

Diagnostik bei chronischer myeloischer Leukämie

Was Patienten über hämatologische, zytogenetische und molekulare Untersuchungen wissen sollten

Impressum

Gemeinsame Herausgeber

Deutsche CML-Allianz
c/o Universitätsklinikum Jena
info@cml-allianz.de

LeukaNET e.V.
info@leukaemie-online.de

3. Ausgabe, Januar 2021

Autorin

Dr. Cornelia Borowczak, LeukaNET e.V.

Medizinische und wissenschaftliche Beratung

PD Dr. Thomas Ernst
Prof. Dr. Susanne Saussele
Prof. Dr. Alice Fabarius
Prof. Dr. Torsten Haferlach
Prof. Dr. Andreas Hochhaus

Redaktionelle Bearbeitung

Gabriele Bartsch, Universitätsmedizin Mannheim
Melinda Kolb, Deutsche CML-Allianz

Gestaltung

Klinisches Medienzentrum am Universitätsklinikum Jena | C. Berg

Diagnostik bei chronischer myeloischer Leukämie:

Was Patienten über hämatologische, zytogenetische und molekulare Untersuchungen wissen sollten

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Vorwort	6
CML-Diagnostik: Hintergrund	10
Beurteilung der Krankheitsprognose	13
Die drei verschiedenen Kontrolluntersuchungen	16
1 Hämatologische Untersuchung	20
2 Zytogenetische Untersuchung	22
3 Molekulargenetische Untersuchung	24
Tabellarische Zusammenfassung	27
Tabelle 2 – Parameter des Ansprechens	27
Tabelle 3 – Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen	29
Tabelle 4 – Stufen des Ansprechens und Warnzeichen in der Erstlinientherapie	30
Anhang	32
Weiterführende Literatur	33
Internet-Links	35

Abkürzungsverzeichnis

BCR-ABL	Gen
CCyR	complete cytogenetic remission (komplette zytogenetische Remission)
CHR	complete haematologic response (komplettes hämatologisches Ansprechen)
CML	chronische myeloische Leukämie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELN	European LeukemiaNet
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
IS	International Scale (Internationaler Standard)
MMR	major molecular remission (gute molekulare Remission)
MRD	minimal residual disease (minimale Resterkrankung)
NGS	Next-Generation-Sequencing
nm	Nanometer
KMP	Knochenmarkpunktion
PCyR	partial cytogenetic response (partiell zytogenetisches Ansprechen)
Ph+	Philadelphia-Chromosom
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
RT-PCR	reverse transcription PCR; real-time PCR (Reverse-Transkriptase-PCR; quantitative Echtzeit-PCR)
qRT-PCR	real-time quantitative PCR (quantitative Echtzeit-PCR)
RNA	Ribonukleinsäure
TFR	treatment-free remission (therapiefreie Remission)
TKI	Tyrosine kinase inhibitor (Tyrosinkinaseinhibitor bzw. -hemmer)

Vorwort

Die moderne Medizin verfügt über hoch sensible diagnostische Methoden, die bei der Diagnose und der Kontrolle des Verlaufs einer Krankheit angewendet werden. Für CML-Patienten stehen drei Methoden im Vordergrund: die Untersuchung des Blutbildes, die Untersuchung der Chromosomen (Zytogenetik) und die Bestimmung des Therapieansprechens auf molekularer Ebene mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

PCR? Zytogenetik? Solchen und anderen Begriffe werden CML-Patienten im Verlauf ihrer Behandlung immer wieder begegnen — in Arztgesprächen, Kontrolluntersuchungen und nicht zuletzt in schriftlichen Laborbefunden. Diese Broschüre soll Patienten mit den diagnostischen Verfahren und ihren Aussagen vertraut machen. Sie soll helfen, das Verständnis zum Verlauf der Erkrankung bzw. über das Ansprechen auf die Behandlung zu vertiefen.

Oft wissen die Betroffenen und ihre Angehörigen nicht genau, welche Erkrankung festgestellt wurde: „Ich habe Leukämie“ ist alles, was Sie dazu sagen können. Ihnen ist nicht bewusst, dass es verschiedene Leukämiearten gibt, die völlig unterschiedlich behandelt werden müssen. Um aber zu verstehen, warum wie behandelt wird und wann welche Untersuchung durchgeführt werden sollte, **müssen** die Patienten wissen, woran Sie leiden. Nur wer sich mit seiner Erkrankung auseinandersetzt, ihre Entstehung und die dadurch verursachten gesundheitlichen Beschwerden kennt, wird bei gemeinsam mit dem behandelnden Arzt zu treffenden Therapieentscheidungen weniger Ängsten und Unsicherheiten ausgesetzt sein und idealerweise aktiv seinen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (z.B. durch Therapietreue und regelmäßige Kontrolluntersuchungen).





Diese Broschüre richtet sich an Patienten, denen die Aussage: „Sie haben Leukämie“ nicht reicht. Neben einer kurzen Erklärung zur Entstehung von CML soll der hauptsächliche Inhalt die verschiedenen Untersuchungsmethoden beschreiben, die in ihrer Durchführung sehr komplex sind.

Nach einer CML-Diagnose müssen sich Patienten und ihre Angehörigen in eine neue Lebenssituation hineinfinden, die sie meist völlig unvorbereitet trifft. Die Tatsache, an einem bösartigen Blutkrebs erkrankt zu sein, wird besonders in den ersten Tagen und Wochen nach der Diagnose viele Fragen und Zweifel aufkommen lassen. Die gute Nachricht aber ist, dass die hochwirksamen Medikamente (Tyrosinkinasehemmer, TKI) der heutigen Zeit den meisten CML-Patienten die Chance auf ein weitgehend normales Leben geben. Bei gutem Ansprechen auf eine Therapie mit TKI entspricht die durchschnittliche Lebenserwartung der der Gesamtbevölkerung.

CML-Patienten, die gut auf eine TKI-Behandlung ansprechen, haben eine gute Prognose und ein Leben mit einer chronischen Krankheit vor sich. Die immer wiederkehrenden diagnostischen Untersuchungen gehören zum neuen Lebensrhythmus. Um den Erfolg der Therapie zu kontrollieren oder eventuell ein Fortschreiten der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen, müssen von Beginn an regelmäßige Untersuchungen konsequent durchgeführt werden.

