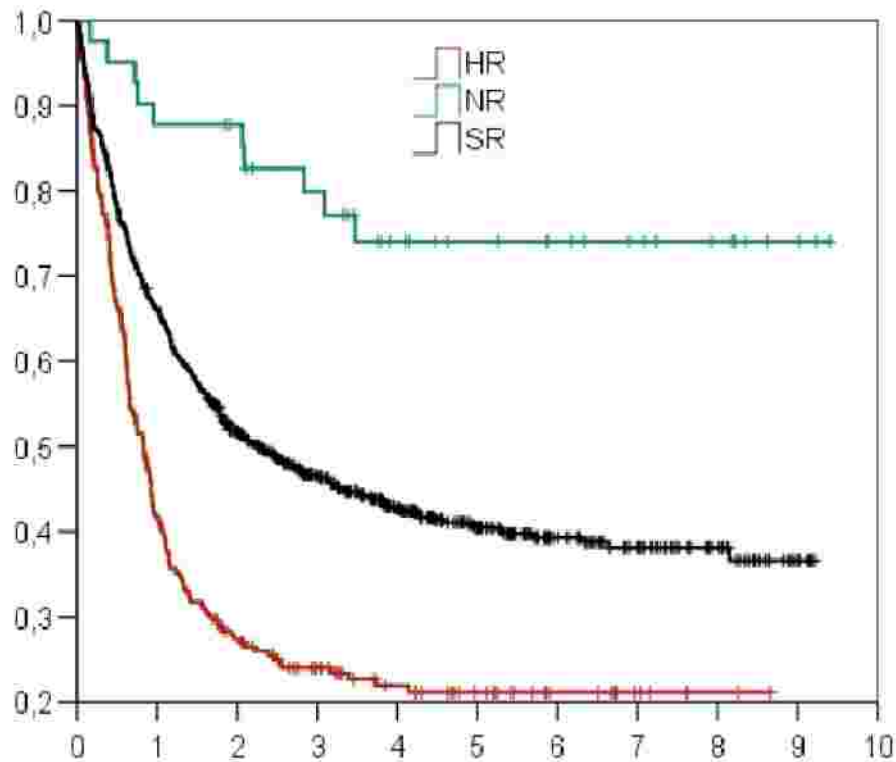


Viele Zellkerne

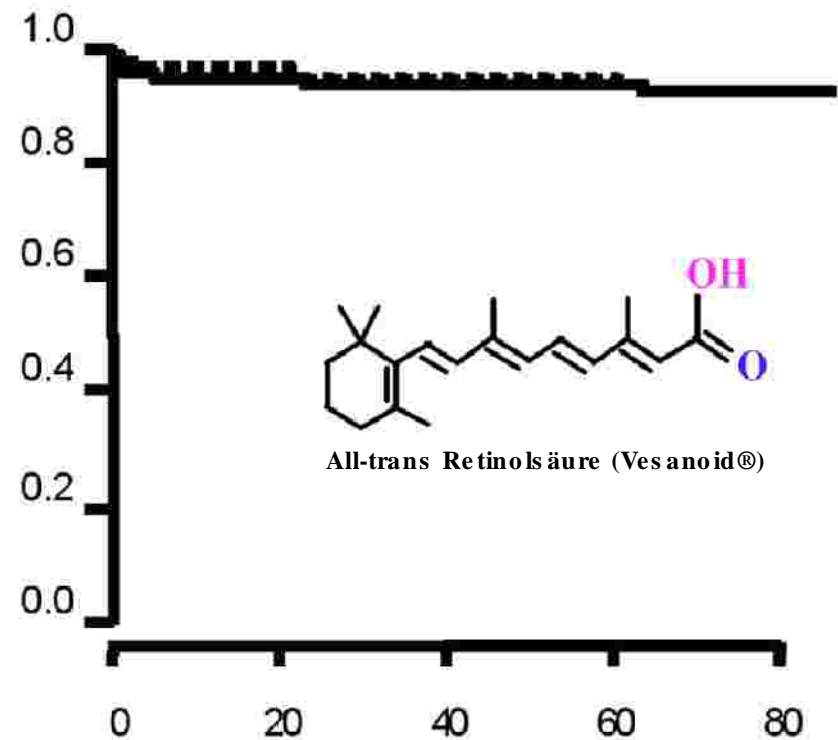
AML: Ansprechen und Überleben

Vollremission bei Pat. < 65 Jahre: ca. 60-70%

nach Risikogruppen



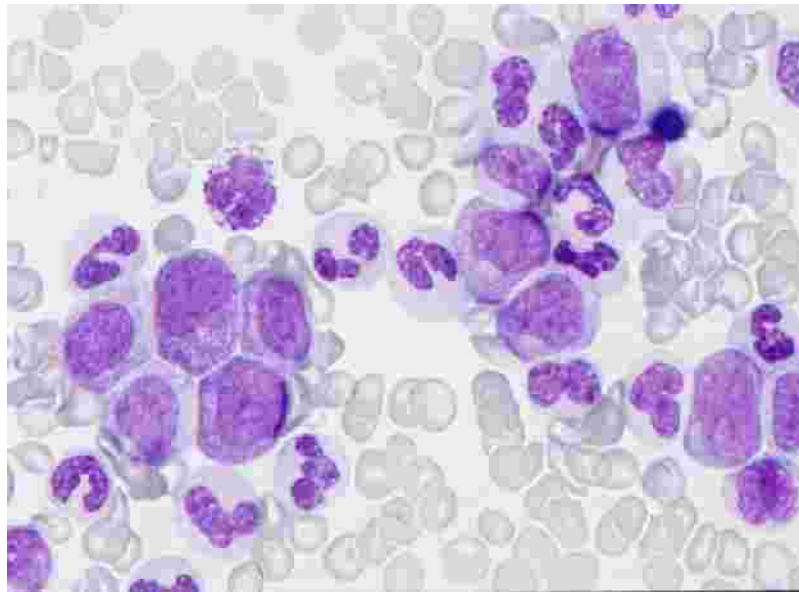
AML M3 (Promyelozytenleukämie)



