

# Chronische myeloische Leukämie (CML)

## Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Michael Gregor<sup>a</sup>, Charles Christen<sup>b</sup>, Alois Gratwohl<sup>c</sup>, Andreas Tobler<sup>d</sup>, Walter A. Wuillemin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Abteilung für Hämatologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern

<sup>b</sup> Innere Medizin FMH, Stansstad

<sup>c</sup> Abteilung für Hämatologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital Basel

<sup>d</sup> Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Universitätsspital Bern

### Quintessenz

- Die klinischen Symptome und Befunde der CML sind unspezifisch.
- Bei etwa der Hälfte der Patienten ist die Diagnose der CML ein Zufallsbefund.
- Wegweisend für die Diagnosestellung ist das Blutbild mit Leukozytose, myeloischen Vorstufen, Eosinophilie, Basophilie und Thrombozytose.
- Die Diagnose wird mit zytogenetischen (Philadelphia-Chromosom) und molekularen Methoden (BCR-ABL-Fusionstranskript) gesichert.
- Interferon-alpha ist dem früher verwendeten Hydroxyurea und Busulfan überlegen.
- Imatinib ist eine neue Therapie mit molekularem Ansatz.
- Imatinib zeigt ein besseres Ansprechen als die bisherigen Therapien.
- Die allogene Stammzelltransplantation ist weiterhin die einzige kurative Therapie bei allerdings hoher Frühmortalität.
- Bei der Therapieplanung werden Prognosefaktoren der Erkrankung und das Risiko der allogenen Stammzelltransplantation beim individuellen Patienten berücksichtigt.
- Zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse ist der Einschluss aller Patienten in prospektive Studien anzustreben.

### Quintessence

- *Les symptômes et signes cliniques de la LMC ne sont pas spécifiques.*
- *Chez la moitié environ des patients, le diagnostic de LMC est une découverte fortuite.*
- *La formule sanguine avec leucocytose, précurseurs myéloïdes, éosinophilie, basophilie et thrombocytose, constitue un indice diagnostique.*
- *Le diagnostic est confirmé par des méthodes cytogénétiques (chromosome Philadelphie) et moléculaires (transcription fusionnelle BCR-ABL).*
- *L'interféron alpha est supérieur à l'hydroxyurée et au busulfan utilisés auparavant.*
- *L'imatinib est un nouveau médicament à impact moléculaire.*
- *La réponse à l'imatinib est meilleure que celle aux traitements utilisés jusqu'ici.*
- *La transplantation de cellules souches allogéniques reste le seul traitement curatif, en dépit de l'importante mortalité précoce qui lui est liée.*
- *La planification du traitement tient compte, pour chaque patient individuellement, des facteurs pronostiques de la maladie et du risque lié à une éventuelle transplantation de cellules souches allogéniques.*
- *L'inclusion de tous les patients dans des études prospectives est une des conditions essentielles d'amélioration des résultats de traitement.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 179 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 182 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

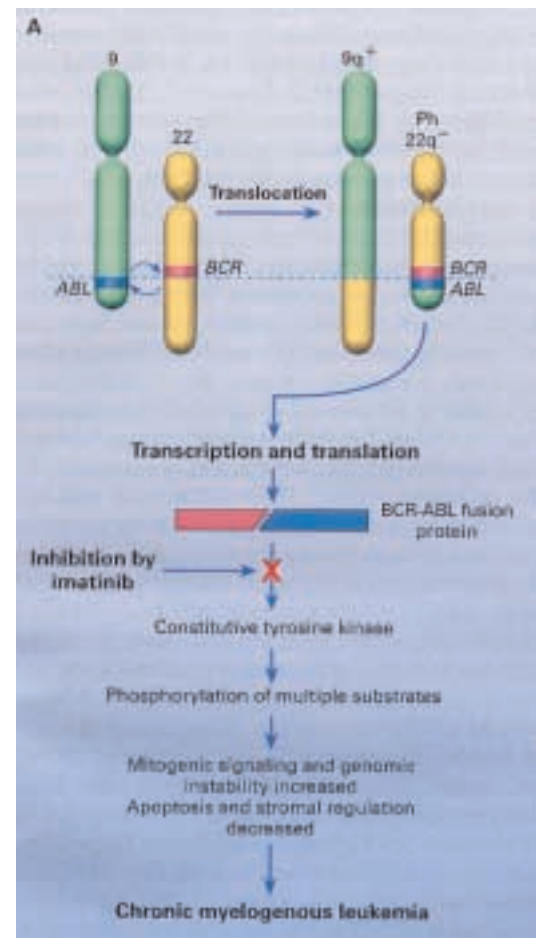
## Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoietischen Stammzelle. Sie ist durch eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22, welche zum sog. Philadelphia(Ph)-Chromosom führt, charakterisiert. Die CML zählt gemeinsam mit der Polycythaemia vera, der essentiellen Thrombozythämie und der Osteomyelofibrose zu den myeloproliferativen Syndromen. Sie ist mit einer Inzidenz von 1–2/100 000 pro Jahr eine seltene Erkrankung. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt zwischen 50–60 Jahren. Die Ätiologie der CML ist unbekannt. Eine erhöhte Inzidenz wurde nach radioaktiver Strahlenbelastung beobachtet. Die Resultate multizentrischer Studien führten in den letzten Jahren zu einer Verbesserung der Prognose und einer individualisierten Indikationsstellung für die verschiedenen Therapien. Die Entwicklung und rasche Markteinführung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib bewirkte eine grundsätzliche Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten. Die CML ist eine maligne Erkrankung, bei welcher sich exemplarisch zeigt, wie in der Grundlagenforschung erarbeitete Erkenntnisse über die Pathogenese zu einer gezielten, am Schlüsselereignis der Krankheit ansetzenden Therapie führen können.

