

## ALL = Akute Lymphatische Leukämie

Der Erkrankungsgipfel liegt im Kindesalter (siehe „Besonderheiten in der Pädiatrie“), die folgenden Ausführungen beziehen sich aber auf die Behandlung der Erkrankung im Erwachsenenalter!

**Klassifikation** durch Immuntypisierung:

- B-Vorläufer-Leukämie (angelehnt an die Stadien, die die B-Zellen durchlaufen)
  - Pro-B-ALL
  - Common-B-ALL (liegt vom Reifungsgrad zwischen Pro-B und Prä-B-Zelle, ist aber mit ca. 50% die häufigste Form der ALL)
  - Prä-B-ALL
- Reife B-Zell-Leukämie
- T-Linien-ALL (Einteilung anhand bestimmter Marker in der Durchflusszytometrie)
  - Frühe T-ALL
  - Intermediäre T-ALL
  - Reife T-ALL

**Kommentiert [IH1]:** Klassifikation der ALL nach

- Reifungsstufe der Zellreihe, die entartet ist (am häufigsten Common-B-ALL)
- FAB-Klassifikation eher veraltet (am häufigsten FAB L1 bei Kindern, FAB L2 am häufigsten bei Erwachsenen)

Wesentlich ist die Unterscheidung in B- und T- Vorläufer-ALL und deren Subtypen, sowie die zytogenetische und immunologische Diagnostik.  
→ Dadurch sollen Zielstrukturen für die Therapie ausfindig gemacht werden.

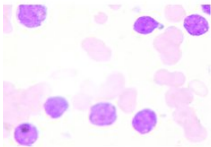
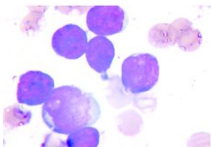
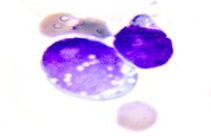
Besonders hervorzuheben ist die **BCR-ABL1-Translokation** (= Philadelphia-Chromosom)

**CAVE:** eine Stadieneinteilung nach TNM/UICC wie bei den soliden Tumoren, macht in der Hämatologie keinen Sinn, da es keinen soliden Tumor und keine Metastasen gibt. Leukämien, MPS und MDS sind Systemerkrankungen mit Befall des ganzen Knochenmarks. → jeweils eigene Stadieneinteilungen.

- ALL und AML → keine Stadieneinteilung
- CML: chronisch, akzeleriert, Blastenkrise
- CLL: Stadium nach Binet oder Rai
- Lymphome: nach Ann Arbor (Stadt in Michigan) oder Symptomen

### FAB-Klassifikation:

- FAB L1: akute Lymphoblastenleukämie mit kleinen Zellen → 84% der Patienten v.a. Kinder
- FAB L2: akute Lymphoblastenleukämie mit mittelgroßen Zellen → 15% der Patienten v.a. Erwachsene
- FAB L3: akute Lymphoblastenleukämie mit großen Zellen → 1% der Patienten = Burkitt-ALL mit reifen B-Zell-Markern; **CAVE:** ALL vom FAB L3-Typ wird anders behandelt!

FAB classification of lymphoblastic leukaemia		
	<p><b>L1</b> Lymphoblastic leukaemia with homogeneous structure</p> <p><i>Frequency:</i> Between 25% and 30% of cases in adults, and 85% of cases in children.</p> <p><i>Morphology:</i> Blasts are homogeneous, nucleus is regular, chromatin is homogeneous, small or no nucleoli, scanty cytoplasm, and mild to moderate basophilia.</p>	<p><i>Immunophenotype</i></p> <p>B: *CD19 *CD22 *CD79a *CD10 *CD20 *CD22 *CD24</p> <p>T: *CD3 *CD7 *CD5 *CD2 *CD4</p>
	<p><b>L2</b> Lymphoblastic leukaemia with varied structure</p> <p><i>Frequency:</i> Accounts for 70% of cases in adults, and 14% in children.</p> <p><i>Morphology:</i> Nucleus is irregular, heterogeneous chromatin structure, large nucleoli.</p>	<p><i>Immunophenotype</i></p> <p>B: *CD19 *CD22 *CD79a *CD10 *CD20 *CD22 *CD24</p> <p>T: *CD3 *CD7 *CD5 *CD2 *CD4</p>
	<p><b>L3</b> Burkitt's leukaemia</p> <p><i>Frequency:</i> Rare subtype, accounting for less than 1% to 2% of cases.</p> <p><i>Morphology:</i> Large blasts, prominent nucleoli, stippled homogeneous chromatin structure, abundant cytoplasm, abundant cytoplasmic vacuolation (double type) covering the nucleus.</p>	<p><i>Immunophenotype</i></p> <p>B: *CD19 *CD22 *CD79a *CD10 *CD20 *CD22 *CD24</p> <p>T: *CD3 *CD7 *CD5 *CD2 *CD4</p>

