



Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat



Stand: Oktober 2018

Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) handelt es sich um eine maligne klonale Neoplasie, die von lymphatischen Vorläuferzellen der B- oder T-Zellreihe ausgeht. Mit einer Inzidenz von 1/100.000 Einwohner pro Jahr stellt die ALL eine seltene Erkrankung dar. Bei Kindern ist die ALL die häufigste Leukämieform, wohingegen sie bei Erwachsenen nur etwa 20% der akuten Leukämien ausmacht. Chromosomale Aberrationen treten bei 66 - 85% der ALL-Patienten auf.

Klassifikation

WHO-Klassifikation der ALL

Die aktuelle WHO-Klassifikation 2017 der ALL (siehe Aufzählung unterhalb) erfolgt nach zytogenetisch und molekulargenetisch definierten Subgruppen. Grundsätzlich wird die ALL zusammen mit den lymphoblastischen Lymphomen als Precursor Lymphoid Neoplasm vom B- oder T-Zell-Typ klassifiziert.

Klassifikation der ALL nach WHO 2017 (Swerdlow et al. 2017)

Lymphoide Vorläufer-Neoplasien

- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, nicht weiter klassifiziert (NOS)
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit rekurrenten genetischen Anomalien
 - t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
 - t(v;11q23.3); *KMT2A* rearrangiert
 - t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
 - Hyperdiploidie (hyperdiploide ALL)
 - Hypodiploidie (hypodiploide ALL)
 - t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
 - t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
 - B-lymphoblastische Leukämie, *BCR-ABL1* ähnlich
 - lymphoblastische Leukämie mit *iAMP21*

T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

- Frühe T-Zell Vorläufer lymphoblastische Leukämie
- Natürliche Killer (NK)-Zell lymphoblastische Leukämie/Lymphom

Reife B-Zell Neoplasie

- Burkitt Lymphom (reifzellige "Burkitt"- B-ALL)

Klinisch relevante Einteilung nach immunologischen Subtypen

Für die Praxis ist die Einteilung nach immunologischen Subtypen von großer Bedeutung. Bei der GMALL-Klassifikation beispielsweise erfolgt die Einteilung nach dem Reifegrad in Pro-B-, common-, Prä-B- und reife B-ALL (nach WHO 2017: leukämisches Burkitt-Lymphom) sowie in Pro-T-, Prä-T-, kortikale und reife T-ALL. Der Nachweis von > 25% Blasten im Knochenmark grenzt die ALL üblicherweise vom lymphoblastischen Lymphom ab. Die immunologischen Subtypen der ALL sind mit spezifischen klinischen und zytogenetischen bzw. molekulargenetischen Aberrationen assoziiert (siehe Tabelle 1).



Tabelle 1: Einteilung der ALL (nach EGIL/GMALL)

Subgruppe	Immunphänotypisierung (charakteristische Marker)	Zyto-/Molekulargenetik		Inzidenz
		Häufige Aberrationen	Molekulare Marker	
B-Linien ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u/o CD79a+ u/o CD22+			76%
B-Vorläufer ALL				
Pro-B	CD10-	t(4;11)	ALL1-AF4	11%
common	CD10+	t(9;22)	BCR-ABL1	49%
Prä-B	cyIgM+	t(1;19) t(9;22)	E2A-PBX1 BCR-ABL1	12%
T-Linien ALL	TdT+, cyCD3+, CD7+			24%
Pro/Prä-T	sCD3-, CD1a-			6%
Pro-T	CD2-, CD5-, CD8-			
Prä-T	CD2+ u/o CD5+ u/o CD8+			
Kortikal/Thymisch	sCD3+/-, CD1a+			12%
Reife T	sCD3+, CD1a-			6%

Fakten

≥60%

der erwachsenen ALL-Patienten zeigen zytogenetische Aberrationen (Onkopedia Leitlinie ALL)

Diagnostik

Zytomorphologie

Zytomorphologie und Zytochemie: Standard-Diagnostik bei ALL

Die Zytomorphologie gehört zusammen mit der Zytochemie in jedem Fall auch weiter zur Standard-Diagnostik bei ALL. Sie dient der Sicherung der Diagnose einer akuten Leukämie und der Abgrenzung gegenüber der AML. Bei Verlaufskontrollen unter Therapie ist die zytomorphologische Remissionsbeurteilung immer noch wichtig.

Bei der ALL finden sich morphologisch undifferenzierte Blasten. Diese zeigen in der Zytochemie keine relevante Reaktion mit Myeloperoxidase (< 3%) oder unspezifischer Esterase. Die endgültige Zuordnung zur lymphatischen Linie bzw. die Abgrenzung zur AML erfordert in jedem Fall die Immunphänotypisierung.