Diese Übersicht soll über Pathogenese, Klinik, Diagnostik und aktuelle Therapie der CML informieren. Die übrigen myeloproliferativen Erkrankungen wurden bereits besprochen [1].

## Pathogenese

Das 1960 bei der CML entdeckte Ph-Chromosom war die erste mit einer malignen Erkrankung assoziierte erworbene chromosomale Anomalie. 1973 konnte nachgewiesen werden, dass das Ph-Chromosom einer reziproken Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 – abgekürzt:  $t(9;22)(q34;q11)$  – entspricht. Wie 1984 nachgewiesen, kommt es auf molekularer Ebene zu einem Zusammenfügen des BCR-Gens (breakpoint cluster region auf Chromosom 22) mit dem ABL-Protoonkogen (auf Chromosom 9). Dadurch entsteht ein Fusionsgen und damit verbunden ein pathologisches Fusionsprotein, die BCR-ABL-Tyrosinkinase. Dies führt zu einer gesteigerten Phosphorylierung von BCR-ABL abhängigen Proteinen. Als Konsequenz werden Proliferation, Differenzierung, Adhäsion und Zelltod (Apoptose) der betroffenen Zellen entscheidend gestört (Abb. 1) [2]. In Tierexperimenten konnte 1990 gezeigt werden, dass das in hämatopoietische Stammzellen eingeführte BCR-ABL-Gen tatsächlich zu deren malignen Transformation und Entstehung einer CML führen kann und somit das Schlüsselereignis in deren Pathogenese ist [3].



**Abbildung 1.**

Pathogenese der CML. Durch die reziproke Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 entsteht das Ph. Auf diesem liegt das BCR-ABL-Fusionsgen (DNA). Aus diesem wird das BCR-ABL-Fusionstranskript gebildet (RNA). Anhand der RNA wird das BCR-ABL-Protein synthetisiert, welches verschiedene Substrate phosphoryliert und damit aktiviert. Diese begünstigen Proliferation und Mutagenität und vermindern Apoptose und Adhäsion der Zellen (gemäss [2], mit freundlicher Genehmigung des Verlages).

## Klinik

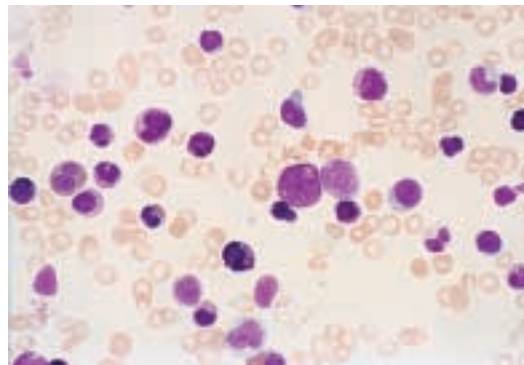
Bei etwa der Hälfte der Patienten wird die CML zufällig diagnostiziert anlässlich einer Untersuchung des Blutbildes aus anderer Indikation. Bei Diagnose berichtet ein Teil der Patienten über unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Leistungsabfall oder über splenomegaliebedingte Symptome wie Inappetenz und Oberbauchbeschwerden. Skelett- und Muskelschmerzen oder B-Symptome wie Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust sind Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums. Linksseitige Oberbauchschmerzen können auf einen Milzinfarkt oder eine Milzruptur hinweisen. Bei sehr hoher Leukozytenzahl kann es zu einer Störung der Mikrozirkulation infolge Leukostase kommen. Es können dabei zerebrale (Bewusstseinstörung, Seh- und Hörstörungen u.a.) oder kardiale

Symptome (Dyspnoe, Herzinsuffizienz) selten auch ein Priapismus auftreten. Eine Leukostase-symptomatik erfordert eine notfallmässige Therapie. Thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen sind bei der CML im Gegensatz zu anderen myeloproliferativen Erkrankungen selten.

Bei der klinischen Untersuchung findet man bei rund 75% der Patienten eine Splenomegalie und bei etwa der Hälfte eine Hepatomegalie. Extramedullärer Befall der Haut und Lymphknoten sind in der chronischen Phase selten.