Wesentlich ist die Unterscheidung der B- und T-Vorläufer-ALL, der weiteren immunologischen Subtypen sowie prognostisch relevanter immunologischer oder zyto- und molekulargenetischer Subgruppen. Zusätzlich müssen Zielstrukturen für die Therapie identifiziert werden. Dazu gehören derzeit der Nachweis einer **BCR::ABL1 Translokation** sowie der Expression von **CD19, CD20 und CD22** und als weitere Oberflächenmarker mit potenziell therapeutischer Relevanz **CD38, CD33 und TSLPR** (thymic stromal lymphopoietin receptor) als Hinweis auf eine CRLF2 (cytokine receptor-like factor 2)-Überexpression, wie sie bei der sog. **BCR::ABL-like ALL** auftritt.

Günstige Prognose:

- Hyperloidie (= Chromosomenzahl über 50)
- Translokation (12;21) = ETV6-RUNX1 = TEL-AML 1

Schlechte Prognose:

- Translokation (9;22) = BCR-ABL1-Fusionsprotein (=Philadelphia-Chromosom)
- Translokation (4;11) = KMT2A-AFF1
- Hypoploidie (= Chromosomenzahl unter 46)

#### Therapie der ALL

Nach einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidationstherapie erfolgt die Therapie risikoadaptiert. Patienten mit Hoch- und Höchstisiko werden einer Stammzelltransplantation (SZT) zugeführt, während bei Patienten mit Standardrisiko die Chemotherapie mit alternierenden Konsolidationszyklen über ein Jahr fortgeführt wird. Standardrisiko-Patienten mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels SZT sinnvoll erscheint, werden anhand des MRD-Verlaufs identifiziert.

Das MRD-Niveau soll möglichst niedrig gehalten werden um ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der SZT zu verbessern. Hierfür stehen für B-Vorläufer-ALL bzw. T-ALL die Substanzen Blinatumomab oder Nelarabin zur Verfügung (siehe unten).

#### Einschub: Bestimmung der MRD

= minimal residual disease = minimale Resterkrankung

mittels PCR-Analysen zum Nachweis definierter Fusionsproteine oder Durchflusszytometrie mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern zum Nachweis leukämietypischer Kombinationen von Oberflächenmarkern.

Die Sensitivität dieser Methoden sollte mindestens  $10^{-4}$  erreichen (entspricht dem Nachweis einer Leukämiezelle in 10.000 normalen Zellen). Damit können bei Patienten, die klinisch und zytologisch in kompletter Remission sind, Leukämiezellen nachgewiesen und im Verlauf untersucht werden.

MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein **hochsignifikanter Prognosefaktor** und soll bei allen ALL Patienten durchgeführt werden.

→ Persistenz der MRD als ungünstiger Prognosefaktor

Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: **Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie**. Ziel der Induktionstherapie ist die Induktion einer kompletten Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsumiert.

Philadelphia-Chromosom-positive ALL unterscheidet sich in der Therapie und wird zusätzlich in allen Phasen mit TKI behandelt z.B. Imatinib.

#### Vorphase-Therapie zur Vermeidung eines Tumorlysesyndroms (TLS)

- 5 Tage Therapie mit Dexamethason und Cyclophosphamid zur schonenden Reduktion der Zellzahl
- Weiterführende Diagnostik (CD20, BCR-ABL1-Status, etc.) → entscheidet über zukünftige Therapie
- Liquorpunktion zur Diagnostik und intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat

#### Kommentiert [IH2]: Therapie der ALL im Erwachsenenalter:

Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: **Vorphasen-, Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie**.

Für Hochrisiko-Patienten < 65 Jahre wird eine SZT angestrebt, Patienten mit Standardrisiko erhalten Chemotherapie mit alternierenden Konsolidierungszyklen über 1 Jahr, da sie auch ohne SZT eine Überlebensrate von 75% erreichen.