Zeigen sich Blasten mit vakuolisiertem und basophilem Zytoplasma, sollte stets die Möglichkeit einer reifen B-ALL (=Burkitt-Lymphom) bedacht werden und unverzüglich die entsprechende genetische Diagnostik initiiert werden.

Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung ist ein wichtiger Baustein der ALL-Diagnostik

Neben der Sicherung der Diagnose ermöglicht die Immunphänotypisierung über die Zytomorphologie hinaus die sichere Abgrenzung von der AML. Die Subtypisierung der ALL anhand des Immunphänotyps hat prognostische und therapeutische Bedeutung. Darüber hinaus kann zum Zeitpunkt der Diagnose ein sogenannter "Leukämie-assoziiertes Immunphänotyp" (LAIP) bestimmt werden, welchen man zur Verlaufsbeobachtung unter Therapie nutzen kann ("minimal residual disease"; MRD).

Antigenexpressionsmuster bestimmt ALL-Subtyp

Die ALL wird nach dem Immunphänotyp in B-Vorläufer- und T-Vorläufer-Leukämien unterteilt. Die weitere Einteilung erfolgt nach dem Reifegrad in Pro-B-, common-, Prä-B- und reife B-ALL (= Burkitt-Lymphom), sowie in Pro-T-, Prä-T-, kortikale und reife T-ALL. Generell wird bei Vorliegen der entsprechenden morphologischen Befunde (Negativität für Myeloperoxidase bzw. MPO) eine B-Vorläufer-ALL diagnostiziert, wenn cCD22 und CD19 exprimiert werden. Eine T-Vorläufer-ALL liegt bei Nachweis von c/sCD3 und CD7 vor. Die Definition einer ALL mit aberranter Koexpression myeloischer Antigene als eigenständige Entität erscheint aufgrund der meist vorliegenden Assoziation mit genetisch definierten und klinisch relevanten Aberrationen nicht sinnvoll. Tabelle 2 zeigt die die Antigenexpressionsmuster der jeweiligen Subtypen.



Tabelle 2: Klassifikation der B-Vorläufer und T-Vorläufer-ALL nach dem Immunphänotyp

Antigen	B-Vorläufer-ALL				T-Vorläufer-ALL			
	Pro-B-ALL	c-ALL	Prä-B-ALL	reife B-ALL	Pro-T-ALL	Prä-T-ALL	kortikale T-ALL	reife T-ALL
cCD22*	+	+	+	+	-	-	-	-
CD79 α	+	+	+	+	-	-	-	-
CD19	+	+	+	+	-	-	-	-
CD24	+/-	+	+	+	-	-	-	-
CD20	-/(+)	+/-	+/-	+	-	-	-	-
slg*	-	-	-	+	-	-	-	-
clgM*	-	-	+	+	-	-	-	-
cCD3*	-	-	-	-	+	+	+/-	-
sCD3*	-	-	-	-	-	-	-/+	+
CD7	-	-	-	-	+	+	+	+
CD5	-	-	-	-	-	+/-	+	+
CD2	-	-	-	-	-	+/-	+	+
CD1a	-	-	-	-	-	-	+	-
CD4	-	-	-	-	-	-/+	+/-	+/-
CD8	-	-	-	-	-	-/+	+/-	+/-
CD10	-	+	+/-	+/-	-/+	-/+	-/+	-
HLA-DR	+	+	+	+	-/+	-/+	-	-
CD34	+	+	+	-	-/+	-/+	-	-
TdT	+	+	+	-	+	+	+	+/(-)

*c: zytoplasmatisch; s: "surface", membranständig

Nachweis der minimalen Resterkrankung (MRD)

Die Immunphänotypisierung ist bei praktisch jedem Patienten mit ALL zur Quantifizierung von MRD geeignet. Basis für die MRD-Diagnostik im Krankheitsverlauf ist die Definition des Leukämie-assoziierten Immunphänotyps (LAIP) zum Diagnosezeitpunkt. Für B-Vorläufer-ALL eignet sich die Koexpression der Antigene CD19 oder CD10 zur Detektion der minimalen Resterkrankung. Daneben kann in vielen Fällen die aberrante Koexpression myeloischer Antigene sowie die Expression von CD34 genutzt werden. Für T-Vorläufer-ALL ist die Koexpression von cCD3 und TdT als LAIP verwendbar.