### Diagnostik

Durch die Untersuchung des Blutbildes kann in der Regel der Verdacht auf eine CML gestellt werden. Man findet eine Leukozytose, bei rund der Hälfte der Patienten eine Thrombozytose und in der Regel keine Anämie. Das Differentialblutbild zeigt eine ausgeprägte Linksverschiebung mit myeloischen Vorstufen und in der Regel eine Eosinophilie und Basophilie (Abb. 2). Zur Diagnosesicherung und zur prognostischen Beurteilung sind zytogenetische, molekulare, zytologische und histologische Untersuchungen notwendig. Mit der Zytogenetik aus Blut oder Knochenmark findet sich bei 90–95% der Patienten das Ph-Chromosom. Ein Nachweis des BCR-ABL-Fusionstranskripts mit molekularbiologischen Methoden ist obligatorisch für die Dia-



**Abbildung 2.** Blutbild bei CML. Leukozytose mit myeloischen Vorstufen, Eosinophilie, Basophilie und Thrombozytose.

**Tabelle 1. Stadieneinteilung bei CML.**

Chronische Phase	Blastenanteil in Blut und Knochenmark <10% Basophile <20%
Akzelerierte Phase	Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 10–19% Basophile ≥20% Thrombozytopenie (<100 G/l) nicht therapiebedingt persistierende Thrombozytose (>1000 G/l) trotz Therapie zunehmende Splenomegalie trotz Therapie steigende Leukozytenzahl trotz Therapie zusätzliche chromosomale Anomalien
Blastenschub	Blastenanteil in Blut oder Knochenmark ≥20% ausgedehnter fokaler Knochenmarkbefall durch Blasten extramedullärer blastärer Tumor (Chlorom)

gnose einer CML. Die 5–10% Ph-negativen BCR-ABL-positiven CML-Patienten haben die gleiche Prognose wie Ph-positiv. Das Knochenmark ist stark hyperzellulär mit gesteigerter Myelopoese und Megakaryopoese. Blastenanteil, Basophilie und Ausmass der Fibrose sind wichtig für die Stadieneinteilung und liefern prognostische Informationen.

Der Nachweis einer erniedrigten alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) und der Erhöhung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegels hat in der Diagnostik keine Bedeutung mehr.

### Verlauf

Die Krankheit ist charakterisiert durch einen dreiphasigen Verlauf (Tab. 1). Die Mehrzahl der Patienten befindet sich bei Diagnose in der *chronischen Phase*. Nach im Mittel 4 bis 6 Jahren folgt die *akzelerierte Phase*, eine Periode mit zusätzlichen pathogenetischen Ereignissen, klinischen Symptomen und schlechtem Ansprechen auf die Therapie. Die Dauer der akzelerierten Phase beträgt wenige Monate bis 2 Jahre. Sie geht unweigerlich in die *Blastenkrise* über. Deren klinische und hämatologische Befunde entsprechen denjenigen einer akuten Leukämie. Die Blasten haben bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten einen myeloischen, bei  $\frac{1}{3}$  einen lymphatischen Phänotyp. Der Blastenschub ist schlecht und meist nur kurzfristig beeinflussbar. Das Überleben nach dem Blastenschub beträgt im Mittel nur 3 bis 9 Monate.

### Prognostische Faktoren in der chronischen Phase

Anhand einfacher klinischer Parameter (Alter, Splenomegalie in cm unter Rippenbogen) und der Blutwerte bei Diagnose (Blastenanteil, Eosinophilie, Basophilie, Thrombozytenzahl) können Patienten mit CML in chronischer Phase in Risikogruppen mit unterschiedlicher Prognose eingeteilt werden. Der zurzeit verwendete Risikoscore nach Hasford kann unter «[www.pharmakopea.de](http://www.pharmakopea.de)» online berechnet werden. Das Überleben der Patienten in der Gruppe mit niederem, mittlerem und hohem Risiko beträgt unter der früheren Standardtherapie mit Interferon-alpha median 98, 65 und 42 Monate [4]. Es ist noch offen, ob dieser Score auch für die Behandlung mit Imatinib gilt.

### Beurteilung des Ansprechens

Bei der Behandlung der CML unterscheidet man ein hämatologisches, ein zytogenetisches und ein molekulares Ansprechen (Tab. 2). Jedes Ansprechen wie auch umgekehrt ein fehlendes Ansprechen ist von direkter prognosti-

Tabelle 2. Remissionskriterien bei CML.

Hämatologische Remission	
Komplett	normale Leukozytenzahl ohne Vorstufen, keine Eosinophilie, keine Basophilie, keine Thrombozytose, normale Milzgrösse, keine krankheitsbedingten Symptome (alle Kriterien müssen erfüllt sein)
Partiell <sup>1</sup>	Normalisierung des Blutbildes bei persistierender Splenomegalie Leukozytenzahl unter 20 G/l und <50% des Ausgangswertes Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes Rückgang der Milzgrösse auf unter 50% des Ausgangswertes
Zytogenetische Antwort	
Komplett	keine Ph-positiven Metaphasen <sup>2</sup>
Major	1–34% Ph-positive Metaphasen <sup>2</sup>
Minor	35–65% Ph-positive Metaphasen <sup>2</sup>
Molekulares Ansprechen	
Molekulares Ansprechen	Reduktion des Anteiles BCR-ABL-positiver RNA (mittels quantitativer RT-PCR) <sup>3</sup>
Major	Reduktion des Anteiles BCR-ABL-positiver RNA um mindestens 3 log
Komplette molekulare Remission	kein Nachweis des BCR-ABL Fusionstranskripts <sup>3</sup>