Grundsätzlich gilt, bei akuten Leukämieformen immer eine rasche Einleitung der Therapie erfolgen muss, die meistens stationär erfolgt.

#### Kommentiert [IH3]: MRD = minimal residual disease = minimale Resterkrankung

Nachweis definierter Fusionsproteine oder leukämietypischer Kombinationen von Oberflächenmarkern. Dient als hochsignifikanter Prognosefaktor zu jedem Zeitpunkt während (Ansprechen) und nach der Therapie (Rezidiv-Risiko).

Sensitivität der Bestimmungsmethode muss mindestens bei  $10^{-4}$  liegen (= Nachweis 1 Leukämiezelle in 10 000 gesunden Zellen).

#### Kommentiert [IH4]: Ziel der Vorphase-Therapie ist es ein Tumorlysesyndrom (TLS) zu vermeiden.

Vor der Induktion wird für einen Zeitraum von 5 Tagen mit Cyclophosphamid und Dexamethason die Zellzahl schonend reduziert. Mit MTX wird die ZNS-Prophylaxe intrathekal eingeleitet.

Während dieser Zeit wird das Probenmaterial weiterführende auf Zielstrukturen untersucht und ein Therapieplan erstellt.

#### Kommentiert [IH5]: Tumorlysesyndrom

Durch den erhöhten Zerfall von Zellen im Verlauf der Erkrankung oder durch die antineoplastische Therapie können vermehrt intrazelluläre Bestandteile freigesetzt werden. Dies kann zu Symptomen führen, die als Tumorlysesyndrom zusammengefasst werden.

→ Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Tetanie, Krampfanfälle

→ Besonders häufig tritt TLS bei der Ersttherapie oder nach Umstellung der Therapie innerhalb der nächsten 2-3 Tage auf, wenn eine große Menge an Tumormasse in kurzer Zeit zugrunde geht.

#### Therapie des TLS:

- Flüssigkeitszufuhr
- Gabe von Rasburicase (Harnsäure↓)
- Elektrolyt-Ausgleich

#### Prophylaxe des TLS

...

<b>Vorphase GMALL 07/2003</b>			
Dexamethason	3x3,33mg/m <sup>2</sup> p.o.	Tag 1-5	Insg. 10mg/m <sup>2</sup> /Tag verteilt auf 1-1-1-0
Methotrexat	15mg abs. ad 3ml Aqua ad Inj. als i.th. Bolus	Tag 1	Vor systemischer Therapie
Cyclophosphamid	200mg/m <sup>2</sup> i.v. über 1h	Tag 3-5	Mesna mit 40mg/m <sup>2</sup> als Supportivtherapie

### Induktionsphase für Patienten < 55 Jahre

<b>Induktion I GMALL 07/2003</b>			
Dexamethason	3x3,33mg/m <sup>2</sup> p.o.	Tag 6-7; 13-16	Insg. 10mg/m <sup>2</sup> /Tag verteilt auf 1-1-1-0
Vincristin	2mg abs. unverd. i.v. B	Tag 6,13,20	CAVE: <b>intrathekal tödlich!</b>
Daunorubicin	45mg/m <sup>2</sup> i.v. B15min	Tag 6-7, 13-14	Summendosis > 550mg/m <sup>2</sup> Kardiotoxizität
PEG-Asparaginase	2000 U/m <sup>2</sup> über 2h	Tag 20	Max. 3750U CAVE: Interaktion mit Steroiden!

- Verwendung von PEG-Asparaginase (Oncaspar®) erzielt in Abhängigkeit von der Dosis eine Wirkdauer von 10-20 Tagen, wobei die patientenindividuelle Aktivität erheblich schwankt
- **PEG-Asparaginase-Aktivitätsmessung** an Tag 21 (Tag nach der Applikation), 27 und 34 dient dazu Patienten mit raschem Aktivitätsabfall (Silent Inactivation) ausfindig zu machen und bei Patienten mit einem verzögerten Abbau (Toxizität ↑) eine Dosisreduktion für die nachfolgenden Blöcke zu berechnen.
- Für Patienten mit Silent Inactivation kann als Ersatzpräparat Erwinia-Asparaginase (Erwinase®) eingesetzt werden.
- Nach Induktion I erfolgt eine Remissionskontrolle mit MRD-Bestimmung. Ist keine CR (Blasten > 5%) erreicht wird der Patient in die Hochrisikogruppe eingestuft.

