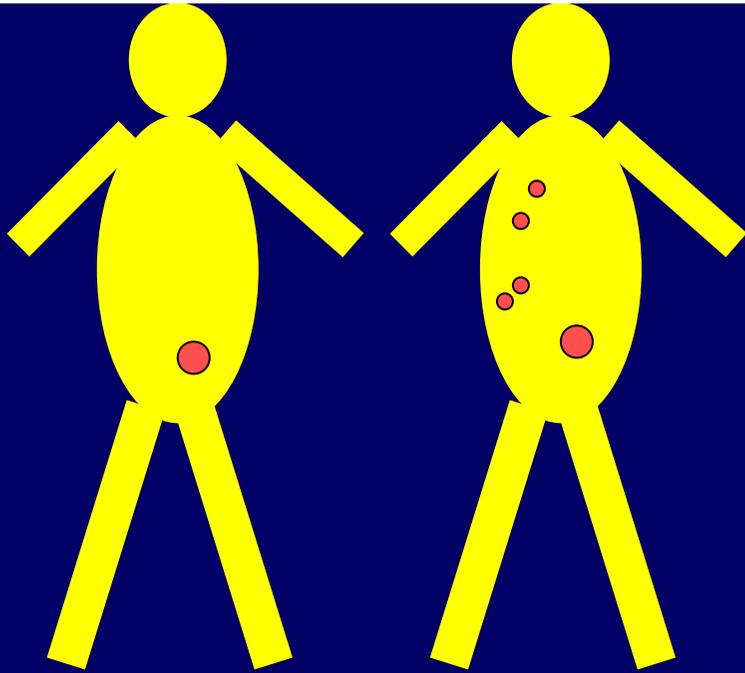


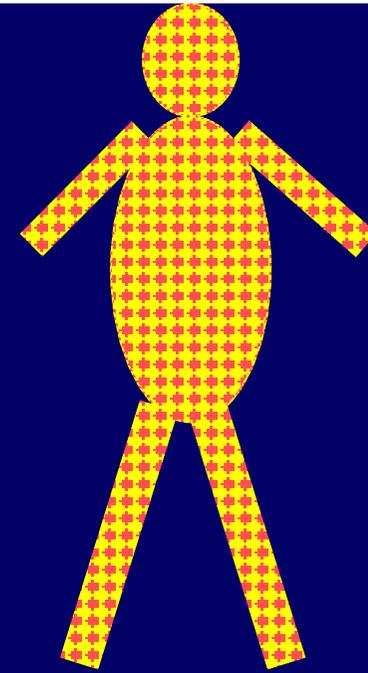
Klassifikation und Dokumentation maligner hämatologischer Systemerkrankungen

PD Dr. Stefan A. Klein
Medizinische Klinik IV
Hämatologie / Onkologie

KLINIKUM  BAYREUTH GmbH



Solide Tumore:
TMN-Klassifikation
UICC Stadien



Hämatologische Neoplasien:
Krankheitsspezifische Stadieneinteilung

- Lymphome: WHO/Ann Arbor
- Plasmozytom: Salmon und Durie
- CLL: Rai oder Binet
- CML: Hasford-score
- Akute Leukämien: WHO

Inzidenzen der häufigsten hämatologischen Neoplasien

Diagnose	Inzidenz
Leukämien	8-10/100.000
Myelodysplastisches Syndrom	3/100.000
Plasmozytom	4/100.000
Hodgkin-Lymphom	3/100.000
Non-Hodgkin-Lymphome	10/100.000

WHO-Klassifikation myeloischer Neoplasien

nach Harris NL et al, Mod Pathol 2000 Feb;13(2):193-207

Myeloproliferative Erkrankungen (MPE)

Chronische myeloische Leukämie, Ph-Chromosom (Ph1)
[t(9;22)(q34;q11), BCR/ABL]+

Chronische Neutrophilen-Leukämie

Chronische Eosinophilien-Leukämie / Hypereosinophilie-Syndrom

Chronische idiopathische Myelofibrose

Polyzythämia vera

Essentielle Thrombozytopenie

Myeloproliferative Erkrankungen, nicht klassifizierbar

CMML

Atypische CML

Juvenile myelomonozytäre Leukämie

Refraktäre Anämie

Mit Ringsideroblasten

Ohne Ringsideroblasten

Refraktäre Zytopenie (MDS) mit Mehrlinien-Dysplasie

Refraktäre Anämie mit vermehrten Blasten (RAEB)

5q- Myelodysplasie

MDS unklassifizierbar

AML mit typischer Zytogenetik

t(8;21)(q22;22)/AML1 (CBFa)/ETO

APL mit t(15;17)(q22;q11-12)/PML/RARa

Eosinophilie inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q11)

CBFb/MYH11X

AML mit 11q23 (MLL) Abn.

AML mit Mehrlinien-Dysplasie

mit vorherigem MDS

ohne vorheriges MDS

Therapieassoziierte AML/MDS

nach Alkylantien

nach Epipodophyllotoxinen

Andere

Nicht weitere klassifizierte AML

Minimal differenzierte AML

AML ohne Ausreifung

AML mit Ausreifung

Ak. myelomonozytäre L.

Ak. Monozyten-L.

Ak. Erythroleukämie

Ak. Megakaryozyten-L.

Ak. Basophilen-L.

Ak. Panmyelose mit Myelofibrose

Myelodysplastische Syndrome / MPE

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Akute myeloische Leukämie (AML)

WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien

nach Harris NL et al, Mod Pathol 2000 Feb;13(2):193-207

B-Zell-Neoplasien

B-Vorläuferzell-Neoplasien

Akute lymphoblastische B-Vorläuferzell-Leukämie/Lymphom

Reifzellige B-Zell-Neoplasien

Chronische lymphatische Leukämie

B-Prolymphozyten-Leukämie

Lymphoplasmazytäres Lymphom

Splenisches Marginalzonen-Lymphom

Haarzellen-Leukämie

Plasmozytom

Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MALT)

Nodales Marginalzonen-Lymphom

Follikuläres Lymphom Mantelzelllymphom

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Burkitt-Lymphom/Burkitt-Leukämie

T- und NK-Zell-Neoplasien

T-Vorläuferzell-Neoplasien

Akute lymphoblastische T-Vorläuferzell-Leukämie/Lymphom

Reifzellige (periphere) T-Zell-Neoplasien

T-Prolymphozyten-Leukämie

T-Zell-Leukämie mit granulären Lymphozyten

Aggressive NK/T-Zell-Leukämie

T-Zell-Lymphom/Leukämie des Erwachsenen (HTLV1+)

Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ

T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ

Hepatosplenisches gd-T-Zell-Lymphom

Subkutanes T-Zell-Lymphom, Pannikulitis-Typ

Mycosis fungoides / Sezary-Syndrom

Großzellig anaplastisches Lymphom vom T-/Null-Zelltyp, primärer Hautbefall

Peripheres T-Zell-Lymphom, keine weitere Charakterisierung

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Großzellig anaplastisches Lymphom vom T-/Null-Zelltyp, primär systemischer Typ

Hodgkin-Lymphome

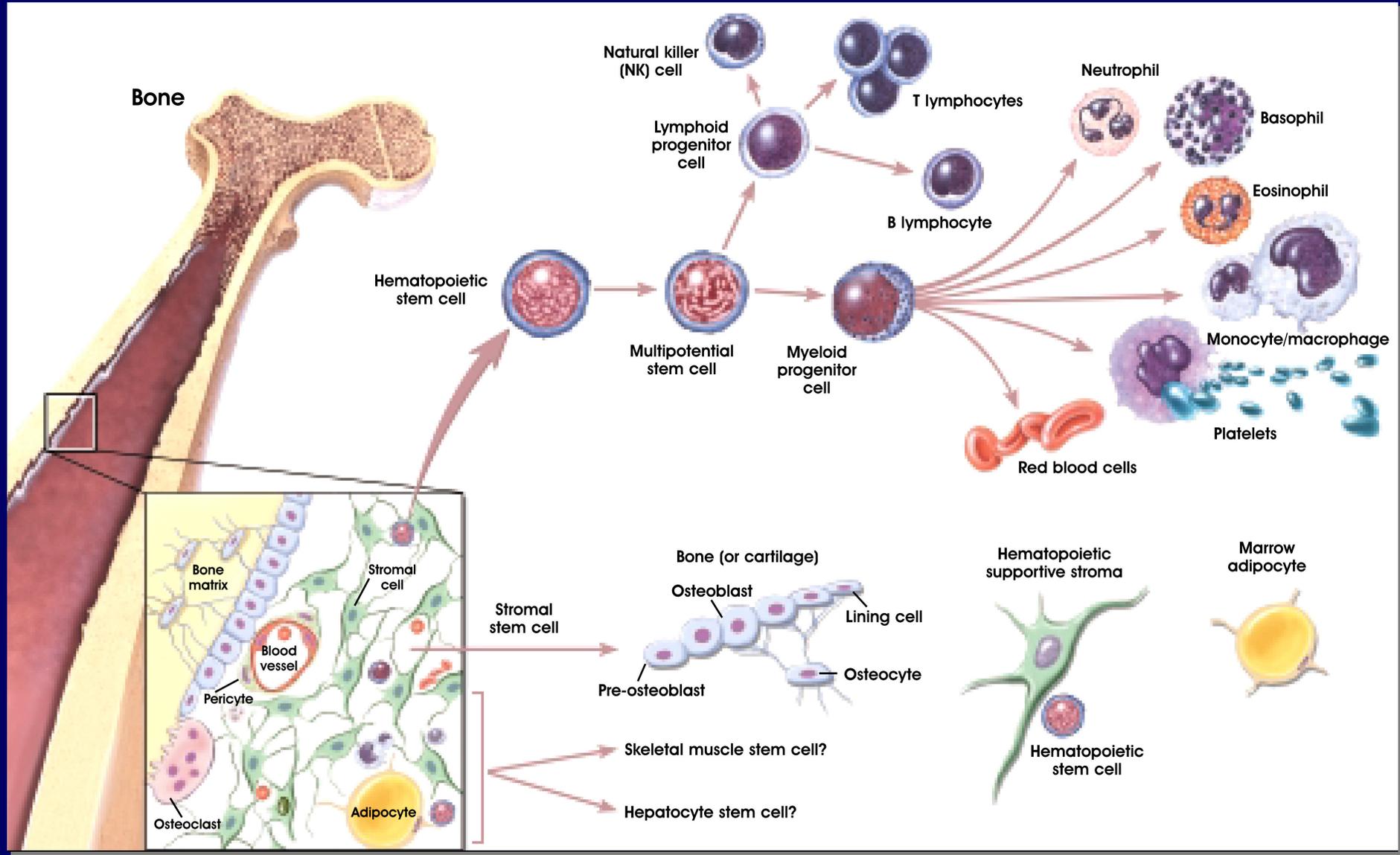
Nodulärer Typ mit Lymphozyten-Prädominanz

Klassisches Hodgkin-Lymphom

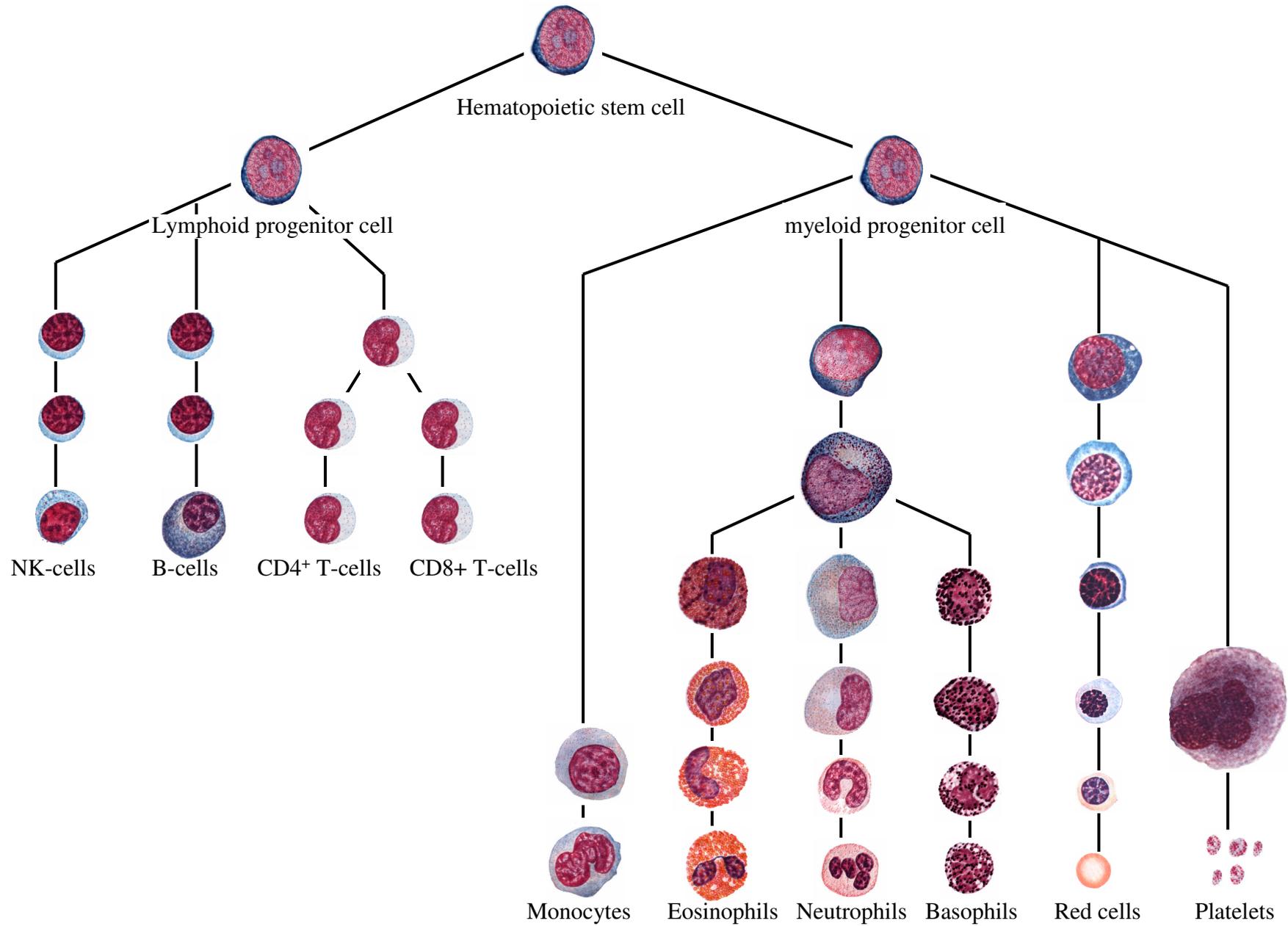
Hodgkin-Lymphom mit nodulärer Sklerose (Grad 1 und 2)

Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom

Hodgkin-Lymphom mit geringer Lymphozytenzahl



Hämatopoesebäumchen

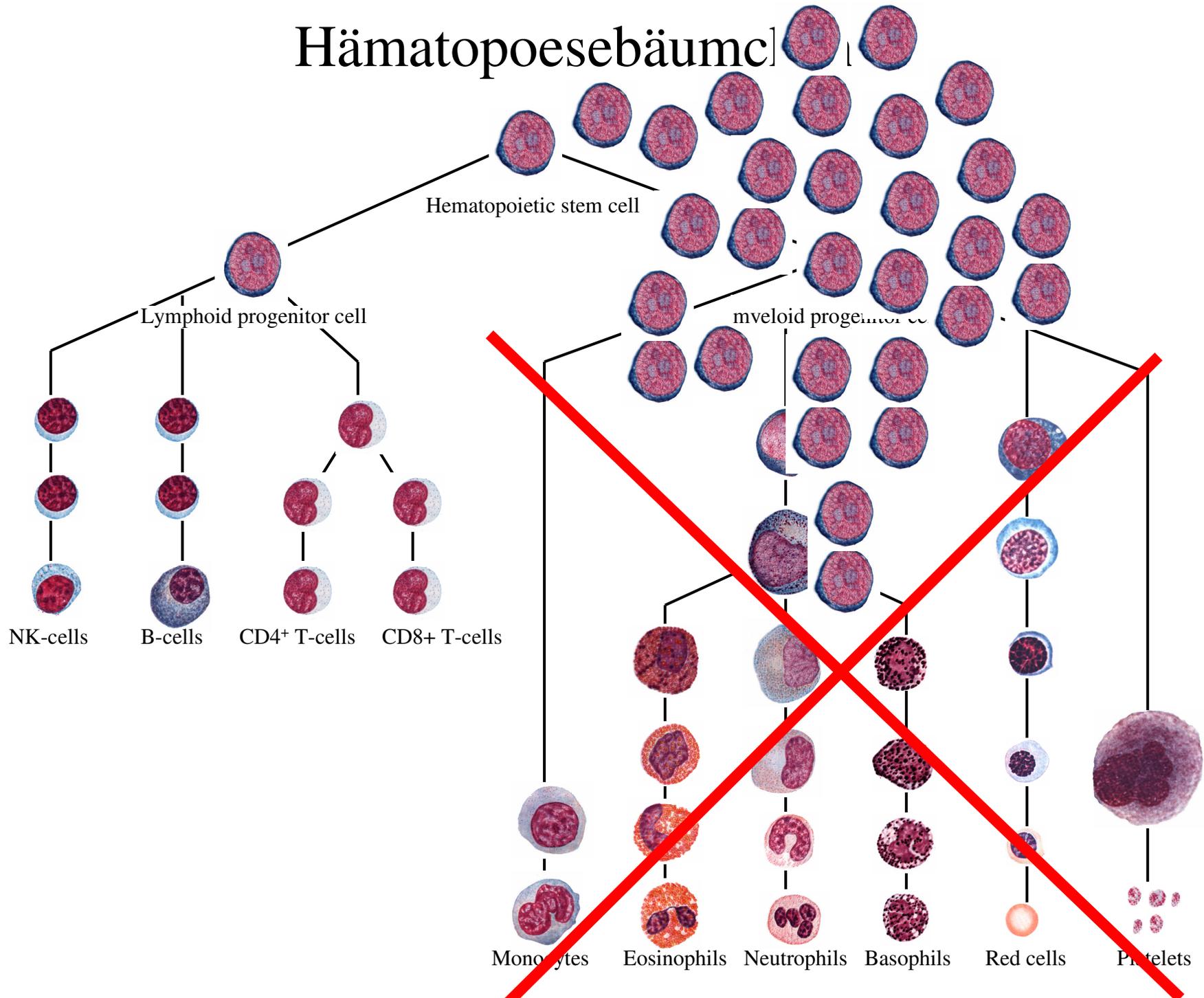


AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE

Definition:

Die AML ist eine bösartige klonale Erkrankung der frühen myeloischen Vorläuferzellen mit gestörter Ausreifung und unkontrollierter Vermehrung der Leukämiezellen im Knochenmark und peripheren Blut.