<sup>1</sup> ein Kriterium genügt<sup>2</sup> in jeweils mindestens 20 untersuchten Metaphasen<sup>3</sup> Empfindlichkeit stark abhängig von der angewendeten Methode

scher Bedeutung. Eine hämatologische Remission kann bei der CML mit jeder der diskutierten Therapien erreicht werden. Das rasche Erreichen einer hämatologischen Remission (innerhalb 3 Monaten) ist prognostisch vorteilhaft. Eine hämatologische Remission ist die Voraussetzung für eine zytogenetische Antwort. Als zytogenetische Antwort bezeichnet man den Rückgang des Anteils Ph-positiver Metaphasen. Als neues Kriterium gilt heute zunehmend auch das molekulare Ansprechen, d.h. das Ausmass der Reduktion des BCR-ABL-Transkriptes. Die Bestimmung erfolgt hier mit der sog. quantitativen RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*). Die Sensitivität dieser Methode ist weitaus grösser als die der zytogenetischen Analyse (1–5/100 für die Zytogenetik; bis zu 1/1 000 000 für die RT-PCR). Eine Reduktion des BCR-ABL-Fusionstranskripts um mindestens 3 log ist bei Patienten in chronischer Phase von besonderer prognostischer Bedeutung, da diese innerhalb 24 Monaten keine Krankheitsprogression zeigen. Die RT-PCR ersetzt die Zytogenetik jedoch nicht, da nur die Zytogenetik im Verlauf der Krankheit zusätzlich zum Ph-Chromosom entstehende, neue prognostisch wichtige klonale Veränderungen finden kann.

## Therapie

Zur Behandlung der CML werden heute verschiedene Therapien verwendet. Während die Behandlung mit Hydroxyurea rein zytoreduktiv ist, können die Therapien mit Interferon-alpha, Imatinib und die allogene Stammzelltransplan-

tation den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen.

*Hydroxyurea* (HU) ist ein Inhibitor der Ribonukleotidreduktase und das am häufigsten eingesetzte Mittel zur Zytoreduktion. Die Dosis wird individuell anhand der Blutwerte angepasst. Nebenwirkungen sind im Vergleich zu den anderen Therapien selten. Es können milde gastrointestinale Beschwerden und selten mukokutane Ulzera oder Pneumonitiden auftreten. Bei letzteren ist die weitere Gabe von HU kontraindiziert. Mit HU werden bei >75% der Patienten in chronischer Phase hämatologische Remissionen erzielt. Bei praktisch allen Patienten persistiert jedoch das Ph-Chromosom. HU ist dem früher verwendeten Busulfan bezüglich 4-Jahres-Überleben überlegen. Wegen der schlechteren Steuerbarkeit und der seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen (Lungenfibrose) sollte Busulfan nicht mehr verwendet werden.

HU hat heute seinen Platz in der Initial- und Notfalltherapie zur raschen Zytoreduktion, als Unterstützung bei der Interferontherapie und in der Palliation bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien nach Imatinibversagen. Es hat aus Kostengründen ebenfalls einen Platz bei komorbiden älteren Patienten, deren Lebenserwartung nicht durch die CML bestimmt ist.

*Cytarabin* (auch «Ara-C») ist ein Zytostatikum aus der Gruppe Nukleosidanaloga und kann sowohl bei chronischer Phase wie bei fortgeschrittenen Stadien zur Zytoreduktion eingesetzt werden. Es wirkt synergistisch mit Interferon-alpha und mit Imatinib und wird daher besonders in Kombinationen untersucht (s.u.).

*Interferon-alpha* (IFN- $\alpha$ ). Es wird rekombinan-

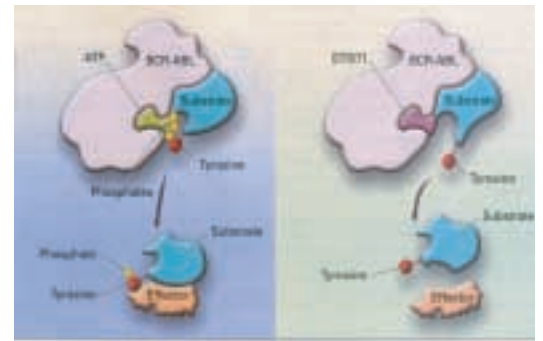
tes IFN- $\alpha$ 2a (Roferon<sup>®</sup>-A) und IFN- $\alpha$ 2b (Intron-A<sup>®</sup>) verwendet. Die Wirkung, Dosierung und das Nebenwirkungsprofil sind für beide Produkte gleich. Der genaue Wirkmechanismus von IFN- $\alpha$  bei der CML ist unbekannt. IFN- $\alpha$  wird meist täglich in der maximal tolerablen Dosis subkutan injiziert (Dauertherapie mit 4–5 Mio. IE/m<sup>2</sup> meist 9 Mio. IE/Tag). Die Leukozytenwerte werden im Bereich von 2–4 G/l gehalten. Nebenwirkungen treten unter Therapie mit IFN- $\alpha$  häufiger auf als mit anderen Medikamenten. Bei etwa 90% der Patienten kommt es besonders zu Beginn der Therapie zu grippeartigen Beschwerden, die mit Paracetamol gemildert werden können. Ein Teil der Patienten leidet an Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Haarausfall, Kopfschmerzen, Depressionen oder Neuropathien. Wegen den Nebenwirkungen muss bei etwa 25% der Patienten die Behandlung abgesetzt werden. IFN- $\alpha$  ist bei schweren Herzerkrankungen, Epilepsie, Depression und Autoimmunerkrankungen kontraindiziert.