<b>Induktion II GMALL 07/2003</b>			
6-Mercaptopurin	60mg/m <sup>2</sup> p.o.	Tag 33-53	
Methotrexat	15 mg abs. ad 3ml Aqua ad Inj. i.th.	Tag 28,35,42	
Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup>	Tag 26,46	Mesna zur Vermeidung einer hämorrhagischen Zystitis
Cytarabin	75mg/m <sup>2</sup>	Tag 28-31, Tag 35-38, Tag 42-45	

**Kommentiert [IH6]:** Ziel der Induktionsphase ist eine Komplettremission des Patienten (CR) → Voraussetzung für Heilung bzw. Langzeitüberleben.

#### Patienten < 55 Jahre

GMALL-Protokoll (Induktion I) → Tag 1-20

- Dexamethason
- Vincristin
- Daunorubicin
- PEG-Asparaginase

CAVE: PEG-Asparaginase-Aktivitätsmessungen um Silent Inactivation oder Verzögerten Abbau rechtzeitig zu erkennen → Erwinia-Asparaginase als Alternative bzw. Dosisreduktion

→ MRD-Bestimmung (sollte deutlich gesunken sein)  
→ Wird keine CR (Blasten < 5%) erreicht wird der Patient in die Hochrisikogruppe eingestuft.

GMALL-Protokoll (Induktion II) → folgt an Tag 33

- 6-MP
- MTX
- Cyclophosphamid
- Cytarabin

→ MRD-Bestimmung  
→ ZNS-Prophylaxe mit MTX  
→ Zugabe von Rituximab/Obinutuzumab zu Induktion I/II bei CD20 positiven Befunden als neuer Standard.

#### Ältere Patienten

- dosisreduzierten Chemotherapie
- molekulare Therapie (Imatinib)
- Antikörpertherapie (z.B. anti-CD20)

Die Empfehlung sieht ein adaptiertes Protokoll für ältere Patienten ab der Altersgrenze von 55 Jahren vor. Wesentlich ist dabei, dass in der Induktionstherapie keine Asparaginase eingesetzt wird und dass die intensive Konsolidation I durch zwei weniger toxische Zyklen mit intermediär dosiertem Methotrexat und Asparaginase sowie intermediär dosiertem Cytarabin ersetzt wird.

- In der Induktionsphase II erfolgt die Zugabe weiterer Medikamente und es sollte nochmals ein deutlicher Abfall der MDR stattfinden
- Zusätzlich wird eine ZNS-Prophylaxe mit Methotrexat durchgeführt; eine Ganzhirnbestrahlung zur Prophylaxe wird nicht mehr empfohlen
- Wichtige neue Elemente der Induktionstherapie sind die Intensivierung der Asparaginase-Therapie durch Dosiserhöhung und die Hinzugabe von Anti-CD20-Antikörpern bei CD20-positiver ALL (Rituximab)
- CAVE: Die Induktionstherapie bei Ph-positiver ALL unterscheidet sich. Auch für über 55-jährige Patienten wird eine alternative Therapie empfohlen, da hier mit erhöhter Frühmortalität und insbesondere mit erhöhter Toxizität der Asparaginase in der Induktion zu rechnen ist

### Konsolidierungstherapie

- Vorteilhaft ist eine zyklische Konsolidationstherapie mit wechselnden Substanzen und insbesondere der intensive Einsatz von hochdosiertem Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, die erhöhte Dosisintensität für Asparaginase ebenso wie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion).
- möglichst zeitnahe Durchführung der Therapieblöcke in der Konsolidationstherapie
- nach der ersten bzw. zweiten Konsolidierung sollte eine Remissionsbeurteilung, einschließlich MRD stattfinden. Bei unklaren Befunden wird ein PET-Scan empfohlen.