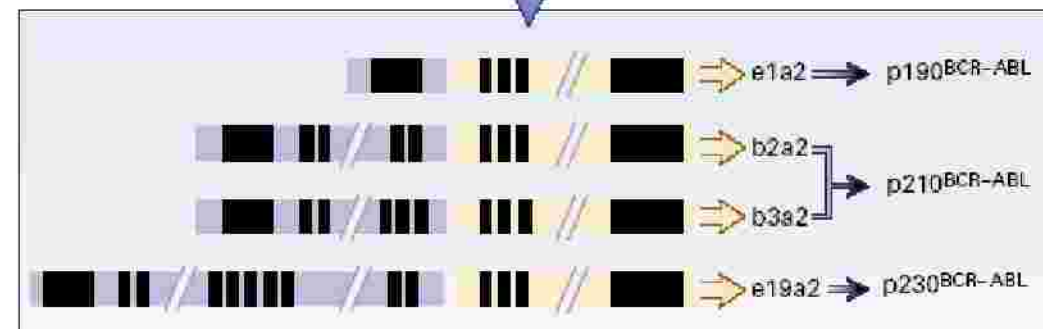
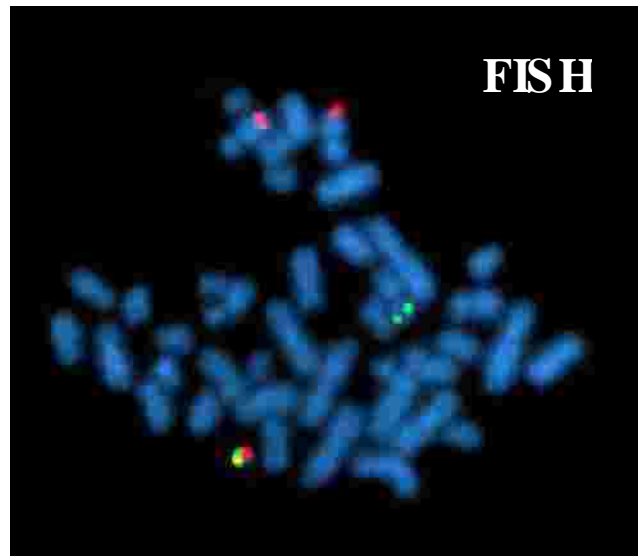
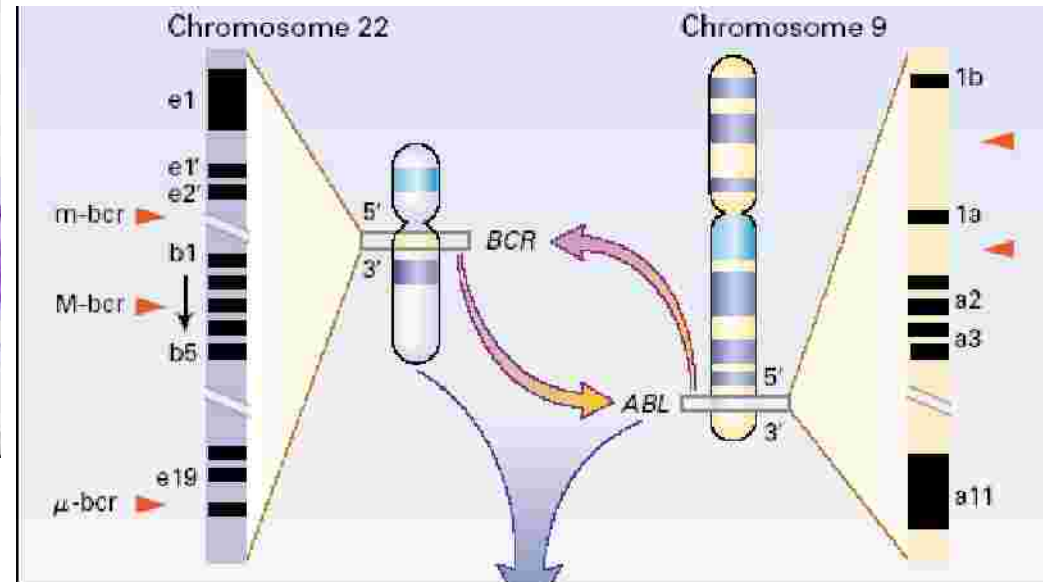
Chronische myeloische Leukämie

- Ausreifende Zellen; aber zu viele davon: neben Leukozyten auch Vermehrung von Thrombozyten und Erythrozyten im Blut (Myeloproliferative Erkrankung)
- Alle Zellreihen meist normal funktionierend
- Übergang in Sekundärkrankheiten: Blastenkrise und Knochenmarks-Verödung sowie kardiovaskuläre Komplikationen

CML als Paradebeispiel einer monogenetischen Erkrankung



Philadelphia Chromosom
Translokation $t(9;22)(q34;q11)$

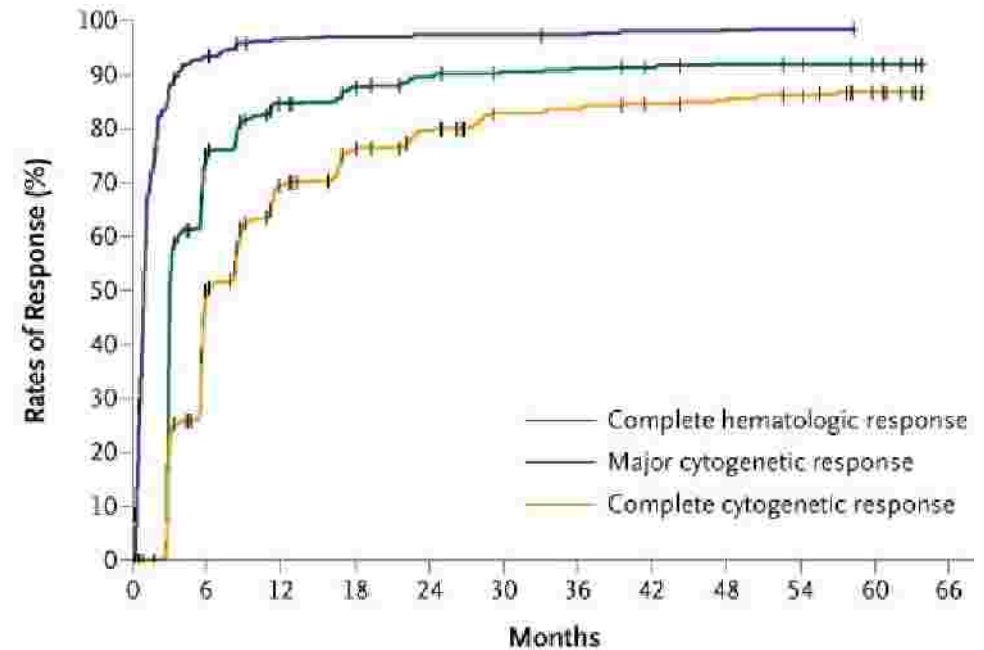
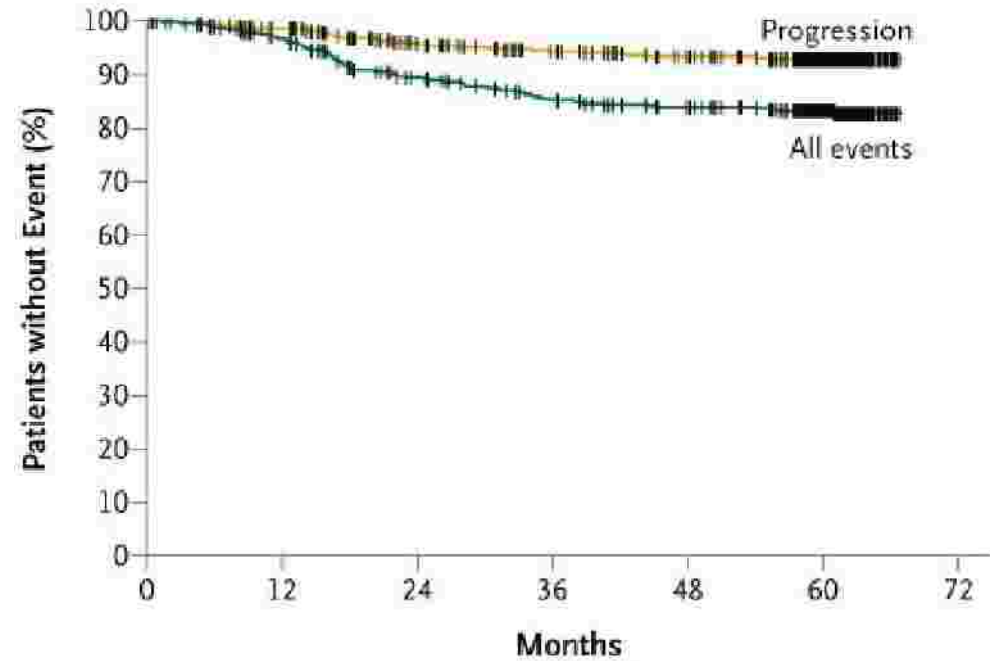
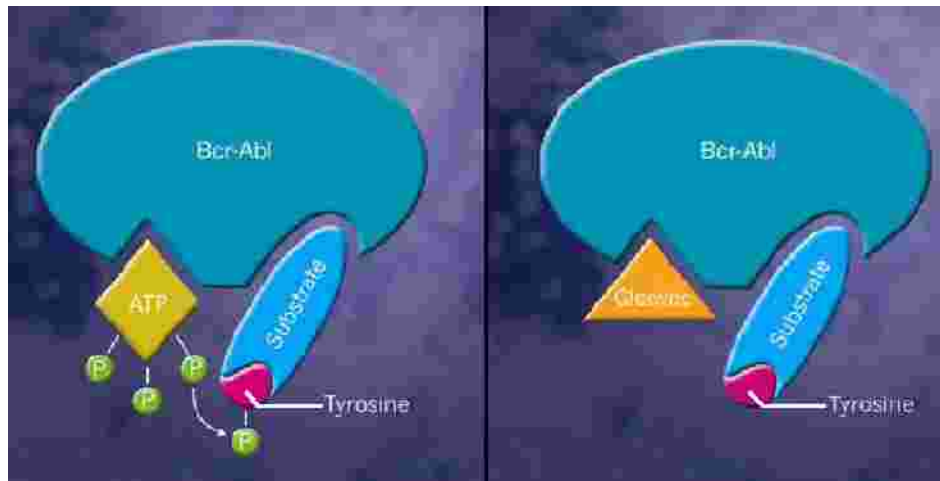