IFN- $\alpha$  erzielt bei 70–80% der Patienten eine hämatologische Remission. Im Gegensatz zu HU kann bei ca. 25% der Patienten mit CML in chronischer Phase eine zytogenetische Antwort erreicht werden, wobei diese nur bei 5–10% komplett ist. Anhand einer Metaanalyse von sieben randomisierten Studien konnte ein signifikanter Überlebensvorteil von IFN- $\alpha$  gegenüber HU nachgewiesen werden (5-Jahres-Überlebensrate mit IFN 15% höher als mit HU) [6]. Patienten mit initial niederem Risikoscore und zytogenetischem Ansprechen profitieren besonders von der IFN- $\alpha$ -Behandlung. Im Falle einer kompletten zytogenetischen Remission (Anteil je nach Studie 5–38%) beträgt bei diesen die 10-Jahres-Überlebensrate 70–80%. Patienten mit hohem Risikoscore profitieren (auch bei zytogenetischem Ansprechen!) nicht von einer IFN- $\alpha$ -Therapie.

Durch Koppelung von IFN- $\alpha$  an Polyethylenglykol («Pegylierung») kann die Halbwertszeit wesentlich verlängert werden. Dies ermöglicht die einmal wöchentliche Gabe. Bisher liegen nur Daten von Phase-I/II-Studien mit pegylierten IFN- $\alpha$  vor.

*IFN- $\alpha$  kombiniert mit Cytarabin.* Eine französische und eine italienische Phase-III-Studie fanden mit der Kombination IFN- $\alpha$  und niedrig dosiertem Cytarabin (20 mg/m<sup>2</sup>/Tag s.c. für 10 bis 14 Tage pro Monat) eine Verbesserung des zytogenetischen Ansprechens im Vergleich zur Monotherapie mit IFN- $\alpha$ . Nur in der französischen Studie konnte jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden.

*Imatinib* bindet am aktiven Zentrum des BCR-ABL-Proteins und hemmt dessen Tyrosinkinaseaktivität. Dies führt zu einem Wachstumsstopp und zum Zelltod (Apoptose) der leukämischen Zellen (Abb. 3 [2]). Imatinib wird einmal täg-



**Abbildung 3.**

Wirkungsmechanismus von Imatinib. Links: das BCR-ABL-Protein phosphoryliert ATP-abhängig verschiedene Substrate. Rechts: Imatinib blockiert die ATP-Bindungsstelle des BCR-ABL-Proteins und verhindert die Übertragung der Phosphatgruppe. (gemäss [15], mit freundlicher Genehmigung des Verlages).

lich p.o. verabreicht. Die Dosis beträgt 400 mg bei der chronischen Phase und 600–800 mg bei der akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder bei ungenügendem Ansprechen. Wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung sollten subtherapeutische Dosen <300 mg/Tag nicht verabreicht werden. Die nicht hämatologischen Nebenwirkungen sind weniger ausgeprägt als bei IFN- $\alpha$ . Häufig sind milde gastrointestinale Beschwerden, Flüssigkeitsretention mit Ödemen (besonders Lidödeme), Skelettschmerzen und Exantheme. Schwere hämatologische Nebenwirkungen wie Agranulozytose (Neutrophile <0,5 G/L) und Thrombozytopenie (<20 G/L) treten insbesondere in fortgeschrittenen Phasen auf.


Schon die initialen Phase-I-Studien bestätigten die theoretischen Überlegungen bei der Entwicklung von Imatinib und zeigten hohe hämatologische und zytogenetische Ansprechraten bei Patienten, welche auf IFN refraktär waren, wie auch bei Patienten in akzelerierter Phase und Blastenkrise [7]. Die nachfolgenden Phase-II-Studien unterstrichen die hohe Wirksamkeit von Imatinib (Tab. 3). Bei Patienten mit CML in chronischer Phase, welche auf IFN- $\alpha$  refraktär oder intolerant waren, erzielte man mit Imatinib in 95% eine hämatologische sowie in 60% eine gute («major») und in 41% eine komplette zytogenetische Antwort [8]. Selbst bei Patienten in akzelerierter Phase konnte bei 34% eine komplette hämatologische und bei 17% eine komplette zytogenetische Antwort erzielt werden [9]. Patienten in myeloischer Blastenkrise verzeichneten in 29% ein hämatologisches Ansprechen und 7% eine komplette zytogenetische Antwort [10]. Das mediane Überleben dieser Patientengruppe war 7 Monate; nach 18 Monaten waren noch 20% am Leben. Diese Resultate sind für diese prognostisch extrem schlechte Gruppe klar besser als sie je bisher mit Chemotherapie erreicht wurden. Das Ansprechen auf Imatinib bei

Tabelle 3. Ansprechen auf Imatinib nach Krankheitsstadium.