### Erhaltungstherapie

- Standard für alle Patienten (außer reifer B-ALL), die keine allogene SZT erhalten haben
- **Wöchentliche Gabe von MTX sowie tägliche Gabe von 6-Mercaptopurin oral** (Dosierung individuell nach Blutbild)
- Intrathekale Prophylaxe und regelmäßige MRD-Bestimmungen werden unter Erhaltungstherapie fortgeführt

### Stammzelltransplantation

Allogen: Patient erhält Stammzellen einer anderen Person (Familien- oder Fremdspender)

Autolog: Patient bekommt eigene Stammzellen, die zuvor entnommen und aufbereitet wurden

- Allogene SZT als wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie der ALL
- **Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für eine SZT**
- Für Hochrisikopatienten wird eine SZT in erster Remission angestrebt (kann ggf. bei gutem Ansprechen auf die Therapie entfallen)
- Bei Standardrisiko- Patienten wird in Erstremission keine Transplantation angestrebt, da diese auch mit konventioneller Chemotherapie eine Überlebensrate von über 75% erreichen. Die Indikationsstellung für die SZT erfolgt bei Standardrisiko- Patienten bei molekularem Rezidiv oder Therapieversagen.
- Bei jüngeren Patienten mit Ph/*BCR::ABL1*-positiver ALL besteht aktuell unabhängig vom molekularen Ansprechen die Indikation für eine Stammzelltransplantation.
- bereits ab der Altersgruppe von 45 Jahren wird empfohlen eine dosisreduzierte Konditionierung mit 8 Gy TBI (total body irradiation) durchzuführen, um die transplantations-assoziierte Mortalität zu senken.

**Kommentiert [IH7]:** Zyklische **Konsolidationstherapie** mit wechselnden Substanzen und insbesondere der intensive Einsatz von **hochdosiertem Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, die erhöhte Dosisintensität für Asparaginase** ebenso wie die Wiederholung der Induktionstherapie (**Reinduktion**).

Remissionsbeurteilung nach 1-2 Konsolidierungszyklen mittels MRD und PET-Scan.

**Kommentiert [IH8]:** **Erhaltungstherapie** als Standard für alle Patienten die KEINE SZT erhalten haben. **Wöchentliche Gabe von MTX sowie tägliche Gabe von 6-Mercaptopurin oral** (Dosierung individuell nach Blutbild). ZNS-Prophylaxe wird weitergeführt.

**Kommentiert [IH9]:** **Stammzelltransplantation (SZT)** allogen: SZ einer anderen Person autolog: eigen SZ, die zuvor entnommen und aufgereinigt wurden CR als Grundvoraussetzung für eine SZT!

Obligat für Hochrisiko-Patienten und Patienten mit *BCR-ABL1*-Translokation nach Erstremission. Standardrisikopatienten erst nach Rezidiv bzw. Therapieversagen.

Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut durch G-CSF oder durch Mobilisierungsschemotherapie (bei autologer SZT).

Bereits bei Patienten > 45 Jahren wird vorrausgehend eine Ganzkörperbestrahlung mit 8 Gy empfohlen um die transplantationsassoziierte Mortalität zu senken.

Eine Stammzelltransplantation wird ebenfalls bei anderen malignen Erkrankungen mit gesunden Stammzellen eingesetzt, bei denen eine Tumorthherapie (Hochdosischemo- oder Strahlentherapie) die Stammzellen zerstört. Z.B. Hodentumor, Morbus Hodgkin.

## ZNS-Prophylaxe

- Bei initialem ZNS-Befall: intensivierete, intrathekale Therapie mit 2-3 x wöchentlichen Gaben bis zur Blastenclearance sowie 1-2 weitere Konsolidierungsgaben
- Prophylaxe von ZNS-Rezidiven v.a. bei T-ALL, reife B-Zell-ALL und hoher Leukozytenzahl bei Diagnosestellung
- Intrathekale Gabe von MTX
- Intrathekale Dreifachgabe von MTX, Cytarabin und Steroiden
- Systemische Hochdosistherapie mit MTX und/oder Cytarabin
- Ganzhirnbestrahlung (24 Gy) → soll, wenn möglich, entfallen
- Beste Ergebnisse bei Kombination aller Optionen (Rezidiv < 5%)
- Bei häufiger intrathekaler Instillation von Methotrexat sollte zur Mukositisprophylaxe ein Leukovorin-Rescue durchgeführt werden.