CML:

**Langzeit-Krankheitskontrolle
mit Tyrosinkinase-Inhibitoren:**

**Imatinib (Glivec®)
Nilotinib (Tasigna®)
Dasatinib (Sprycel®)**

**Stammzelltransplantation
nur ganz selten notwendig**

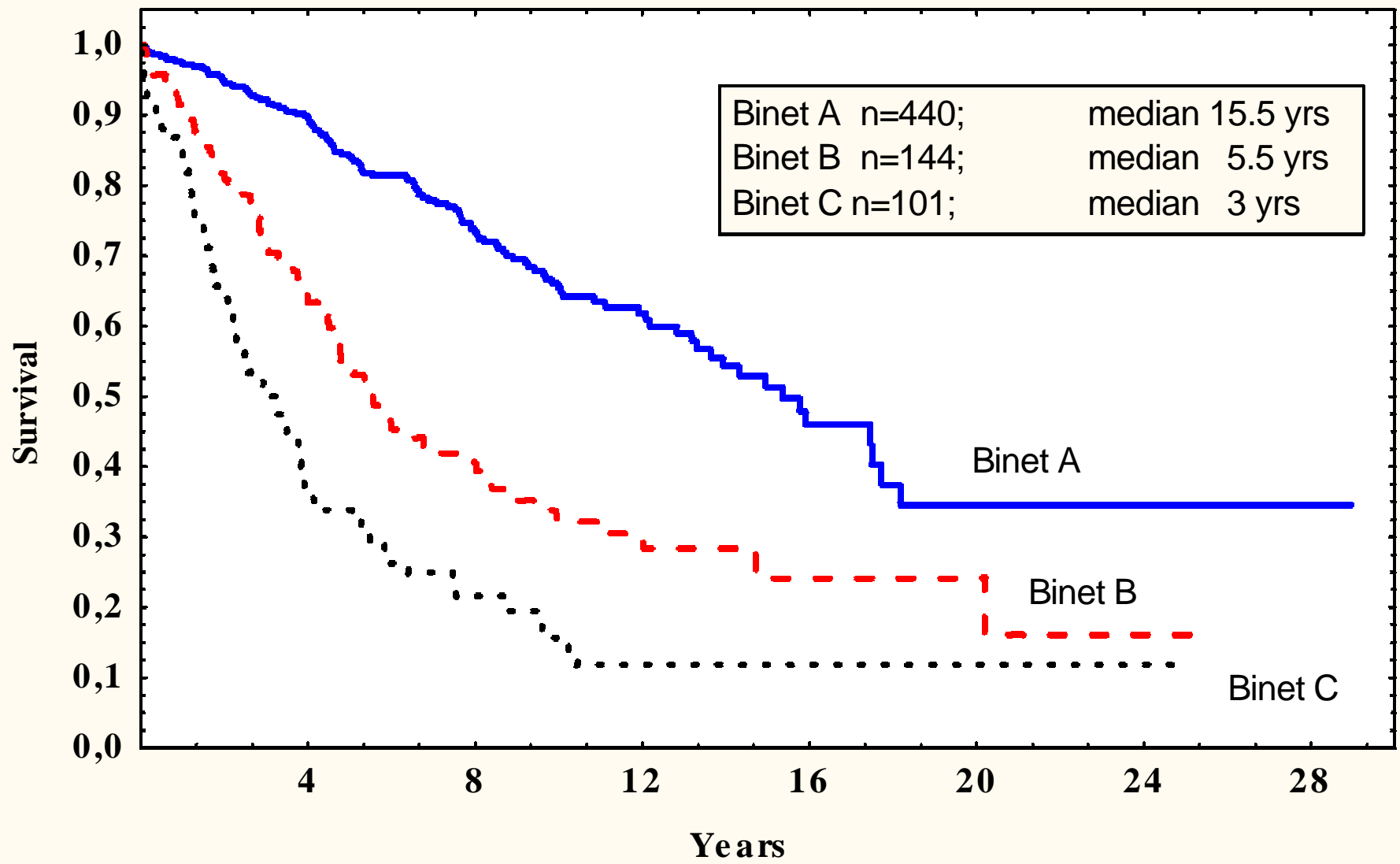


Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

- Mittleres Erkrankungsalter: 65 Jahre
Nur zehn Prozent < 50 Jahre.
- Männer sind etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Frauen.
- In bis zu 70 Prozent der Fälle wird die Diagnose durch einen Zufallsbefund, z.B. beim Hausarzt gestellt
- Eine CLL kann bis zu 20 Jahre lang gutartig verlaufen, das heißt, der Patient zeigt außer vergrößerten Lymphknoten und eventueller Müdigkeit sowie Appetitlosigkeit keine Symptome

CLL: Stadium bestimmt Behandlung

| <i>Binet-Stadium</i> | <i>Definition</i> | <i>Überleben (Jahre)</i> | <i>Behandlung indiziert?</i> |
|----------------------|--|--------------------------|---|
| <i>A</i> | 0-2 Lymphknotenregionen | > 10 | Nein Außer bei Symptomen oder in Studien. |
| <i>B</i> | >= 3 LK-regionen | 5 | |
| <i>C</i> | Hb < 10 g/dl; Thrombozyten < 100000 | 1,5-3 | Ja |



Therapieziele bei der CLL

- Kontrolle der Krankheitssymptome
- Besserung der Knochenmarkinsuffizienz
- Verbesserung der Abwehrleistung
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verlängerung des Überlebens

jedoch:

- keine Aussicht auf Heilung
- daher möglichst geringe Nebenwirkungen
- keine Behandlung der asymptomatischen Erkrankung

CLL: eine Gruppe verschiedener Erkrankungen

1994

- 1 Erkrankung
- Prognose
 - Stadium
- Behandlung:
 - Für alle gleich
 - Chlorambucil

2009

- Mind. 2 Erkrankungen
- Prognose
 - Stadium
 - IgV_H Mutationsstatus
 - Zytogenetik (17p-, 11q-)
- Behandlung
 - Risiko adaptiert
 - Fludarabin
 - Rituximab
 - Alemtuzumab
 - (allogene Transplantation)

Leukämie

Welche Symptome treten auf?

Allgemeinsymptome sind unter anderem:

- schnell entwickelnde Leistungsminderung.
- Anhaltendes Fieber
- Nachtschweiß
- Müdigkeit
- Gewichtsverlust

Klinische Symptomatik

Verdrängung der normalen Hämatopoese

- Leistungsminderung, Müdigkeit
- Blutungsneigung (v.a. Petechien)
- Infektionen

direkte Leukämiezell-Infiltration

- Knochenschmerzen, grippeähnliche Symptome
- Vergrößerung von Leber, Milz, (Lymphknoten)
- Hautinfiltration
- (Hyperviskositätssymptomatik)
- (Meningismus, neurologische Herdsymptomatik)

Flohstichtartige Blutung bei Thrombopenie



Leukämie



Leukämie

Wie stellt der Arzt die Diagnose?