Zeigt sich im Verlauf dieser Kontrollen ein sehr gutes und tiefes Ansprechen auf die Medikamente, kann ein Teil der Patienten die Therapie unter ärztlicher Aufsicht auch für längere Zeit unterbrechen. Diese Therapieunterbrechung wird als behandlungsfreie Remission (treatment-free remission; TFR) bezeichnet. Auch in TFR ist eine engmaschige Kontrolle der die Aktivität der CML definierenden Blutwerte zwingend notwendig.

Die Beschreibung der Methoden soll helfen zu verstehen, warum Kontrollen des Knochenmarks und des Blutes notwendig sind, wie und wie oft diese erfolgen sollen und welche Schlussfolgerungen man aus den Ergebnissen ziehen kann.

Hierfür wurden die aktuellen veröffentlichten und international gültigen Behandlungsrichtlinien, wissenschaftliche Publikationen sowie Inhalte von Wissens- und Kommunikationsplattformen zum Thema CML zusammengetragen.

Quellen mit ausführlichen Informationen rund um CML und das Leben mit CML, z.B. zum Krankheitsbild, zu Symptomen, zu den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten und vieles mehr können Sie der Literaturliste mit weiterführenden Links am Ende dieser Broschüre entnehmen.

CML ist dank intensiver und zielgerichteter Forschung von einer immer tödlich verlaufenden Erkrankung zu einer chronischen geworden. Um mit der Therapie erfolgreich zu sein, ist jedoch die Mitarbeit des Patienten unerlässlich. Ungenügend behandelt wird sie nach wie vor tödlich enden. Die in dieser Broschüre zusammengefassten Informationen sollen Ihnen die Notwendigkeit der regelmäßigen, nach internationalen Richtlinien empfohlenen, Untersuchungen gut verständlich machen.

Diese Broschüre ersetzt auf keinen Fall das Gespräch mit dem behandelnden Arzt!



CML-Diagnostik: Hintergrund

CML-Diagnostik: Hintergrund

Durch diagnostische Untersuchungen wird die Art einer Erkrankung benannt und ihr anzunehmender Verlauf bestimmt. Anhand der dabei erhobenen Befunde wird eine Therapieentscheidung getroffen, die auch weitere Faktoren, wie z.B. Begleiterkrankungen, berücksichtigt. Weil CML-Patienten lebenslang Kontrolluntersuchungen durchführen lassen müssen, ist es sehr wichtig, sich mit dem Sinn und Zweck sowie mit den verschiedenen Arten und Methoden der Diagnostik vertraut zu machen.

Bevor die drei Untersuchungsmethoden und ihre Aussagen über das Ansprechen auf die Therapie vorgestellt werden ist es wichtig, einige grundlegende Abläufe zu kennen:



Das bestimmende Merkmal für die CML ist die massive Überproduktion von unreifen weißen Blutkörperchen (Leukämie, griechisch für „weißes Blut“). Verantwortlich dafür ist eine Veränderung (Mutation) in einer blutbildenden Zelle.

Im Kern jeder menschlichen Körperzelle finden sich 23 Chromosomenpaare, die das Erbgut, die Gene, in sich tragen. Bei dem für die CML charakteristischen **Philadelphia-Chromosom** (benannt nach dem Ort seiner Entdeckung) hat sich das *ABL*-Gen von Chromosom 9 an das *BCR*-Gen von Chromosom 22 angelagert. Es ist das normalerweise nicht im Körper vorkommende **Fusionsgen** *BCR-ABL* entstanden. [Abb. 1].

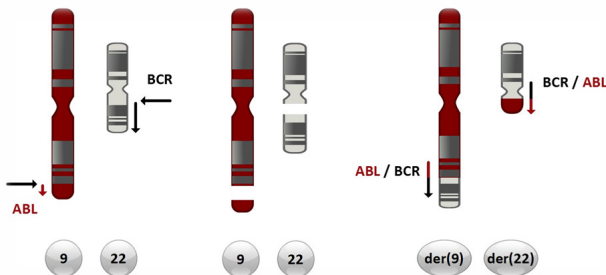


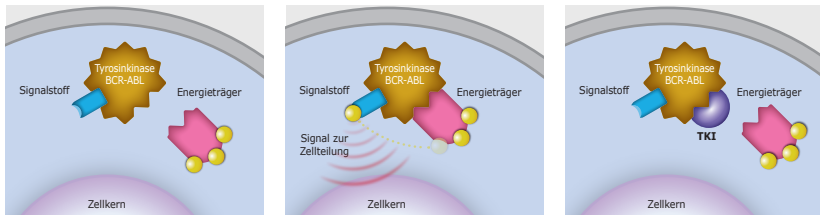
Abb. 1
Schematische
Darstellung der
Entstehung des
Philadelphia-
Chromosoms
(Quelle: Prof. Dr.
med. Dr. phil. T.
Haferlach, MLL)

Jedes Gen beinhaltet den Bauplan für ein bestimmtes Eiweiß (Protein). Die Proteine regeln die jeweiligen Funktionen der Zelle. Tyrosinkinase sind eine Gruppe von Proteinen, die das Signal zur Zellteilung übertragen. Durch das *BCR-ABL*-Gen wird das *BCR-ABL*-Protein produziert, das ein fehlerhaftes Signal für die Blutbildung aussendet. Die Folge ist eine Überaktivität in der Zellteilung: Der Körper ist nicht in der Lage, diese unkontrollierten Vorgänge zu stoppen, so dass es zu der stark erhöhten Zahl der unreifen weißen Blutkörperchen kommt.

Die moderne Diagnostik ist heutzutage in der Lage, nicht nur die ggf. steigende bzw. sinkende Anzahl der unreifen weißen Blutzellen (Blasten) durch ein Mikroskop zu beobachten, sondern sie ist auch fähig, das Philadelphia-Chromosom im Zellkern zu identifizieren und *BCR-ABL* mengenmäßig zu bestimmen. Ist ein Philadelphia-Chromosom vorhanden, spricht man von einer Philadelphia-positiven CML (Ph+ CML). Bei etwa 1 von 20 CML-Patienten kann jedoch kein Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden.

In erster Linie zielt die CML-Therapie darauf, die vom Fusionsgen *BCR-ABL* produzierten Tyrosinkinasen zu blockieren.