Chromosomenanalyse

Die **klassische Chromosomenanalyse** zur Bestimmung des Karyotyps der Leukämiezellen gehört heute bei jedem Patienten mit ALL zur Standard-Diagnostik. Der Karyotyp ist notwendig zur Klassifikation nach WHO; noch wichtiger aber ist die prognostische und somit therapeutische Bedeutung des zytogenetischen Befundes.

Chromosomenaberrationen haben prognostische und therapeutische Relevanz

Die Einteilung der ALL-Fälle erfolgt zum einen anhand des Karyotyps in sogenannte **Ploidiegruppen**, d.h. nach der Anzahl der Chromosomen (Tabelle 3). Zum anderen erfolgt eine Gruppierung nach **strukturellen Aberrationen** (Tabelle 4). Die häufigste Translokation der ALL im Erwachsenenalter ist die t(9;22)(q34;q11). Sie war lange Zeit mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert. Durch die Einführung von spezifischen Tyrosinkinase-Inhibitoren hat sich diese jedoch deutlich verbessert. Somit hat der Nachweis der Philadelphia-Translokation bzw. des molekulargenetischen Korrelats, des BCR-ABL1-Rearrangements eine noch höhere Bedeutung erlangt. Auch der Nachweis einer Translokation unter Involvierung des KMT2A(MLL)-Gens auf dem Chromosomenabschnitt 11q23 hat prognostische Bedeutung und zieht therapeutische Konsequenzen nach sich.

Patienten, die eine t(8;14)(q24;q32) bzw. eine t(2;8)(p12;q24) oder t(8;22)(q24;q11) aufweisen (alle einhergehend mit einem Rearrangement des MYC-Gens), haben nur dann eine sehr gute Heilungschance, wenn sie mit einem speziellen Therapie-Protokoll behandelt werden, das sich deutlich von den sonst bei ALL üblichen Protokollen unterscheidet. Bei Nachweis dieser Rearrangements wird eine reife B-ALL bzw. ein Burkitt-Lymphom diagnostiziert.



Tabelle 3: Häufigkeit der Ploidie-Gruppen bei der ALL des Erwachsenen

Ploidie-Gruppe	Häufigkeit (%)
normaler Karyotyp	26-34
Hypodiploidie <46 Chromosomen	2-8
Pseudodiploidie	7-59
Hyperdiploidie 47-50 Chromosomen	7-17
hohe Hyperdiploidie > 50 Chromosomen	4-9
nahezu triploid	3
nahezu tetraploid	2

Tabelle 4: Häufige Chromosomenaberrationen bei der in ALL des Erwachsenen

Chromosomale Aberration	Phänotyp	Gene	Häufigkeit
t(1;19)(q23;p13)	Prä-B-ALL	<i>E2A-PBX1</i>	3%
t(4;11)(q21;q23)	Pro-B-ALL	<i>KMT2A-MLL2 (MLL-AF4)</i>	6%
t(9;22)(q34;q11)	c-ALL	<i>BCR-ABL1</i>	25-30%
t(8;14)(q24;q32)	B-ALL/Burkitt-L.	<i>IGH-MYC</i>	5%
t(10;14)(q24;q11)	T-ALL	<i>HOX11-TCR</i>	3%
t(12;21)(p13;q22)	Prä-B-ALL	<i>ETV6-RUNX1</i>	< 1%
9p	T-, Prä-B-ALL	<i>CDKN2A</i>	15%
6q	c-, Prä-B-, T-ALL	?	6%
14q11	T-ALL	<i>TCR</i>	6%

Weitere rekurrente Chromosomenaberrationen

Aberrationen unter Involvierung von 9p21 treten bei 15% der ALL-Patienten auf. Die prognostische Bedeutung wird kontrovers diskutiert, wobei es Hinweise gibt, dass 9p21-Anomalien bei B-Vorläufer-ALL-, jedoch nicht bei T-ALL-Patienten, ungünstig sind. Der Zugewinn eines Chromosoms 8 sowie der Verlust eines Chromosoms 7 assoziieren mit einer ungünstigen Prognose. Etwa 5% der Patienten weisen einen komplex aberranten Chromosomensatz auf, welcher ebenfalls als prognostisch ungünstig beschrieben wurde.

Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH)

FISH ergänzt die klassische Chromosomenanalyse

Ein FISH-Screening auf die häufigsten Aberrationen ist in Fällen, in denen die Chromosomenanalyse kein valides Ergebnis erbringt, sinnvoll. Auch bei normalem Karyotyp ist eine erweiterte FISH Untersuchung anzuraten, um Aberrationen, die möglicherweise aufgrund unzureichender Proliferation der ALL Blasten in vitro nicht erfasst wurden, zu detektieren. Hierbei können die Sonden in Abhängigkeit vom Immunphänotyp gezielt ausgewählt werden.

