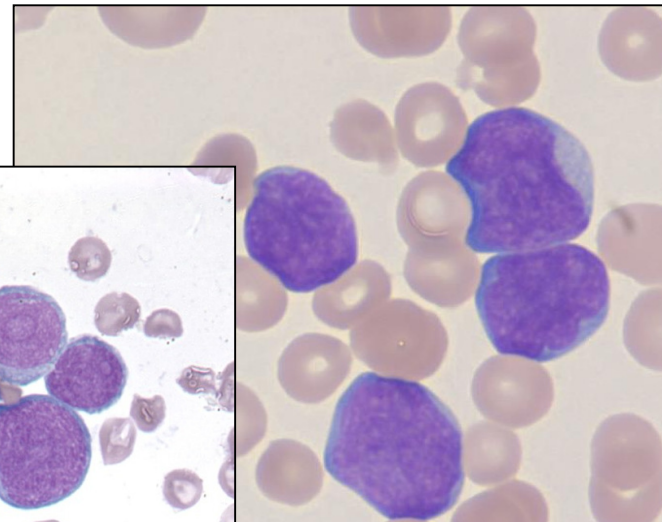
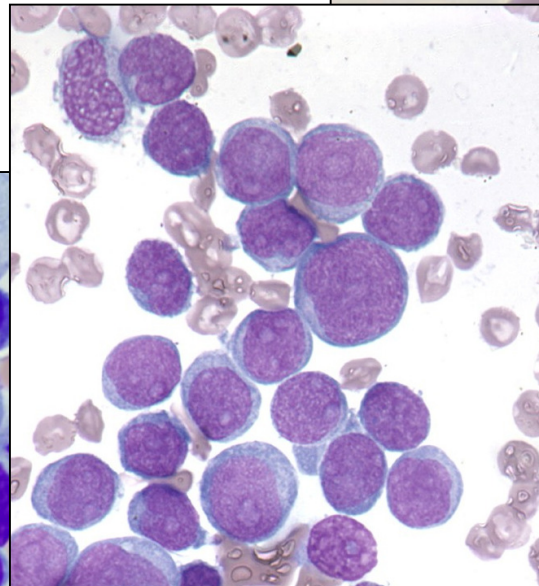
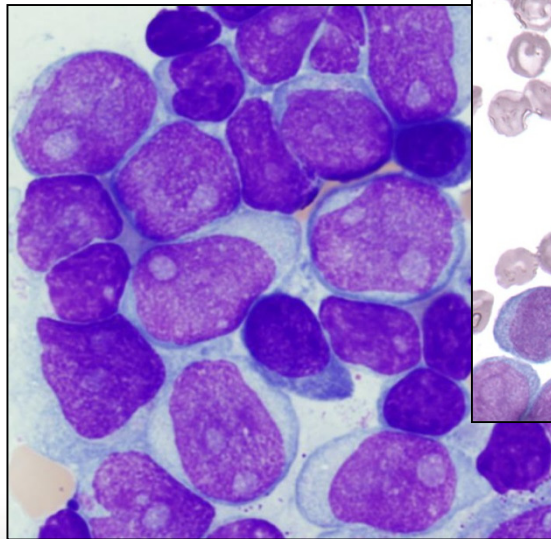


# Leukämien: Ein Überblick

*Dr. med. Anelia Siderow*

*Hämatologin, FMH / FAMH*

*Leiterin Hämatopathologie*



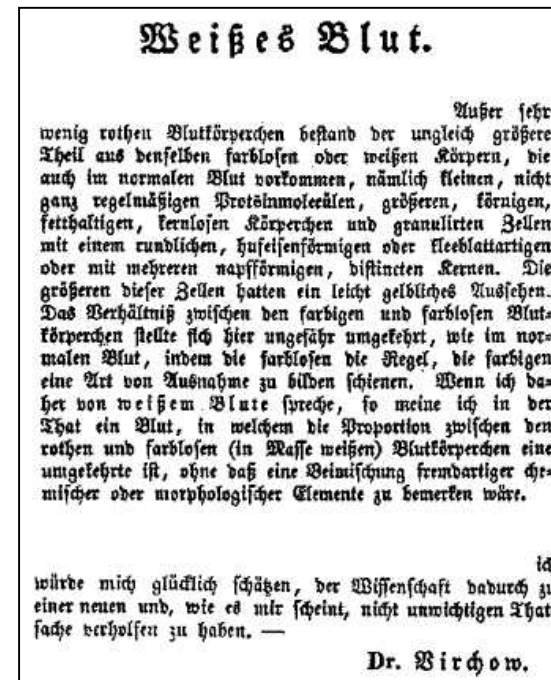
# Was will ich Ihnen erzählen...



- Was ist Leukämie?
- Ursachen/Risikofaktoren
- Formen der Leukämie
- Welche Symptome verursacht die Erkrankung
- Diagnosestellung
- Therapie
- Fallbeispiele (am Mikroskop)

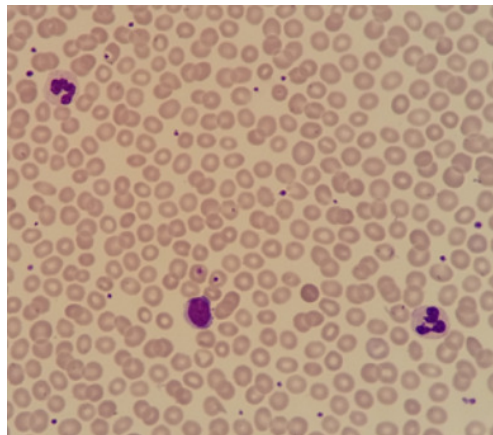
# Was ist Leukämie

- **Leuk-ämie** = weisses Blut (*λευκός leukós* „weiß“ sowie *αἷμα haima* „Blut“)
- im 19. Jahrhundert entdeckt (J.H. Bennett, R. Virchow)\*
- seit 1847: medizinischer Begriff Leukämie (Virchow), Synonym: “Blutkrebs”



# Was ist Leukämie

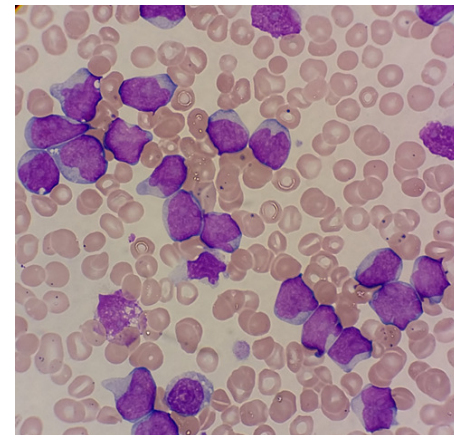
- **Maligne** (bösartige) Erkrankung des blutbildenden oder lymphatischen Systems
- **Unkontrollierte** Vermehrung und Freisetzung von unreifen funktionsunfähigen Zellen (Blasten) aus dem Knochenmark ins Blut
- Die **malignen** (bösartigen) Zellen sind **funktionslos** und verdrängen die gesunden Knochenmarkszellen → **Störung der Blutbildung**



Normales Blutbild

▪

\*



Leukämie

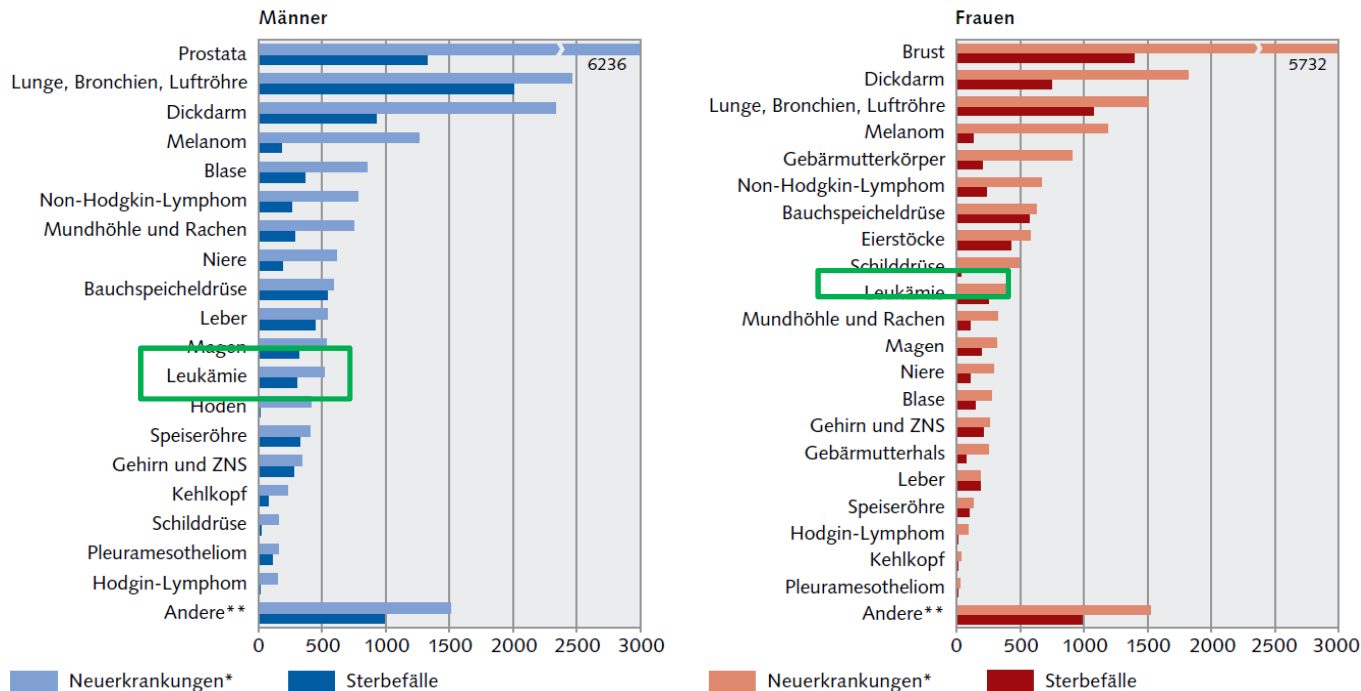
# Leukämie in der Schweiz



## Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Krebslokalisation, 2008–2012

G 3.1

Durchschnittliche Anzahl pro Jahr



\* Neuerkrankungen geschätzt aufgrund der Daten der Krebsregister  
 \*\* Neuerkrankungen ohne nicht-melanotischer Hautkrebs

Quellen: NICER – Neuerkrankungen; BFS – Sterbefälle

© BFS, Neuchâtel 2016

- Ca. 990 Neuerkrankungen/Jahr (ca. 2.5% aller Krebsneuerkrankungen)
- Männer (57%) > Frauen (43%)
- Ca. 550 Todesfälle/Jahr (ca. 3.5% aller Krebstodesfälle)

# Leukämie - Ursachen und Risikofaktoren



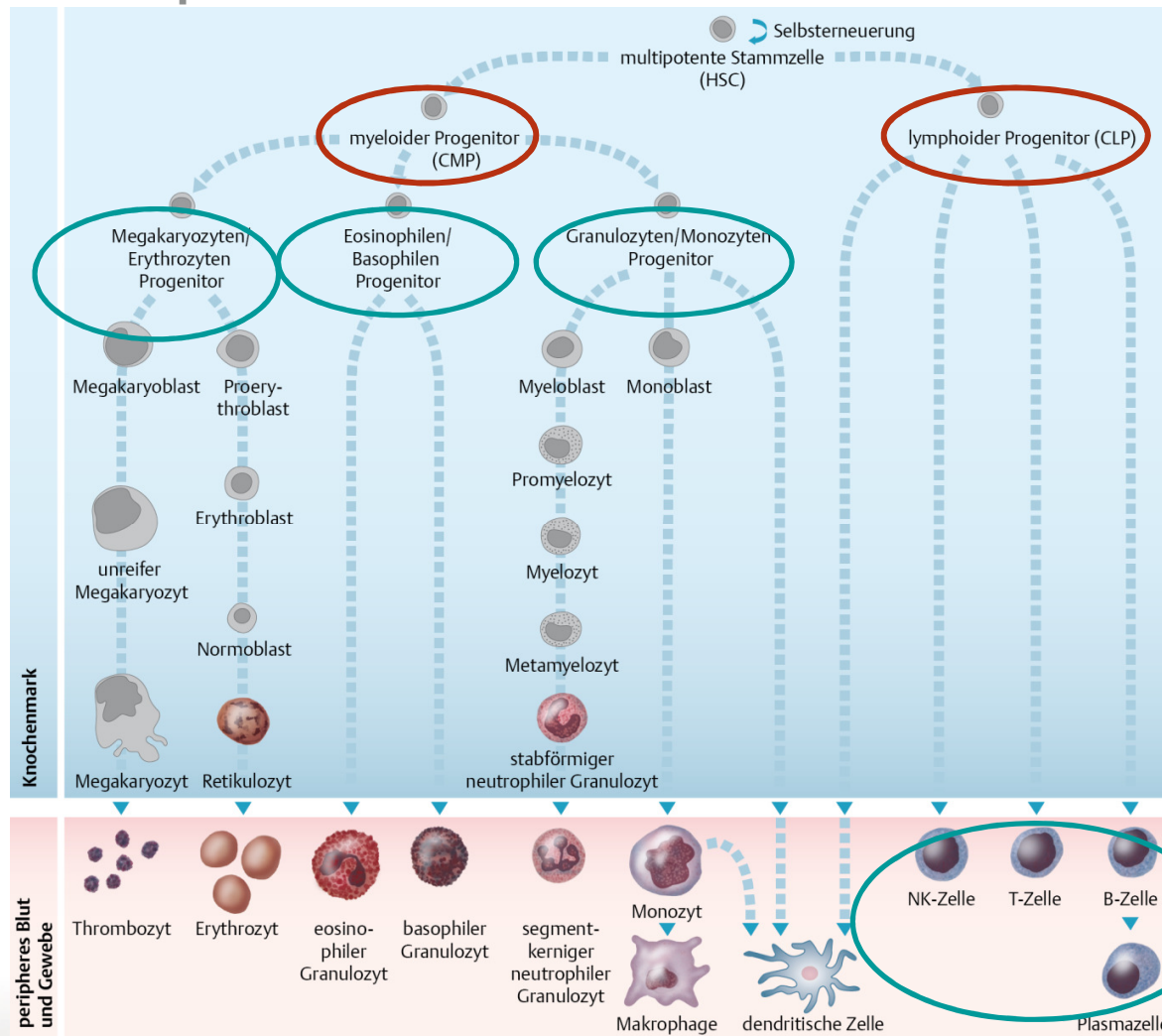
- Meist Idiopathisch (kein auslösender Faktor nachweisbar)
- gewisse Faktoren können das Erkrankungsrisiko erhöhen, müssen jedoch nicht zur Leukämie führen:

## Bekannte Risikofaktoren

- Chemikalien (z.B. Benzol, Formaldehyd), Medikamente (Zytostatika)
- Therapieassoziierte Leukämien (nach Chemo- oder Strahlentherapie)
- Erbliche Veranlagung (z.B. Down-Syndrom, ggf. bei gehäuften familiärem Vorkommen postuliert)
- Knochenmarkschädigungen durch ionisierende Strahlen (radioaktive Strahlung, Röntgenstrahlen)
- Andere: Rauchen, Pestizide, Viren (HTLV-Viren in Japan)
- Hämatologische Erkrankungen: MDS, OMF, CML, MPN

# Welche Leukämieformen gibt es

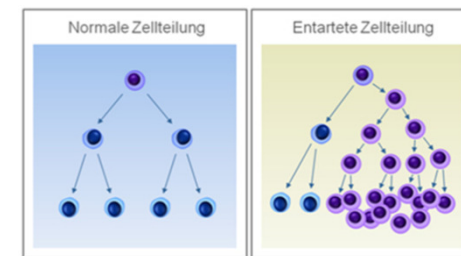
## Hämatopoese



Maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (KM, LK)



1. Unterteilung nach betroffener Zellreihe



Quelle: nach Aumüller et al., Dualen Reihe Anatomie, Thieme, 2014

# Welche Leukämieformen gibt es



## 2. Einteilung nach Verlaufsform

### ➤ *akute Leukämie*

- Kann sich innerhalb von kurzer Zeit «akut» entwickeln
- Führt unbehandelt rasch zum Tod
- Rascher Therapiebeginn entscheidend

### ➤ *chronische Leukämie*

- Langsamer Verlauf, oft über Jahre (häufig Zufallsbefund)
- Behandlungsnotwendigkeit meist nur bei Symptomen



# Welche Leukämieformen gibt es



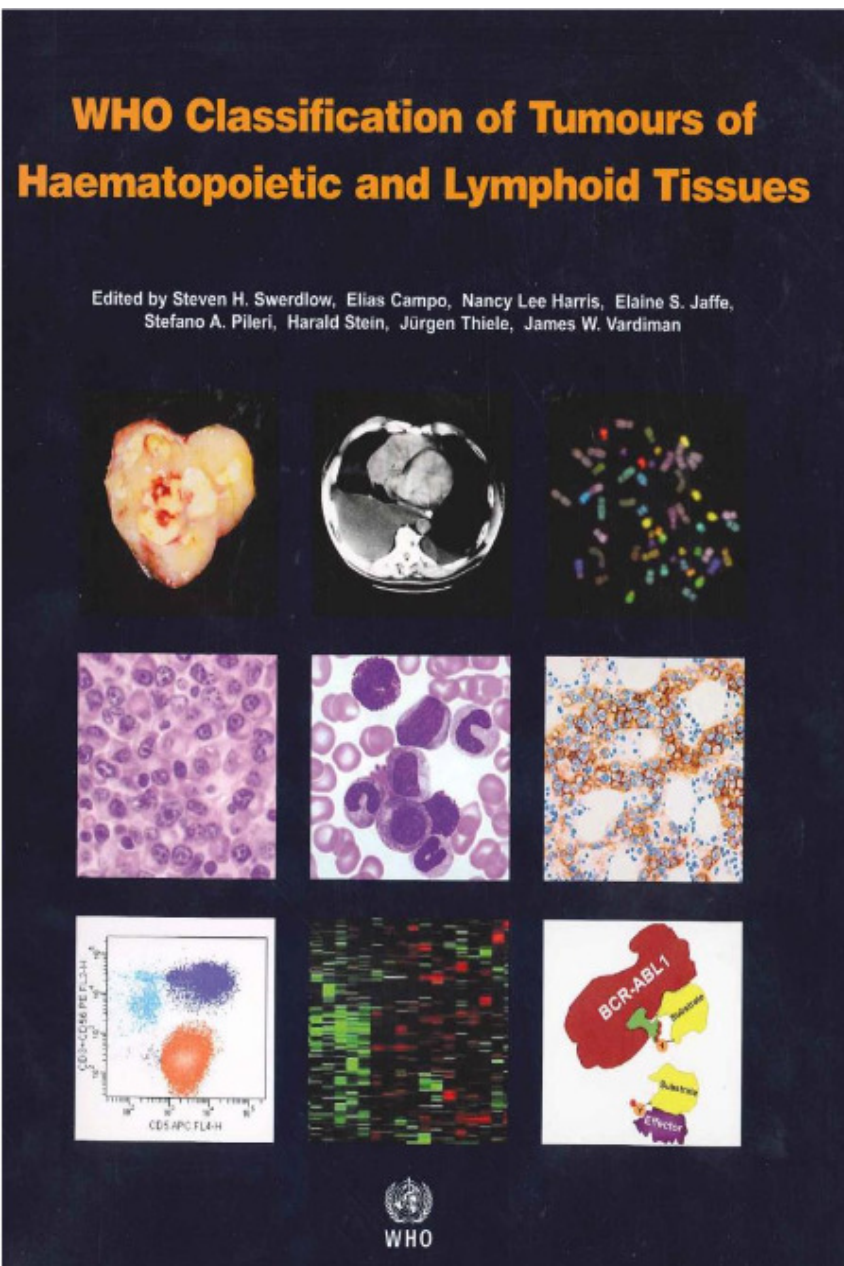
Folgende Formen von Leukämien werden unterschieden:

	lymphatisch	myeloisch
akut	Akute lymphatische Leukämie ( <b>ALL</b> )	Akute myeloische Leukämie ( <b>AML</b> )
chronisch	Chronische lymphatische Leukämie ( <b>CLL</b> ) → wird den sog. Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet	Chronisch myeloische Leukämie ( <b>CML</b> ) → gehört zu den myeloproliferativen Erkrankungen

# Akute Leukämie



Myeloid neoplasms with germ line predisposition
<b>Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms</b>
AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECO</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
<i>Provisional entity: AML with BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms



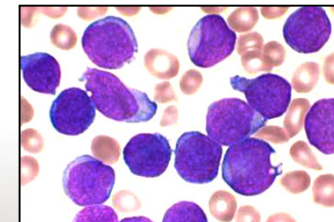
oplasm
e
PAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
ranged
a, NOS
a with recurrent genetic abnormalities
a with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
a with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
a with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
a with hyperdiploidy
a with hypodiploidy
a with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
a with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
eukemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
eukemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>
rsor lymphoblastic leukemia
ll lymphoblastic leukemia/lymphoma

Quelle: Daniel A., et al.; Blood 2016

# 1. Akute lymphatische Leukämie (ALL)



- bösartige Erkrankung ausgehend von unreifen Vorstufen der Lymphozyten → **lymphatische Blasten**
- Häufigste Leukämieform im Kindesalter (ca. 80%)
  - Am meisten erkranken Kinder unter 4 Jahren (5.3 Fälle/100'000/Jahr)
  - Ab dem 6. Lebensjahr sinkt die Wahrscheinlichkeit, an einer ALL zu erkranken
- Bei Erwachsenen eher selten (ca. 1.1 Fälle/100'000/Jahr)
  - Ab dem 50. Lebensjahr nimmt die Erkrankungshäufigkeit wieder stetig zu. Bei den über 80-Jährigen erkranken jährlich etwa 2,3 Menschen pro 100.000/Jahr
  - Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.
- Je nach Risikogruppe schwankt die Überlebensrate zwischen 35-50% (bei Kinder ca. 90%!)



# WHO- Klassifikation der ALL



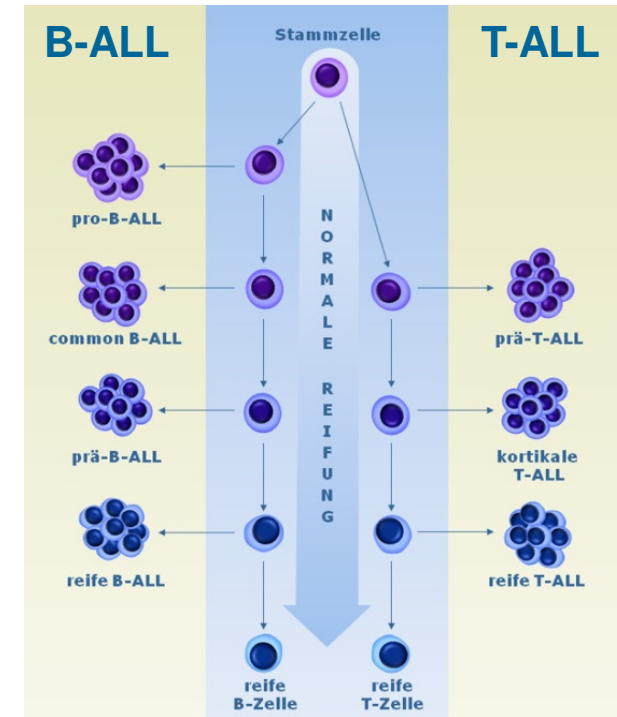
1. Allgemein: - Beurteilung zyto- als auch molekulardiagnostische Faktoren  
→ Unterteilung in lymphoblastische und lymphatische Leukämien  
- < 25% Blasten = Lymphom; >25% Blasten = Leukämie
2. Unterscheidung nach Reife (Vorläufer- und reifzellige Neoplasien)
3. Unterscheidung in B-, T- oder NK-Zell-Neoplasie + genet. Aberrationen
4. Gemeinsame Einordnung der ALL mit den B-Zell-Lymphomen
5. Klassifizierung:

- **Lymphatische Vorläufer-Zell-Neoplasien**
  - B-lymphoblastische Leukämien bzw. B-lymphoblastisches Lymphom
    - Nicht anders spezifiziert (NOS = Not Otherwise Specified)
    - Mit spezifischen genetischen Aberrationen, bspw.:
      - t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1
      - t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
      - Hyperdiploidität
      - Hypodiploidität
  - T-lymphoblastische Leukämien bzw. T-lymphoblastisches Lymphom
    - Frühe T-Cell-Precursor lymphoblastische Leukämie (provisorische Einordnung)
    - Natürliche-Killer-(NK)-Zell lymphoblastische Leukämie bzw. lymphoblastisches Lymphom (provisorische Einordnung)
- **Reifzellige Neoplasien**
  - Reifzellige „Burkitt“-B-ALL

# 1. Klassifikation der ALL



- Die Entartung der Vorläuferzellen kann auf verschiedenen Stufen der Zellentwicklung geschehen
  - **B-ALL:** Vorläuferzellen der B-Lymphozyten
  - **T-ALL:** Vorläuferzellen der T-Lymphozyten
  
- Eine Entartung auf früher Entwicklungsstufe ist gekennzeichnet durch die Vorsilbe „prä“ oder „pro“
  
- Die verschiedenen Formen der ALL unterscheiden sich im Krankheitsverlauf, Heilungsaussichten (Prognose) und Wahl der Behandlungsstrategie



Typ und Subtyp	Häufigkeit des Auftretens
<b>B-Zell ALL</b>	<b>75%</b>
Pro-B oder prä-prä-B	20%
Common	40%
Prä-B	10%
Reife B	5%
<b>T-Zell ALL</b>	<b>25%</b>
Pro-/prä-T	6%
Kortikale/thymische T	13%
Reife T	6%

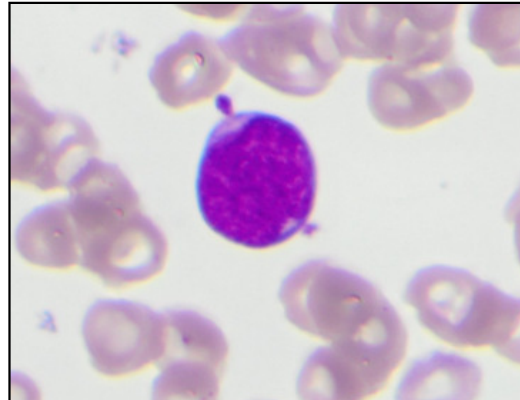
# Prognostische Faktoren der ALL



- Heilungschancen hängen von verschiedenen Risikofaktoren ab
- Diese Faktoren erlauben eine Prognose, wie gut ein Patient auf eine konventionelle Therapie reagiert und wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass der Patient einen Rückfall (Rezidiv) erleidet
- Risikofaktoren nach **GMALL** (German Multicenter ALL Study Group)

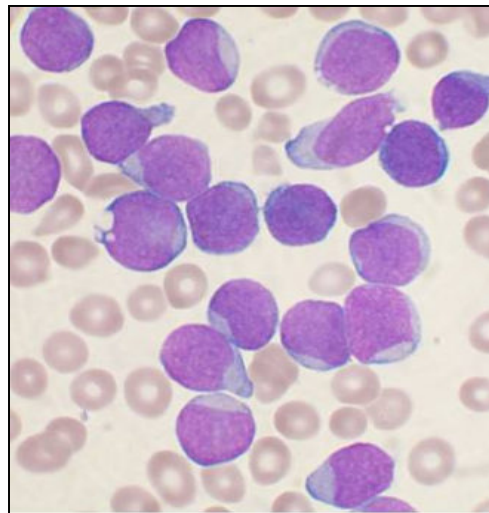
	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Alter	Junges Alter	Höheres Alter (>50 Jahre)
Zytogenetik/Molekulargenetik		BCR-ABL MLL-AF4 Komplexer aberranter Karyotyp
Leukozyten	<30 G/L	>30 G/L (B-ALL) >100 G/L (T-ALL)
Untergruppe der ALL		pro-B-ALL early-T-ALL, mature T-ALL
Zeit bis zur kompletten Remission	<4 Wochen	>4 Wochen

# Mikroskopische Beispiele ALL



T.D.\*18.04.2004

Hämoglobin		75		g/l	112-146
Hämatokrit		0.238		l/l	0.340-0.435
Erythrozyten		4.01		10E12/l	3.95-5.25
MCV		59		fl	76-91
MCH		18.7		pg	25-31.5
MCHC		315		g/l	315-360
RDW-CV		24		%	12-15
RDW-SD		47		fl	37-54
Thrombozyten		163		<span style="border: 1px solid red; padding: 0 2px;">I</span> 10E9/l	180-415
	<span style="border: 1px solid red; padding: 0 2px;">I</span>	&			
Leukozyten		4.64		10E9/l	4.80-12.00
Differentialblutbild ...		-			
Myelozyten		0.5		%	0.0
Stabkernige		12.0		%	0.5-11.0
Segmentkernige		3.5		%	31.0-67.0
Eosinophile		0.5		%	0.5-5.5
Basophile		0.0		%	<1.8
Monozyten		0.5		%	1.5-8.5
Lymphozyten		17.5		%	22.0-51.0
Blasten		65.5		%	0.0
Myelozyten		0.02		10E9/l	0.0
Stabkernige		0.56		10E9/l	<1.10
Segmentkernige		0.16		10E9/l	1.70-7.40
Eosinophile		0.02		10E9/l	0.02-0.70
Basophile		0.00		10E9/l	<0.20
Monozyten		0.02		10E9/l	0.10-0.95
Lymphozyten		0.81		10E9/l	1.50-6.00
Blasten		3.04		<span style="border: 1px solid red; padding: 0 2px;">I</span> 10E9/l	0.0