Die eingesetzten Medikamente enthalten Wirkstoffe, die sogenannten **Tyrosinkinasehemmer** bzw. Tyrosinkinaseinhibitoren (**TKI**). Diese Hemmer setzen die hohe Aktivität des Tyrosinkinase-Eiweißes außer Kraft. Die unkontrollierte Zellvermehrung wird dadurch ausgeschaltet und die vorhandenen Leukämiezellen sterben einen natürlichen Zelltod, ohne sich weiter zu reproduzieren. Als Folge sinkt die Zahl der unreifen Zellen im Blut und im Knochenmark. Durch die **PCR-Diagnostik** [Siehe Abschnitt „Molekulargenetische Untersuchungen“, S. 24] kann man diesen Rückgang oder eben die ausbleibende Verminderung der *BCR-ABL* enthaltenden Zellen sehr genau verfolgen.



1. Tyrosinasen sind Eiweiße, die den Energiefluss in einer Zelle ermöglichen.

2. Die Energie aktiviert ein Signal, das die Zellteilung auslöst. So vermehren sich die Leukämiezellen.

3. TKIs blockieren die Übertragung der Energie auf die Tyrosinkinase. Das Signal zur Zellteilung bleibt damit aus. Die Leukämiezellen sterben ab, ohne sich zu vermehren.

Abb. 2 Schematische Darstellung der TKI-Wirkung auf eine Leukämie-Zelle.

Beurteilung der Krankheitsprognose

Die Vorhersage über den zu erwartenden Verlauf einer Erkrankung wird als „Prognose“ bezeichnet. Für die CML-Prognose spielen viele verschiedene Faktoren eine Rolle.

Um für jeden Patienten mit der am besten auf ihn zugeschnittene Behandlung beginnen zu können, wird bereits bei der ersten Diagnose der CML eine Risikoeinstufung vorgenommen. Dafür werden Merkmale wie das Alter des Patienten, die Größe der Milz oder die Anzahl bestimmter Blutkörperchen in einen Risikowert, einen sogenannten „Score“, eingerechnet.

Zur Berechnung der Risikoeinstufung stehen vier verschiedene Scores zur Verfügung (Sokal-, EURO-, EUTOS- und ELTS-Score), die verschiedene Parameter berücksichtigen (siehe Tabelle 1). Der Sokal- und EURO-Score wurden entwickelt, als Chemotherapie und das immunstimulierende Medikament Interferon- α die Standardtherapie waren, also vor der Zulassung der heute eingesetzten TKI. Sie werden auch weithin als prognostische Indikatoren angewandt. Im Rahmen der Registerstudie EUTOS (eine Studie, in der CML-spezifische Daten zu Diagnose und Therapie in anonymisierter Form untersucht wurden) etablierte sich der EUTOS-Score. 2016 wurde unter Berücksichtigung des CML-spezifischen Überlebens der „EUTOS-Long Term Survival (ELTS)-Score“ eingeführt, dessen Anwendung heute bevorzugt empfohlen wird, da die meisten Patienten heutzutage eine nahezu normale Lebenserwartung haben und nicht an einer CML versterben.

Sokal 1984	Euro 1998	EUTOS 2011	ELTS 2016
Alter	Alter		Alter
Milzgröße	Milzgröße	Milzgröße	Milzgröße
Blasten	Blasten		Blasten
Blutplättchen	Blutplättchen		Blutplättchen
	Eosinophile		

Tabelle 1: Prognose-Scores bei CML und dafür verwendete Parameter (Kenngrößen).
 Quelle: Hochhaus, A, Saussele, S. (2017) Chronische Myeloische Leukämie: ein Ratgeber für Patienten. Überarbeitete 6. Auflage. Bonn: Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphomhilfe. S.10
<https://www.leukaemie-hilfe.de/broschuerenangebot.html>

	Basophile	Basophile	
--	-----------	-----------	--

Neben den Parametern der Risiko-Scores können zusätzliche chromosomale Veränderungen (Aberrationen) die Prognose beeinflussen (siehe Abschnitt „Zytogenetische Untersuchungen“, S. 22.) Es ist deshalb wichtig, bei der Diagnose und vor Beginn der Therapie zu untersuchen, ob zusätzliche chromosomale Veränderungen bei der zytogenetischen Untersuchung nachgewiesen werden können.

Unter Berücksichtigung der Risiko-Scores, möglichen Begleiterkrankungen, individuellen Lebenssituationen und Therapiezielen (z.B. Kinderwunsch, Nebenwirkungsprofile der Medikamente, Aussicht auf spätere Therapiefreiheit bei tiefem Ansprechen) wird entschieden, welcher TKI gewählt wird.

Entscheidend für die Prognose ist jedoch auch die Mitarbeit und Therapietreue des Patienten. Es hat sich als vorteilhaft für den Krankheitsverlauf erwiesen, wenn die Anzahl der Leukämiezellen möglichst schnell verringert werden kann. Dies gelingt nicht ohne eine gute Zusammenarbeit von Arzt und Patient.

The image features a vertical composition of three curved, overlapping shapes. The top shape is a light green semi-circle. Below it is a dark green curved band. The bottom shape is a red curved band. All shapes are separated by thin white borders. The text is centered within the light green area.

Die drei verschiedenen Kontrolluntersuchungen

Die drei verschiedenen Kontrolluntersuchungen

In ihrer Summe bilden die hämatologische Untersuchung, die Zytogenetik und insbesondere die Molekulargenetik den Werkzeugkasten der modernen CML-Diagnostik und der Verlaufskontrollen. Durch diese drei Methoden wird die Diagnose bestätigt und der Verlauf der Krankheit in bestimmten Intervallen beobachtet.

Wie bereits erwähnt wird die CML von einer Genveränderung in einer blutbildenden Stammzelle verursacht und führt zu einer unkontrollierten Vermehrung weißer Blutkörperchen. Aus diesem Grund werden nicht nur die Blutbestandteile, sondern auch das menschliche Erbgut (d.h. die Gene) der blutbildenden Zellen untersucht.