## Therapie der Ph-/BCR-ABL1-positiven ALL

- Chemotherapie + TKI (z.B. Imatinib) → führt bei jüngeren Patienten zu Remissionsraten über 90% (molekular über 50%) → deutlich verbesserte Rate für allogene SZT
- Dosisreduzierte Induktionstherapie mit Dexamethason, Vincristin und Imatinib scheint effektiver zu sein, als Hyper-CVAD + Imatinib
- Bei der Reduzierten Induktionstherapie entfällt Daunorubicin in Phase I sowie die komplette Phase II
- Stattdessen erfolgen wöchentliche Gaben von Vincristin, Dexamethason sowie eine Therapie mit Asparaginase und einem CD20-Antikörper (nur bei CD20+ Patienten).
- Die Ganzhirnbestrahlung entfällt und es erfolgt ausschließlich eine intrathekale Prophylaxe
- Aufgrund von Resistenzentwicklung und Rezidiven scheint eine allogene SZT weiterhin ein wichtiges Element zu sein + TKI-Gabe nach Transplantation
- Bei MRD-Niveau über  $10^{-3}$  bei jüngeren bzw.  $10^{-4}$  bei älteren Patienten wird eine Umstellung des TKI empfohlen

## Rezidiv

- Wahrscheinlichkeit in den ersten beiden Jahren nach CR am höchsten
- Frühe Rezidive und refraktäre Rezidive sind prognostisch ungünstig, da schlechteres Ansprechen auf die Standard-Induktionstherapie. Spätrezidive sprechen häufig gut auf die erneute Standardtherapie an.
- Konsequente MRD-Bestimmung ermöglicht eine frühzeitige Identifikation und Behandlung
- Wiederholung der initialen Diagnostik
- Ziel ist das Erreichen einer CR mit anschließender SZT sofern der Patient dafür geeignet ist
- In der Behandlung von Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL sind die neuen Immuntherapeutika **Blinatumomab** und **Inotuzumab-Ozogamicin** der Standardchemotherapie überlegen.
- T-ALL Patienten mit Rezidiv profitieren neben einer Wiederholung der initialen Chemotherapie vom T-Zell-spezifischen Purinanalogon **Nelarabin**. Bei Versagen kann in weiteren Linien auf andere zielgerichtete Substanzen oder auf eine kombinierte Induktion mit Bortezomib zurückgegriffen werden.
- **CAR-T-Zell-Therapie (Chimeric-Antigen-Rezeptor)**

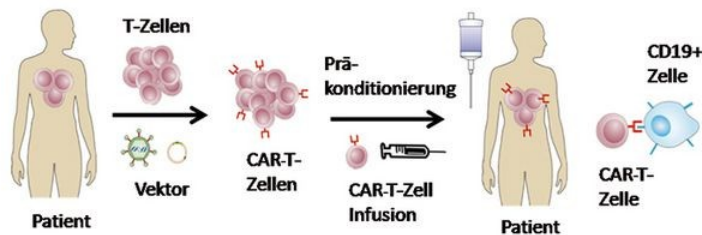
### Kommentiert [IH10]: Therapie der Ph-/BCR-ABL1-positiven ALL

- Chemotherapie + TKI (z.B. Imatinib)
- **Reduzierte Induktionstherapie** (Dosis ↓ + Wegfall des Anthrazyklins)
- wöchentliche Gaben von Vincristin, Dexamethason sowie eine Therapie mit Asparaginase und einem CD20-Antikörper (nur bei CD20+ Patienten)
- ZNS-Prophylaxe mit MTX i.th.
- **SZT mit anschließend weiterführender TKI-Gabe**

### Kommentiert [IH11]: Therapieoptionen bei Rezidiv:

- WDH der Induktionstherapie
- Einsatz neuer Immunchemotherapeutika wie Blinatumomab oder Inotuzumab-Ozogamicin
- Ziel: CR und SZT
- CAR-T-Zell-Therapie (gentechnisch veränderte T-Zellen mit einem Antigen-Rezeptor gegen Oberflächen-Marker von Leukämiezellen sowie versch. Signaltransduktions-Elemente)

Einsatz gentechnisch veränderter T-Zellen. Diese sog. Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen (CAR-T) werden aus T-Zellen der Patienten ex-vivo mittels eines retroviralen Vektors hergestellt und dabei mit einem Antigen-Rezeptor gegen Oberflächen-Marker von Leukämiezellen sowie verschiedenen Signaltransduktions-Elementen versehen (durch Vektor wird ein DNA-Abschnitt eingefügt, der für die Expression des entsprechenden Antigen-Rezeptors codiert). → Sorgt dafür, dass das Immunsystem Krebszellen wieder erkennt → CAR-T-Zellen binden an Leukämie-Zellen und töten diese durch Freisetzung von Perforin (bildet Poren in der Zellmembran) und die Ausschüttung verschiedener Zellgifte.