65.5 % atypische Blasten mit meist prominentem singulärem Nukleolus und schmalen Zytoplasmasaum.  
Neutrophile mit feiner bis mittelgrober Granulation

2. Bild: Quelle: Google

## 2. Akute myeloische Leukämie (AML)



- Bösartige Erkrankung ausgehend von unreifen Vorstufen der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten → **myeloische Blasten**
- Häufigste Form akuter Leukämien bei Erwachsenen (ca. 3-5 Fälle/100'000/Jahr)
  - Mittleres Alter bei Diagnose ca. 68 Jahren
  - Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.
- Bei Kinder zweithäufigste Leukämieform (20% aller Leukämien)
- Je nach Risikogruppe schwankt die Überlebensrate zwischen 30-50% (bei Kinder ca. 70%)



# Klassifikation der AML



- Grundsätzlich unterscheidet man zwischen
  - **primärer** (*de novo*) AML
    - unabhängig und ohne vorhergehende Knochenmark-/Krebserkrankungen
  - **sekundärer** AML
    - aus einer anderen Knochenmarkerkrankung (z.B. MDS)
    - als Folge einer früheren Chemo-/Strahlentherapie
- Beide Formen unterscheiden sich hinsichtlich der Biologie der Erkrankung sowie dem therapeutischen Vorgehen
- Eine sekundäre AML hat insgesamt eine schlechtere Prognose als die primäre Form, weil hier oft mehrere genetische Veränderungen vorliegen
- **Akute Promyelozytenleukämie (APL):**
  - Unterform der AML (ca. 5%)
  - Sonderrolle in Bezug auf Krankheitsverlauf, Prognose und Behandlung
  - **Diagnosestellung und der Therapiebeginn müssen umgehend erfolgen!!**
  - Gefahr: Hämorrhagische Diathese UND disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

# Klassifikation der AML



## FAB-Klassifikation:

- ältere Klassifikation
- Einteilung der Blasten aufgrund ihren äusseren, mikroskopisch sichtbaren Merkmalen in acht Untergruppen (M0-M7)

AML-Subtyp	Morphologie
<b>M0</b>	AML ohne Ausreifung
<b>M1</b>	AML mit minimaler Ausreifung
<b>M2</b>	AML mit Ausreifung
<b>M3</b>	Akute Promyelozytenleukämie
<b>M4</b>	Akute myelomonozytäre Leukämie
<b>M5a</b>	Akute Monoblastenleukämie ohne Ausreifung
<b>M5b</b>	Akute Monoblastenleukämie mit Ausreifung
<b>M6</b>	Akute Erythroleukämie
<b>M7</b>	Akute Megakaryoblastenleukämie

## WHO-Klassifikation:

- neue Klassifikation
- verbindet die ältere FAB-Klassifikation mit genetischen Besonderheiten der leukämischen Zellen

<b>AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Abnormalitäten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)</li> <li>• mit inv(16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22), (CBFb/MYH11)</li> <li>• akute Promyelozytenleukämie: mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RARa) und Varianten</li> <li>• mit 11q23 (MLL) Abnormalitäten</li> </ul>
<b>AML mit Dysplasie mehrerer Zellreihen (multilineär)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit MDS-Vorphase</li> <li>• ohne MDS-Vorphase</li> </ul>
<b>AML und myelodysplastisches Syndrom, therapiebedingt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach alkylierenden Substanzen</li> <li>• nach Topoisomerase-Inhibitoren</li> </ul>
<b>AML ohne weitere Kategorie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FAB-M1 bis M7</li> <li>• akute Basophilen-Leukämie</li> <li>• akute Panmyelose mit Myelofibrose</li> <li>• myeloisches Sarkom</li> </ul>
<b>Akute Leukämie unklarer Zellreihen</b>	

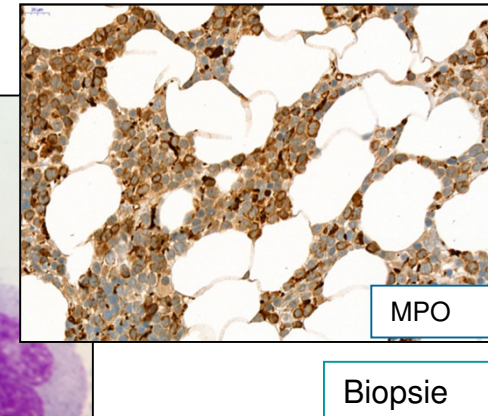
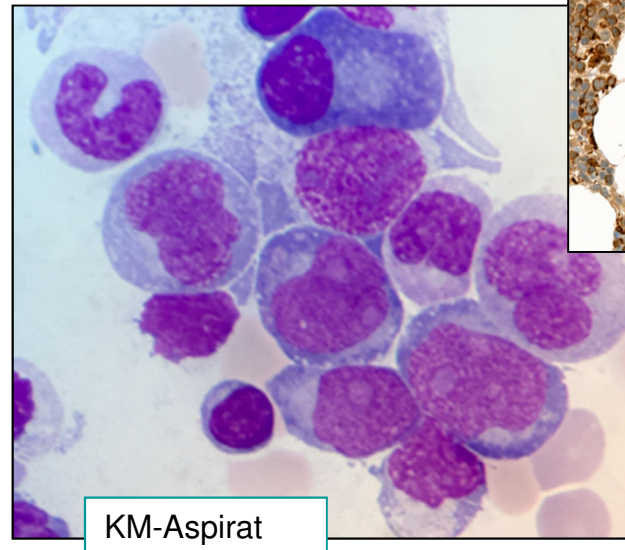
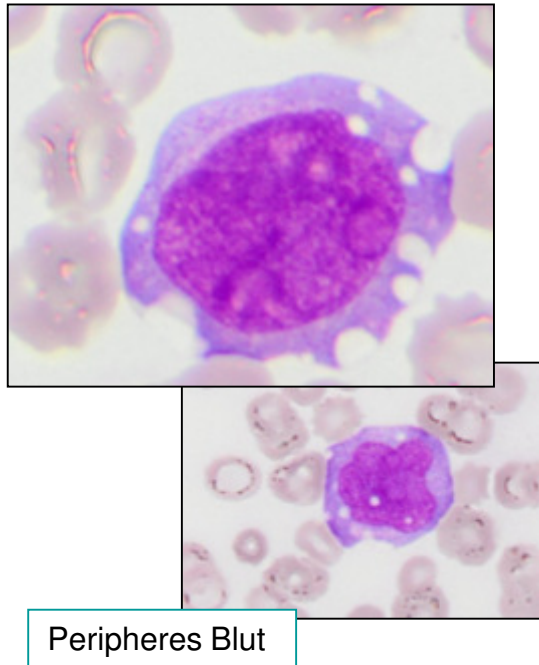
# Prognostische Faktoren der AML



- Nachweis von zytogenetischen Abnormitäten = wichtiger prognostische Marker
- Prognostisch **günstige** Veränderungen zeigen in der Regel eine höhere Remissionsrate (>85%) und ein relativ niedriges Rezidiv-Risiko (30–40%)
- Prognostisch **ungünstige** Veränderungen (ca. 15% aller Patienten) führen zu einer Überlebensrate <20% nach fünf Jahren
- **Akute Promyelozytenleukämie:** mit einer guten Prognose verbunden (>75%)

Therapieansprechen	Rezidivrisiko
Ungünstiger Karyotyp	Ungünstiger Karyotyp
Alter >60 Jahre	Alter >60 Jahre
Sekundäre AML	Spätes Therapieansprechen (nach Zyklus 2)
Leukozyten >20 G/L	Leukozyten >20 G/L
Multi-drug resistance (MDR) der Blasten	Multi-drug resistance (MDR) der Blasten

# Mikroskopische Beispiele AML



➤ AML M5a (akute Monoblastenleukämie (FAB))

➤ AML with recurrent genetic abnormalities (WHO 2016):

- Zytologie (Morphologie Aspirat)
- Histologie (KM-Biopsie)
- Karyotyp und FISH
- Molekulardiagnostik + NGS (Next generation sequencing)

### 3. Chronische myeloische Leukämie (CML)



- Bösartige Erkrankung des Knochenmarks
- Unkontrollierte Vermehrung von **ausreifenden myeloischen Zellen** (v.a. **Granulozyten und deren Vorstufen**, aber auch Erythrozyten und Thrombozyten)
- Gehört zu den **myeloproliferativen Neoplasien** (MPN)
- Seltene Form von Leukämie mit ca. 1-2 Fälle/100'000/Jahr
- Kann alle Altersgruppen betreffen, Altersgipfel ist bei 55-60 Jahren
- Bei 95% der CML-Patienten kann eine bestimmte genetische Veränderung, das **Philadelphia-Chromosom**, nachgewiesen werden

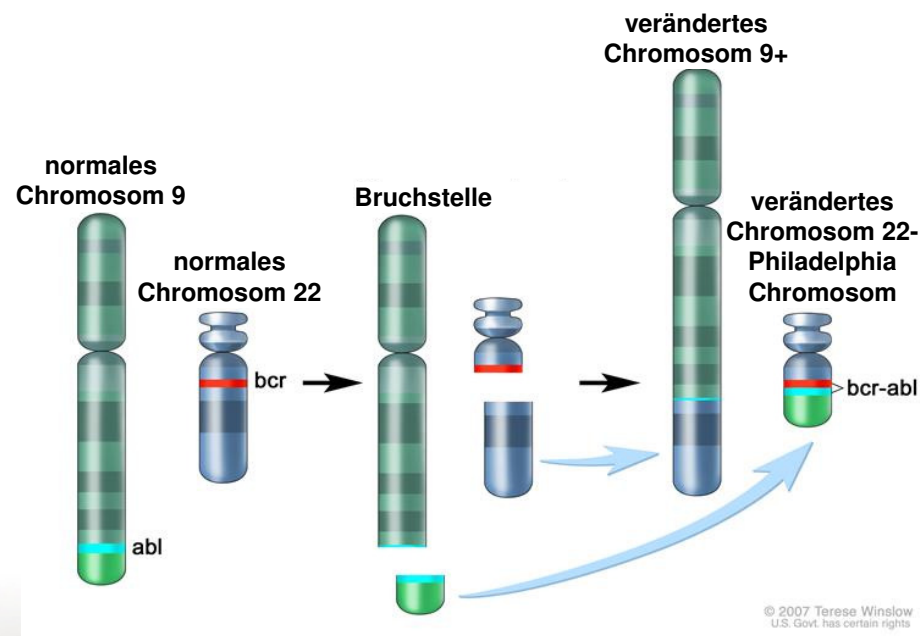
# Chronische myeloische Leukämie (CML)



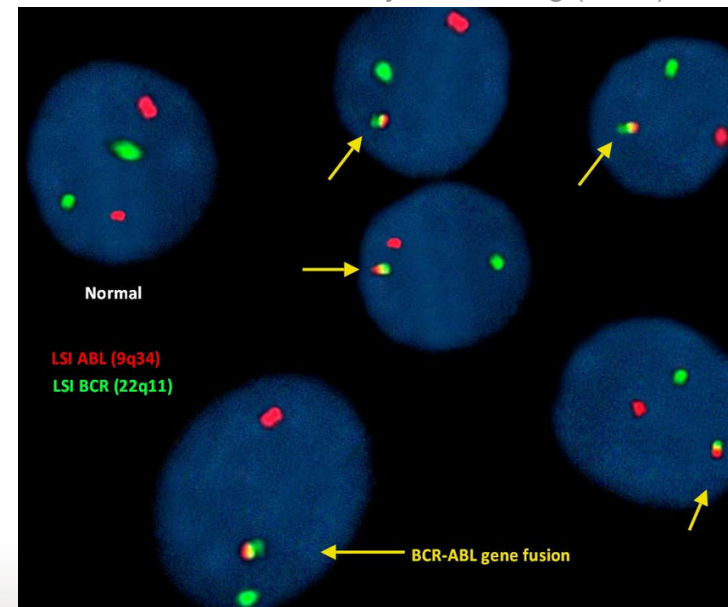
Unilabs

## Philadelphia-Chromosom

- Austausch von Chromosomabschnitten (**Translokation t (9;22)**)
- Entstehung des veränderten Fusion-Gens **BCR-ABL**
- **BCR-ABL1: dauerhaft aktivierte Tyrosinkinase** die für eine ungehemmte Teilung der weissen Blutkörperchen



Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)



# CML: Krankheitsverlauf



## Krankheitsverlauf in 3 Phasen:

- 1. Chronische Phase:** - langsamer Krankheitsbeginn (6 Mte – 20 Jahre)  
- Leitsymptome: Leukozytose und Splenomegalie
- 2. Akzelerierte Phase:** - Übergangsphase zwischen chronischer Phase und Blastenschub, in der die Erkrankung an Dynamik gewinnt
- 3. Blastenkrise:** - Tritt nach der Akzelerations- oder chronischen Phase auf  
- Übergang von einem chronischen zu einem Verlauf, der dem einer akuten Leukämie entspricht  
- schwere Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tode führt

Tabelle 1: **Stadieneinteilung der CML**

Kriterium	Chronische Phase	Akzelerierte Phase	Blastenschub
Milzgrösse	∅	zunehmend trotz Therapie	∅
Leukozytenzahl	∅	> 10 G/l trotz Therapie	∅
Blastenzahl*	< 15%*	15-29%*	≥ 30%*
Basophile	< 20%	≥ 20%	∅
Thrombozytenzahl	∅	> 1000 G/l trotz Therapie < 100 G/l nicht durch Therapie	∅
neue zytogenetische Anomalie	nein	ja	∅
Extramedulläre Blasteninfiltration	nein	nein	ja

∅ Kein Kriterium für Einteilung in die entsprechende Kategorie.

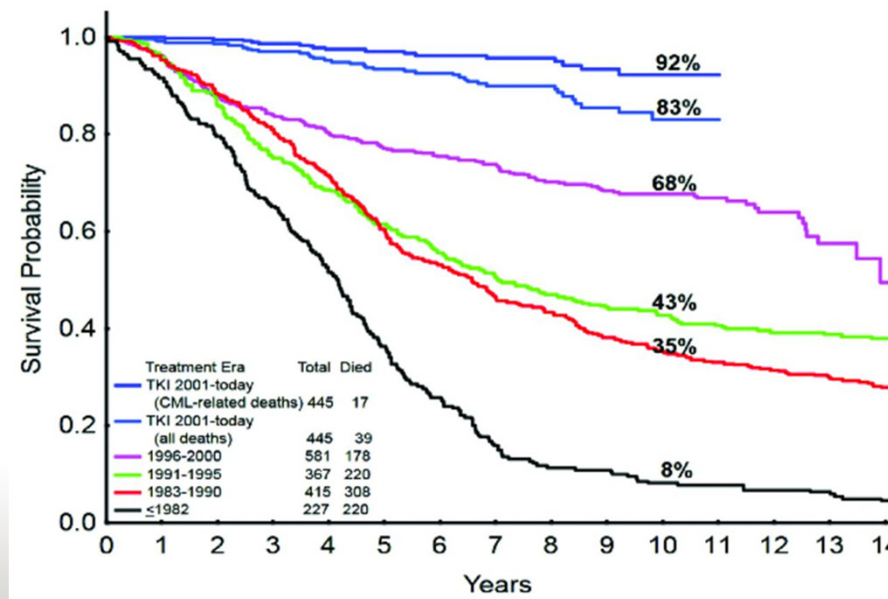
\* Diese Kriterien werden vom ELN und in den meisten klinischen Studien verwendet (3).