Schneller Nachweis eines *BCR-ABL1*- oder *KMT2A (MLL)*-Rearrangements

Mit der FISH-Analytik lässt sich innerhalb von 24 Stunden das Vorliegen eines *BCR-ABL1*- oder *KMT2A*-Rearrangements nachweisen. Häufig wird die FISH-Untersuchung in Ergänzung zur klassischen Chromosomenanalyse eingesetzt, um dort nachgewiesene Aberrationen zu bestätigen und einen Ausgangsbefund für Verlaufskontrollen zum Nachweis von Resterkrankung unter Therapie zu erhalten.

Das so genannte "chromosome painting" mit 1-3 bzw. 24 Farben (24-Farben-FISH) an Metaphase-Chromosomen wird ergänzend zur klassischen Chromosomenanalyse durchgeführt, sofern sich der Karyotyp mit der Chromosomenanalyse nach klassischer Bänderungstechnik nicht eindeutig aufklären lässt. Dies ist häufig bei komplex aberranten Karyotypen der Fall.

Nachweis der Resterkrankung mittels FISH

Die FISH-Methodik kann auch im Therapieverlauf zum Nachweis von Resterkrankung eingesetzt werden. Sie ist sensitiver und spezifischer als die Zytomorphologie, aber weniger sensitiv als PCR und Immunphänotypisierung.

Molekulargenetik

Die Molekulargenetik dient dem Nachweis prognostisch und therapeutisch relevanter Fusionstranskripte und Mutationen. Darüber hinaus stellt die quantitative Real-time PCR eine sehr sensitive Methode zum Nachweis der MRD dar. Sie kann auf der Basis von Fusionstranskripten oder klonalen Immunglobulin- und T-Zellrezeptor (*TCR*)-Genrearrangements durchgeführt werden.



Akute lymphatische Leukämie der B-Linie

In der molekularen Diagnostik der B-Linien-ALL kommt es zunächst darauf an, die Patienten aus den Hoch-Risikogruppen mit t(9;22)(q34;q11) und t(4;11)(q21;q23) zu identifizieren. Hier wird ergänzend zur Zytogenetik eine RT-PCR (reverse Transkriptions-PCR) auf *BCR-ABL1* bzw. *KMT2A-MLLT2* (früher: *MLL-AF4*) durchgeführt.

Bei ALL-Patienten wurden > 50 rekurrente Deletionen, Amplifikationen und Mutationen in Genen nachgewiesen, welche eine Rolle in verschiedenen zellulären Prozessen spielen. Hierzu zählen u. a. *IKZF1* (prognostisch ungünstig), *PAX5* (keine prognostische Relevanz), *CDKN2A/B* (ungünstig bei *BCR-ABL1+* ALL, ansonsten unklar), *CRLF2* (prognostisch ungünstig), *CREBP*, *JAK1/2* (prognostisch ungünstig), *EBF1*, *RB1* und *NF1*, *TP53* (prognostisch ungünstig). *TP53*-Mutationen werden am häufigsten bei ALL mit niedrig hypodiploidem Chromosomensatz bzw. mit *MYC*-Rearrangements beobachtet. Ferner zeigen 2% der Kinder mit B-Vorläufer-ALL eine intrachromosomale Amplifikation von Chromosom 21 (*iAMP21*), welche mindestens drei Kopien des Genes *RUNX1* enthält und mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Diese Subgruppe stellt eine provisorische Entität nach WHO 2017 dar. Bei ALL-Patienten lassen sich erhebliche Veränderungen der genetischen Aberrationen zwischen den Zeitpunkten der Diagnose und des Rezidivs beobachten, jedoch ist in der Regel ein gemeinsamer klonaler Ursprung erkennbar.

Das *ETV6-RUNX1*-Rearrangement (früher: *TEL-AML1*) bei der Translokation t(12;21)(p13;q22), welches bei pädiatrischen Patienten mit ALL häufig ist und eine günstige Prognose vermittelt, ist dagegen ausschließlich auf molekularer Ebene und/oder mittels FISH detektierbar.

Eine *MYC*-Aktivierung durch verschiedene IG-Rearrangements wird bei 4 % der erwachsenen ALL-Fälle nachgewiesen. Dies entspricht der leukämischen Phase eines Burkitt-Lymphoms. Der molekulare Nachweis ist mittels Southern Blot möglich; über FISH ist die Diagnostik einfacher und schneller, erfordert jedoch einen Ausstrich mit intakten Zellen.

