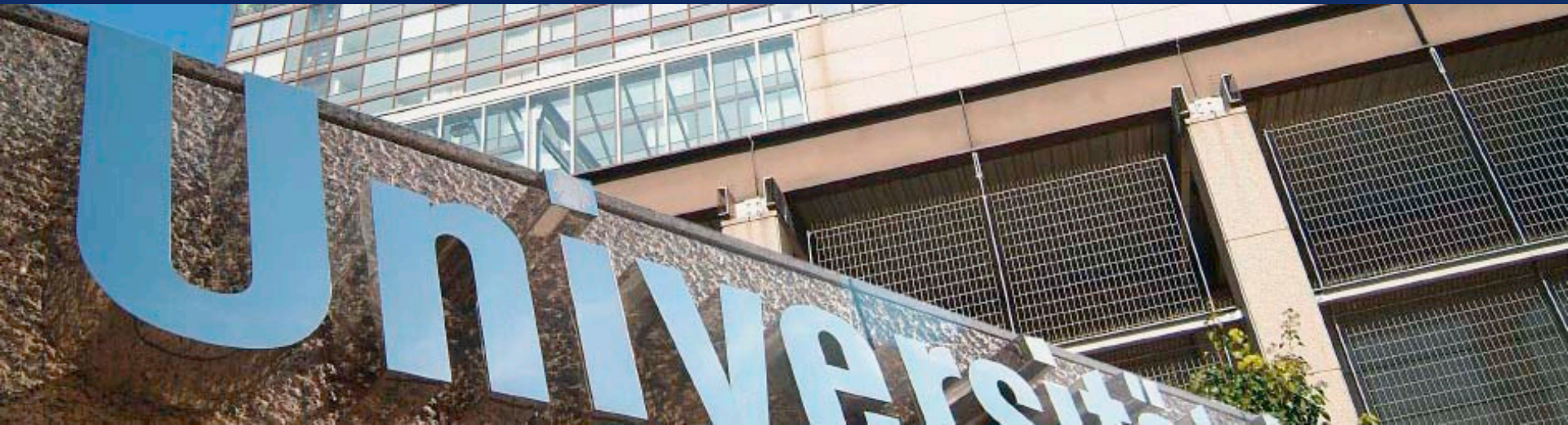




**UNIKLINIK
KÖLN**



Akute myeloische Leukämie (AML)

PD Dr. K.-A. Kreuzer

Akute Leukämien

- Definition und Einteilung
- Ätiologie und Epidemiologie
- Klinisches Erscheinungsbild
- Diagnostik
 - | Mikroskopie
 - | Durchflußzytometrie
 - | Molekular- und Zytogenetik
- Therapie
 - | Chemotherapie
 - | Stammzelltransplantation
- Prognose

Weißes Blut.

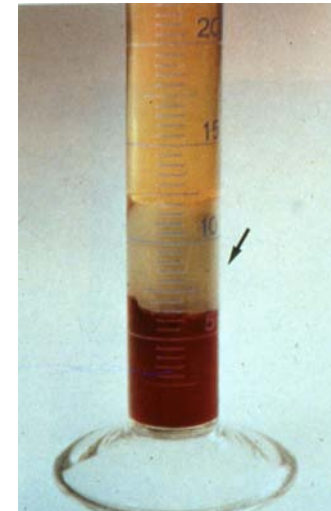
Außer sehr wenig rothen Blutkörperchen bestand der ungleich größere Theil aus denselben farblosen oder weißen Körpern, die auch im normalen Blut vorkommen, nämlich kleinen, nicht ganz regelmäßigen Protokineten, größeren, körnigen, fetthaltigen, kernlosen Körperchen und granulierten Zellen mit einem rundlichen, hufeisenförmigen oder fleckblattartigen oder mit mehreren nappförmigen, distincten Kernen. Die größeren dieser Zellen hatten ein leicht gelbliches Aussehen. Das Verhältnis zwischen den farbigen und farblosen Blutkörperchen stellte sich hier ungefähr umgekehrt, wie im normalen Blut, indem die farblosen die Regel, die farbigen eine Art von Ausnahme zu bilden schienen. Wenn ich daher von weißem Blute spreche, so meine ich in der That ein Blut, in welchem die Proportion zwischen den rothen und farblosen (in Masse weißen) Blutkörperchen eine umgekehrte ist, ohne daß eine Beimischung fremdartiger chemischer oder morphologischer Elemente zu bemerken wäre.

Ich würde mich glücklich schätzen, der Wissenschaft dadurch zu einer neuen und, wie es mir scheint, nicht unwichtigen Thatsache verholfen zu haben. —

Dr. Virchow.