Die WHO verwendet Grenzen von < 10% für chronische Phase, 10-19% für akzelerierte Phase und ≥ 20% für Blastenschub.

# Prognostische Faktoren der CML



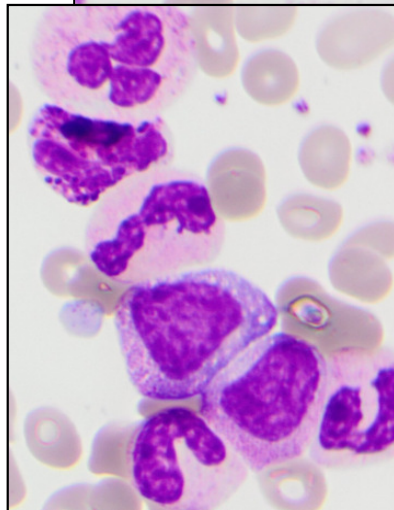
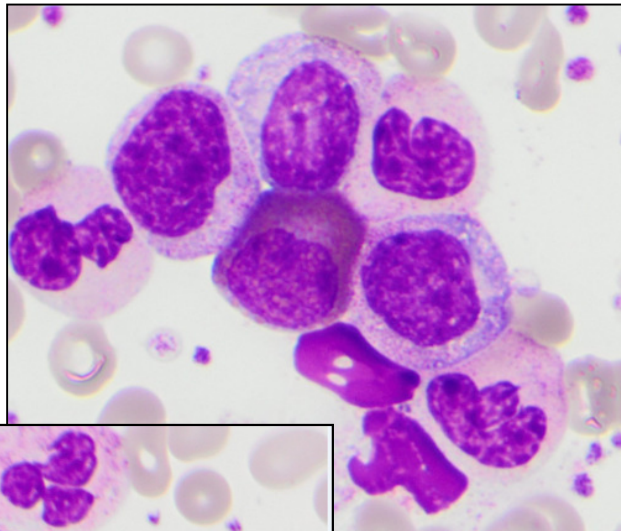
- Früher sehr ungünstige Prognose (Ø Überleben 3-4 Jahre ohne Behandlung)
- 2001: Einführung von **Thyrosinkinase-Hemmer (TKI)**
  - **Ziel:** Erkrankung so weit wie möglich zurückdrängen und Fortschreiten zur nächsten Phase verhindern
  - Je besser ein Patient auf die Therapie anspricht, umso besser ist die Prognose
  - Stammzelltransplantation nur noch sehr selten nötig
- Heute: beinahe normale Lebenserwartung!





# Mikroskopisches Beispiel CML

C.S.\*02.01.1971



KM - Hämatopoese im PB

Hämoglobin	123	g/l	135-172
Hämatokrit	0.378	l/l	0.395-0.505
Erythrozyten	4.21	10E12/l	4.30-5.75
MCV	90	fl	80-99
MCH	29.2	pg	27-33.5
MCHC	325	g/l	315-365
RDW-CV	17	%	12-15
RDW-SD	53	fl	37-54
Thrombozyten	948	10E9/l	160-370
Leukozyten	94.54	10E9/l	3.90-10.20
Promyelozyten	6.0	%	0.0
Myelozyten	17.0	%	0.0
Metamyelozyten	6.5	%	0.0
Stabkernige	32.0	%	0.5-12.5
Segmentkernige	23.0	%	40.0-70.0
Eosinophile	2.0	%	0.5-5.5
Basophile	6.5	%	<1.8
Monozyten	1.5	%	2.0-9.5
Lymphozyten	4.0	%	20.0-44.0
Blasten	1.5	%	0.0
Promyelozyten	5.67	10E9/l	0.0
Myelozyten	16.07	10E9/l	0.0
Metamyelozyten	6.15	10E9/l	0.0
Stabkernige	30.25	10E9/l	<1.50
Segmentkernige	21.74	10E9/l	1.70-7.20
Eosinophile	1.89	10E9/l	0.02-0.50
Basophile	6.15	10E9/l	<0.20
Monozyten	1.42	10E9/l	0.10-0.90
Lymphozyten	3.78	10E9/l	1.10-4.50
Blasten	1.42	10E9/l	0.0

# Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) Unilabs

- Bösartige, indolente (langsam verlaufende) Erkrankung des lymphatischen Organsystems (Lymphknoten, Milz, Knochenmark)
- Unkontrollierte Vermehrung von **reifen B-Lymphozyten**
  - **nach WHO:** reifzelliges, lymphozytisches B-Non-Hodgkin-Lymphom (**B-NHL**) mit leukämischem Verlauf
- Häufigste Leukämieerkrankung in Europa (5 Fälle/100'000/Jahr)
  - Mittleres Alter bei Diagnose ca. 70 Jahren; nur 10% <55 Jahren
  - Männer doppelt so häufig betroffen als Frauen.
- In 70% der Fälle wird die Diagnose durch einen Zufallsbefund bei einer Routine-Blutuntersuchung entdeckt
- Kann bis zu 20 Jahre lang gutartig verlaufen (Patient beinahe symptomlos, ggf. vergrößerte Lymphknoten, Müdigkeit, Appetitlosigkeit)

# Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

**Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf CLL**

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder / Leukozytenwerte, Familienanamnese
körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten (bei Anämiezeichen)
multiparametrische Immunphänotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression von CD19 und CD23</li> <li>• Koexpression von CD5</li> <li>• schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7</li> <li>• Monoklonalität von IgKappa oder IgLambda</li> </ul>
Knochenmarkpunktion	in der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein
Lymphknotenbiopsie	nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom)

**Tabelle 2: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie**

Untersuchung	Anmerkungen
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• del(17p13)*</li> <li>• TP53-Mutationsanalyse</li> <li>• weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen</li> </ul>
weitere Laboranalysen	<p>In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse, und vor Einleitung einer Fludarabin-haltigen Therapie</li> <li>• GFR bei geplanter Fludarabin-Therapie</li> <li>• quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz</li> <li>• CMV Status (Serologie) vor Einleitung einer Alemtuzumab-haltigen Therapie</li> </ul>
Sonographie	Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten

# Klassifikation der CLL



- Klassifikation nach **Binet** in Europa (nach Rai in Nordamerika)
- Zur Bestimmung des Krankheitsstadiums nach Binet sind folgende Untersuchungen erforderlich:
  - **körperliche Untersuchung:** Tastbefund von Lymphknoten, Leber und Milz
  - **Blutbild:** Hämoglobin-Wert, Thrombozytenzahl

Binet Stadium	Definition	Mittlere Überlebenszeit	Therapie
<b>Binet A</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hb <math>\geq 10,0</math> g/dl</li><li>• Thrombozyten <math>\geq 100</math> G/l</li><li>• <math>&lt; 3</math> Lymphknotenregionen</li></ul>	$> 10$ Jahre	Keine („watch & wait“)
<b>Binet B</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hb <math>\geq 10,0</math> g/dl</li><li>• Thrombozyten <math>\geq 100</math> G/l</li><li>• <math>\geq 3</math> Lymphknotenregionen</li></ul>	$> 5$ Jahre	Keine („watch & wait“)
<b>Binet C</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hb <math>&lt; 10,0</math> g/dl</li><li>• Thrombozyten <math>&lt; 100</math> G/l</li></ul>	1.5 - 3 Jahre	Ja

# Prognostische Faktoren der CLL



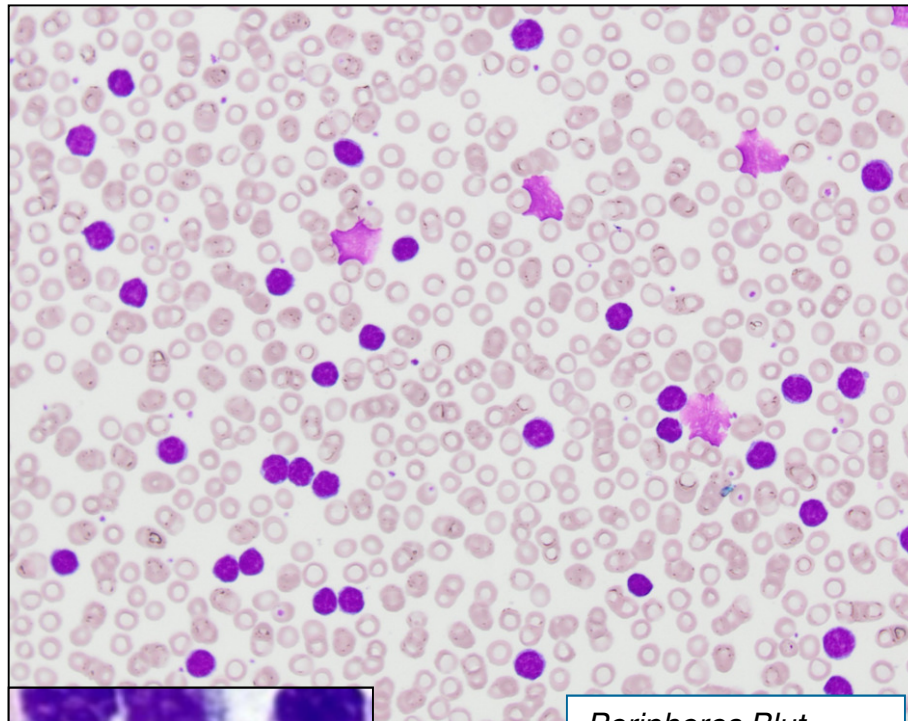
- Risikofaktoren hilfreich, um die Prognose insbesondere in einem frühen Stadium der CLL zu beurteilen
- Identifizierung von Patienten, bei denen rascheres Fortschreiten der CLL wahrscheinlich ist
- Aussagekraft der Risikofaktoren zum Teil noch fraglich
- Ausnahme: **17p-Deletion/TP53-Mutation**
  - CLL schreitet rascher voran
  - schlechtes Ansprechen auf die gebräuchliche Chemoimmuntherapie
  - schnelleres Rückfall-Risiko
  - kürzere Lebenserwartung

**Tabelle 5. Prognostische Marker bei CLL. Kommentar: Da die erwähnten prognostischen Faktoren bei unterschiedlichen Gruppen von Patienten untersucht wurden, kann der Einfluss einzelner Marker nicht durch Addition im Sinne eines «Scoring Systems» beurteilt werden.**

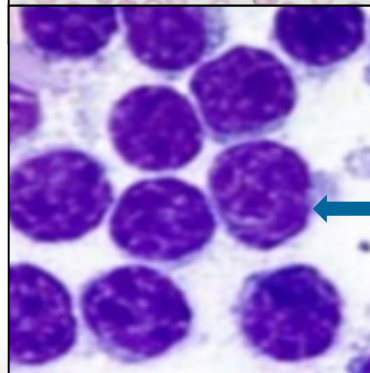
Prognostischer Marker	Ungünstig
<i>Klinisches Staging (Rai, Binet)</i>	Stadien Rai II–IV, Binet B–C
Laktatdehydrogenase (LDH)	Erhöht (kontinuierlich)
Beta-2-Mikroglobulin	Erhöht (kontinuierlich)
<i>Lymphozytenverdopplungszeit</i>	<12 Monaten
Zytogenetik (FISH)	Del11q22–q23, Del17p13.1 IgH-Translokationen
<i>CD38 auf B-Lymphozyten</i>	Positiv (kontinuierlich)
<i>AIHA/DAT</i>	Vorhanden/positiv
Serum-Thymidinkinase	Erhöht (kontinuierlich)
<i>Atypische Morphologie der Lymphozyten</i>	Prolymphozyten >10%, gebuchtete/lymphoplasmazytoide Zellen >15%
IgV <sub>H</sub> -Mutationsstatus	IgV <sub>H</sub> unmutiert
<i>ZAP-70 (Immunphänotypisierung oder RT-PCR von B-Lymphozyten)</i>	Positiv

Quelle: Schweiz Med Forum 2011;11(6):93–97

# Mikroskopische Beispiele CLL



Peripheres Blut



KM- Aspirat

W.H.\*11.05.1942

Hämoglobin	W	117	g/l	125-172
Hämatokrit	W	0.382	l/l	0.370-0.490
Erythrozyten	W	4.04	10E12/l	4.00-5.65
MCV	W	95	fl	80-101
MCH	W	29.0	pg	27-34
MCHC	W	306	g/l	315-365
RDW-CV	W	15	%	12-15
RDW-SD	W	51	fl	37-54
Thrombozyten	W	124	10E9/l	160-370
Leukozyten	W	144.50	10E9/l	3.60-10.50
Unreife Granulozyten		0.2	%	
Unreife Granulozyten		0.24	10E9/l	<0.5
Differentialblutbild ...				
Segmentkernige		3.5	%	40.0-70.0
Eosinophile		0.5	%	0.5-5.5
Basophile		0.0	%	<1.8
Monozyten		1.0	%	2.0-9.5
Lymphozyten		95.0	%	20.0-44.0
Davon Gumprechtsc...		28.5	%	
Segmentkernige		5.06	10E9/l	1.70-7.20
Eosinophile		0.72	10E9/l	0.02-0.50
Basophile		0.00	10E9/l	<0.20
Monozyten		1.45	10E9/l	0.10-0.90
Lymphozyten		137.28	10E9/l	1.10-4.00

Differential-BB: nc nc Anämie, Leukozytose mit Lymphozytose, Gumprechttsche Kernschatten, Thrombopenie

# Leukämie: Welche Symptome treten auf? Unilabs

- Viele Symptome von Leukämien sind **unspezifisch**
- **Akuten Leukämien:** Symptome treten plötzlich, oft aus völliger Gesundheit heraus auf. Der Gesundheitszustand kann sich innerhalb weniger Tage dramatisch verschlechtern.
- **Chronische Leukämie:** Schleichende Entwicklung. Es kann Monate/Jahre dauern, bis Betroffene tatsächlich unter Symptomen leiden. Daher wird die Erkrankung oft zufällig entdeckt.
- Allgemeinsymptome sind:
  - **Anhaltendes Fieber**
  - **nächtliche Schweissausbrüche**
  - **ungewollter Gewichtsverlust**
  - Müdigkeit und Abgeschlagenheit → Minderung der Leistungsfähigkeit
  - Blutarmut, Blässe
  - Schwindelgefühl
  - Seltener: Herzrasen, Atemnot

} **B-Symptomatik**

## ■ Symptome durch Verdrängung der normalen Hämatopoese:

- Leistungsminderung, Müdigkeit
- Blutungsneigung: Nasen-/Zahnfleischbluten, Neigung zu punktförmigen Hautblutungen (Petechien), blauen Flecken (Hämatomen), verzögerte Blutstillung nach Verletzungen
- Infektionen



