

## Chronische Myelomonzytäre Leukämie (CML)

**DLH-Geschäftsstelle:**

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

Fax: 0228-33 88 9 222

E-Mail: [info@leukaemie-hilfe.de](mailto:info@leukaemie-hilfe.de)Internet: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

Mitglied bei

## Chronische Myelomonzytäre Leukämie (CML)

Ein Beitrag von PD Dr. med. Corinna Strupp und Prof. Dr. med. Ulrich Germing, Med. Klinik III, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: 0211-811-7720, E-Mail: [germing@med.uni-duesseldorf.de](mailto:germing@med.uni-duesseldorf.de)

Die Chronische Myelomonzytäre Leukämie (CML) ist eine Erkrankung, die von den blutbildenden Stammzellen im Knochenmark ausgeht. Die Diagnose basiert auf einer Vermehrung der Monozyten – einer bestimmten Sorte weißer Blutkörperchen – auf über 1.000 pro Mikroliter im peripheren Blut, sofern sie zugleich mindestens 10% der weißen Blutkörperchen ausmachen. Weitere Kriterien sind mindestens eine wesentliche Dysplasie-Komponente im Knochenmark (Dysplasie = Fehlgestaltung) und der Nachweis von unreifen weißen Blutkörperchen (Blasten) bis zu < 20% sowohl im Blut als auch im Knochenmark. Im Jahr 1982 wurde die CML von der Französisch-Amerikanisch-Britischen Arbeitsgruppe (daher die Bezeichnung „FAB-Klassifikation“) den Myelodysplastischen Syndromen (MDS) zugeordnet, weil es bei der CML zu Knochenmark- und Blutbildveränderungen kommt, die denjenigen bei MDS ähneln. Andererseits gibt es einige Kriterien, in denen sich die CML wesentlich von den MDS unterscheidet. Dabei geht es u.a. um die Symptomatik, die Blutwerte, den Knochenmarkbefund, die Chromosomen in den betroffenen Zellen, die Prognose, aber auch die therapeutischen Möglichkeiten. Aufgrund der Verschiedenartigkeit einzelner Subgruppen der MDS wurde 1999 von einer Arbeitsgruppe der WHO (Welt-Gesundheits-Organisation) eine neue Klassifikation der MDS vorgeschlagen, welche die Chronische Myelomonzytäre Leukämie zusammen mit der juvenilen Form (JMML) der Gruppe der Myelodysplastischen/Myeloproliferativen Mischformen zugeordnet hat.

Die WHO-Klassifikation 2016 unterscheidet anhand der Blastenzahl drei Typen der CML:

- CMLL-0: < 2% Blasten im peripheren Blut und < 5% Blasten im Knochenmark
- CMLL-1: < 5 % Blasten im peripheren Blut und 5 bis < 10 % Blasten im Knochenmark
- CMLL-2: 5 bis 19 % Blasten im peripheren Blut und 10 bis 19 % Blasten im Knochenmark

Etwa 15 % aller MDS-Erkrankungen (nach der FAB-Klassifikation) entfallen auf die CML. Die Hälfte der Erkrankten ist bei Diagnosestellung jünger als 76 Jahre, die andere Hälfte ist älter. Nur 3 % der Patienten sind unter 50 Jahre alt. Männer sind wesentlich häufiger betroffen als Frauen. Obwohl der genaue Entstehungsweg der Erkrankung bislang nicht bekannt ist, stehen ein jahrelanger Umgang mit Lösungsmitteln (Benzol) und radioaktiven Strahlen im Verdacht, diese Knochenmarkserkrankung auszulösen.

**Diagnosekriterien der CML**

- Vermehrung der Monozyten > 1000/Mikroliter; mindestens 10% der weißen Blutkörperchen
- Kein Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms (bestimmte Chromosomenveränderung [t(9;22)], deren Produkt im peripheren Blut nachweisbar ist
- Weniger als 20 % Blasten im Blut bzw. im Knochenmark
- Dysplasiezeichen im Knochenmark von mindestens einer Zellreihe
- Ohne Dysplasiezeichen kann die Diagnose nur gestellt werden, wenn bestimmte genetische Marker (s.u.) nachweisbar sind oder die Monozytose > 3 Monate besteht, ohne dass eine andere Ursache hierfür gefunden werden kann (z.B. Virusinfekt).

Bei einem wesentlichen Teil der Patienten stellt ein Mangel an Blutplättchen (Thrombozyten) den häufigsten Grund für einen Therapiebeginn dar. Typischerweise finden sich auch Symptome einer Blutarmut (Anämie) wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Ein deutlicher Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten), findet sich eher selten. Die Milz ist bei ungefähr 50 % der Patienten vergrößert. Seltener sind folgende Symptome und Befunde beschrieben worden: Lebervergrößerung, Ergüsse von Lungenfell und Herzbeutel, knöcherne Veränderungen [Osteolysen], Beteiligung der

Augen, des Gehirns, der Haut, der Lymphknoten und der kleinen Gefäße. Letztere können sich im Sinne einer chronischen Entzündungsreaktion verändern. Gelegentlich finden sich immunologische Phänomene, wie Vermehrung von Gamma-Globulinen und Antikörper gegen Zellkernstrukturen [= antinukleäre Antikörper].

Die weißen Blutkörperchen [Leukozyten] können bei der CML normal, mäßig oder exzessiv erhöht sein. Sehr hohe Leukozytenzahlen können zu Durchblutungsstörungen führen. Die Zelldichte im Knochenmark ist – ähnlich wie bei der chronischen myeloischen Leukämie - vermehrt. Im Durchschnitt finden sich 10 % Blasten sowie zahlreiche Monozyten.