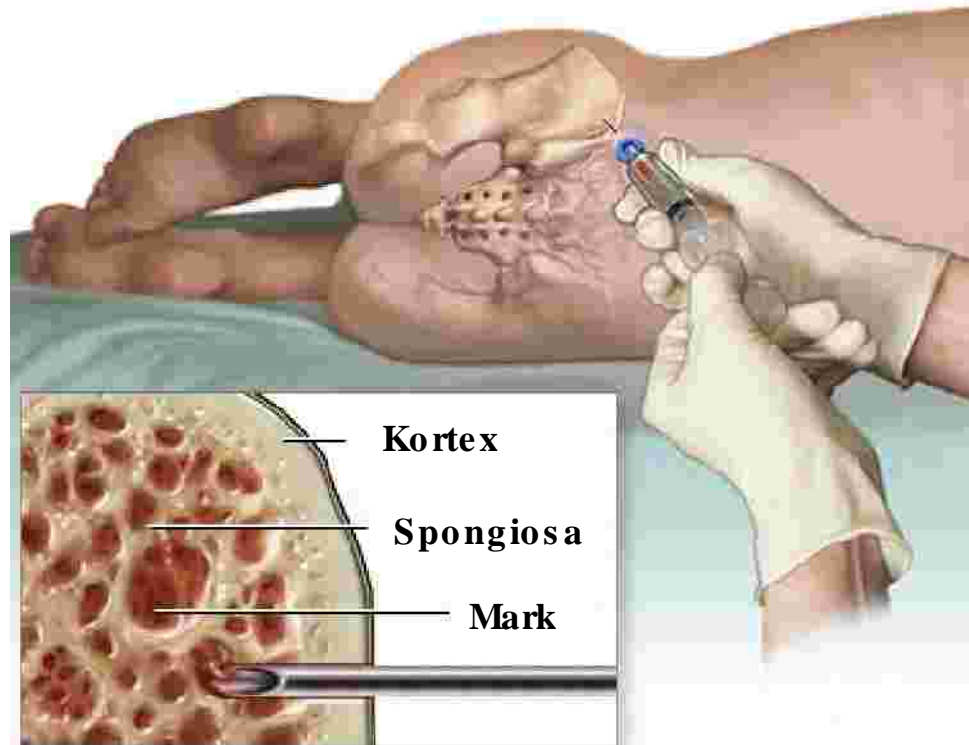
Blutuntersuchungen

Knochenmarkpunktion

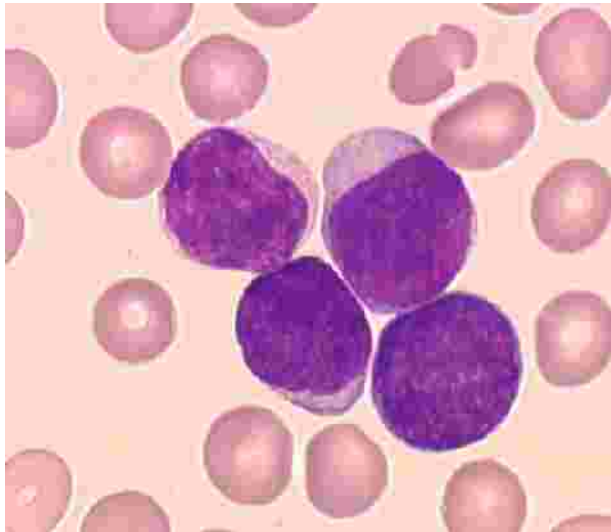
Blutbild:

| | | |
|-----------------|-------------------------|--------------------|
| Akute Leukämie: | Leukozyten ↑, Hb ↓, | Thrombozyten ↓ |
| aber auch: | Leukozyten ↓, Hb ↓, | Thrombozyten ↓ |
| CLL: | Leukozyten ↑, Hb n/(↓), | Thrombozyten n/(↓) |
| CML: | Leukozyten ↑, Hb ↑, | Thrombozyten ↑ |