Tabelle 5: Rekurrente Fusionsgene bei der ALL

Zytogenetik	Fusionsgen	Subtyp	Häufigkeit	
			Kinder	Erwachsene
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	Prä-B-ALL	5-6%	3%
t(4;11)(q21;q23)	<i>KMT2A-MLLT2</i> (<i>MLL-AF4</i>)	Pro-B-ALL	2%	6%
t(11;19)(q23;p13)	<i>KMT2A-MLLT1</i>	Pro-B-ALL, Prä-T-ALL	< 1%	< 1%
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL1</i>	c-, Prä-B-ALL	2-5%	25-30%
t(8;14)(q24;q32)	<i>IGH-MYC</i>	reife B-ALL	3%	5%
t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11-TCR</i>	T-ALL	1%	3%
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i>	c-ALL	10-20%	< 1%

Tabelle 6: IG-MYC-Rearrangements bei Burkitt-Lymphom/reifer B-ALL

Zytogenetik	Fusionsgen	Häufigkeit	
		Kinder	Erwachsene
t(2;8)(p11;q24)	<i>IGK-MYC</i>	< 1%	< 1%
t(8;14)(q24;q23)	<i>IGH-MYC</i>	3%	2-4%
t(8;22)(q24;q11)	<i>IGL-MYC</i>	< 1%	< 1%

Akute lymphatische Leukämie der T-Linie

Bei der kindlichen ALL tritt die T-ALL mit einer Häufigkeit von 15% und bei erwachsenen ALL-Patienten mit 25% auf. Chromosomenaberrationen und Mutationen können bei 75 - 93% der Patienten mit T-ALL nachgewiesen werden. Meist zeigen die Patienten Translokationen unter Involvement des *TCR α* -Locus (14q11) oder des *TCR β* -Locus (7q34) und Onkogenen, die durch die Translokation überexprimiert werden. Die häufigsten Partnergene der TCR-Loci stellen dabei *TAL1* (1p32), *TAL2* (9q32), Gene des *HOXA*-Genclusters (7p15), *TLX1* (10q24), *TLX3* (5q35), *LMO1* (11p15), *LMO2* (11p13), *NOTCH1* (9q34), *MYC* (8q24) und *TCL1* (14q32) dar.

In 30 - 50% der Fälle sind diese Rearrangements zytogenetisch kryptisch. Die Translokation t(10;14)(q24;q11) ist mit einer günstigen Prognose assoziiert. Etwa 3% der pädiatrischen Patienten mit T-ALL zeigen eine aberrante Expression von *TAL1* infolge der Translokation t(1;14)(p32;q11) oder einer intrachromosomalen Deletion in Chromosom 1, welche zu dem Fusionsgen *SIL-TAL1* führt.

Weitere Chromosomenaberrationen bei T-ALL-Patienten stellen Deletionen von 6q (meist als prognostisch ungünstig beschrieben), 11q23(*KMT2A*)-Translokationen (prognostisch ungünstig), der Zugewinn eines Chromosoms 8 (prognostisch ungünstig), die Monosomie 7 (prognostisch ungünstig) sowie kryptische Deletionen in 9q34, welche zu dem Fusionsgen *SET-NUP214* führen, dar. Deletionen von 9p21 werden bei 65 - 70% der Patienten beobachtet.

Ferner zeigen 8% der T-ALL-Patienten Translokationen unter Involvement des *ABL1*-Gens, wobei es sich bei der t(9;9)(q34;q34) (*NUP214-ABL1*) um das häufigste dieser Rearrangements handelt. Die bei T-ALL-Patienten am häufigsten mutierten Gene sind *NOTCH1* (50 - 70%), *PHF6* (16% der Kinder, 40% der Erwachsenen mit T-ALL), *FBXW7* (19%), *DNMT3A* (18% erwachsener Patienten), *JAK1* (18% erwachsener Patienten), *RUNX1* (16% erwachsener Patienten), *PTEN* (6 - 10%), *CDKN2A* (4% erwachsener Patienten), *FLT3-ITD* (2 - 4%) und *FLT3-TKD* (1% erwachsener Patienten). Mutationen in den Genen *RUNX1* sowie *DNMT3A* wurden als prognostisch ungünstig, Mutationen in *NOTCH1* und *FBXW7* hingegen als prognostisch günstig beschrieben.