	Chronische Phase Primärtherapie	Chronische Phase IFN- $\alpha$ resistent oder intolerant	Akzelerierte Phase	Myeloischer Blastenschub
N	553	454	181	229
Hämatologisches Ansprechen				
Komplette hämatologische Remission	97%	91%	56%	16%
Rückkehr zu chronischer Phase	–	–	17%	27%
Zytogenetisches Ansprechen				
Komplett	74%	48%	20%	7%
Major (inkl. komplett)	85%	65%	28%	16%
Kein Ansprechen	1%	5%	17%	48%
Progression innert 2 Jahren	3% <sup>1</sup>	13%	51%	>90%

Das hämatologische und das zytogenetische Ansprechen auf Imatinib ist abhängig vom Krankheitsstadium: Das Ansprechen ist in Frühstadien häufiger und qualitativ besser als in fortgeschrittenen Stadien der CML. In fortgeschrittenen Stadien steigt der Anteil Patienten, die auf Imatinib nicht ansprechen oder im Verlauf eine Progredienz bzw. Resistenzenentwicklung zeigen. Gemäss Update der Imatinib-Studien anlässlich der Jahresversammlung der American Society of Hematology (ASH) 2002 [abstracts 2, 347, 611, 612].

<sup>1</sup> 18 Monate

fortgeschrittenen Stadien ist zwar eindrücklich, aber bei den meisten Patienten nur von kurzer Dauer (Tab. 3 .

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde Imatinib mit der bisherigen Standardtherapie IFN- $\alpha$  und Cytarabin verglichen. Imatinib erwies sich bei der Zwischenauswertung nach 18 Monaten bezüglich hämatologischer (95% vs. 56%) und zytogenetischer Ansprechraten (major: 85% vs. 22%, komplett 74% vs. 8,5%) als deutlich überlegen. Eine Progression der Erkrankung wurde unter IFN- $\alpha$  bei 7%, unter Imatinib bei 3% beobachtet. Das Gesamtüberleben nach 18 Monaten war in beiden Gruppen vergleichbar (Imatinib 97,2%, IFN- $\alpha$  und Cytarabin 95,1%) [14]. Unter den Patienten mit kompletter zytogenetischer Remission fand man mittels quantitativer RT-PCR unter Imatinib öfters eine ausgeprägte Senkung des BCR-ABL-Fusionstranskriptes (um >3 log) als im mit IFN- $\alpha$  und Cytarabin [11].

Eine offene Frage bei Imatinib ist die Bedeutung der Resistenzenentwicklung. Diese tritt in der chronischen Phase viel seltener oder zumindest langsamer auf als in fortgeschrittenen Stadien. Ein Teil der resistenten Patienten spricht auf eine Erhöhung der Imatinibdosis auf 600 mg oder 800 mg an.

Die eindrücklichen Resultate mit Imatinib in der Behandlung der CML kommen einem Paradigmawechsel gleich und bestätigen das Konzept einer gezielten Tumortherapie. Allerdings ist gleichzeitig mit aller Deutlichkeit darauf hinzuweisen, dass über die längerfristige Wirksamkeit und auch mögliche Langzeitnebenwirkungen von Imatinib noch keine Daten vorliegen, dies im Gegensatz zu IFN- $\alpha$  und zur allogenen Stammzelltransplantation.

*Supportive care und Notfalltherapie.* Wegen des

erhöhten Zellumsatzes ist bei Einleiten der Therapie die Gabe von Allopurinol bei den meisten Patienten sinnvoll. Bei Leukostasesymptomatik oder Priapismus soll in der Praxis oder im peripheren Spital eine intravenöse Hydrierung eingeleitet werden und anschliessend eine rasche Verlegung ins Zentrumspital erfolgen. Durch kombinierte notfallmässige Leukapherese und Therapie mit HU kann die Leukozytenzahl rasch gesenkt werden.

Die *allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation* (HSZT) ist die einzige Therapie mit regelmässigen molekularen Remissionen und Langzeiterfahrungen (bis über 20 Jahre) [12]. Voraussetzung ist ein passender HLA-identischer Spender. In Frage kommen Geschwister oder unverwandte Fremdspender. Wegen Fehlens passender Spender, Komorbidität und Alter ist die HSZT nur für etwa 25% der Patienten eine Therapieoption. Prognostische Faktoren für die HSZT sind Krankheitsstadium, Alter des Patienten, HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, Abstand Diagnose – HSZT und Geschlechterkombination Empfänger/Spender (z.B. weibliche Spenderin, männlicher Empfänger). Je nach individuellem Risiko beträgt die therapiebedingte Mortalität 20–70% [13]. Das wichtigste Langzeitproblem nach HSZT ist die chronische Graft-versus-Host-Krankheit bei einem Teil der Patienten.