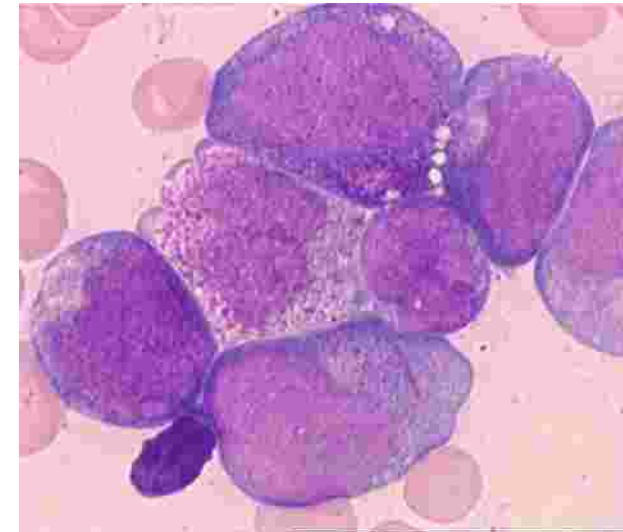
Knochenmarkpunktion



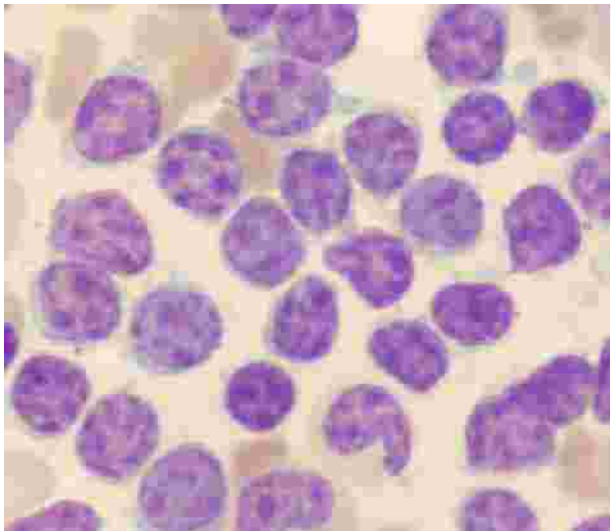
Leukämiediagnostik: Mikroskopie



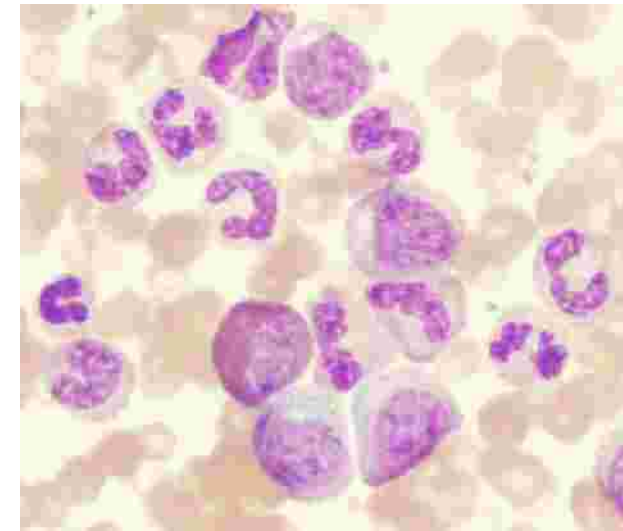
Akute lymphatische Leukämie



Akute myeloische Leukämie

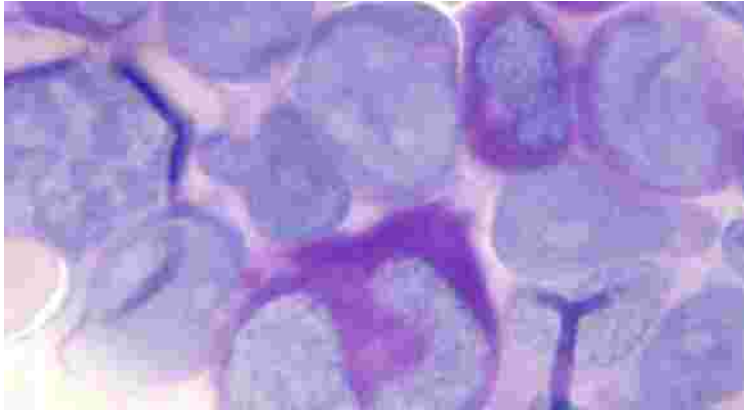


Chronische lymphatische Leukämie

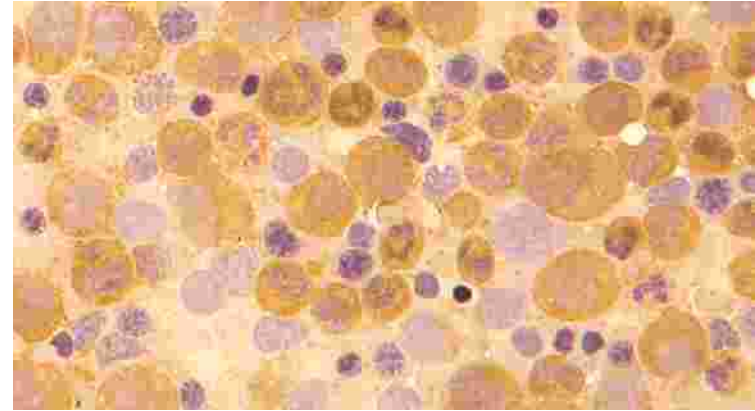


Chronische myeloische Leukämie

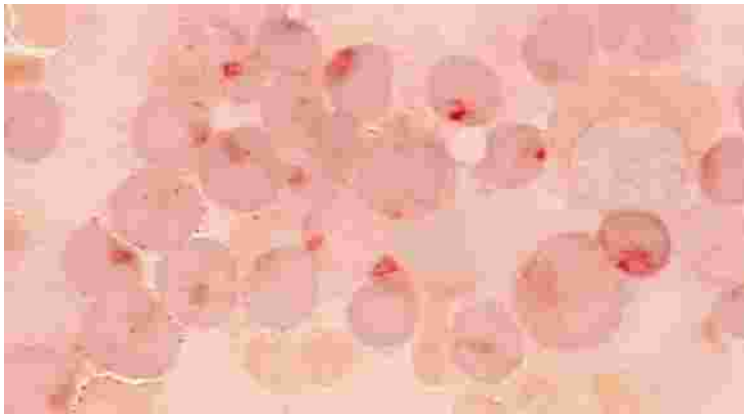
Leukämiediagnostik: Zytochemie



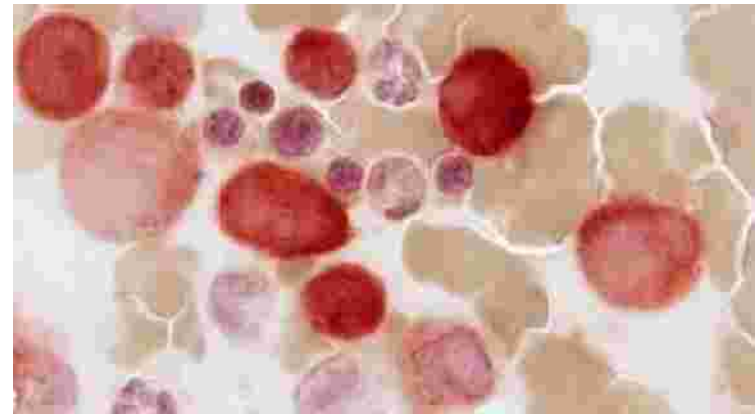
PAS



Peroxidase

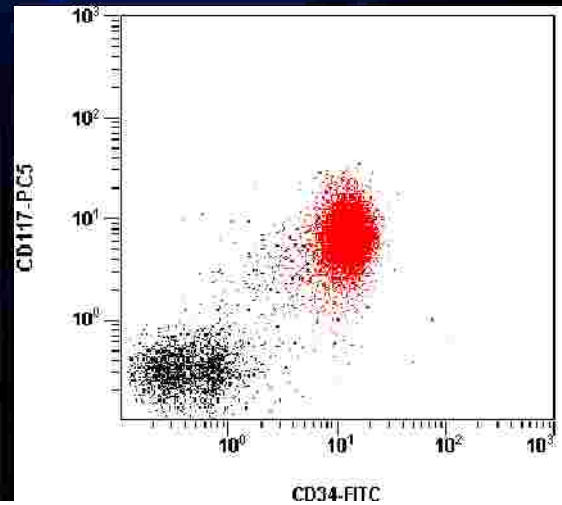
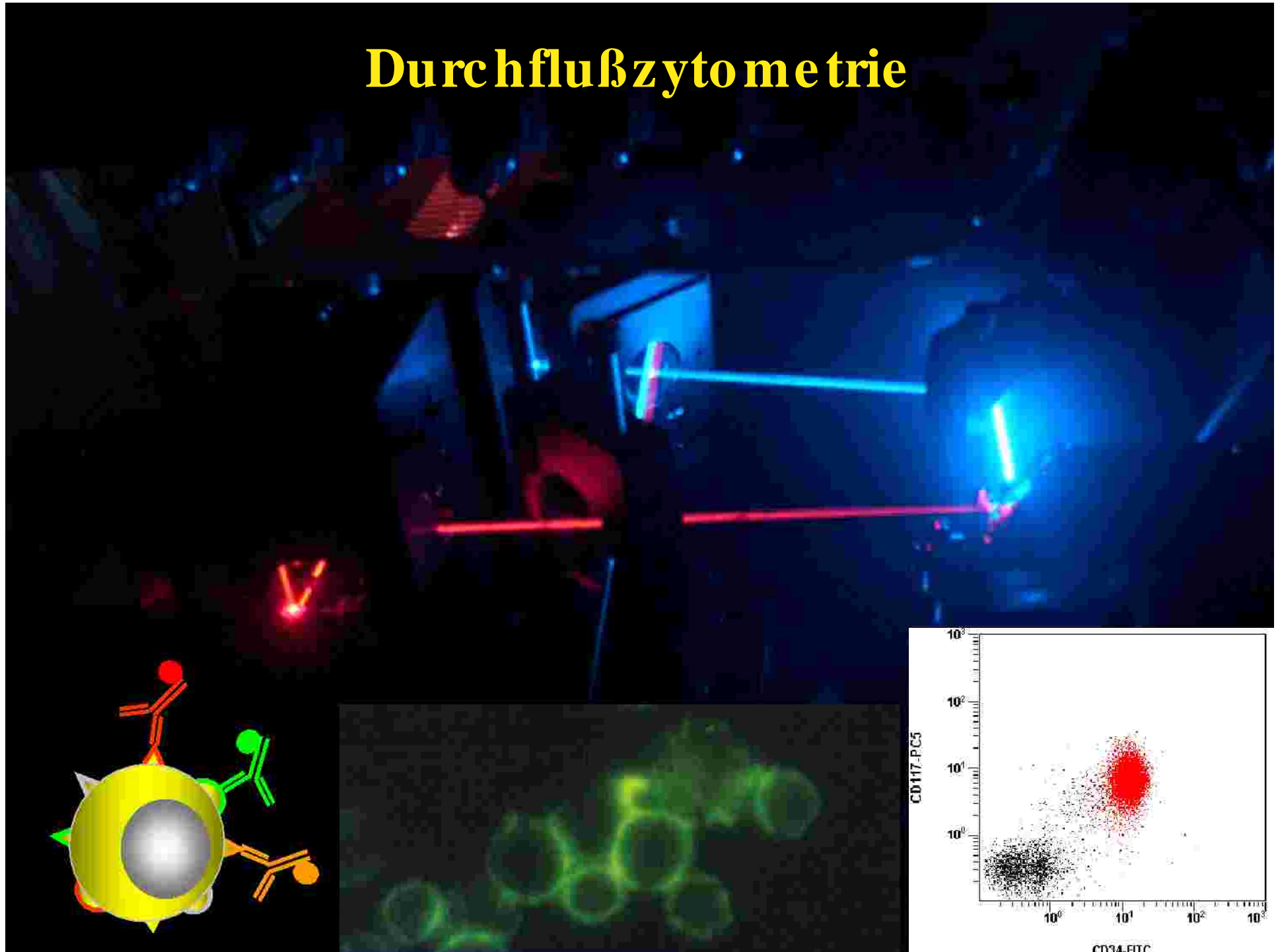