Nachweis der minimalen Resterkrankung (MRD)

Die Molekulargenetik erlaubt es mittels der Real-time-PCR, reziproke Fusionsgene mit hoher Sensitivität zu detektieren, z.B. bei Philadelphia-positiver ALL mit dem *BCR-ABL1*-Rearrangement oder bei ALL mit *KMT2A*-Rearrangements. Darüber hinaus können Patienten-spezifische Immunglobulin-Gen- und *TCR*-Gen-Rearrangements als diagnostische Zielstrukturen verwendet werden. Somit steht praktisch für jeden Patienten mit einer ALL mindestens ein geeigneter molekularer MRD-Marker zur Verfügung.

Prognose

Für die ALL des Erwachsenen existieren international akzeptierte Prognosefaktoren. Die aktuell gültigen Prognosefaktoren der GMALL-Studien (siehe Tabelle 7) definieren die Hochrisikogruppe bei ALL (mindestens ein ungünstiger Prognosefaktor vorhanden).

Tabelle 7: Ungünstige prognostische Faktoren bei ALL des Erwachsenen

(nach Onkopedia-Leitlinie ALL 2017)

Hohe Leukozytenzahl	> 30.000/μl bei B-Vorläufer-ALL
Subtyp	pro B, frühe T, reife T
Späte CR	> 3 Wo (nach Induktion II)
Zytogenetische / Molekulare Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> • t(9;22) - <i>BCR-ABL1</i> • t(4;11) - <i>KMT2A-AFF1</i> • Komplex aberranter Karyotyp
Minimale Resterkrankung	Hohes MRD-Niveau nach Frühkonsolidation* MRD-Anstieg unter Therapie

Minimale Resterkrankung ist wichtiger prognostischer Faktor

Der unabhängige prognostische Einfluss der immunologisch bestimmten MRD zum Zeitpunkt der hämatologischen Remission und auch bereits kurz nach Abschluss der Induktionstherapie wurde zunächst bei Kindern mit einer ALL gezeigt. Bei erwachsenen Patienten konnten diese Ergebnisse reproduziert werden: Patienten mit einem niedrigen MRD-Level nach Abschluss der Induktionstherapie haben ein längeres rezidivfreies Überleben. Die MRD-Ergebnisse stellen hierbei einen unabhängigen prognostischen Parameter dar.

Bei der ALL kann die MRD- ("minimal residual disease") Diagnostik im Verlauf sowohl mit Molekulargenetik als auch mit Immunphänotypisierung durchgeführt werden.

Beschreibung wichtiger ALL-Entitäten

t(9;22)(q34;q11), *BCR-ABL1* (WHO Entität)

Die Translokation t(9;22)(q34;q11), welche zu einem *BCR-ABL1*-Rearrangement führt, stellt die häufigste Anomalie bei erwachsenen Patienten dar (20 - 30%). Dahingegen kommt diese Aberration nur bei 2 - 5% der Patienten im Kindesalter vor. Unterscheidend zu CML-Patienten liegt der Bruchpunkt im *BCR*-Gen bei 70% der *BCR-ABL1*+ ALL-Patienten in der m-*BCR*-Region (minor) und nur bei 30% der Patienten in M-*BCR* (Major) vor. Als häufige Zusatzaberrationen, welche bei 41 - 86% der *BCR-ABL1*+ ALL auftreten, wurden Zugewinne eines derivativen Chromosoms 22, eines Chromosoms 8 und eines X-Chromosoms, der Verlust eines Chromosoms 7 sowie ein Isochromosom 8q, Deletionen im kurzen Arm eines Chromosoms 9 und Hyperdiploidie beschrieben. Dabei stehen die Monosomie 7 und die Deletion 9p mit einer zusätzlich ungünstigen Prognose in Verbindung, wohingegen das Fehlen von Zusatzaberrationen bei *BCR-ABL1*+ Patienten prognostisch günstig zu bewerten ist. Insgesamt besteht eine Assoziation der Translokation t(9;22) mit einem höheren Alter der ALL-Patienten, mit höheren Leukozyten-Werten sowie mit einer ungünstigen Prognose. Die Behandlung *BCR-ABL1*+ ALL-Patienten mit einer Kombination aus Chemotherapie und Tyrosinkinase-Inhibitoren führt heute zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose, langfristige Beobachtungen zeigen jedoch Probleme bezüglich der Entwicklung von Medikamentenresistenz auf.