Typische Veränderungen der Chromosomen [= zytogenetische Veränderungen] liegen in den CML-Zellen selten vor, d.h. der Chromosomensatz ist meist normal (in ca. 80% der Fälle).

Die Prognose der Patienten hängt von vielen Faktoren ab. Eine Rolle spielen dabei das Alter bei Erstdiagnose, der Anteil der Blasten im Knochenmark, die Zellwerte im Blut, d.h. Hämoglobin (roter Blutfarbstoff), Thrombozyten und Leukozyten, aber auch der Wert der Laktatdehydrogenase (LDH), ein Enzym, das bei Zellzerfall frei wird. Auch Mutationen der Gene ASXL1, SETPB1, NRAS, RUNX1 und SRSF2 können prognostisch bedeutsam sein. Etwa ein Viertel der CML-Patienten entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Akute Myeloische Leukämie (AML).

Die meisten Patienten mit CML müssen mit supportiven [= unterstützenden] Maßnahmen behandelt werden. Das bedeutet, dass sie bei Bedarf Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate und im Falle von Infektionen Antibiotika erhalten. Steigt die Anzahl der weißen Blutkörperchen so stark an, dass eine Gefahr von Durchblutungsstörungen besteht, ist eine niedrig dosierte Chemotherapie, meist in Tablettenform mit Hydroxyurea oder eine intravenöse milde Chemotherapie mit Cytarabin notwendig. In Einzelfällen wurden Patienten erfolgreich mit Topoisomerase-Hemmern (Etoposid) behandelt, ebenfalls Substanzen, die als niedrig dosierte Chemotherapien einzuordnen sind. In einer spanisch-deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass CML-Patienten auch von Erythropoetin profitieren können, indem der Transfusionsbedarf abnimmt.

Die einzige spezifischen Medikamente für CML-Patienten sind zwei Substanzen, die zu den sogenannten hypomethylierenden Substanzen gezählt werden: Azacitidin und Decitabin. Azacitidin ist in der EU für CML-Patienten mit > 10 % Blasten im Knochenmark zugelassen (CML-2).

Decitabin ist in der EU bisher nur für die Akute Myeloische Leukämie zugelassen, in einigen Ländern auch für die CMML.

Einen Stellenwert haben diese Medikamente v.a. bei Hochrisiko-Patienten. Kennzeichen einer CMML mit hohem Risiko sind insbesondere ein hoher Blastenanteil im Knochenmark und eine Verminderung von zwei oder sogar drei Blutzellreihen (damit sind die roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen gemeint). Beide Substanzen weisen bei der Hochrisiko-CMML Ansprechraten bis zu 50 % auf. Es wird zwar selten eine anhaltende komplett Remission erzielt (Erkrankung nicht mehr nachweisbar), jedoch können fast normale Blutzellwerte und komplett Transfusionsfreiheit erreicht werden. Allerdings sind meistens mehrere Zyklen erforderlich, bevor eine Verbesserung des Blutbildes eintritt.

Sowohl Decitabin, welches intravenös verabreicht wird, als auch Azacitidin, das unter die Haut gespritzt wird, führen zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Blutwerte (Aplasie), die etwa 1-2 Wochen anhält, bevor es zur Erholung und evtl. Verbesserung der Blutwerte kommt. Als Nebenwirkungen sind besonders Hautprobleme aufgrund der Anwendung des Azacitidin als Spritze unter die Haut zu nennen sowie allgemein Übelkeit, die jedoch mit entsprechenden Medikamenten gut beherrscht werden kann.

Ob Patienten, bei denen die Leukozytenwerte deutlich erhöht sind (z.B. > 20.000 pro Mikroliter) von Decitabin profitieren, wird in einer klinischen Studie (DACOTA) geprüft, bei der entweder Decitabin oder Hydroxyurea eingesetzt werden. Die Deutsche MDS-Studiengruppe führt die DACOTA Studie zusammen mit Kollegen aus Frankreich und Italien durch.

Die bislang einzige Therapiemaßnahme, die die Chance auf eine Heilung bietet, ist die Transplantation von blutbildenden Stammzellen aus dem Knochenmark oder Blut eines Familien- oder Fremdspenders. Neuerungen im Bereich der vorbereitenden Therapie (sog. Konditionierung), wie insbesondere die Reduktion der Dosis der eingesetzten Medikamente, ermöglichen eine Transplantation auch für ältere Patienten unter Berücksichtigung eventuell bestehender Begleiterkrankungen wie Koronare Herzerkrankung (KHK), Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen. Durch die dosisreduzierte Konditionierung konnte zwar eine Senkung der Anzahl an transplantationsassoziierten Todesfällen erzielt werden, dies geht jedoch mit einer erhöhten Rückfallrate einher. So profitieren langfristig etwa 30-40% der Patienten

von einer Transplantation, und die Entscheidung zu einer solchen Maßnahme sollte wohlüberlegt nach genauer Abwägung aller Risikofaktoren zusammen mit dem Patienten und seiner Familie getroffen werden.

Patienten, bei denen eine CML vermutet wird, sollten sich möglichst in einem hämatologischen Zentrum vorstellen, damit dort eine exakte Diagnose gestellt, eine Risikoeinschätzung für den einzelnen Patienten vorgenommen und eine möglichst individuell gestaltete Therapie angeboten werden können. Da es für Patienten mit CML bislang keine gesicherte Standardtherapie gibt, ist es ganz besonders wichtig, das individuelle Risiko des Patienten, aber auch seinen Gesamtzustand, sein Alter und seinen exakten CML-Subtyp mit zu berücksichtigen, um eine optimale Therapie vorschlagen zu können.