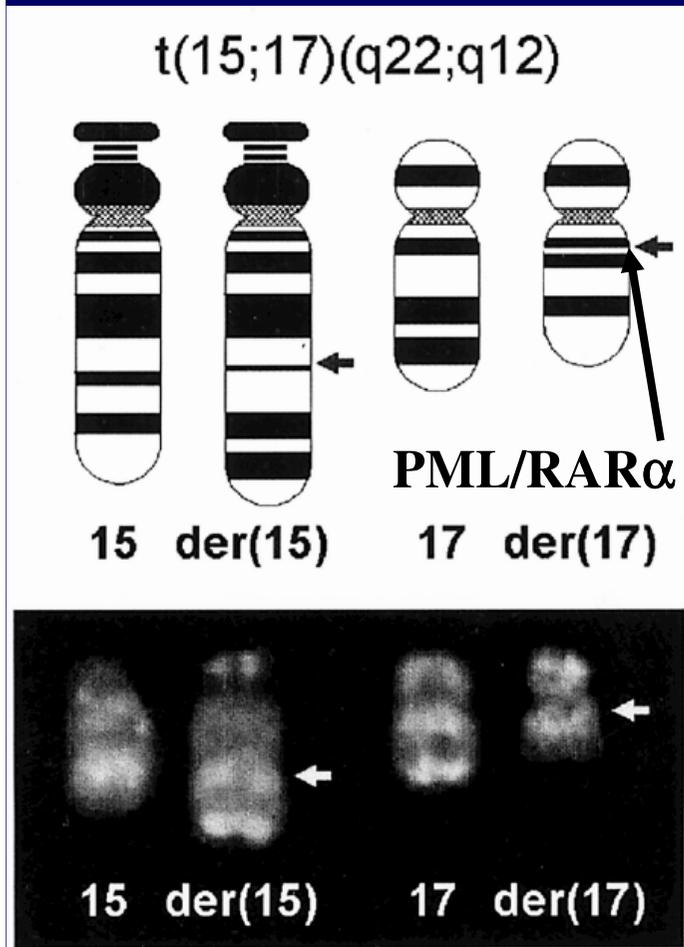
Hämatopoesebaum



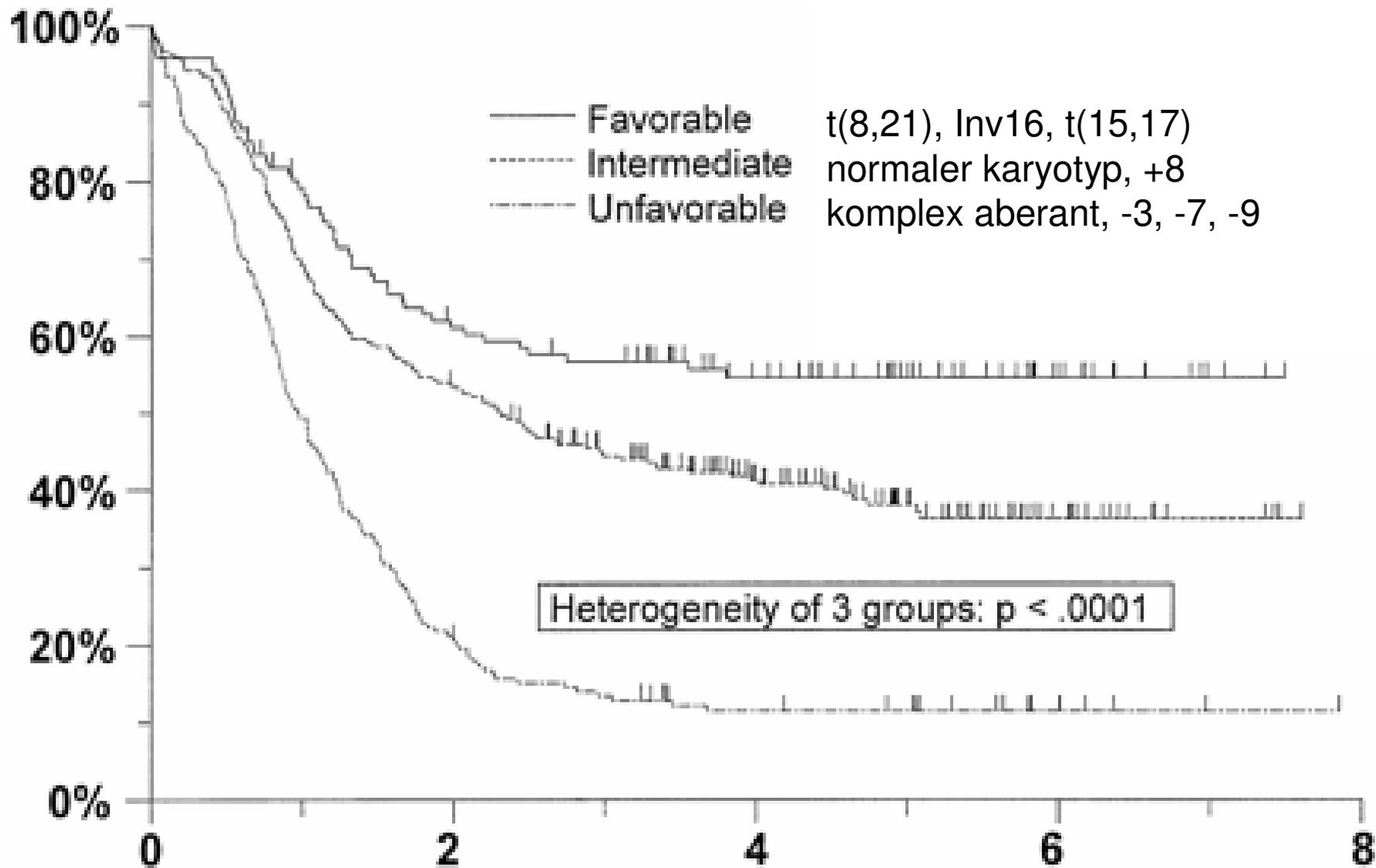
AML: FAB-Klassifikation

- M0: Undifferenzierte Leukämie
- M1: Myeloblastenleukämie ohne Differenzierung
- M2: Myeloblastenleukämie mit Differenzierung
- M3: Promyelozytenleukämie
- M4: Myelomonozytäre Leukämie
- M5: Monoblastenleukämie
- M6: Erythroleukämie
- M7: Megakaryoblastenleukämie

Molekulare und zytogenetische Diagnostik



- **Zytogenetik / Karyogramm:**
Suche nach Anomalien von Chromosomen, z.B. t(15;17)
- **FISH** (Fluoreszenz in situ Hybridisierung):
Anfärbung von neu entstandenen Genabschnitten auf Chromosomen
- **PCR** (Polymerasekettenreaktion):
Molekulare Diagnostik: Sehr empfindliche Nachweismethode zur Detektion des Fusionsgens (z.B. PML/RAR α)