Die drei Arten von Untersuchung entsprechen drei unterschiedlichen Fragestellungen:

- **Hämatologische Untersuchung:**
Wie stellt sich das Blutbild (die Zusammensetzung des Blutes) des Patienten dar?
- **Zytogenetische Untersuchung:**
Ist das Philadelphia-Chromosom bei der Betrachtung des Blutes durch das Mikroskop zu finden?
Sind weitere Veränderungen im Erbgut aufgetreten?
- **Molekulare Untersuchung:**
Ist das Fusionsgen *BCR-ABL* nachweisbar?
Wie viele *BCR-ABL*-Fusionsgene sind vorhanden?
Hat sich ihre Anzahl erhöht oder vermindert?

Diese Fragen gilt es sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei der Kontrolle des weiteren Krankheitsverlaufes zu beantworten. Weil diese Untersuchungen auf verschiedenen Ebenen (Blut - Chromosomen - Gene) durchgeführt werden, sind die Ergebnisse in unterschiedlicher Weise aussagekräftig.

Bei der **hämatologischen Untersuchung** wird festgestellt, ob die Anzahl der verschiedenen Arten von Blutkörperchen im Normbereich liegt oder ob sie vom normalen Blutbild abweicht. Eine stark erhöhte bzw. verminderte Anzahl von der einen oder anderen Art von Blutkörperchen kann auf eine Krankheit hinweisen. Bei einer CML ist die Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen erhöht.

Ob es sich bei einem erhöhten Wert aber tatsächlich um eine CML handelt, kann erst bei einer **zytogenetischen Untersuchung** festgestellt werden. Statt der Beschaffenheit des Blutes werden jetzt durch eine Chromosomenanalyse die Chromosomen der weißen Blutkörperchen untersucht. In 90% der Fälle von CML weisen die Chromosomen, die aus Genen bestehen, eine charakteristische Chromosomenveränderung (Mutation) auf: das sogenannte Philadelphia-Chromosom, das das *BCR-ABL*-Gen enthält (siehe Abschnitt „Hintergrund: CML-Diagnostik“, S. 11).

Durch eine zytogenetische Untersuchung kann zwar das krankhaft veränderte Chromosom charakterisiert werden, aber nur durch eine **molekulargenetische Untersuchung** kann die Menge der vorhandenen *BCR-ABL*-Gene und somit die Krankheitsaktivität bzw. der Krankheitsverlauf genauestens beurteilt werden. Hierfür wird die hochempfindliche Methode **der Polymerase-Kettenreaktion (PCR; polymerase chain reaction)** angewendet.



Wie oft und zu welchen Zeitpunkten die Untersuchungen notwendig sind, wurde in verschiedenen Therapieleitlinien definiert. Diese Leitlinien werden regelmäßig den neuesten Forschungs- und Studienergebnissen angepasst. Die aktuellen Versionen der Leitlinien bzw. Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN, 2020), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO, 2018), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2018) und der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO, 2017) sind in der Liste weiterführender Literatur im Anhang (S. 33) aufgeführt. Die empfohlenen Zeitpunkte und die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen sind abschließend in einer Tabelle zusammengefasst (siehe Tabelle 3).

Mit Hilfe der drei Kontrolluntersuchungen wird das therapeutische Ansprechen, d.h. die messbare Reaktion des Körpers auf die Behandlung, auf drei verschiedenen Ebenen gemessen.

- **Hämatologisches Ansprechen:**
Normalisierung der Blutwerte und der Milzgröße
- **Zytogenetisches Ansprechen:**
Reduktion des Philadelphia-Chromosoms im Knochenmark
- **Molekulares Ansprechen:**
Senkung der Anzahl der Leukämiezellen (Tumorlast) um den Faktor 1.000

Experten haben entsprechende Hilfsgrößen (sog. Parameter) festgelegt, um das messbare Ansprechen auf jeder Ebene und somit den Therapieerfolg zu beurteilen. Diese Ansprechkriterien sowie die Untersuchungsarten sind im Folgenden erläutert und zum Schluss tabellarisch zusammengefasst (siehe Tabelle 2).



Bei sehr gutem Ansprechen, kann ein Teil der Patienten unter bestimmten Voraussetzungen die Therapie unterbrechen oder möglicherweise sogar dauerhaft beenden (In klinischen Studien haben die ersten Patienten erst vor rund 10 Jahren den TKI abgesetzt, daher ist eine Langzeitprognose noch nicht möglich).

Kann die CML-Therapie unterbrochen bzw. dauerhaft abgesetzt werden, sind engmaschige Kontrollen außerordentlich wichtig.

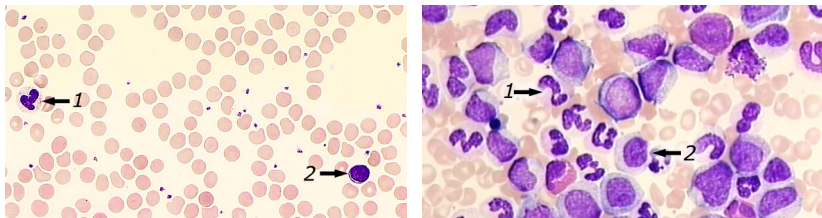
Nur so kann eine wieder beginnende Aktivität der CML rechtzeitig erkannt und die Therapie mit einem TKI wieder aufgenommen werden.

1 | Hämatologische Untersuchung

Bei einer hämatologischen Untersuchung, d.h. der Bestimmung des Blutbildes, wird eine aus einer Armvene entnommene Blutprobe auf ihre zelluläre Zusammensetzung untersucht. Der Arzt sieht, welche Blutkörperchen in ihrer Anzahl vom normalen Blutbild abweichen. In der Regel ist bei der CML die Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und die der Blutplättchen (Thrombozyten) stark erhöht. Außerdem finden sich im Blut viele unreife weiße Blutkörperchen, sogenannte Blasten. (siehe Abb. 3)

Eine CML kann man jedoch allein aus dieser Untersuchung nicht diagnostizieren. Charakteristisch für die CML ist eine genetische Veränderung, das sogenannte Philadelphia-Chromosom (siehe Abschnitt „Hintergrund: CML-Diagnostik“, S. 11). Diese Veränderung im Erbgut kann mit einem Blutbild nicht nachgewiesen werden. Der behandelnde Arzt wird dazu eine Knochenmarkpunktion (KMP) veranlassen, um das veränderte Chromosom im Rahmen einer zytogenetischen Untersuchung nachzuweisen.