DAP

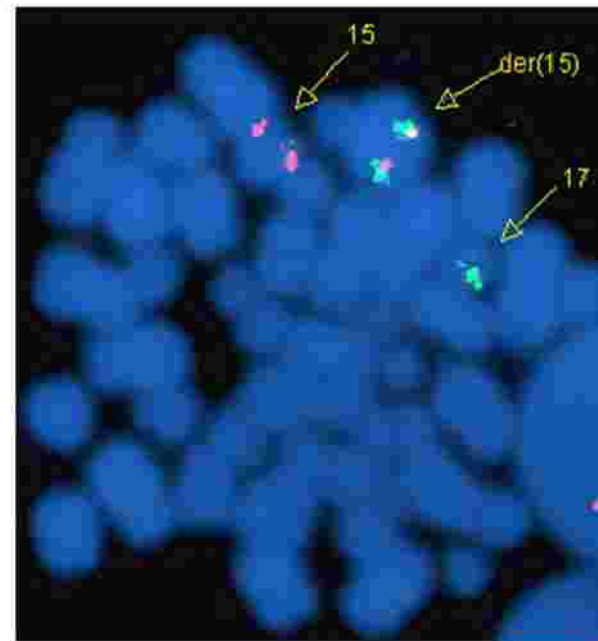
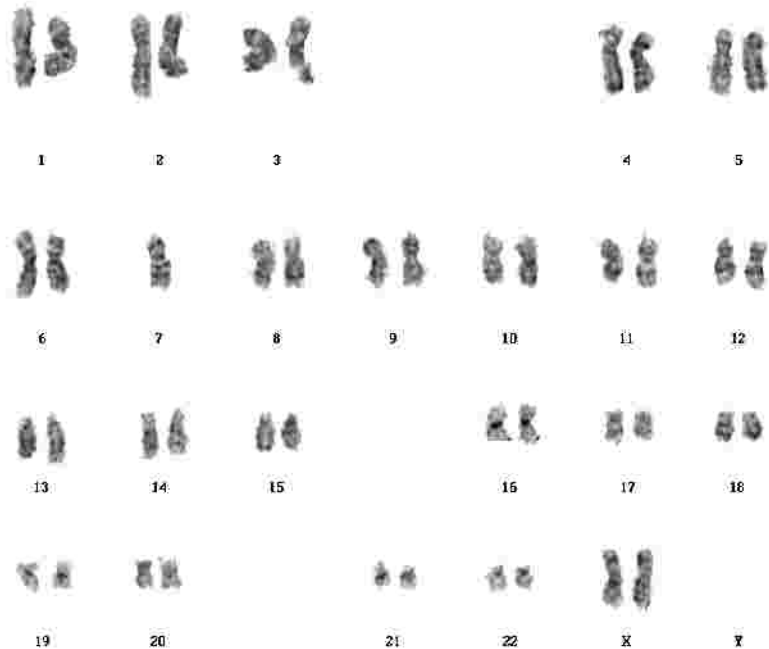
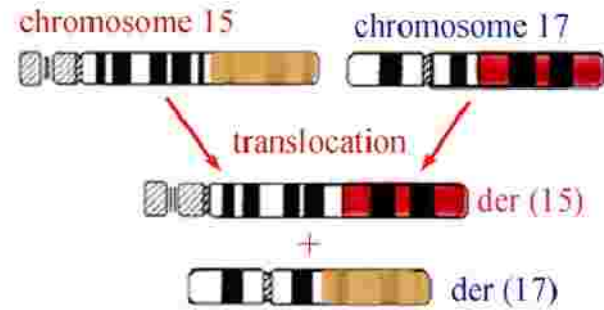


Esterase

Durchflußzytometrie



Zyto-genetik Chromosomenanalyse)



Translokation t(15;17) bei der AML M3

Leukämie

Wie wird die akute Leukämie behandelt?

Akute Leukämien (AML und ALL) bedürfen einer sofortigen, sehr intensiven Therapie.

Ziel der Behandlung ist eine komplette Krankheitsrückbildung (Remission) und Erreichen einer Langzeitremission (= Heilung)

Behandlungsphasen:

- Einleitungstherapie (Induktionstherapie)
- Festigungstherapie (Konsolidierungstherapie)
- Erhaltungstherapie

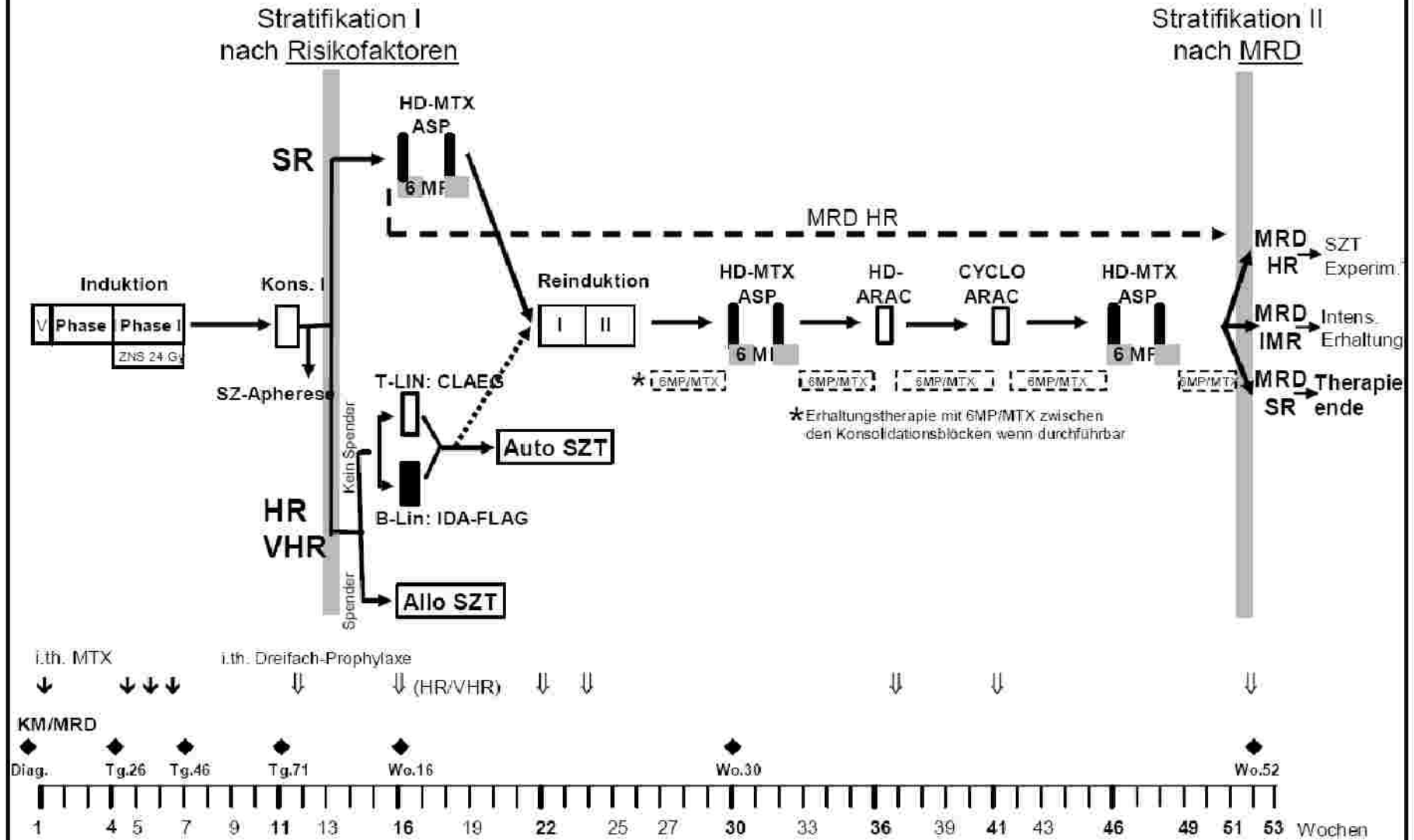
Komplikationen

- Infektionen, Sepsis
- Gerinnungsstörungen, v.a. Blutungen
- Tumorlyse-Syndrom
- Urat-Nephropathie
- Leukostase

Supportive Therapie

- keimarme Räume, Haut- und Schleimhautpflege
- Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen
- antibiotische, antimykotische und evtl. antivirale Prophylaxe und Therapie
- Transfusion von Erythrozyten, Thrombozyten
- Prophylaxe eines Tumorlysesyndroms:
- bei prämenopausalen Frauen: Menolyse
- evtl. hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Multizentrische Therapiestudie der ALL des Erwachsenen 07/2003 Übersichtsplan



Hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)