Bei frühzeitiger Transplantation, möglichst innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung, und idealem Spender sind die Ergebnisse der HSZT mit einem 10-Jahres-Überleben von etwa 70% sehr gut. Sie verschlechtern sich bei Abwarten. Bei HSZT in akzelerierter Phase leben nach 5 Jahren nur noch etwa 25% der Patienten. Bei HSZT im Blastenschub liegt das 5-Jahres-Überleben bei 5–10%. So besteht bei Diagnosestellung

immer das Dilemma zwischen einer Therapie mit recht hohem frühem Therapierisiko, aber guten Chancen für Langzeiterfolg und abwartendem Vorgehen mit dem Risiko einer Progression der CML und Verschlechterung der Prognose der HSZT. Studien, die die allogene HSZT bei Patienten mit CML in chronischer Phase mit einer IFN- $\alpha$ -Therapie verglichen, zeigten einen Überlebensvorteil für die transplantierten Patienten nach etwa 4–6 Jahren. Die allogene HSZT mit reduzierter Konditionierung (sog. «Mini-Transplantation») ermöglicht eine Reduktion der therapiebedingten Toxizität. Die Morbidität und Mortalität ist initial geringer als bei der konventionellen HSZT. Dadurch wird eine allogene HSZT auch bei Patienten mit Komorbidität und bei älteren Patienten möglich. Wegen fehlender Langzeitdaten sollte die allogene HSZT mit reduzierter Konditionierung bei jüngeren Patienten nur im Rahmen von Studien untersucht werden.

### Therapieplanung

Bei Verdacht auf eine CML muss immer eine rasche und vollständige Diagnosestellung erfolgen. Dies schliesst eine Risikoabschätzung der Krankheit und der HSZT mit ein. Die Diagnose einer CML bedeutet gleichzeitig die Einleitung einer Therapie. Das Zuwarten mit dem Therapiebeginn, bis die Leukozytenzahl einen Grenzwert überschreitet oder Symptome auftreten, ist obsolet. Um eine schnelle und vollständige Diagnostik und eine optimale Therapieplanung zu gewährleisten, sollten die Patienten an ein hämatologisches Zentrum überwiesen werden. Nach Diagnosesicherung und Therapieeinleitung erfolgt die weitere Betreuung, wenn immer möglich im Rahmen eines Studienprotokolls, in Zusammenarbeit mit dem Zentrum durch den Hausarzt.

Die Therapie der CML ist zurzeit stark im Fluss. Beim individuellen Patienten stellt sich die Frage, ob eine kurative Therapie mit hoher Frühmortalität wie die allogene HSZT oder eine medikamentöse Behandlung mit der Möglichkeit einer Langzeitremission unter kontinuierlicher Therapie zu wählen ist. Falls ein Patient prinzipiell für eine allogene HSZT in Frage kommt, sollte eine HLA-Typisierung der Geschwister und bei fehlendem Familienspender die Einleitung einer Fremdspendersuche erfolgen. Falls ein Spender vorhanden ist, wird bei der Indikationsstellung für die HSZT das Risiko der Erkrankung dem Behandlungsrisiko gegenübergestellt. Bei niedrigem Krankheitsrisiko (chronische Phase mit niedrigem Score) und hohem Transplantationsrisiko wird auch bei Vorhandensein eines Spenders zunächst eine medikamentöse Therapie empfohlen. Bei hohem Krankheitsrisiko und niedrigem Transplantationsrisiko wird dagegen eine frühzeitige HSZT angestrebt. Es ist wichtig,

mit dem Patienten ausführlich die Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieoptionen zu besprechen und dabei die individuelle Lebenssituation miteinzubeziehen.

Bis zur Diagnosesicherung wird bei hoher Leukozytenzahl oder Symptomen zunächst HU zur Zytoreduktion verabreicht. Bei Niederrisikopatienten in chronischer Phase ist immer noch eine primäre Therapie mit IFN- $\alpha$  (plus/minus Cytarabin) angezeigt. Wird bei diesen Patienten mit IFN- $\alpha$  eine komplette zytogenetische Remission erzielt, sind die Langzeitperspektiven sehr gut, während diejenigen einer Imatinibtherapie noch unbekannt sind. Bei Hochrisikopatienten in chronischer Phase ergab IFN- $\alpha$  keinen Vorteil gegenüber HU. Daher sollte bei diesen Patienten entweder eine Imatinibtherapie oder eine frühzeitige allogene Transplantation erfolgen. Bei Intoleranz der IFN- $\alpha$ -Therapie, fehlender hämatologischer Remission nach 3 (bis 6) Monaten oder fehlendem zytogenetischem Ansprechen nach 12 (bis 18) Monaten sollte auf Imatinib gewechselt werden.


Die beste Therapie von Patienten, welche auf Imatinib resistent werden, ist unklar. Bei Patienten mit einem Spender muss bei Imatinibversagen eine HSZT evaluiert werden.