#### *Einschub: Blinatumomab*

Blinatumomab (Blinicyto®) ist ein bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig gegen den CD3-Rezeptor der T-Zellen und gegen das Oberflächenprotein CD19 der B-Zellen gerichtet ist. Blinatumomab wird wegen seiner kurzen Halbwertszeit als 4-Wochen-Dauerinfusion appliziert und bei zytologischem Rezidiv zunächst mit einer niedrigeren Dosis gestartet, um ein Cytokin-Release-Syndrom zu vermeiden. Nach einer Woche erfolgt eine Dosiserhöhung. Die Remissionsrate liegt signifikant höher als unter Standard-Chemotherapie ggf. muss aber zur Reduktion der Leukämie-Zell-Zahl eine erweiterte Vorphase-Therapie durchgeführt werden. Eine intrathekale Prophylaxe wird empfohlen.

#### *Einschub: Inotuzumab-Ozogamicin (Besponsa®)*

CD22—Antikörper-Konjugat, der das Zellgift Calicheamicin enthält und dieses durch Bindung an Antigene der Krebszellen in diese einschleust. Es werden ebenfalls signifikant höhere Remissionsraten als mit Standard-Chemotherapie erreicht. Ebenfalls bei Ph+-ALL zugelassen, nachdem die Therapie mit mindestens einem TKI erfolglos war. Eine intrathekale Prophylaxe wird empfohlen.

Inotuzumab-Ozogamicin wird in 3- bis 4-Wochen-Zyklen verabreicht. Im ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis für alle Patienten 1,8 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) und 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). In den folgenden Zyklen wird Inotuzumab-Ozogamicin in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie dosiert.

Vor SZT werden maximal 2 Zyklen empfohlen.

### Einschub: Nelarabin

Nelarabin (Atriance®) ist für Patienten mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) und mit lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL) zugelassen, deren Erkrankung auf mindestens zwei Chemotherapieschemata nicht oder nur vorübergehend angesprochen hat oder rezidiert ist.

Nelarabin ist ein Purinanalogon und gehört zur Gruppe der Antimetaboliten. Es ist eine Vorstufe des Desoxyguanosin-Analogons ara-G (Guanosin-Arabinosid) und wird in vivo rasch zu ara-G demethyliert. In mehreren Schritten wird es zum aktiven Triphosphat ara-GTP umgewandelt. Dieses kumuliert in leukämischen Blasten, wird in die DNA eingebaut und hemmt in der Folge die DNA-Synthese. Dies führt zum programmierten Zelltod.

Nelarabin wird intravenös infundiert. Erwachsene bekommen meistens 1500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1, 3 und 5 alle 21 Tage. Für Kinder und Jugendliche unter 21 Jahren werden 650 mg/m<sup>2</sup> an fünf Folgetagen alle 21 Tage empfohlen. Das Blutbild muss regelmäßig kontrolliert werden.

### Therapie bei Patienten > 65 Jahre

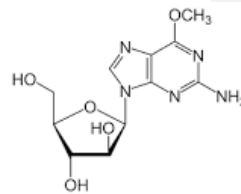
Die Remissionsraten nehmen wegen der erhöhten Induktionsmortalität mit zunehmendem Alter ab und liegen bei > 65-jährigen bei 60-80%. Das Gesamtüberleben liegt bei 20-40%.

Für ältere Patienten mit ALL oder LBL (Leukämisches Burkitt-Lymphom) ab dem Alter von 56 Jahren steht eine aktuelle GMALL-Therapieempfehlung zur Verfügung, die neben einer dosisreduzierten Chemotherapie molekulare Therapie (Imatinib) und Antikörpertherapie (z.B. anti-CD20) enthält. Die Empfehlung sieht ein adaptiertes Protokoll für ältere Patienten ab der Altersgrenze von 55 Jahren vor. Wesentlich ist dabei, dass in der Induktionstherapie keine Asparaginase eingesetzt wird und dass die intensive Konsolidation I durch zwei weniger toxische Zyklen mit intermediär dosiertem Methotrexat und Asparaginase sowie intermediär dosiertem Cytarabin ersetzt wird. Die SZT-Indikation wird in der Regel ausschließlich MRD-basiert gestellt und ist in dieser Altersgruppe stark vom individuellen Zustand abhängig. Bei Therapie mit zumindest mäßig intensiver Chemotherapie sind die Heilungschancen besser und die Frühmortalität geringer. Deshalb sollten auch ältere Patienten nach prospektiven Therapiestudien bzw. aktuellen Therapieempfehlungen behandelt werden.