## ■ Symptome durch direkte Infiltration von Leukämiezellen:

- Knochenschmerzen (grippeähnliche Symptome)
- Vergrößerung von Leber, Milz, Lymphknoten (Hals, Achselhöhlen, Leiste)
- Selten Hautinfiltration (bräunlich-rote oder violette Flecken, Knötchen oder Blasen), Hypergingivismus
- Selten Befall des zentralen Nervensystems (starken Kopfschmerzen, Schwindel, Gefühlsstörungen oder Lähmungen)

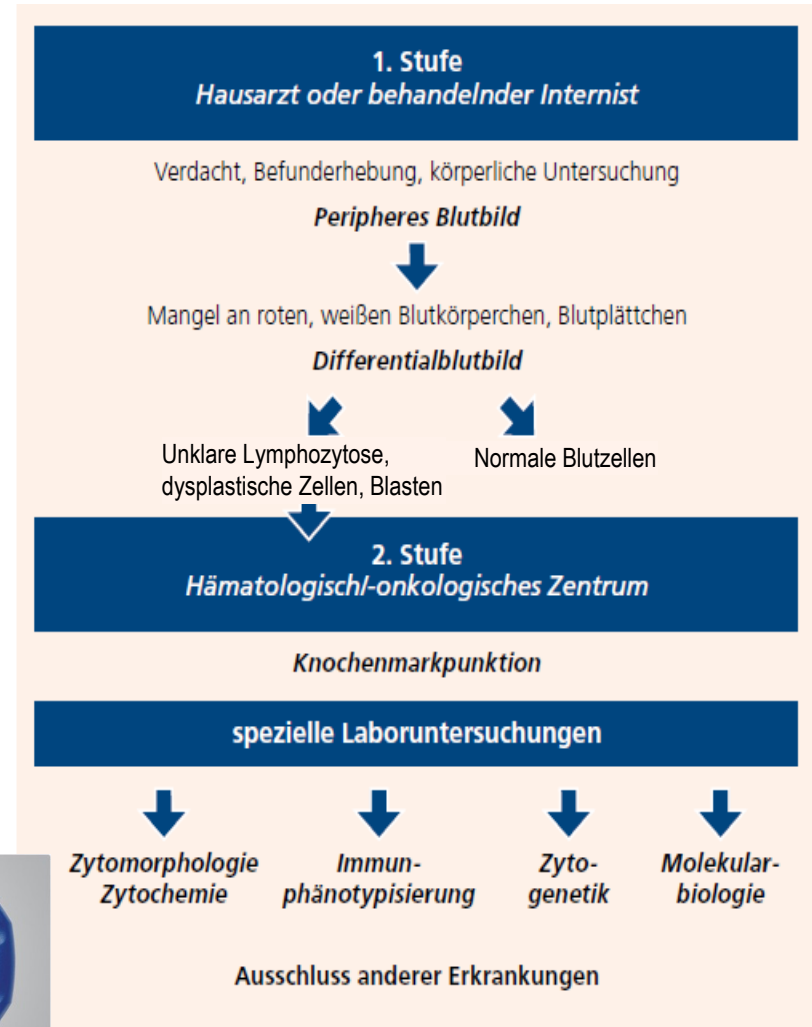
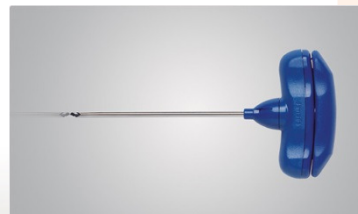




# Wie wird die Diagnose gestellt?



- Körperliche Untersuchung
  - Anamnese; Abtasten von Lymphknoten, Milz, Leber
- Blutuntersuchung (Differentialblutbild + Morphologie)
  - Informationen über Menge, Zusammensetzung und Morphologie der Blutzellen
- Knochenmarkpunktion
  - routinemässig bei Erstdiagnose
  - Gewinn von zusätzlichen Informationen
- Spezielle Labordiagnostik, inkl. Biopsie
- Ergänzende Diagnostik:
  - Lumbalpunktion (v.a. ALL)
  - Bildgebende Verfahren

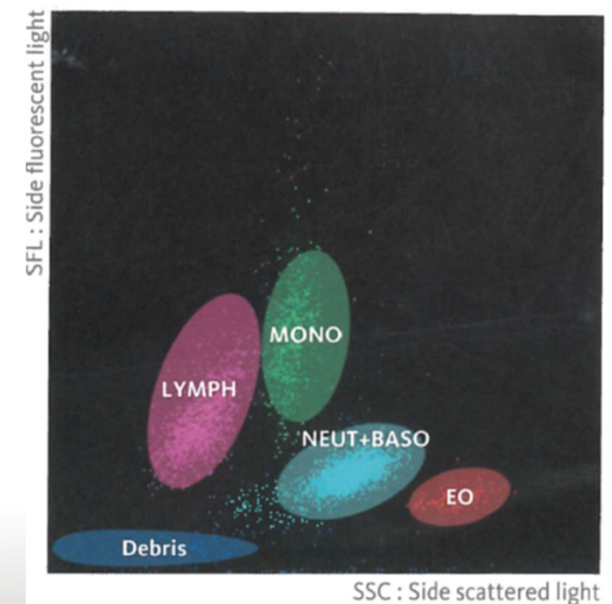
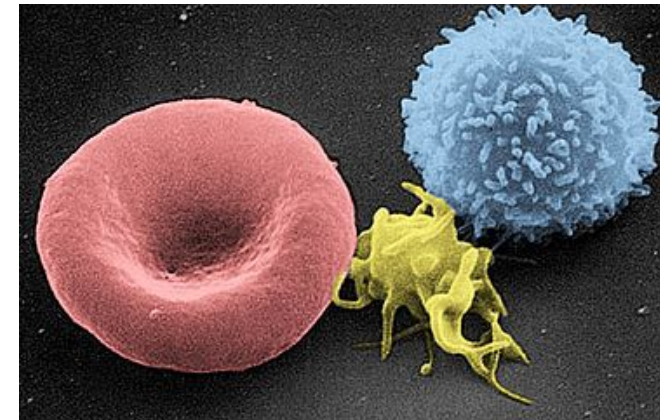


# Differential-Blutbild



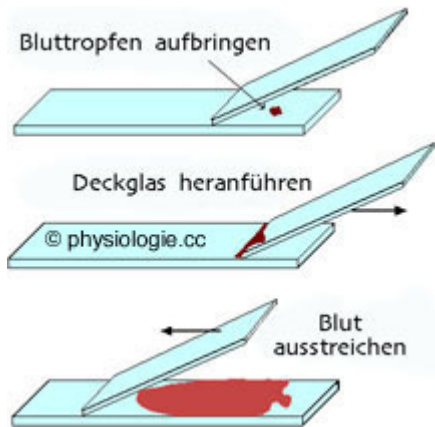
Folgende Zelltypen können unterschieden werden:

- **Erythrozyten** (Rote Blutkörperchen)
  - ca. 4-5 Millionen Zellen/ $\mu$ l
  
- **Thrombozyten** (Blutplättchen)
  - ca. 160'000-370'000 Zellen/ $\mu$ l
  
- **Leukozyten** (Weisse Blutkörperchen)
  - ca. 4000-10'000 Zellen/ $\mu$ l
  - Heterogene Gruppe von Blutzellen mit verschiedenen Funktionen
    - Granulozyten (neutrophile, eosinophile, basophile)
    - Lymphozyten
    - Monozyten



# Mikroskopische Differenzierung

## 1. Ausstrich anfertigen



## 2. Zellen zählen

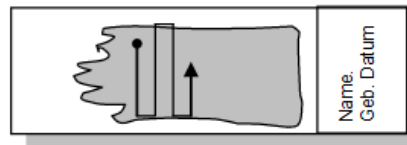
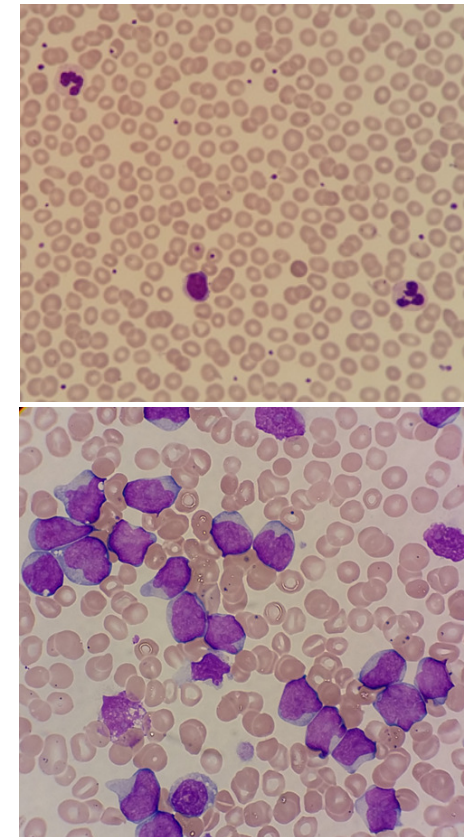


Abb. 7: Präparat mäanderförmig durchmustern



## 3. Morphologie beschreiben



## Automat. und Mikroskopische Differenzierung



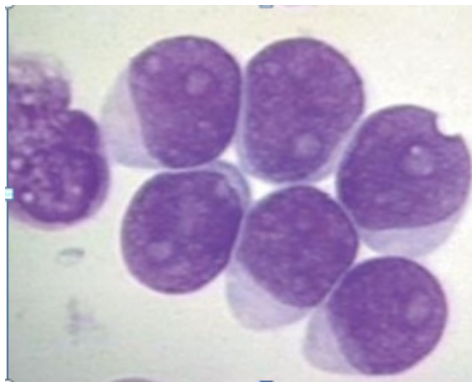
- Bewertung der Leukozyten
  - Stabkernige/Segmentkernige Neutrophile
  - Vorstufen der Granulopoiese (Metamyelozyten, Myelozyten, Promyelozyten, Blasten)
- Bewertung der Erythrozyten
  - Zellzahl, Zellgrösse, Zellanfärbung, Zellform
- Bewertung der Thrombozyten
  - Bestätigung von Thrombozytopenie (Ausschluss einer Pseudo-Thrombozytopenie)
  - Thrombozytose (Zellgrösse, Granulation)
- Information über **morphologische Merkmale** der Zellen
  - reaktive Geschehen (z.B. Infekte) vs. neoplastische Prozesse (z.B. Leukämien)
  - Grösse, Form, Anfärbbarkeit, Kernform, Kern-Plasma-Relation, besondere Strukturen, Reifestadium, Blutparasiten, Zelleinschlüsse



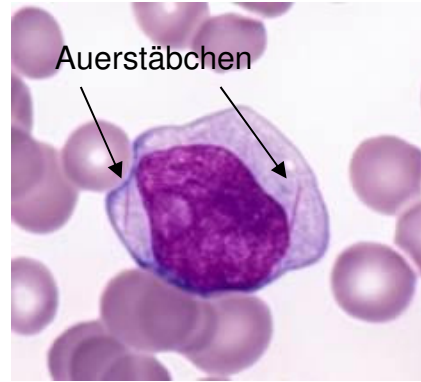
# Blutbild bei KM-Erkrankungen DD Leukämie



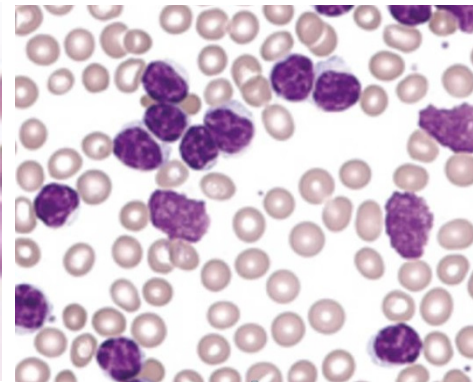
<b>Anämie</b>	Die Anämie oder Blutarmut zeichnet sich durch einen Mangel an Erythrozyten aus	akute Leukämien, CML, MDS, MPN
<b>Erythrozytose</b>	Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen	MPN (Polycythämia vera)
<b>Leukopenie</b>	Mangel an weißen Blutkörperchen	akute Leukämien, MDS, MPN
<b>Leukozytose</b>	Erhöhte Zahl der weißen Blutkörperchen	akute Leukämien, CML, MPN
<b>Thrombopenie</b>	Mangel an Blutplättchen	akute Leukämien, MDS, MPN
<b>Thrombozytose</b>	Erhöhte Zahl der Blutplättchen	CML, MPN (essentielle Thrombozythämie)



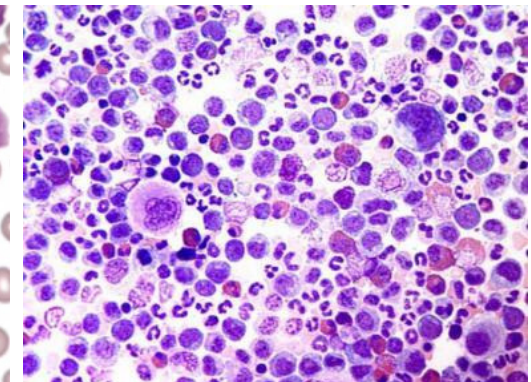
ALL



AML



CLL



CML

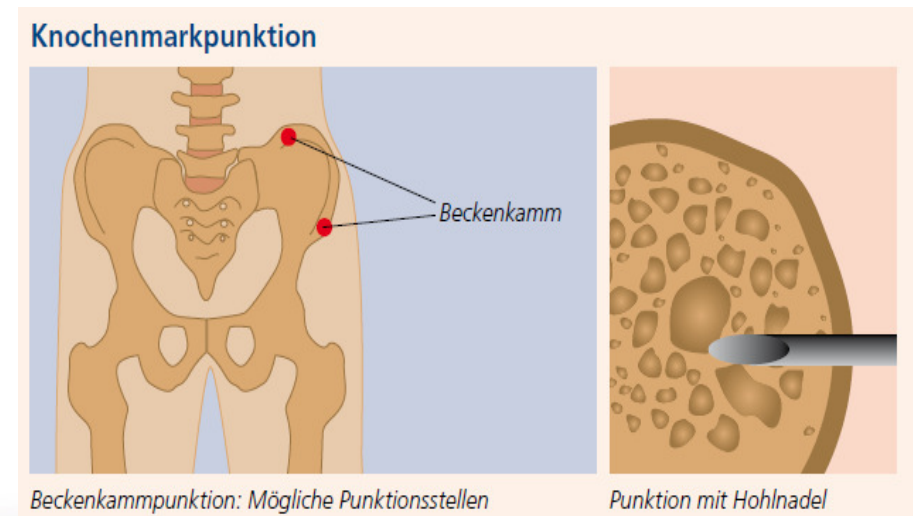
# Knochenmarkdiagnostik



Untersuchung
Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund
Blutbild und Differenzialblutbild
Knochenmarkzytologie und -zytochemie
Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei punctio sicca)
Immunphänotypisierung
Zytogenetik FISH; wenn die zytogenetische Analyse nicht erfolgreich ist: Nachweis von Translokationen wie <i>RUNX1-RUNX1T1</i> , <i>CBFB-MYH11</i> , <i>KMT2A (MLL)</i> und <i>EVI1</i> ; oder Verlust von Chromosom 5q, 7q oder 17p
Molekulargenetik (Mutationen) <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>NPM1</i></li><li>• <i>CEBPA</i></li><li>• <i>RUNX1</i></li><li>• <i>FLT3</i> (interne Tandemduplikationen (ITD), Mutant-Wildtyp-Quotient)</li><li>• <i>TKD</i> (Kodon D853 und I836)</li><li>• <i>TP53</i></li><li>• <i>ASXL1</i></li></ul>
Molekulargenetik (Genumlagerungen) <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>PML-RARA</i></li><li>• <i>CBFB-MYH11</i></li><li>• <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li><li>• <i>BCR-ABL1</i></li></ul>