11q23 (*KMT2A*, früher *MLL*)-Rearrangements (WHO Entität)

Chromosomenaberrationen unter Involvierung von 11q23 werden bei 5 - 10% der ALL-Patienten im Erwachsenenalter beobachtet. Hierbei sind die häufigsten Translokationen die t(4;11)(q21;q23) (*KMT2A-MLLT2*), t(6;11)(q27;q23) (*KMT2A-MLLT4*), t(9;11)(p22;q23) (*KMT2A-MLLT3*), t(10;11)(p12;q23) (*KMT2A-MLLT10*) und t(11;19)(q23;p13) (*KMT2A-MLLT1*), wobei mehr als 50 Partnergene des *KMT2A*-Gens bekannt sind. Der Phänotyp bei Translokationen mit Involvierung von 11q23 ist in der Regel die Pro-B-ALL. Die Translokation t(4;11) stellt die häufigste Aberration bei Säuglingen dar, ist bei älteren Patienten jedoch seltener. *KMT2A*-Rearrangements sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

t(12;21)(p13;q22), *ETV6-RUNX1* (WHO Entität)

Circa 25 - 30% der Kinder und 1 - 3% der Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL weisen die Translokation t(12;21)(p13;q22) auf, welche zu einem *ETV6-RUNX1*-Rearrangement führt und als prognostisch günstig gilt.

t(1;19)(q23;p13), *TCF3-PBX1* (WHO Entität)

Die Translokation t(1;19)(q23;p13) tritt bei 3 - 8% der Patienten mit B-Vorläufer-ALL bzw. bei 25 - 30% der Kinder mit Prä-B-ALL auf; häufig liegt ein unbalanciertes Rearrangement mit zwei zytogenetisch unauffälligen Chromosomen 1 und einem derivativen Chromosom der(19)t(1;19)(q23;p13) vor. *TCF3-PBX1* Rearrangements waren mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, welche durch die Anwendung intensiverer Chemotherapie-Schemata jedoch verbessert werden konnte.

t(8;14)(q24;q32), *IGH-MYC*

Etwa 2 - 5% der ALL-Patienten weisen die Translokation t(8;14)(q24;q32) unter Involvierung des *MYC*-Gens sowie des Locus der schweren Kette der Immunglobuline bzw. - als Varianten hiervon - die Translokationen t(8;22)(q24;q11) oder t(2;8)(p12;q24) unter Involvierung der Loci der leichten Ketten der Immunglobuline auf. Diese Aberrationen sind mit der reifen B-ALL (nach WHO 2017: leukämisches Burkitt-Lymphom) assoziiert, treten aber selten auch bei den ALL-Subtypen common- und Prä-B-ALL auf. Mit heutigen speziell auf diesen Subtyp ausgerichteten Therapien sind sie prognostisch intermediär bis günstig.



Rearrangements der CEBP-Familie

Die Transkriptionsfaktoren der CEBP-Familie sind bei etwa 1 % der B-Vorläufer-ALL-Patienten in eine Translokation mit dem Locus der schweren Kette der Immunglobuline involviert. Hierzu zählen die Translokationen t(8;14)(q11;q32) (*IGH-CEBPD*), t(14;14)(q11;q32) (*IGH-CEBPE*), t(14;19)(q32;q13) (*IGH-CEBPA*) und t(14;20)(q32;q13) (*IGH-CEBPB*). Die prognostische Relevanz dieser Aberrationen ist bislang unklar. Circa 25 % der Patienten mit Translokationen unter Involvierung von Transkriptionsfaktoren der CEBP-Familie weisen Mutationen in den Genen *NRAS* oder *KRAS* auf.

Hohe Hyperdiploidie (WHO Entität)

Die ALL mit "hoch hyperdiploidem" Chromosomensatz stellt eine besondere Subgruppe dar. Die Chromosomensätze weisen mehr als 50 Chromosomen auf, wobei sich vor allem Zugewinne der Chromosomen 4, 6, 10, 14, 17, 18 und 21 sowie des X-Chromosoms finden. Seltener lassen sich Zugewinne der Chromosomen 5 und 8 beobachten. Die obere Grenze der Chromosomenanzahl wird mit 61, 65 oder 67 Chromosomen unterschiedlich definiert. Diesen ALL-Subtyp findet man bei 25 – 30 % der kindlichen B-Vorläufer-ALL und bei etwa 10 % der erwachsenen ALL-Patienten. Zusätzlich weisen 50 % dieser Patientengruppe weitere zytogenetisch sichtbare Aberrationen auf. Häufige strukturelle Veränderungen bei hoch hyperdiploiden Chromosomensätzen stellen partielle Zugewinne von 1q, Deletionen von 6q sowie die Isochromosomen i(7q) und i(17q) dar. Ein hoch hyperdiploider Chromosomensatz, insbesondere bei Vorliegen der sogenannten „triple-Trisomie“ mit Zugewinnen je eines Chromosoms 4, 10 und 17, ist mit einer guten Prognose assoziiert. Allerdings gilt bei Auftreten einer der rekurrenten Translokationen t(9;22)(q34;q11), t(1;19)(q23;p13) oder einer 11q23-Translokation deren prognostisch ungünstige Relevanz. Bei Kindern mit hoch hyperdiploidem Chromosomensatz sind häufig *RAS*-Mutationen zu finden. Darüber hinaus treten bei diesem ALL-Subtyp häufig Mikrodeletionen in den Genen *IKZF1*, *CDKN2A*, *PAX5*, *ETV6*, *RB1* und *TCF3* sowie Mutationen in den Genen *KRAS/NRAS* (15 - 30 %), *FLT3* (10 - 25 %) und *PTPN11* (10 - 15 %) auf.