Abb. 3 Ein Differentialblutbild zeigt die Zusammensetzung der unterschiedlichen weißen Blutkörperchen: (1) Granulozyt (2) Lymphozyt.



a. Normales Blutbild
(Quelle: Abteilung Molekulare Hämatologie, UKJ)

b. Blutbild einer CML bei Diagnose
(Quelle: Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Haferlach, MLL)

Parameter des hämatologischen Ansprechens

Bei Leukämiepatienten wird das hämatologische Ansprechen anhand der mikroskopischen Untersuchung des Blutbildes und des Knochenmarks beurteilt. **Ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR; complete hematologic response) liegt vor, wenn sich das Blutbild und das Knochenmark normalisiert haben und keine Krankheitszeichen mehr vorhanden sind.** Bei einer partiellen hämatologischen Remission kommt es nur zu einer Verbesserung der Blutwerte, des Knochenmarks und/oder der klinischen Symptome. Bei der Mehrheit von neu diagnostizierten CML-Patienten in chronischer Phase wird spätestens nach 3 Monaten Behandlung mit einem TKI eine komplette hämatologische Remission erreicht.

Die Untersuchung des Blutbildes allein ist allerdings nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungserfolg treffen zu können, da keine direkte Beurteilung der krankheitsspezifischen Faktoren (v.a. Philadelphia-Chromosom, *BCR-ABL*-Fusionsgen) möglich ist.

2 | Zytogenetische Untersuchung

Bei einer zytogenetischen Untersuchung wird das charakteristische Merkmal der CML, das Philadelphia-Chromosom, sowie mögliche zusätzliche Veränderungen im Erbgut bei der Erstdiagnose nachgewiesen und mengenmäßig bestimmt. Da für diese Untersuchung sich teilende Zellen benötigt werden, muss dem Patienten Knochenmark entnommen werden, denn im Blut findet man diese Zellen in der Regel nicht.

Bei zytogenetischen Untersuchungen werden die Chromosomen meist mit dem Lichtmikroskop betrachtet. Mit Hilfe dieses Mikroskops lassen sich Zellen 10–1000fach vergrößern, so dass sie für das menschliche Auge sichtbar werden. Als erstes wird unter dem Lichtmikroskop nach möglichst vielen sich teilenden Zellen gesucht. Jede Zelle enthält in ihrem Zellkern die menschliche Erbsubstanz, die aus 46 Chromosomen besteht. Bei einer sich teilenden Zelle werden diese Chromosomen sichtbar. Ein Spezialist kann genetisch veränderte Chromosomen erkennen. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, sollten mindestens 20 sich teilende Zellen beurteilt werden. Im Befundbericht wird die Zahl der tatsächlich untersuchten Zellen dokumentiert.

Bei der zytogenetischen Untersuchung wird der sogenannte **Karyotyp** des Patienten bestimmt (siehe Abb. 4). Ein Karyotyp ist das Erscheinungsbild des kompletten Chromosomensatzes, d.h. Anzahl und Größe aller Chromosomen. Hieraus lassen sich wichtige Aussagen über den zukünftigen Verlauf und das voraussichtliche Ansprechen auf die Therapie ableiten. Werden außer dem Philadelphia-Chromosom weitere chromosomale Veränderungen gefunden (sogenannte **Zusatzaberrationen**), muss dies bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden, denn sie können relevant für die Krankheitsdynamik und Prognose sein.

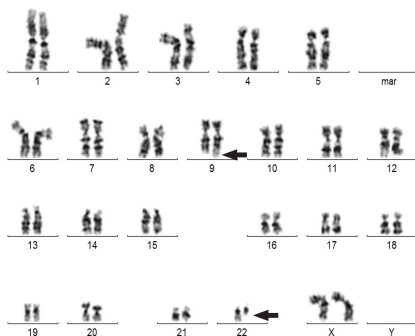


Abb. 4 Karyotyp eines CML-Patienten. Philadelphia-Chromosom 22q- bei t(9;22). Verkürzter langer Arm des Chromosoms 22 und verlängerter langer Arm des Chromosoms 9. (Quelle: Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Haferlach, MLL)

Parameter des zytogenetisches Ansprechens

Bei einer kompletten zytogenetischen Remission (CCR; complete cytogenetic remission) kann in der Chromosomenanalyse aus dem Knochenmark kein Philadelphia-Chromosom mehr nachgewiesen werden. Eine partielle zytogenetische Remission liegt vor, wenn 35% oder weniger der untersuchten Knochenmarkzellen ein Philadelphia-Chromosom tragen. Wenn wenigstens eine der untersuchten Zellen kein Philadelphia-Chromosom mehr zeigt, spricht man von einer minimalen zytogenetischen Remission.

Die Chromosomenanalyse sollte an mindestens 20 Zellen erfolgen, um sichere Aussagen über die therapiebedingte Senkung der Anzahl der Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen machen zu können. Darüber hinaus liegt die Bedeutung der zytogenetischen Untersuchungen darin, im Verlauf der CML neben dem Philadelphia-Chromosom eventuell neu aufgetretene Chromosomenveränderungen aufzufinden. Dies ist häufig beim Fortschreiten der Erkrankung in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise der Fall; so sind bei ca. 70% der Patienten kurz vor der Blastenkrise zusätzliche Chromosomenveränderungen nachweisbar.

Die Zytogenetik hat eine hohe Aussagekraft, da sie einen direkten Zusammenhang mit dem Philadelphia-Chromosom herstellt. Weil die Empfindlichkeit der Methode aber nur 3-5% beträgt (Nachweis ab 3-5 Leukämiezellen pro 100 Zellen), können sich auch bei Vorliegen einer kompletten zytogenetischen Remission noch sehr viele Leukämiezellen im Körper befinden.

Das zytogenetische Ansprechen ist ein sehr guter Prognose-Parameter. Daher ist eine zytogenetische Untersuchung mit Knochenmarkpunktion im Verlauf der Behandlung bis zum Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission zu empfehlen. Ist eine komplette zytogenetische Remission erreicht, sind keine weiteren Knochenmarkpunktionen mehr notwendig, vorausgesetzt es gibt keine ansteigenden Werte bei der molekulargenetischen Untersuchung.

3 | Molekulargenetische Untersuchung

Durch die viel sensitivere Polymerase-Kettenreaktion-Methode (PCR) wird aus dem Knochenmark oder einer Blutprobe das *BCR-ABL*-Fusionsgen nachgewiesen und mengenmäßig bestimmt.