# Knochenmarkspunktion

- Wird routinemässig bei der Erstdiagnostik aller Leukämiepatienten durchgeführt
- Die Untersuchung kann ambulant durchgeführt werden
- Punktion und Biopsie erfolgen meistens unter örtlicher Betäubung
- Entnahme von Knochenmark (ca. 5-10 ml) aus dem Beckenkammknochen (evtl. Brustbein)
  - Spezialnadel wird bis zum Knochen, durch die feste Schicht bis in die Spongiosa (Knochenmark) vorgeschoben
  - Mittels dickerer Hohlneedle kann ein ca. 2 cm langer Gewebezylinder aus dem Knochen gestanzt werden (Knochenmarkstanzbiopsie)
- Verklebung der Einstichstelle



# Zytomorphologie und Zytochemie

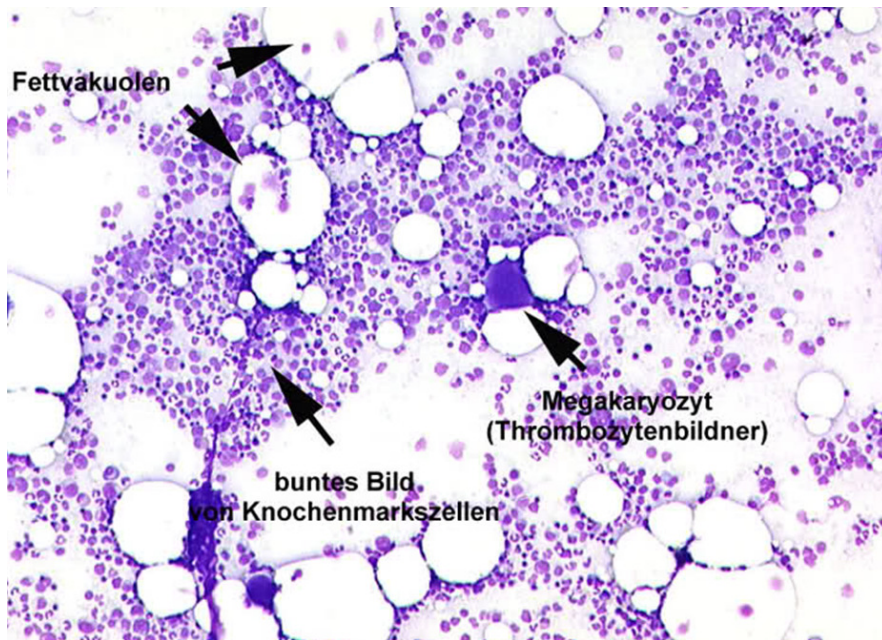


- **Zytomorphologie:**
  - gewonnenes Knochenmark wird auf einem Glasplättchen ausgestrichen, gefärbt und unter dem Mikroskop begutachtet
  - Zellen werden im Hinblick auf ihr Aussehen und ihre Anzahl beurteilt
  
- **Zytochemie:**
  - Spezialfärbungen (je nach Zellart typisches Anfärbeverhalten)
  - Morphologisch nicht eindeutig klassifizierbare Zellen können näher charakterisiert werden

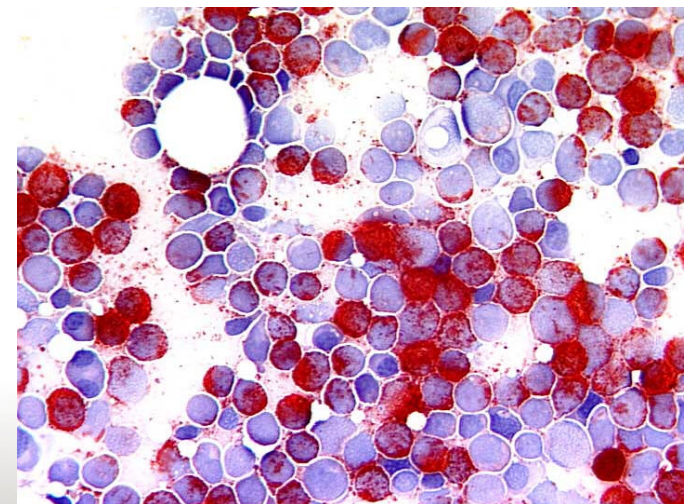
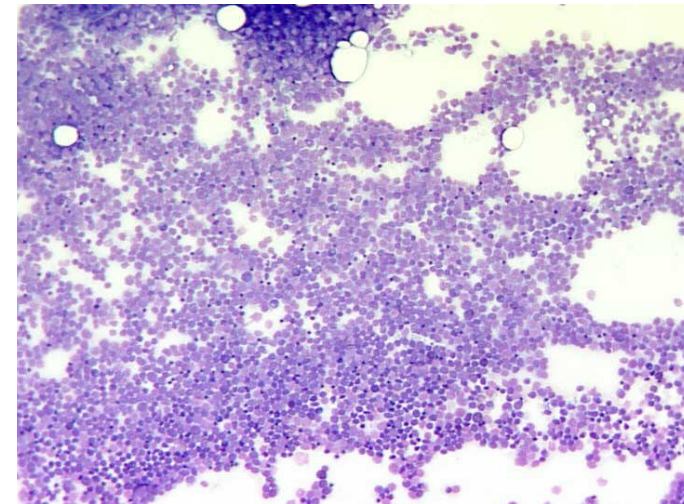


# Zytomorphologie und Zytochemie

## Normales Knochenmark



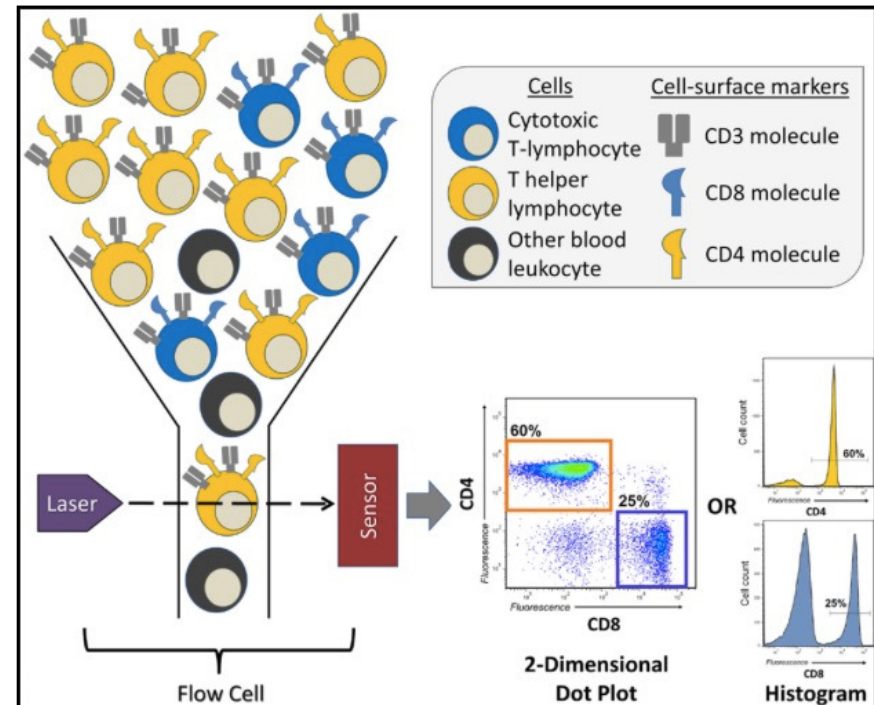
## Knochenmark bei AML



# Spezialuntersuchung: Durchflusszytometrie



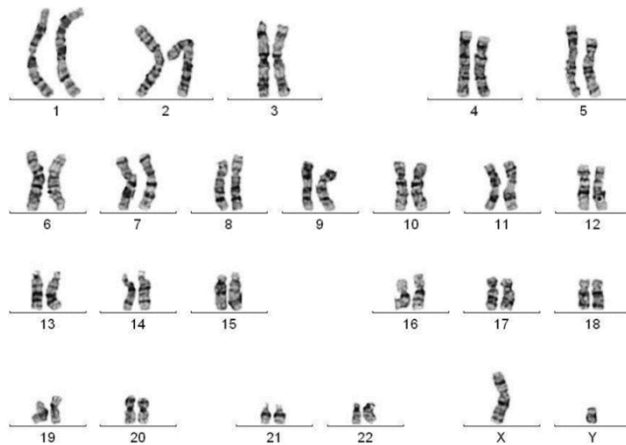
- Synonyme:  
**Immunphänotypisierung (FACS)**
- Merkmale auf der Oberfläche der Leukämiezellen werden mit Antikörpern markiert und in einem Spezialgerät (FACS-Gerät) untersucht
- Einteilung der Zellen nach Zellreihe und Reifungsstadium
- Ergänzende Untersuchung zur Zytomorphologie
- Dient zur unabhängigen Bestätigung der Diagnose



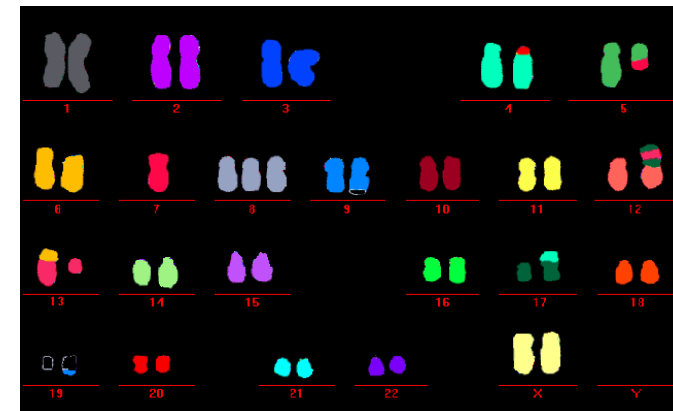
# Spezialuntersuchung: Zytogenetik



- Mikroskopische Untersuchungen zum Nachweis von Veränderungen im menschlichen Erbmateriale (Genom)
- Leukämiezellen weisen häufig Veränderungen der Chromosomen auf
  - **Translokationen:** Austausch zwischen zwei Chromosomen (häufig)
  - **Deletionen:** Verlust von Chromosomenabschnitten
  - **Inversionen:** Drehung eines Chromosomenabschnitts
- **FISH:** Die in-situ-Hybridisierung erlaubt den Nachweis von DNA-Sequenzen mit Hilfe von Sonden (an ganzen Zellen oder an Chromosomen (**M-FISH**))



**Chromosomenanalyse:** Bandenmuster. Die Chromosomen 1-22 liegen natürlicherweise doppelt in den Zellen vor. Männer besitzen zudem ein X- und ein Y-Chromosom, Frauen zwei X-Chromosomen.

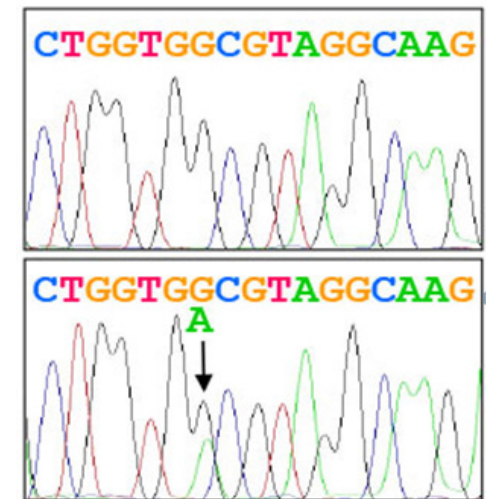


**Multicolor Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (M-FISH):** FISH-Analyse der Chromosomen eines AML-Patienten mit vielen verschiedenen Veränderungen, z.B. Translokation zwischen Chromosomen 4 und 20 bzw. Chromosom 9 und 19, Verlust des zweiten Chromosom 7, Chromosom 8 liegt dreimal vor.

# Spezialuntersuchung: Molekulargenetik



- Nachweis von Veränderungen im Erbmateriale, die nicht mit dem Mikroskop erkennbar sind
- Analyse von Nukleinsäureveränderungen (Mutationen) mittels
  - PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion)
  - Sequenzierung
  - Next-Generation-Sequencing (NGS)
- Möglichkeit, den Erkrankungsverlauf bei einzelnen Patienten genau zu verfolgen
  - Messung der **minimalen Resterkrankung** (**MRD**: minimal residual disease)
  - Auskunft, ob sämtliche Leukämiezellen durch die Therapie vernichtet wurden oder ob die Zahl der Leukämiezellen noch so hoch ist, dass eine weitere Intensivierung der Therapie erforderlich ist



Sequenzierung: Nachweis einer Punktmutation

## Wie wird die Leukämie behandelt?

- Eine allgemeine Behandlungsstrategie für alle Betroffenen gibt es nicht
- Patienten benötigen einen **individuellen** Therapieplan
- Wichtige Fragen:
  - Verläuft die Erkrankung akut oder chronisch?
  - Ist es eine myeloische oder lymphatische Leukämie?
  - Welcher Untertyp / Risikofaktoren liegt vor?
  - Wie gut ist der allgemeine Gesundheitszustand?
- Leitlinien für anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

# Therapie



## Therapieziele

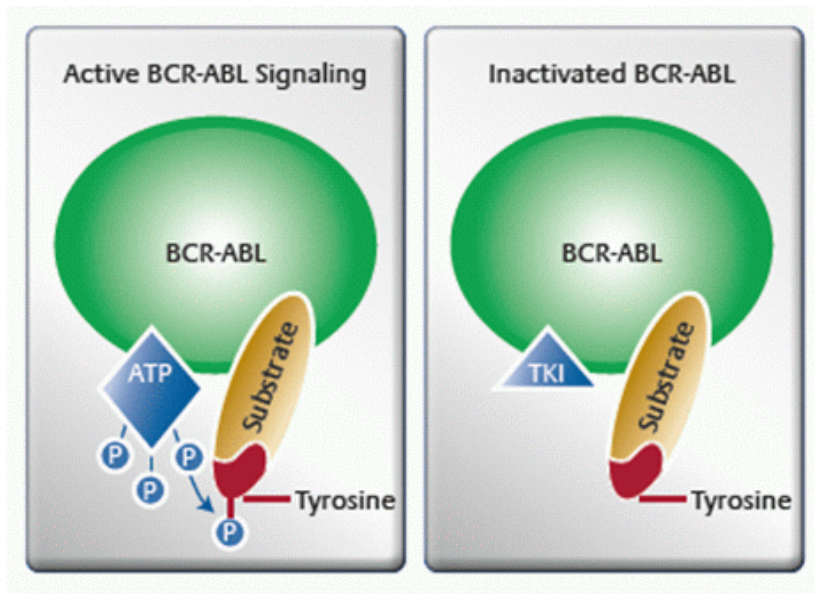
- **Komplette Krankheitsrückbildung = Remission**
  - **Hämatologische Remission:** Normalisierung der Zusammensetzung des Blutbildes; kein Nachweis von Leukämiezellen in Blut und KM
  - **Zytogenetische Remission:** Kein Nachweis von chromosomalen Veränderungen (z.B. BCR-ABL bei CML)
  - **Molekulare Remission:** Kein Nachweis von molekularen Veränderungen/Mutationen mittels PCR
  - **komplett, inkomplett**      Kein Nachweis bzw. Reduktion von Leukämiezellen in Blut/KM.
  