Für Patienten, bei denen aufgrund von Komorbiditäten auch eine mäßig intensive Chemotherapie nicht möglich ist, kann eine Behandlung nach der **GMALL-Therapieempfehlung für Frail- Patienten** erfolgen. Bei alten Patienten mit Ph+ ALL kann häufig auch mit einer Imatinib-, Dasatinib- oder Nilotinib-Monotherapie bei guter Lebensqualität eine länger anhaltende Remission erreicht werden. Bei Therapieversagen kann eine Umstellung auf Dasatinib passager erfolgreich sein.

### Therapie lymphoblastischer Lymphome

Lymphoblastische Lymphome entsprechen in ihrem Phänotyp der ALL, weisen allerdings einen Knochenmarkbefall unter 25% auf. LBL können sehr erfolgreich mit adaptierten Schemata für die ALL behandelt werden. Eine Erhaltungstherapie ist nicht vorgesehen, allerdings spielt die Remissionskontrolle mittels Bildgebung eine entscheidende Rolle. Sollte nach Konsolidation I noch keine CR erreicht sein wird ein PET-Scan empfohlen um Restbefunde zu ermitteln.



**Kommentiert [IH12]: Lymphoblastische Lymphome →**  
ähnelt ALL, allerdings Knochenmarkbefall < 25%  
Therapie adaptiert wie ALL

### Therapie der reifzelligen B-ALL

Die reifzellige B-ALL wird nach der neuen WHO-Klassifikation der Gruppe der Burkitt-Leukämien/Lymphome zugeordnet. Sie zeigt eine rasche Progredienz und häufig große Tumormasse mit erhöhter Inzidenz von ZNS- (12%) und Organbefall (34%). Die Therapieergebnisse wurden mit Therapieschemata aus der Pädiatrie, mit rascher Abfolge kurzer, intensiver Chemotherapieblöcke deutlich verbessert; wesentliche Elemente sind Hochdosis-Methotrexat und fraktioniertes Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid. Die Therapiedauer beträgt nur 21 Wochen. In der Therapie der B-ALL und Burkitt-Lymphome wird standardmäßig ein monoklonaler Antikörper gegen CD20 eingesetzt. **In 80-90% der Fälle weisen diese Leukämien/Lymphome eine CD20-Expression auf.** Die Gabe von Rituximab vor den Chemotherapiezyklen hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse geführt

#### *Einschub: Bestrahlung von Leukämiepatienten*

**Eine Bestrahlung des Knochenmarks erfolgt nur, wenn im Anschluss eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird.**

Da sich die Leukämiezellen im gesamten Blutkreislauf befinden, kann nicht gezielt bestrahlt werden und es müsste direkt das Knochenmark als Entstehungsort der Blasten bestrahlt werden. Dies hat zur Folge, dass die Blutbildung unterbleibt und der Patient verstirbt. Nur im Falle einer direkt auf die Bestrahlung folgende Knochenmarkstransplantation kann der Patient durch eine Bestrahlung auf die Transplantation vorbereitet werden!

Ein weiteres Verfahren der Bestrahlung bei Leukämiepatienten ist die Ganzhirnbestrahlung als ZNS-Prophylaxe um einen ZNS-Befall mit Leukämiezellen zu verhindern. Das Verfahren ist mittlerweile umstritten und soll, wenn möglich vermieden werden (siehe ZNS-Prophylaxe).

Im Gegensatz zu Leukämien können Lymphomherde gut bestrahlt werden, da sie wie die soliden Tumore teils auch lokal begrenzt auftreten und die Blutbildung dadurch nicht vollends beeinträchtigt wird.

(Danke an IRIS HUBER, Fachapothekerin Onkologische Pharmazie)

**Kommentiert [IH13]: Reifzellige B-ALL**  
rasche Abfolge kurzer, intensiver Chemotherapieblöcke, wesentliche Elemente sind Hochdosis-Methotrexat und fraktioniertes Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid.  
+ **standardmäßig ein CD20-Antikörper**, da 80-90% der Patienten eine CD20-Expression aufweisen