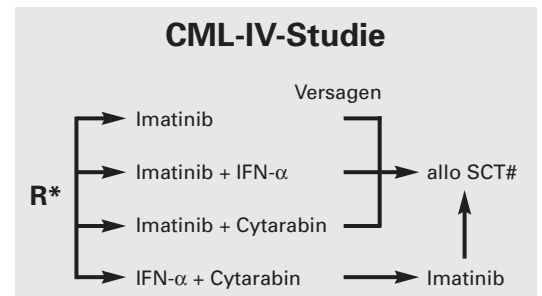
Bei primär akzelerierter Phase oder Akzeleration unter Therapie ist Imatinib die Therapie der Wahl. Bei lymphatischem Blastenschub erfolgt eine Kombinationschemotherapie wie bei akuter lymphatischer Leukämie. Bei myeloischem Blastenschub bringt Imatinib ähnliche Ergebnisse wie eine intensive Chemotherapie und wird bei deutlich geringerer Toxizität bevorzugt. Falls eine HSZT-Möglichkeit besteht, sollten Patienten in fortgeschrittenen Phasen nach Ansprechen auf Imatinib bald transplantiert werden. Trotz Fortführung der Imatinibtherapie kommt es bei der Mehrzahl dieser Patienten rasch zu einem Rezidiv bzw. Progression infolge Resistenzentwicklung.

### Ausblick

Mit Imatinib ist ein erster Schritt in Richtung einer gezielten Leukämiebehandlung getan. Weitere Schritte sind jedoch notwendig, um die CML bei einem grösseren Teil der Patienten langfristig zu kontrollieren.

In-vitro-Daten und erste Phase-II-Studien zeigten additive bis synergistische Wirkung von Imatinib kombiniert mit Zytostatika (wie z.B. Cytarabin) oder mit IFN- $\alpha$ . Zudem werden bereits weitere gezielt molekular angreifende Medikamente getestet wie z.B. andere Kinase-Inhibitoren oder Hemmer des Ras-Onkogens (Farnesyltransferase-Inhibitoren). Die Kombination von Imatinib mit allogener HSZT mit reduzierter Konditionierung könnte deren Ergebnisse weiter verbessern.

Die Therapie der CML ist derzeit im Umbruch. Um laufend neue Erkenntnisse in eine «optimale Therapie für jeden Patienten» umzusetzen, ist eine Behandlung im Rahmen von prospektiven randomisierten Studien unabdingbar. Die Schweizer Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) nimmt derzeit an der CML-IV-Studie der Süddeutschen Hämoblastosegruppe teil [14]. In dieser randomisierten vierarmigen Studie wird die Basistherapie, Imatinib alleine, mit einer Kombinationstherapie, Imatinib mit IFN- $\alpha$  bzw. Cytarabin, mit Imatinib nach Initialtherapie mit IFN- $\alpha$ /Cytarabin verglichen. Die HSZT ist dabei in einem Risiko adaptierten Algorithmus integriert. (Abb. 4 )



**Abbildung 4.**

CML-IV-Studie. Randomisierte vierarmige Studie: Imatinib vs. Imatinib-Kombinationen vs. IFN- $\alpha$  + Cytarabin gefolgt von Imatinib bei Versagen.

\* Hochrisikopatienten erhalten keine Therapie mit IFN- $\alpha$  + Cytarabin. Bei ihnen erfolgt die Randomisierung nur zwischen Imatinib-basierten Armen.

# Primäre HSZT nur bei jungen Patienten mit hohem CML-Score und niedrigerem Transplantationsrisiko. Bei Patienten zwischen 45 und 50 Jahren Randomisierung konventionelle HSZT und HSZT mit reduzierter Konditionierung.

#### Literatur

- Rüfer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Schweiz Med Forum* 2003; 1026–33.
- Savage DG, Antman KH. Drug therapy: Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy *N Engl J Med* 2002;346: 683–93.
- Goldman JM, Melo JV. Mechanisms of disease: Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451–64.
- Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing committee for the collaborative CML prognostic factors project group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850–8.
- Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349: 1423–32.
- Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1616–20.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038–42.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645–52.

- Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928–37.
- Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530–9.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348: 994–1004.
- Gratwohl A, Passweg J, Kühne T, Tyndall A, Holzgreve W, Skoda R, et al. A Hämatopoietische Stammzelltransplantation. *Schweiz Med Forum* 2002;2:597–606.
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087–92.
- Hochhaus A, Berger U, Reiter A, Engelich G, Lahaye T, Kreil S, et al. Aktuelle Therapiekonzepte bei chronischer myeloischer Leukämie: Die Studie IV der Deutschen CML-Studiengruppe. *Internist* 2002;43:1228,1231–8,1241–4.
- Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001; 344:1084–6.

Korrespondenz:  
PD Dr. Walter A. Wuillemin  
Abteilung für Hämatologie  
Kantonsspital  
CH-6000 Luzern 16  
[walter.wuillemin@KSL.ch](mailto:walter.wuillemin@KSL.ch)