Hypodiploidie (WHO Entität)

Chromosomensätze mit weniger als 46 Chromosomen treten bei 1 – 10 % der ALL-Patienten auf und werden als hypodiploid bezeichnet, wobei eine Unterteilung in nahezu haploid (25 - 29 Chromosomen), niedrig hypodiploid (31 - 39 Chromosomen) und hoch hypodiploid (42 - 45 Chromosomen) vorgenommen werden kann. Patienten der Subgruppen nahezu haploid und niedrig hypodiploid weisen ausgehend von einem diploiden Chromosomensatz am häufigsten Verluste der Chromosomen 3, 7 und 17 auf. Darüber hinaus liegen meist Monosomien der Chromosomen 13, 15 und 16, etwas seltener Verluste der Chromosomen 4, 9, 12 und 20, vor. In der Regel bleiben beide Chromosomen 21 erhalten. Zusätzlich weist etwa die Hälfte der Patienten mit niedrig hypodiploidem Chromosomensatz strukturelle Aberrationen auf. Über 90% der Patienten mit niedrig hypodiploidem Chromosomensatz zeigten eine Mutation im *TP53*-Gen. Ein hoch hypodiploider Chromosomensatz entsteht durch den Verlust ganzer Chromosomen oder durch unbalancierte Rearrangements, welche zu dizentrischen Chromosomen führen. Ausgehend von einem diploiden Chromosomensatz zeigen die Patienten meist Verluste der Chromosomen 7, 9, 13 sowie des X- und Y-Chromosoms. Die Chromosomen 7, 9 und 12 sind häufig in dizentrische Chromosomen involviert, wodurch partielle Monosomien für die kurzen Arme dieser Chromosomen entstehen. Circa 95 % der hoch hypodiploiden Patienten weisen einen komplex aberranten Chromosomensatz auf. Bei nahezu haploiden und niedrig hypodiploiden Chromosomensätzen liegt des Öfteren eine Verdoppelung des Chromosomensatzes vor, wohingegen dieses Phänomen bei der hoch hypodiploiden Subgruppe nicht auftritt. Während es sich bei Patienten mit nahezu haploiden oder niedrig hypodiploiden Chromosomensätzen meist um Kinder mit common- oder Prä-B-ALL handelt, sind in der Subgruppe mit hoch hypodiploiden Chromosomensätzen Erwachsene und Kinder gleichermaßen vertreten und es finden sich die ALL-Subtypen T-ALL, common- sowie Prä-B-ALL. Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit Hypodiploidie ungünstig, wobei sie bei Vorliegen von weniger als 40 Chromosomen als besonders ungünstig beschrieben wurde.

"Philadelphia-like" ALL (WHO Entität)

Hierbei handelt es sich um eine weitere provisorische Entität nach WHO 2017, die ein ähnliches Genexpressionsprofil wie die *BCR-ABL1+* ALL aufweist und mit einer eher ungünstigen Prognose assoziiert ist. Analog zur *BCR-ABL1+* ALL steigt die Häufigkeit mit dem Alter an. Es wurde gezeigt, dass sich bei diesen Patienten Rearrangements der Gene *ABL1*, *ABL2*, *CRLF2*, *CSF1R*, *EPOR*, *JAK2*, *NTRK3*, *PDGFRB*, *PTK2B*, *TSLP* und *TYK2* sowie Mutationen in den Genen *FLT3*, *IL7R* und *SH2B3* finden. Erste in vitro Daten weisen darauf hin, dass die ALL Blasten auf Tyrosinkinase-Inhibitoren sensitiv sind. Klinische Studien hierzu stehen jedoch noch aus.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/en/diagnostisches-angebot/lymphoid-precursor-neoplasms/acute-lymphatic-leukemia.html#referenzen>