- autolog = Eigenspende
 - allogene = artgleicher Spender
- syngene = genetisch identischer Spender
 - xenogene = artfremder Spender

Stammzellquelle:

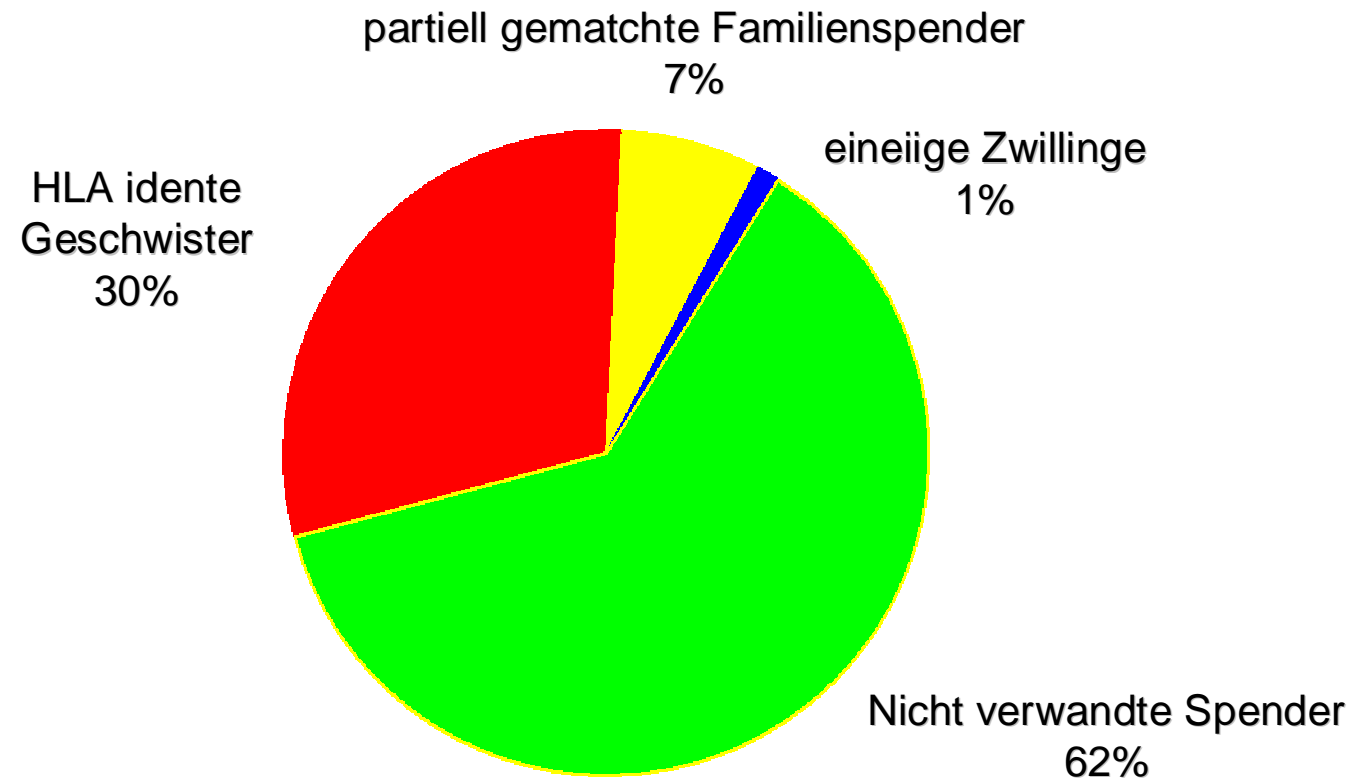
periphere Blutstammzellen
Knochenmark
Plazenta-Restblut

Allogene Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien

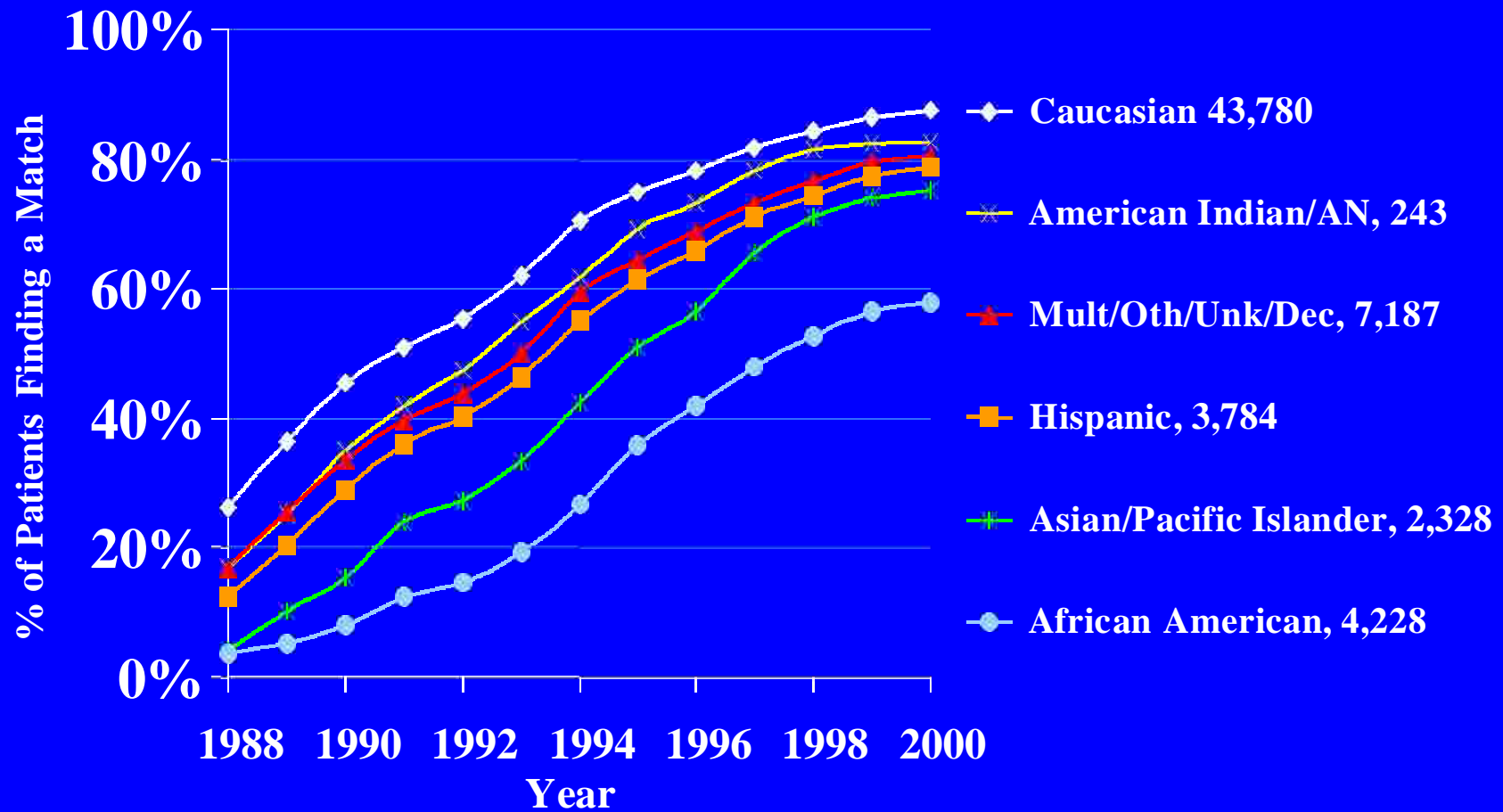
- **AML:**
 - **Patienten < 60 (65) Jahre**
 - **Niedrigrisiko: nur bei Rezidiv**
 - **Standardrisiko: Geschwisterspender in 1. kompletter Remission (CR)**
 - **Hochrisiko auch Fremdspender-Tx in erster CR**
- **ALL:**
 - **Hochrisikopatienten in erster CR, sonst nur bei Rezidiv**

Allogen Stammzelltransplantation

Verfügbarkeit potentieller Spender



Größe des Spenderregisters erhöht die Wahrscheinlichkeit eines passenden Fremdspenders