Bei einer molekularbiologischen Analyse wird Ribonukleinsäure (RNA) in der entnommenen Probe untersucht. In der Zelle wird ein spezifischer DNA-Abschnitt, der als Vorlage dient, in RNA transkribiert (umgeschrieben). So können nach einer PCR winzigste Bestandteile des menschlichen Erbguts beurteilt werden, obwohl der Durchmesser der DNA nur ca. 2 Nanometer (nm) (2 Millionstel-Millimeter oder 2×10^{-9} Meter) beträgt. Mit Hilfe der PCR lassen sich kleinste Mengen an Erbinformationen in kurzer Zeit stark vervielfältigen, so dass auch das *BCR-ABL*-Gen so oft kopiert wird, bis es in ausreichender Menge vorliegt, dass es eindeutig nachgewiesen werden kann. Diese *BCR-ABL*-Kopien nennt man Transkripte.

Man unterscheidet zwischen **qualitativer** und **quantitativer PCR**. Während die qualitative PCR das *BCR-ABL*-Gen nachweist, dient die quantitative PCR der mengenmäßigen Bestimmung des *BCR-ABL*-Gens. Die quantitative PCR ist ein Maß für die Beurteilung der Krankheitsaktivität und dient der Verlaufskontrolle. Der gemessene Wert drückt aus, wieviel Prozent der Blutzellen im Vergleich zu gesunden Blutzellen *BCR-ABL* tragen, also Leukämiezellen sind. Bei der Erstdiagnose wird der Wert relativ hoch sein. Im Verlauf der Therapie wird er immer weiter sinken und sich im Idealfall immer mehr der 0% Grenze nähern.

Molekulargenetische Untersuchungen werden auch zur Durchführung von Mutationsanalysen angewandt. Sofern eine TKI-Therapie nicht hinreichend wirksam ist, können genetische Veränderungen (Mutationen) dafür verantwortlich sein, die auch noch im Verlauf der CML entstehen können. Bei einigen genetischen Mutationen sind bestimmte TKI nicht wirksam, andere TKI aber schon (beispielsweise bei einer T315I-Mutation). In diesem Fall wird eine Mutationsanalyse der Blut- oder Knochenmarksprobe empfohlen. Für die Mutationsanalyse spielt die Methode des Next-Generation-Sequencing (NGS) eine zunehmend wichtigere Rolle. Mit NGS kann innerhalb kurzer Zeit ein großer Anteil der menschlichen DNA ausgelesen werden.

Parameter des molekularen Ansprechens

Sollen das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sowie ein eventueller Krankheitsrückfall mit Hilfe der drei genannten Untersuchungsmethoden beurteilt werden, ist dies durch die sehr empfindlichen molekulargenetischen Analysen (quantitative PCR) am genauesten möglich.

Ein gutes molekulares Ansprechen (MMR; major molecular remission) liegt vor, wenn die Tumorlast (d.h. die Anzahl der Zellen, die das *BCR-ABL*-Fusionsgen enthalten) verglichen mit dem Ausgangswert mindestens um den Faktor 1.000 gesenkt wurde. Man nennt diesen Wert MR³. Das Therapieziel sollte jedoch ein stabiles, tiefes molekulares Ansprechen sein, d.h. MR⁴ ($\leq 0,01\%$ *BCR-ABL* nach IS) oder MR^{4.5} ($\leq 0,0032\%$ *BCR-ABL* nach IS) (siehe Tabelle 2).

Das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchungen mittels PCR ist zwischen verschiedenen Laboren nur nach Standardisierung vergleichbar. Untersuchungen zur Verlaufskontrolle sollten daher idealerweise immer im selben standardisierten Labor erfolgen. Das Labor bestimmt die Anzahl der *BCR-ABL*-Kopien im Verhältnis zur Anzahl der Kopien des Vergleichsgenes *ABL1* oder *GUSB*. Mehr über die Internationale Skala (IS) erfahren Sie unter www.cml-allianz.de.



Tabellarische Zusammenfassung

Der behandelnde Arzt wird zu verschiedenen Zeitpunkten Untersuchungen veranlassen, um das Ansprechen, d.h. die Reaktion des Körpers auf die Erkrankung und die Behandlung, zu überwachen. Das Ansprechen und somit der Therapieerfolg wird anhand der oben skizzierten Hilfsgrößen (Parameter) bemessen. Hierbei wurden von Experten Begriffe definiert, die üblicherweise auch auf Labor- und Arztberichten Verwendung finden. Die folgenden Tabellen tragen diese Begriffe und Parameter aus verlässlichen Quellen zusammen.

Tabelle 2 – Parameter des Ansprechens

Tabelle 2 zeigt, wie Laborwerte aussehen und die empfohlene Häufigkeit der Kontrollen. Die Überwachung kann mit Hilfe von molekularen oder zytogenetischen Tests oder beidem erfolgen.

REMIS-SION	MESSWERTE	VERFAHREN
Hämatologisch Komplett (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten < 450.000/μl • Leukozyten < 10.000/μl • Differenzialblutbild: keine unreifen Granulozyten und < 5 % Basophile • Milz nicht tastbar 	Blutuntersuchung bei Diagnosestellung. Danach alle 15 Tage, bis das komplette hämatologische Ansprechen erreicht und bestätigt wurde. Hämatologischer Test mindestens alle 3 Monate oder bei Bedarf.
Zytogenetisch Keine Minimal Gering Partiiell (PCyR) Komplett (CCyR)*	> 95% der Zellen mit Philadelphia-Chromosom 66–95% der Zellen mit Philadelphia-Chromosom 36–65% der Zellen mit Philadelphia-Chromosom 1–35% der Zellen mit Philadelphia-Chromosom Keine Zellen mit Philadelphia-Chromosom (in mindestens 20 Zellen)	Zytogenetischer Test am Knochenmark bei Diagnosestellung, nach 3, 6 und 12 Monaten, bis das komplette zytogenetische Ansprechen erreicht und bestätigt wurde. Sofern molekulare Tests das Erreichen einer MMR ergeben haben, ist eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks nach 12 Monaten nur dann erforderlich, wenn standardisierte molekulare Tests nicht zur Verfügung stehen. Bei Warnzeichen alle zytogenetischen und molekularen Tests in bis zu monatlichen Abständen wiederholen. Bei Therapieversagen oder Fortschreiten in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise sind eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks, molekulare Untersuchung (PCR) und Mutationsanalyse durchzuführen.