- **Erreichen einer Langzeitremission = Heilung**

# Behandlungsmethoden



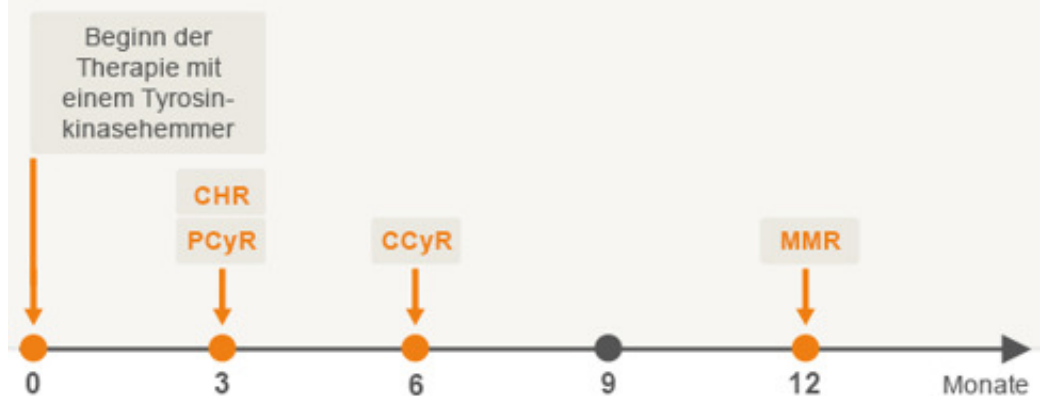
- **Chemotherapie:**
  - Medikamentöse Behandlung mit verschiedenen chemischen Substanzen
  - Leukämiezellen abtöten und sie in ihrer Vermehrung bremsen und stoppen
  
- **Strahlentherapie:**
  - Als Erweiterung der Chemotherapie
  - Erreichen von Körperbereichen, in welchen durch Chemotherapie die Leukämiezellen nur unzureichend abgetötet werden
  
- **Stammzelltransplantation:**
  - Substitution von erkranktem Knochenmark durch gesunde Zellen (von Spender oder seltener vom Patienten selbst)
  
- **Therapiestudien:**
  - medizinische Forschungsprogramme (Untersuchung neuer Behandlungsformen)
  
- **Begleitbehandlung:**
  - Nebenwirkungen der Tumortherapie und die Folgen der Leukämie verhindern/abschwächen und die Lebensqualität der Patienten verbessern
  
- **Alternativmedizin:**
  - Akupunktur, Homöopathie und verschiedene Naturheilverfahren

# Remission am Beispiel CML: Wirkung von Thyrosinkinase-Hemmer



**Tyrosinkinase-Inhibitoren** hemmen die Aktivität des abnormen Proteins Bcr-Abl-Kinase und dadurch die Bildung von Krebszellen. Sie binden in der Tasche der Tyrosinkinase, in der normalerweise das ATP-Molekül gebunden wird, und verhindern damit den zentralen Schritt in der von Bcr-Abl katalysierten Reaktion, nämlich die Übertragung eines Phosphatrests auf andere Proteine.

## Meilensteine der Therapie



**CHR:** Komplette hämatologische Remission (complete hematologic remission)

**PCyR:** Partielle zytogenetische Remission (partial cytogenetic remission)

**CCyR:** Komplette zytogenetische Remission (complete cytogenetic remission)

**MMR:** Gute molekulare Remission (major molecular remission)



# Wie wird eine Leukämie behandelt?



- Je nach Leukämieart ist eine **sofortige** Therapie indiziert
- Behandlungsphasen:

## 1. Induktionstherapie:

Erreichen einer kompletten Remission und Wiederherstellen einer normalen Hämatopoiese (Chemotherapie)

## 2. Konsolidierungstherapie:

Elimination einer möglichen Resterkrankung

## 3. Erhaltungstherapie:

Behandlungserfolg stabilisieren und Rückfall (Rezidiv) verhindern

## 4. Nachsorge:

Regelmässige Kontrolluntersuchungen

- Behandlungserfolg kontrollieren und mögliche Rückfälle frühzeitig erkennen
- Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der vorausgegangenen Chemotherapien behandeln

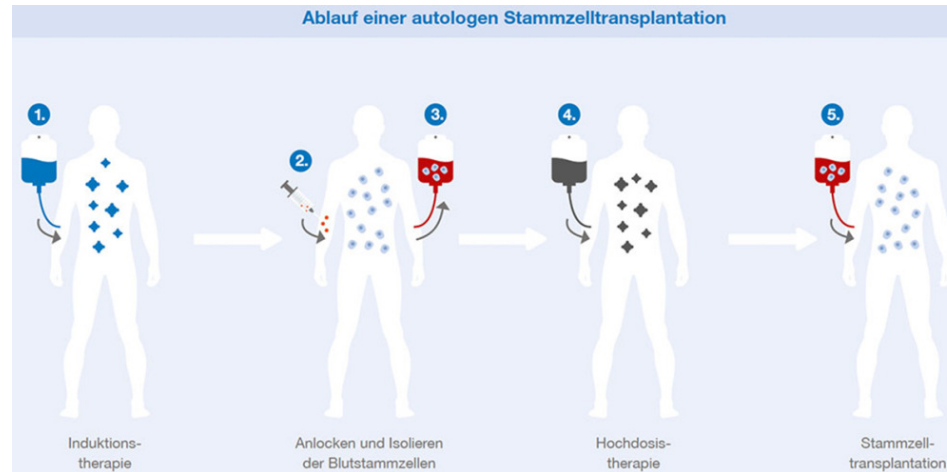
# Stammzelltransplantation (SZT)



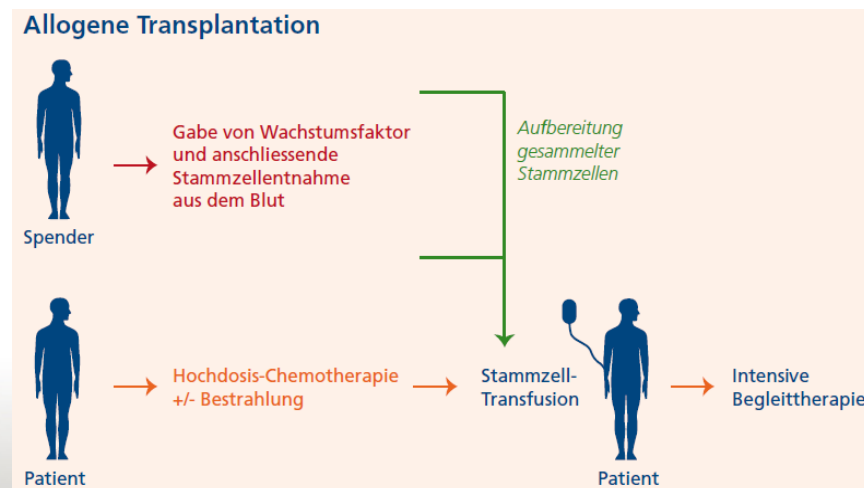
- Eine STZ kommt in Frage bei
    - Patienten, bei denen sich die Leukämie trotz Chemotherapie nicht vollständig zurückbildet (refraktäre Erkrankung)
    - Patienten, die einen Rückfall der Erkrankung erleiden (Rezidiv)
    - Patienten, die eine Leukämieform haben, von der bekannt ist, dass die Heilungschancen mit Chemotherapie alleine schlecht sind (Hochrisiko-Patienten)
  
  - Blutstammzellen:
    - aus Knochenmarkentnahme aus dem Beckenkamm (Knochenmarktransplantation)
    - durch Aufreinigung aus dem Blut (peripheren Blutstammzelltransplantation)
- **Eine Stammzelltransplantation ist für den Patienten eine sehr risikoreiche und belastende Behandlung (z.T. mit lebensbedrohlichen Komplikationen!)**

# Arten der Stammzelltransplantation

- **autolog:** vom Patienten selbst (**Eigenspende**)



- **allogen:** von geeignetem Spender (**Fremdspende**)



# Stammzellspende

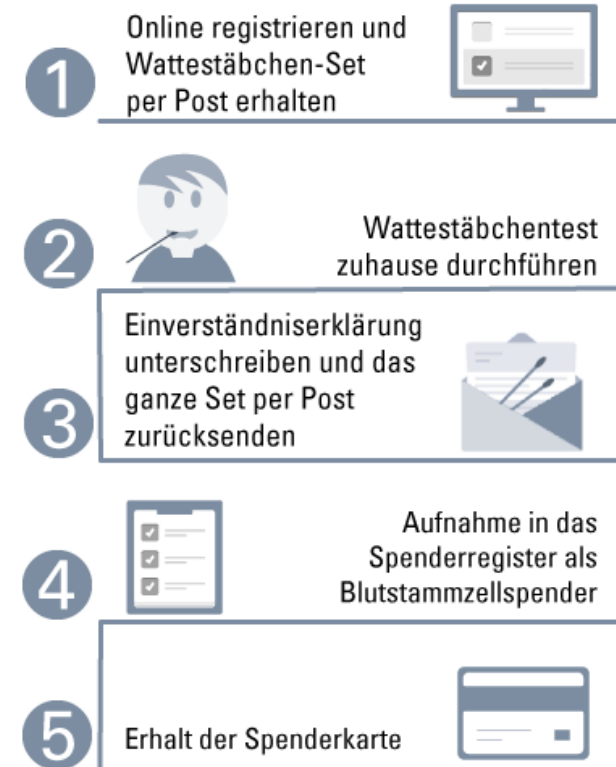


## Wo werden die Blutstammzellen gespendet?

- Die Entnahme der Blutstammzellen erfolgt in einem der drei Entnahmezentren der Universitätskliniken **Basel, Genf oder Zürich**.

## Wer darf Spender werden?

- Erwachsene zwischen 18 und 55 Jahre, in guter gesundheitlicher Verfassung und in der Schweiz oder im Fürstentum Liechtenstein krankenversichert.



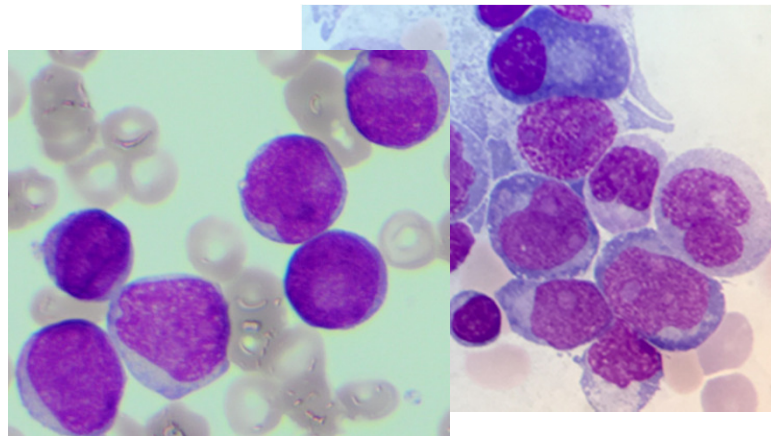
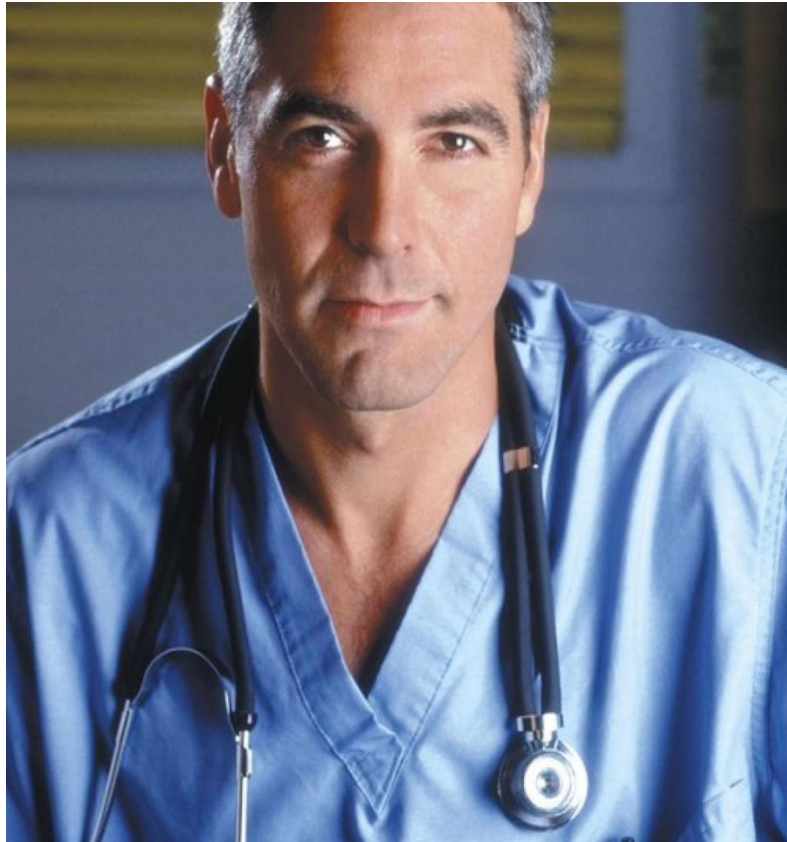
HAUPTNAVIGATION  
BITTE BEREICH AUSWÄHLEN ▾

ONLINE REGISTRIEREN ALS  
BLUTSTAMMZELLPENDER

# Fragen?



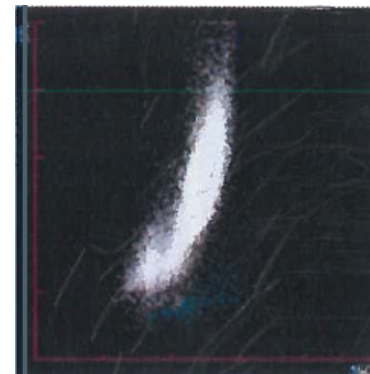
# Fallbeispiel...