Stammzellspenderdateien

- DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige GmbH
- Stiftung Aktion Knochenmarkspende Bayern
- Stefan-Morsch-Stiftung
- Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie, Universitätsklinikum Würzburg
- Institut für Transfusionsmedizin Suhl gemeinnützige GmbH



Stammzellspender

Anzahl der Spender in Deutschland
Gesamt: 3.570.834

(Stand 19.07.2009)

Anzahl der Spender weltweit (nach BMDW)
Gesamt: 13.297.883

(Stand 23.06.2009)

Techniken zur Gewinnung hämatopoietischer Stammzellen

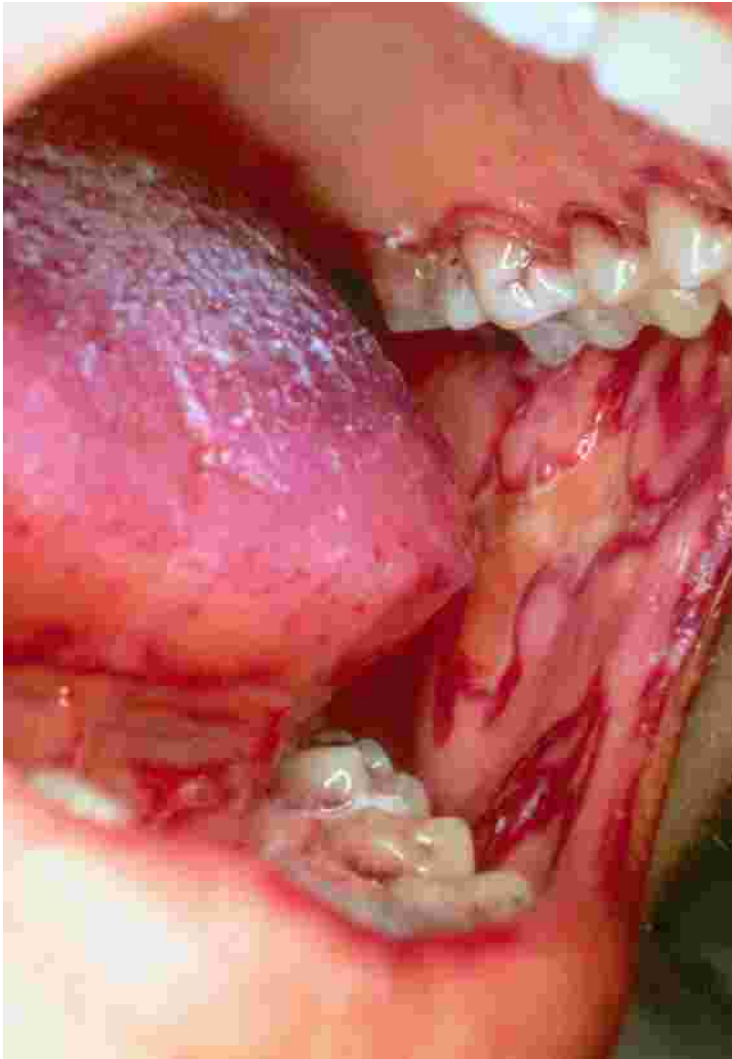


Stammzellrückgabe

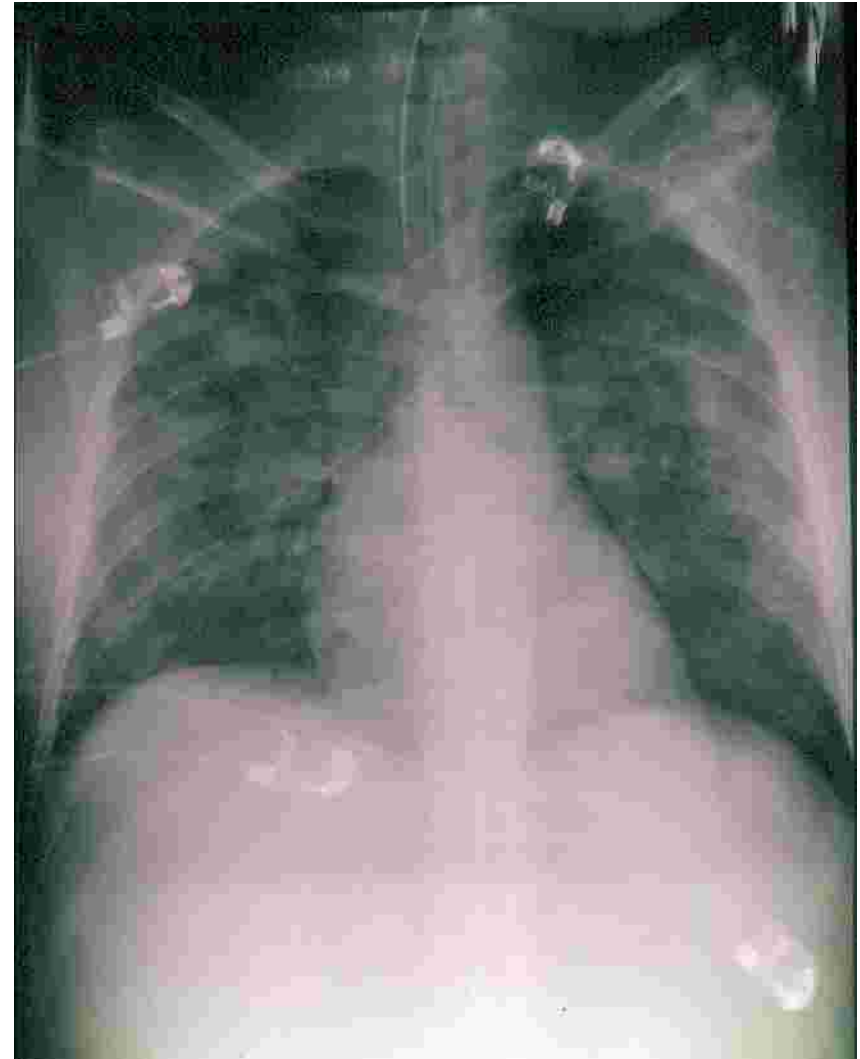


Stammzelltransplantation

Mucositis



Pneumonie



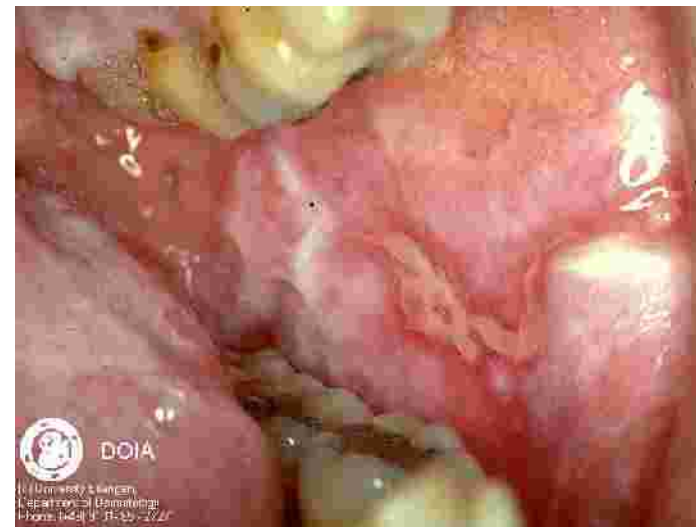
allogene Stammzell-Transplantation: Transplantat gegen Wirt Reaktion (GvHD)

akute GvHD:

- Haut
- Leber
- Darm



chronische GvHD:



Nachsorge

- **Frühzeitige Erkennung eines Rezidivs:**
 - Blutbild
 - ggf. Knochenmarkpunktion
 - Event. molekulare Marker
- **Erkennen von Langzeit-Nebenwirkungen**
 - Herz
 - Lunge
 - Nervensystem
 - Zweitmalignome



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

**Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen
zur Unterstützung von Erwachsenen mit
Leukämien und Lymphomen e.V.**

Internet-Adresse: <http://www.leukaemie-hilfe.de/>

Selbsthilfegruppe Leukämie Coburg

Internet-Adresse: <http://www.leukaemie-info.net>

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !