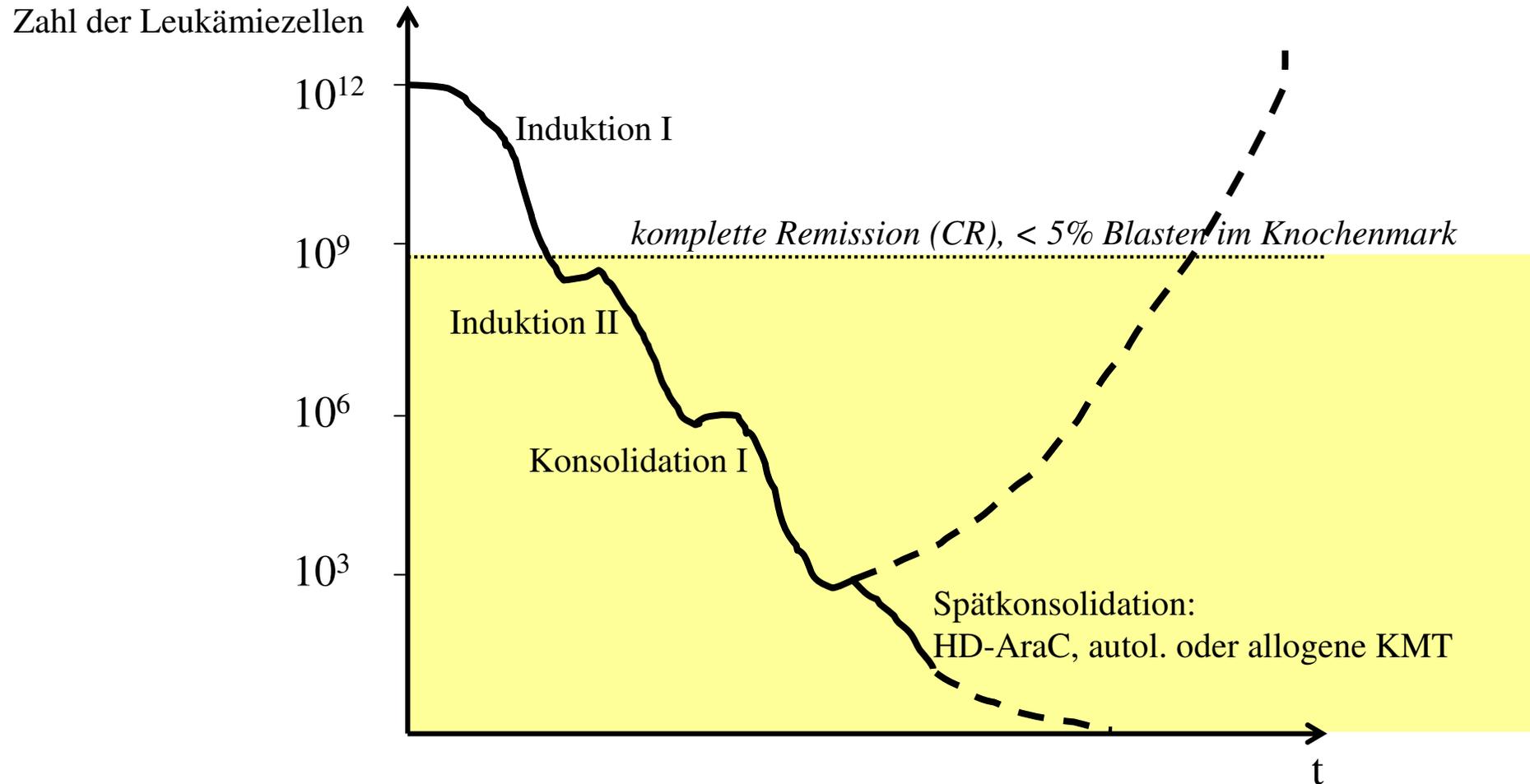


WHO-Klassifikation der AML

- **AML mit typischer Zytogenetik**
 - t(8;21)(q22;22)/AML1 (CBFa)/ETO
 - APL mit t(15;17)(q22;q11-12)/PML/RARa
 - Eosinophilie inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q11)
 - CBFb/MYH11X
 - AML mit 11q23 (MLL) Abn.
- **AML mit Mehrlinien-Dysplasie**
 - mit vorherigem MDS
 - ohne vorheriges MDS
- **Therapieassoziierte AML/MDS**
 - nach Alkylantien
 - nach Epipodophyllotoxinen
 - Andere
- **Nicht weiter klassifizierte AML**
 - Minimal differenzierte AML
 - AML ohne Ausreifung
 - AML mit Ausreifung
 - Ak. myelomonozytäre L.
 - Ak. Monozyten-L.
 - Ak. Erythroleukämie
 - Ak. Megakaryozyten-L.
 - Ak. Basophilen-L.
 - Ak. Panmyelose mit Myelofibrose
- **Akute biphänotypische Leukämie**

AML-Therapieverlauf

Der Begriff der MINIMALEN RESTERKRANKUNG
(Minimal Residual Disease. MRD)



Was bei einer AML zu dokumentieren ist

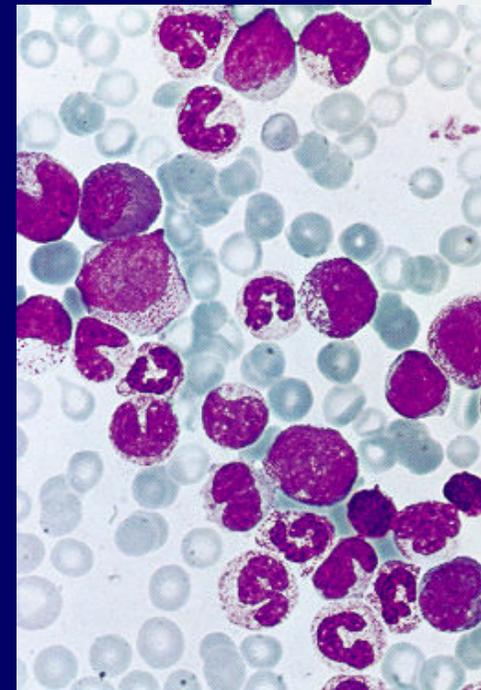
- WHO-Klassifikation
- FAB-Klassifikation
- Zytogenetik
- Therapiezyklen
- Zeitpunkt der 1. kompletten Remission
- Marker und Ergebnis der MRD-Diagnostik
- Konsolidationstherapie (Transplantation)

Chronische myeloische Leukämie

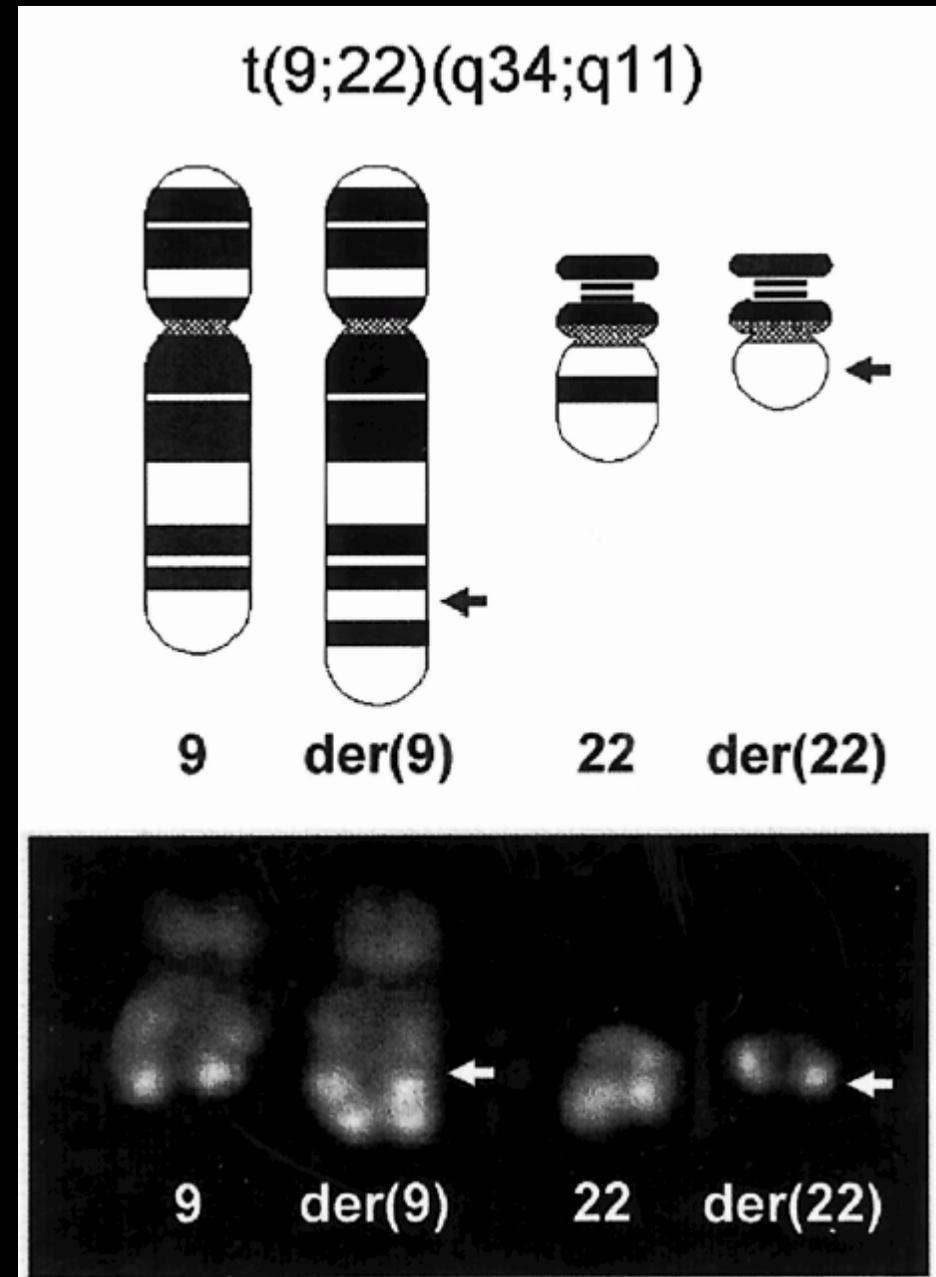
CML:

Klonale Erkrankung von myeloischen
Vorläuferzellen mit Expansion reifer
Zellen der Granulopoese und
Ausschwemmung in das periphere Blut

Genetischer Hintergrund:
Translokation 9,22
(Philadelphiachromosom)



CML:
Philadelphia-Translokation
Genprodukt: BCR/ABL



Stadien der CML

Chronische Phase



Akzelerierte Phase: 10-30% Blasten im Blut oder Knochenmark
Ausgeprägte Basophilie
zusätzliche chromosomale Aberrationen



Blastenkrise: > 30% Blasten im Blut oder im Knochenmark

CML-(Hasford)-Score

Hasford Score

Hasford et al. JNCI 2000 Vol. 90: 850-

858

Berechnung über

<http://www.pharmacoepi.de/cmlscore.html>

$$\begin{aligned} &= (0.6666 \times \text{age [0 when age < 50; 1, otherwise]} \\ &+ 0.0420 \times \text{spleen size (cm below costal margin)} \\ &+ 0.0584 \times \text{blasts [\%]} \\ &+ 0.0413 \times \text{eosinophils [\%]} \\ &+ 0.2039 \times \text{basophils [\%] [0 when basophils < 3\%; 1, otherwise]} \\ &+ 1.0956 \times \text{platelet count [0 when platelets < } 1500 \times 10^9/l; 1 \\ &\quad \text{otherwise]} \\ &\times 1000 \end{aligned}$$

Bewertung:

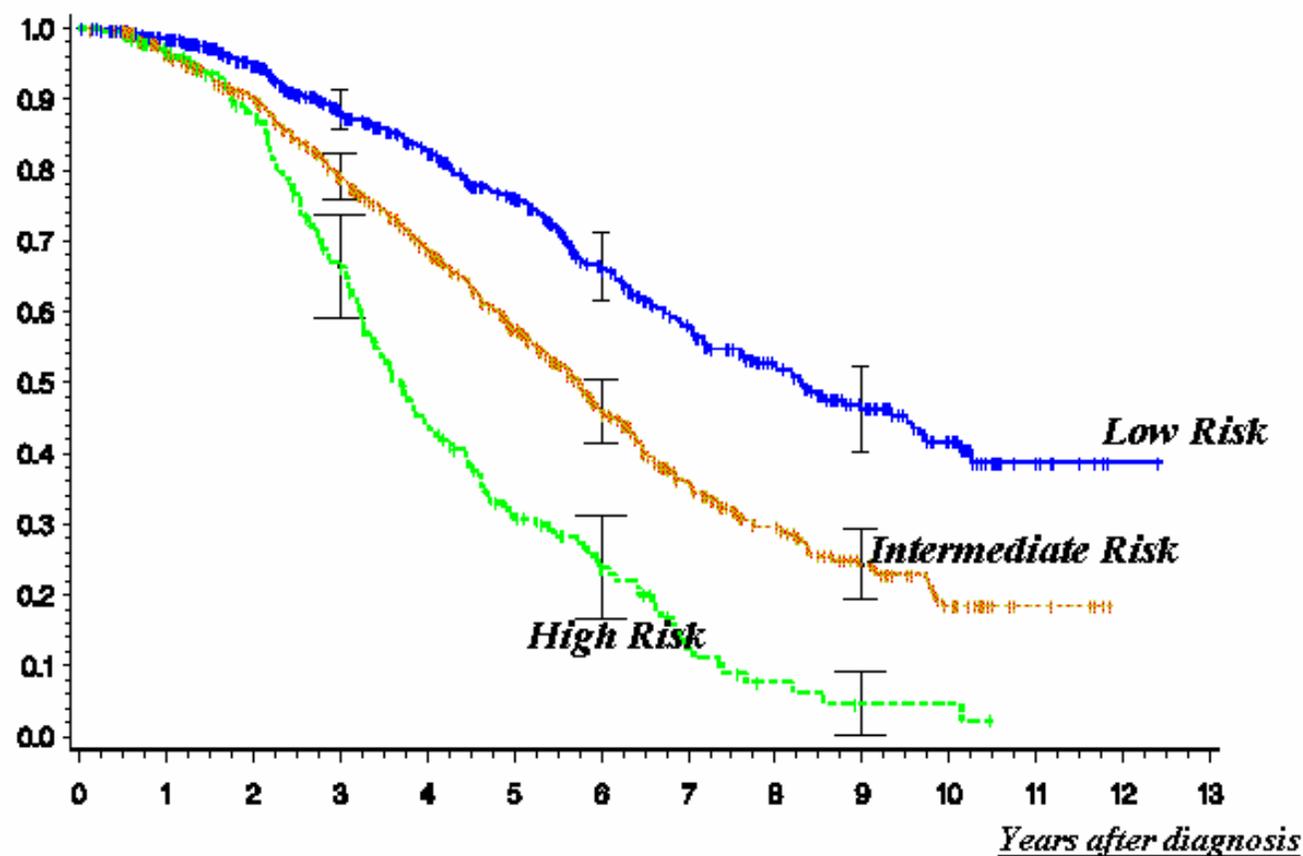
Median score 913; lowest 0; highest 2697

- Low risk < 780
- Intermediate Risk
- High risk > 1480

Survival curves for risk groups according to the New Score
1400 patients diagnosed with early chronic phase CML and treated with IFN

- Low Risk (n=594/186 died), median survival 100 months**
- Intermediate Risk (n=629/342 died) median survival 69 months**
- High risk (n=177/131 died), median survival 45 months**

Estimated survival probability



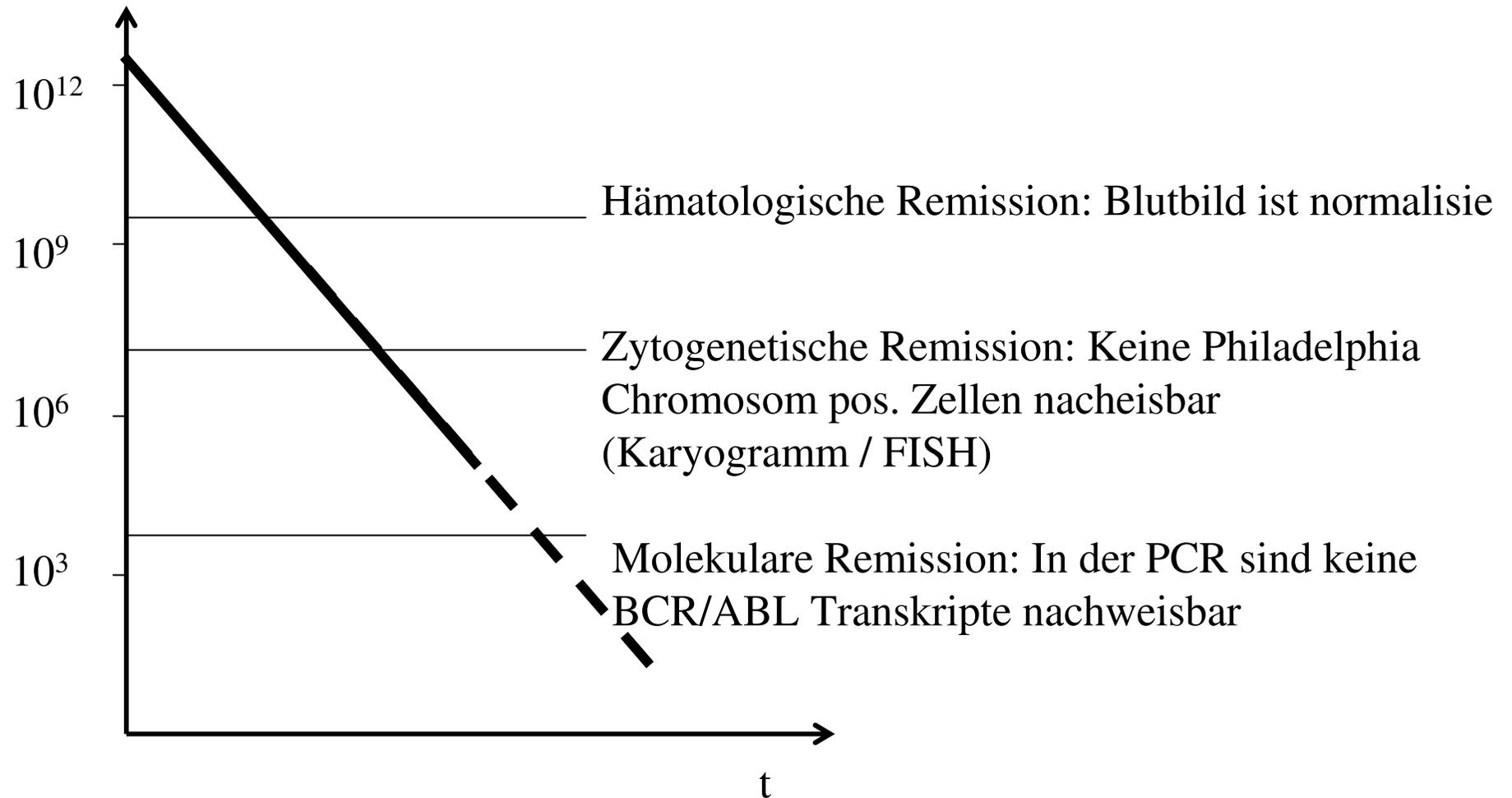
Pharmacoepidemiology Research Group.

Copyright © 2000

20. Juli 2000

Arten der Remission bei der CML / Remissionstiefe

Zahl der Leukämiezellen



Reife (periphere) B-Zell-Neoplasien

Kiel-Klassifikation	WHO-Klassifikation
B-lymphozytisches Lymphom, B-Zell chronisch lymphatische Leukämie, B-Zell-Prolymphozytenleukämie	B-Zell chronische lymphatische Leukämie
Lymphoplasmozytoides Immunozytom	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
	Lymphoplasmazytoides Lymphom
Zentrozytisches Lymphom	Mantelzell-Lymphom
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, follikulär	Follikuläres Lymphom
	Follikelzentrums-Lymphom, follikulär, Grad I und II
	Follikelzentrums-Lymphom, follikulär, Grad IIIA
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, diffus	Follikelzentrums-Lymphom, diffus, kleinzellig
Monozytoides Lymphom, einschl. Marginalzonenlymphom	Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom (MALT)
	Nodales Marginalzonen B-Zell Lymphom
	Marginalzonen-Lymphom der Milz
Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie
Plasmozytisches Lymphom	Plasmozytom / Plasmazell-Myelom
Zentroblastisches Lymphom	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom
B-großzellig-anaplastisches Lymphom (Ki-1 ⁺)	
	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom
	Hochmalignes B-Zell Lymphom, Burkitt-ähnlich

Indolente B-Zell Lymphome

Chronische lymphozytische Leukämie/ lymphozytisches Lymphom

Lymphoplasmozytisches Lymphom/Immunozytom/M. Waldenström

Haarzell-Leukämie

Splenisches Marginalzonenlymphom

Marginalzonen-Lymphom

Extranodales (MALT-B-Zell Lymphom)

Nodal (monozytoid)

Follikelzentrums-Lymphom/follikulär, Grad I

Follikelzentrumslymphom/follikulär, Grad II

Aggressive Lymphome

Prolymphozytenleukämie

Plasmozytom/Multiples Myelom

Mantelzell-Lymphom

Follikelzentrums-Lymphom/follikulär, Grad III

Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom

Primäres mediastinales (thymisches) B-großzelliges Lymphom

Sehr aggressive Lymphome

Vorläuferzell B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie

Burkitt-Lymphom/akute B-Zell Leukämie

Plasmazell-Leukämie

Ann-Arbor Klassifikation für maligne Lymphome

Stadium I:	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
Stadium II:	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III:	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E)
Stadium III 1:	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam (Befall oberhalb des Truncus coeliacus)
Stadium III 2:	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam (Befall unterhalb des Truncus coeliacus)
Stadium IV:	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten (Eine Beteiligung des Knochenmarkes oder der Leber gilt grundsätzlich als Stadium IV)

Die Stadien I - IV erhalten den Zusatz **B**, wenn ein oder mehrere der folgenden Allgemeinsymptome vorliegen, und den Zusatz **A**, falls diese fehlen.

Allgemeinsymptome sind:

nicht erklärbares Fieber über 38C °

nicht erklärbarer Nachtschweiß

nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten

N = Lymphknoten

E = extranodal

IPI (International Prognostic Index für hochmaligne NHL)

Risikofaktoren:	Günstig		Ungünstig
Alter	< 60 Jahre	<i>versus</i>	> 60 Jahre
Stadium	I / II		III / IV
Zahl der extralymphatischen Manifestationen	0 - 1		>= 2
Allgemeinzustand ECOG	0 - 1		>=2
LDH i.S.	normal		erhöht

Patienten werden anhand der Summe der ungünstigen Risikofaktoren in 4 Gruppen eingeteilt:

Risikogruppe:	Summe der ungünstigen Risikofaktoren
niedrig	0; 1
niedrig-intermediär	2
hoch-intermediär	3
hoch	4; 5

WHO-Vorschläge zur Klassifizierung myelodysplastischer Syndrome

Entität*	Dysplasie**	Blasten im Blut	Blasten im KM	Ringsideroblasten im KM $\geq 15\%$	Zytogenetik	
5q- Syndrom	meist nur E	< 5 %	< 5 %	-	nur 5q-	
RA	meist nur	< 1 %		-	verschieden	
RARS	DysE	keine		+		
RCMD	2-3 Linien	selten		-		
RCMD-RS				+		
RAEB-1	1-3 Linien	< 5 %		< 5-9 %		-
RAEB-2		5-19 %		10-19 %		-
CMML-1		< 5 %		< 10 %		-
CMML-2		5-19 %	10-19 %	-		
MDS-U		1 Linie	keine	< 5 %	-	

*RA=refraktäre Anämie; RARS=refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RCMD=refraktäre Zytopenie mit Multilinien-Dysplasie; RCMD-RD= refraktäre Zytopenie mit Multilinien-Dysplasie und Ringsideroblasten; RAEB=refraktäre Anämie mit Erhöhung von Blasten; CMML=

**Dysplasie in Granulopoese=Dys G, in Erythropoese= Dys E, in Megakaryopoese= DysM, Multilineage Dysplasie= zwei bis drei Linien sind betroffen, Trilineage-Dysplasie=TLD=alle drei Zellreihen weisen Dysplasien auf.

Quelle:World Health Organisation: Classification of Tumours: Pathology & Genetics. IARCPress, Lyon, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.Ed.E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. 2001

Myelodysplastische Syndrome			
IPSS (International Prognostic Scoring System for MDS)			
Score Wert	% Blasten im Knochenmark	Karyotyp	Betroffene Zellreihen
0	< 5	normaler Karyotyp, -Y, del 5q, del 20q	0 - 1
0,5	5-10	andere	2 - 3
1		komplexer Karyotyp** oder Anomalien von Chromosom 7	
1,5	11-20		
2	21 - 30		
<p>*Der <i>International Prognostic Score</i> entspricht der Summe der einzelnen Score Werte. Es ergeben sich vier Risikogruppen; der Wert in Klammern gibt die mittlere Überlebenszeit an.</p>			
Low-risk:		0 Punkte (5,7 Jahre)	
Intermediate-1-risk:		0,5 - 1,0 Punkte (3,5 Jahre)	
Intermediate-2-risk:		1,5 - 2,0 Punkte (1,2 Jahre)	
High-risk:		>= 2,5 Punkte (4 Monate)	
** >= 3 Veränderungen			
(Quelle: Greenberg et al. Blood; 1997 Vol 89 (6); pp 2079 - 2088)			

Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms

nach Salmon und Durie, 1975

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse	Weder Stadium I noch Stadium III	Fortgeschrittene Knochenläsionen
IgG < 50 g/l	IgG 50 - 70 g/l	IgG > 70 g/l
bzw.	bzw.	bzw.
IgA < 30 g/l	IgA 30 - 50 g/l	IgA > 50 g/l
Leichtketten im Urin < 4 g/24h	Leichtketten im Urin 4 - 12 g/24h	Leichtketten im Urin > 12 g/24h
Hb > 10 g/dl	Hb 8,5 - 10 g/dl	Hb < 8,5 g/dl
Kalzium < 2,6 mmol/l	Kalzium < 3 mmol/l	Kalzium > 3 mmol/l
A: Serumkreatinin < 2 mg/dl B: Serumkreatinin > 2 mg/dl		