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite ▶

REMIS- SION	MESSWERTE	VERFAHREN
Molekular		
Gut (MMR)	≤ 0,1 % <i>BCR-ABL</i> auf der internationalen Skala (IS) mit mindestens 10.000 <i>ABL1</i> - oder 24.000 <i>GUSB</i> -Genkopien in der Probe	Molekularer Test (PCR): Alle 3 Monate, bis eine MMR (<i>BCR-ABL</i> ≤ 0,1 %) erreicht und bestätigt wurde. Danach mindestens alle 3–6 Monate.
Tiefe molekulare Remission MR ⁴	Entweder nachweisbare Krankheit mit < 0,01 % <i>BCR-ABL</i> (IS) oder nicht nachweisbare Krankheit mit mindestens 10.000 <i>ABL1</i> - oder 24.000 <i>GUSB</i> -Genkopien in der Probe	
MR ^{4,5}	Entweder nachweisbare Krankheit mit < 0,0032% <i>BCR-ABL</i> (IS) oder nicht nachweisbare Krankheit mit mindestens 32.000 <i>ABL</i> - oder 77.000 <i>GUSB</i> -Genkopien in der Probe	
MR ⁵	Entweder nachweisbare Krankheit mit ≤ 0,001 % <i>BCR-ABL</i> (IS) oder nicht nachweisbare Krankheit mit mindestens 100.000 <i>ABL</i> - oder 240.000 <i>GUSB</i> -Genkopien in der Probe	
Nicht nachweisbar	Der PCR-Test kann kein <i>BCR-ABL</i> -Gen im Blut mehr nachweisen	
Mutations-analyse	Kein Vorliegen von Mutationen	Die Mutationsanalyse mit Hilfe der Sequenzierung nach Sanger (eine Methode zum Nachweis von Mutationen) wird nur bei Fortschreiten der Erkrankung, Therapieversagen und Warnzeichen empfohlen.

Quellen: <http://www.cmladvocates.net/education/elN-recommendations/393> und <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2/tables/3>

≤ bedeutet weniger als oder gleich; > bedeutet mehr als

* Dies kann auch mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) gemessen werden – einer weiteren Methode, Philadelphia-Chromosomen in Blutzellen festzustellen.

Tabelle 3 – Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen

Üblicherweise werden von Experten für die Verlaufskontrollen durch die oben genannte Methoden folgende Untersuchungszeitpunkte empfohlen.

Untersuchung	Hämatologisch (Blutbild)	Zytogenetisch (Knochenmark)	Molekular (Blut oder Knochenmark)
bei Erst-diagnose	ja	ja	ja (Multiplex PCR)
innerhalb der ersten 3 Monate	alle 2 Wochen bis zur kompletten hämatologischen Remission		
nach 3 Monaten	ja	ja	ja (qRT-PCR aus Blut oder Knochenmark)
nach 6 Monaten	ja	ja	ja (qRT-PCR aus Blut oder Knochenmark)
Später	alle 3 Monate wenn klinisch erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • alle 6 Monate bis zur kompletten zytogenetischen Remission • bei Vorliegen von Resistenz gegen TKI • Bei unklarer Zytopenie (Zellzahlverminderung) 	<ul style="list-style-type: none"> • alle 3 Monate bis zur majoren molekularen Remission (MMR), dann alle 3-6 Monate • nach Absetzen (innerhalb einer Studie) alle 4 Wochen im 1. Halbjahr, alle 6 Wochen im 2. Halbjahr, danach alle 3 Monate

Quelle: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>.

Tabelle 4 – Stufen des Ansprechens und Warnzeichen in der Erstlinientherapie

Mit Hilfe der Kontrolluntersuchungen wird das Ansprechen auf die Therapie bestimmt. Dabei unterscheidet man Begriffe wie optimales Ansprechen, Warnzeichen und Therapieversagen. In Tabelle 4 sind die Kriterien für das Ansprechen für die Erstlinientherapie dargestellt.

Zeit	Optimales Ansprechen	Warnzeichen	Therapieversagen
Bei Diagnose	(Trifft hier nicht zu)	Hohes Risiko laut Sokal-/ EUTOS-/ Hasford-Score oder zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom*	(Trifft hier nicht zu)
Nach 3 Monaten	<i>BCR-ABL</i> ≤ 10 % im PCR-Test und/ oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom ≤ 35% im zytogenetischen Test	<i>BCR-ABL</i> > 10 % im PCR-Test und/ oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom 36 – 95 % im zytogenetischen Test	Kein komplettes hämatologisches Ansprechen, und/ oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom > 95% im zytogenetischen Test
Nach 6 Monaten	<i>BCR-ABL</i> < 1 % im PCR-Test und/ oder keine Zellen mit Philadelphia-Chromosom im zytogenetischen Test	<i>BCR-ABL</i> 1 – 10 % im PCR-Test und/ oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom 1 – 35 % im zytogenetischen Test	<i>BCR-ABL</i> > 10 % im PCR-Test und/ oder Zellen mit Philadelphia-Chromosom > 35 % im zytogenetischen Test
Nach 12 Monaten	<i>BCR-ABL</i> ≤ 0,1 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL</i> 0,1 – 1 % im PCR-Test	<i>BCR-ABL</i> > 1 % im PCR-Test und/ oder mindestens 1 Zelle mit Philadelphia-Chromosom im zytogenetischen Test

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite ►

Zeit	Optimales Ansprechen	Warnzeichen	Therapieversagen
Danach und jederzeit während der Behandlung	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ im PCR-Test	Zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen, die das Philadelphia-Chromosom nicht aufweisen (z.B. Auffälligkeiten in Chromosom 7 ohne Veränderungen in Chromosom 9 und 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust des kompletten hämatologischen Ansprechens, des kompletten zytogenetischen Ansprechens oder der MMR** • Mutationen • zusätzliche „Major-Route“-Chromosomenveränderungen in Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom

Quellen: <http://www.cmladvocates.net/education/elN-recommendations/393> und <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2/tables/3>

* Zellen mit Philadelphia-Chromosom werden auch Ph positive Zellen oder Ph+ Zellen genannt; Zellen ohne Philadelphia-Chromosom werden auch Ph negative Zellen oder Ph- Zellen genannt;

** Der Verlust der MMR muss in zwei aufeinanderfolgenden molekularen Tests bestätigt werden, wobei einer davon eine BCR-ABL-Menge $\geq 1\%$ nachweis

Anhang

Mehr deutschsprachige Informationen zum Thema CML finden Sie unter:

- Leukämie-Online (Leukanet e.V.), www.leukaemie-online.de
- Deutsche Leukämie- & Lymphomhilfe e.V., www.leukaemie-hilfe.de
- Elternverein für Kinder mit CML e.V., www.cml-bei-kindern.com
- Deutsche CML-Studiengruppe, www.kompetenznetz-leukaemie.de
- Deutsche CML Allianz, www.cml-allianz.de
- Manchmal ein Kunststück, <http://www.kleines-kunststueck.de>
- LEBEN mit chronischer myeloischer Leukämie, www.leben-mit-cml.de (Novartis)
- Krebs.de – Chronische Myeloische Leukämie, <https://www.krebs.de/krebsarten/cml/therapie> (Bristol-Myers Squibb)

Mehr englischsprachige Informationen finden Sie hier:

- CML Advocates Network, www.cmladvocates.net
- International Chronic Myeloid Leukemia Foundation, www.cml-foundation.org
- My PCR – Resources for PCR Monitoring and Testing for CML, <http://mypcr.org>
- FACES of COURAGE and HOPE: Journeys of CML patients <http://www.facesofcourageandhope.com/>
- CML LIFE, <http://www.cml-life.com> (Incyte Biosciences)

Diese Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Weiterführende Literatur

Therapieleitlinien und Übersichtsarbeiten

Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>

Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, et al. Onkopedia Leitlinien: Chronische Myeloische Leukämie (CML). June 2018 ed. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml> : Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018.

Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv41-iv51.

Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(9): 1108-35.

Steggmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30(8): 1648-71.

Zytogenetische Diagnostik

Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118(26): 6760-8.

Molekulargenetische Diagnostik

Cross NC, Hochhaus A, Müller MC. Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia: principles and interlaboratory standardization. *Ann Hematol* 2015; 94 Suppl 2: S219-25.

Cross NC, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015; 29(5): 999-1003.

Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26(10): 2172-5.

Müller MC, Cross NCP, Erben P, et al. Harmonization of Molecular Monitoring of CML Therapy in Europe - Perspective of Widespread Competence in BCR-ABL Quantification. *Blood* 2009; 114(22): 2616.

TKI-Absetzen

Laneuville P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Current treatment options in oncology* 2018; 19(3): 15.

Rea D, Ame S, Berger M, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer* 2018; 124(14): 2956-63.

Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(6): 747-57.

Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016; 128(1): 17-23.

Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30(8): 1638-47.

Therapietreue

Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2381-8.

Geissler J, Sharf G, Bombaci F, et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(7): 1167-1176.

Internet-Links

Selbsthilfe

www.leukaemie-online.de

<https://www.leukaemie-hilfe.de>

<https://www.cmladvocates.net/>

www.cml-bei-kindern.com

Fachkreise

<http://www.cml-allianz.de>

www.kompetenznetz-leukaemie.de

www.dgho.de

www.kinderkrebsinfo.de

Therapieleitlinien

ELN Empfehlungen für die Behandlung der CML (2020) unter

<https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>

Onkopedia Leitlinien: chronische myeloische Leukämie (2018) unter

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>

Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines (2017) unter

<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-myeloid-leukaemia>

Patientenfreundliche Zusammenfassung der ELN-Empfehlungen (2020) unter

<https://www.leukaemie-online.de/38-cml/1361-elnpatientenfreundlich>

Diagnostik

Liste der MR4,5-zertifizierten Labore: https://www.uniklinikum-jena.de/cml/cml_allianz_studieninformation.html

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/chronische-myeloische-leukaemie-cml/chronische-myeloische-leukaemie-cml.html>

https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/diagnostik/neue_diagnoseverfahren/ngs/

<https://www.leben-mit-cml.de/therapieerfolg-messen>

https://www.eutos.org/content/molecular_monitoring/information/pcr_testing/index_eng.html

<http://ch.universimed.com/fachthemen/613>

Informationen für Patienten / Broschüren

<https://www.leukaemie-hilfe.de/broschuereangebot.html>, insbesondere:

https://www.leukaemie-hilfe.de/download-informationen.html?tx_drblob_pi1%5BshowUid%5D=78&tx_drblob_pi1%5BbackPid%5D=86&cHash=9cdf916eda9d9561c53a62b96f5c9951

<https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/infotek/infomaterial-kategorie/die-blauen-ratgeber/>

https://www.krebshilfe.de/infomaterial/blauer_ratgeber/leukaemie_blaueratgeber_deutschkrebshilfe.pdf

https://www.uniklinikum-jena.de/cml/cml_allianz_information_fuer_cml_patienten.html

<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/cml/>

<https://www.cml-foundation.org/index.php/science-education-mobile/virtual-education-mobile/777-vep-20>

Aktuelle Publikationen-Übersichten

<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/projekt/publikationen/>

<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/projekt/service/rundbrief/>

https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/projekt/service/e_newsletter

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
(nur ein Teil der Publikationen offen zugänglich)

Bildquellenverzeichnis:

Titelbild: Anna Schroll

Seite 6-7: Alexander Rath@Fotolia.com

Seite 10: Yuri Arcurs@Fotolia.com

Seite 11: Quelle: Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Haferlach, MLL

Seite 12: Universitätsklinikum Jena

Seite 17: nicolas_@gettyimages

Seite 19: vitapix@gettyimages

Seite 20: Quelle: Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Haferlach, MLL

Seite 22: Quelle: Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Haferlach, MLL

Seite 25: Anna Schroll



Leukämie
online.de

Koordiniert wird die Deutsche CML-Allianz von einer Geschäftsstelle, die am Universitätsklinikum Jena angesiedelt ist. Für das Projekt Deutsche CML-Allianz wird das Universitätsklinikum Jena finanziell durch die Firmen Novartis, Incyte, BMS und Pfizer unterstützt. Bei der Verwendung der Mittel wird die inhaltliche und wissenschaftliche Unabhängigkeit des Projektes gewahrt.