# B.V. (w)\* 20.02.1944

- *Differentialblutbild (Sysmex): nc nc Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose und unreife Zellen*

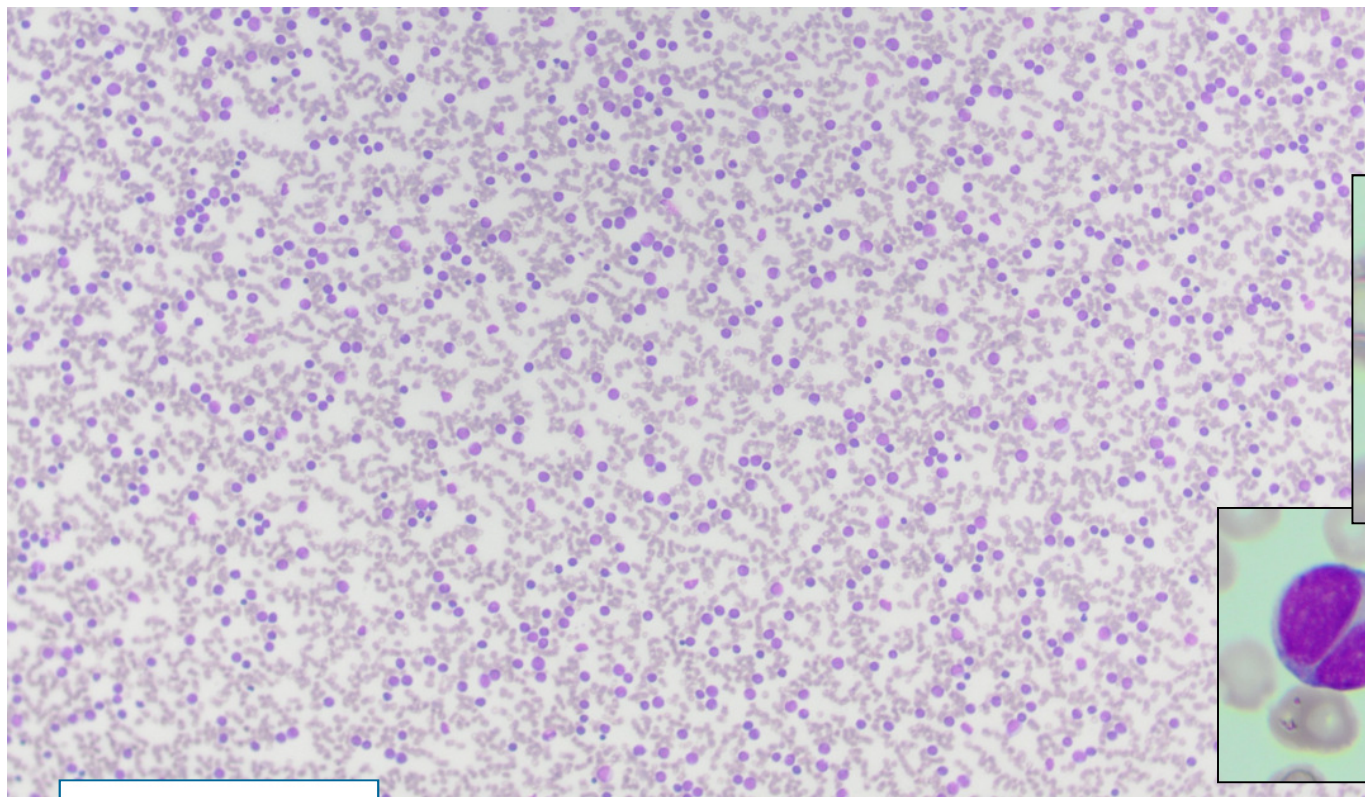
SMEAR_INFO		SMEAR_IN		
SMEAR_INFO	R	SMEAR_IN	DIFF	
<b>CBC Profile</b>				
WBC	I	WBC	159.41	10 <sup>3</sup> /μL
RBC	I	RBC	3.29	10 <sup>6</sup> /μL
RDW-CV	I	RDW-CV	16.3	%
RDW-SD	I	RDW-SD	51.0	fL
HGB	I	HGB	101	g/L
HCT	I	HCT	0.282	L/L
MCV	I	MCV	85.7	fL
MCH	I	MCH	30.7	pg
MCHC	I	MCHC	358	g/L
PLT	I	PLT	13 &	10 <sup>3</sup> /μL
MicroR	A	MICROR	4.3	%
MacroR	A	MACROR	1.2	%
<b>DIFF Profile</b>				
NEUT#	I	NEUT#	1.27	10 <sup>3</sup> /μL
NEUT%	I	NEUT%	0.9	%
LYMPH#	I	LYMPH#	10.08	10 <sup>3</sup> /μL
LYMPH%	I	LYMPH%	6.3	%
MONO#	I	MONO#	147.83	10 <sup>3</sup> /μL
MONO%	I	MONO%	92.7	%
EO#	I	EO#	0.03	10 <sup>3</sup> /μL
EO%	I	EO%	0.0	%
BASO#	I	BASO#	0.20	10 <sup>3</sup> /μL
BASO%	I	BASO%	0.1	%
IG#	I	IG#	0.53	10 <sup>3</sup> /μL
IG%	I	IG%	0.3	%



➤ Routine-Differential-Blutbild, Eingang: 17.22 Uhr

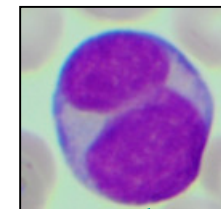
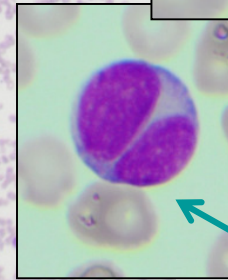
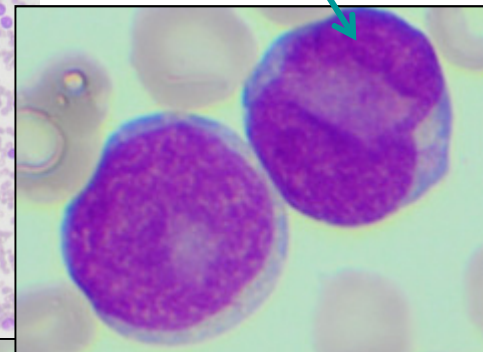
# Fall 1: B.V. (w)\* 20.02.1944

- *Peripheres Blutbild (Ausstrich):*



Monomorphes BB

Cup like – Blasten

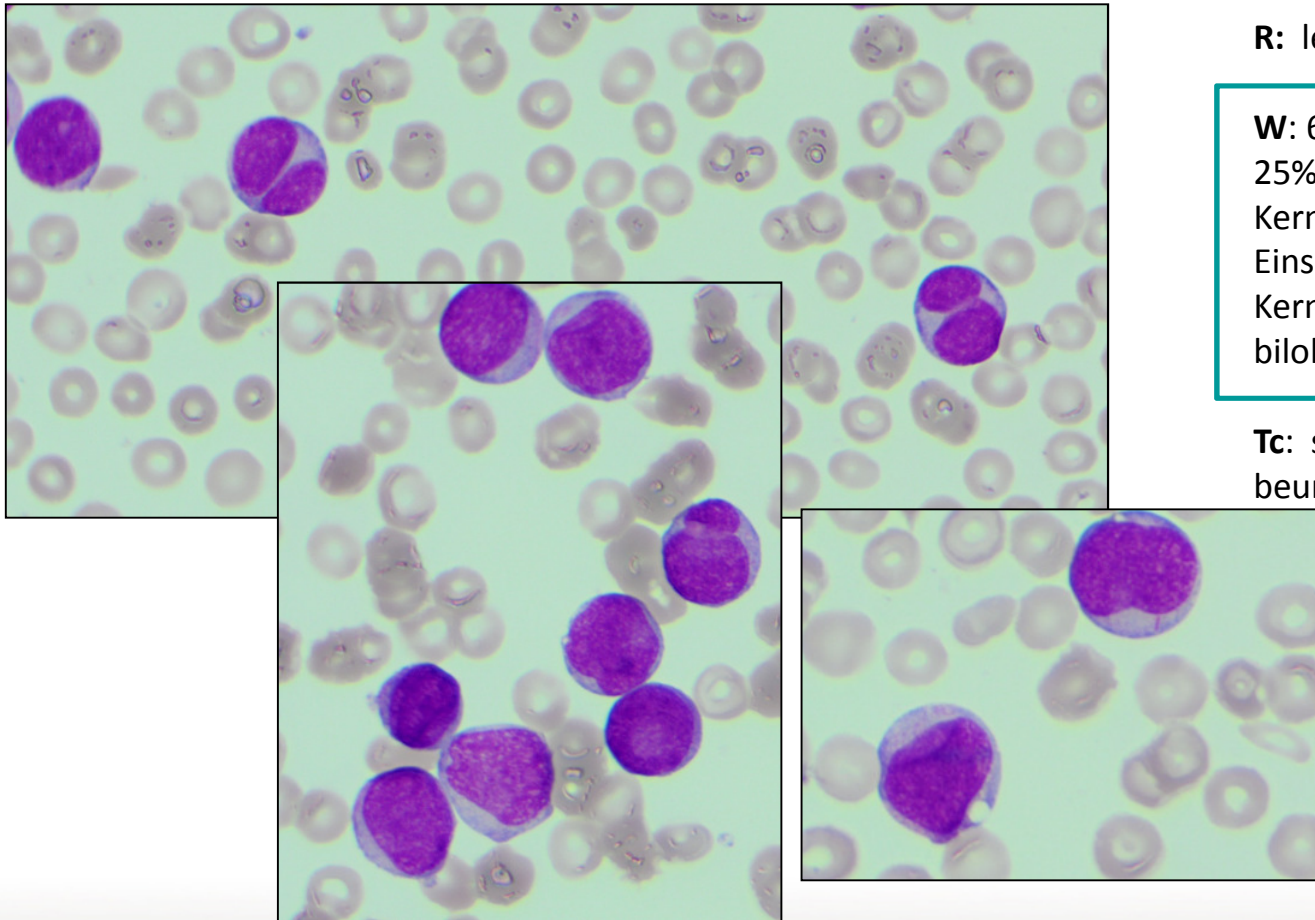


Bilobierte Blasten



**B. V. (w)\* 20.02.1944**

- *Peripheres Blutbild (Ausstrich):*



**R:** leichte Anisozytose

**W:** 68% polymorphe Blasten,  
25% Promyelozyten, feines  
Kernchromatin, auroide  
Einschlüsse, 1-3 Auerstäbchen,  
Kerne der Promyelozyten:  
bilobiert, wenig granuliert

**Tc:** stark vermindert, nicht  
beurteilbar

## Weiteres Vorgehen:



HA nicht erreichbar → regionaler Notarzt → Pat. Ausfindig gemacht → Spital Münsterlingen  
→ USZ

**V.a. atypische Promyelozytenleukämie,  
AML M3, variant**

Häufigkeit: 5-8% aller Leukämien, 1/3 aller APL

### Ungünstige Prognosefaktoren:

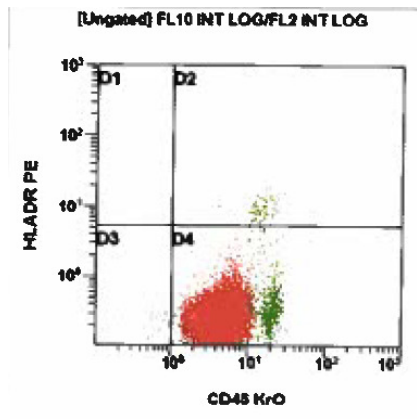
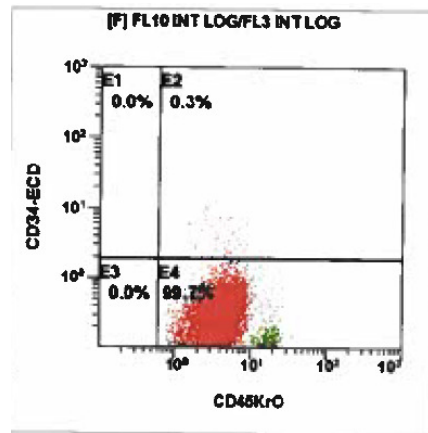
- Hohe Lc-Zahl (> 10 G/L).
- FLT3- internal tandem duplication (ITD).
- Ungünstige Prognose: bei Hyperleucocytose und AML M3variant.
- Bleeding episodes (anamnest. bei o.g. Patientin)

Komplikationen: oft **assoziiert mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC)** and **Hämorrhagische Diathese** → Ursächlich für schlechte Prognose, wenn Diagnostik und Therapie verzögert

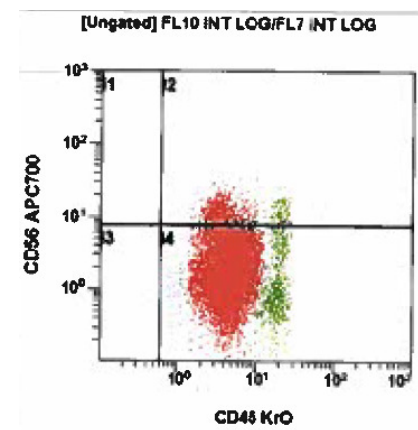
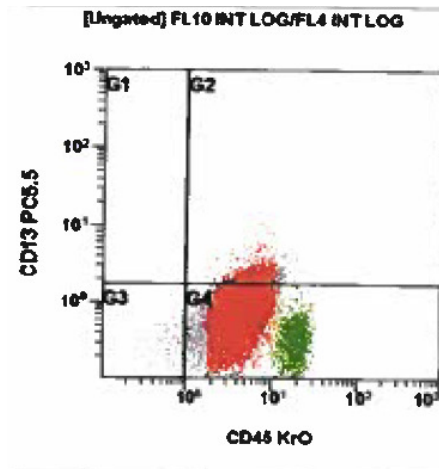
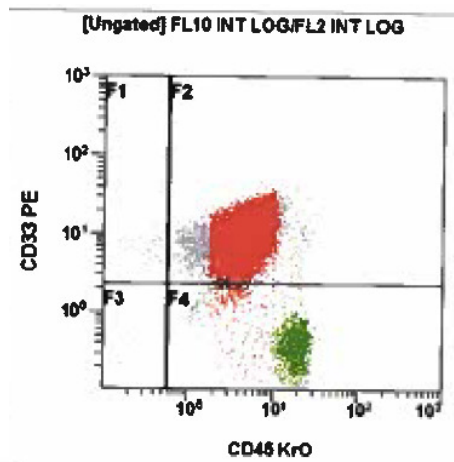
Auftragseingang:  
Auftragsausgang:

29.08.2018 17:22  
29.08.2018 18:35

B.V. (w)\* 20.02.1944



**FACS:** - unreifer Phänotyp  
- typisch: CD34 negative, HLA-DR negative, CD33 positive, CD13 positive.  
- Aberrant expression of CD56 (ca. 10% of APL patients and is associated with a higher WBC count)



# Fallbeispiele am Mikroskop