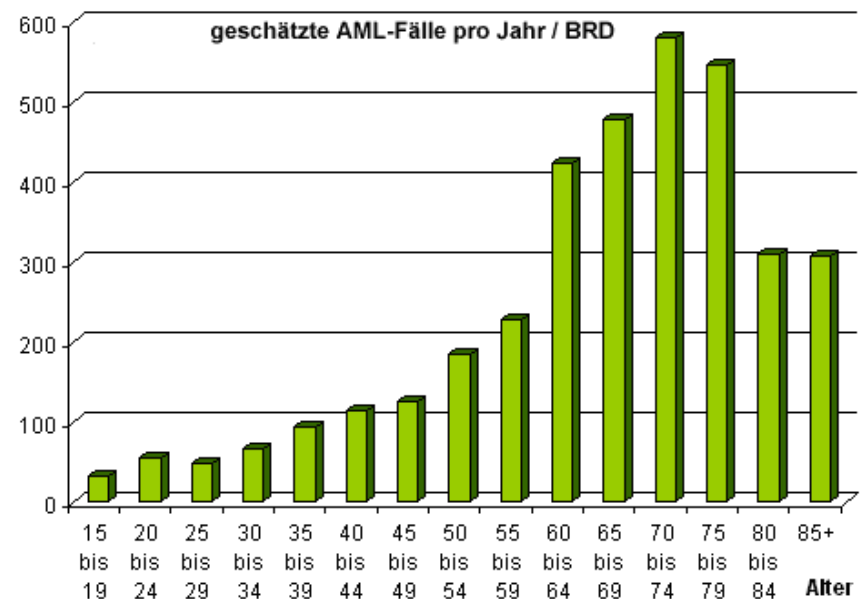
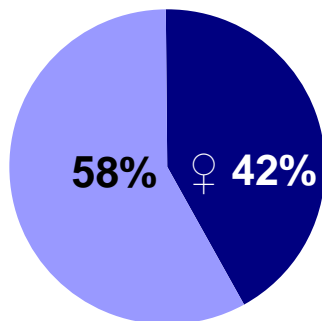
Die AML ist eine Stammzellerkrankung

- betroffen ist eine **myeloisch** prädeterminierte Zelle
- verläuft **rasch progredient** und unbehandelt **stets tödlich**
- namensgebend (λευκός, αἷμα) ist die häufig exzessive **Leukozytose**
- **Aber Vorsicht:** In etwa 50% d.F. verlaufen akute Leukämien **sub- bzw. aleukämisch!**



Die AML in Zahlen

- ca. **3.600** Fälle/ Jahr in Deutschland
- Inzidenz ca. **3/100.000/a**
- Mittleres Erkrankungsalter **67 Jahre**



Die Ätiologie der AML ist unklar!



- de novo AML

- | Risiko: ionisierende Strahlung, **Benzol**, Insektizide, Trisomie 21

- Sekundäre AML

- | Risiko: klonale Erkrankungen der Hämatopoese (**MDS**, AA, PNH, systemische Mastozytose)

- Therapieassoziierte AML

- | Risiko: **Alkylantien** (z.B. Melphalan, Cyclophosphamid) und **Topoisomerase-II-Hemmstoffe** (z.B. Etoposid, Teniposid)

Klinisches Erscheinungsbild der AML (I)

– Knochenmarksinsuffizienz

- | Anämie → Leistungsschwäche etc.
- | Granulozytopenie → Infektanfälligkeit, Fieber etc.
- | Thrombozytopenie → Blutungen (Epistaxis, Petechien)

– Extramedulläre Blutbildung

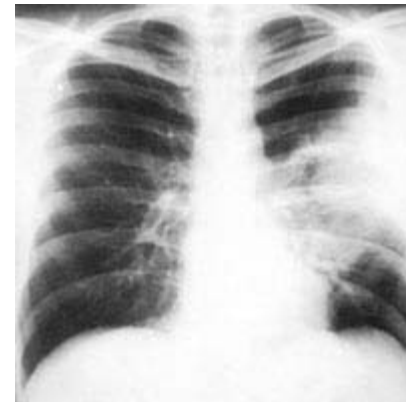
- | Hepato-Splenomegalie

– B-Symptome

- | Gewichtsverlust, Nachtschweiß

– Organmanifestationen

- | Haut u.a.



Klinisches Erscheinungsbild der AML (II)

- **Leukostase-Syndrom**

- | Störung der (Mikro-)Zirkulation durch “Leukozytenthromben”

- **Gingiva-Hyperplasie**

- | Extramedulläre Manifestation
v.a. bei monozytären Leukämien



- **Gerinnungsstörungen**

- | Verbrauchskoagulopathie
Promyelozytenleukämie

- **Neurologische Störungen**

- | Meningeosis leucaemica (selten bei AML)



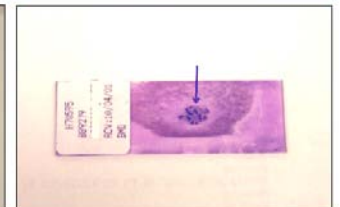
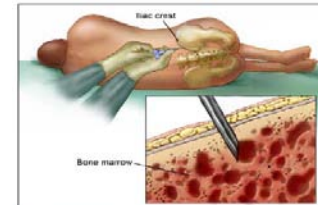
Merke:

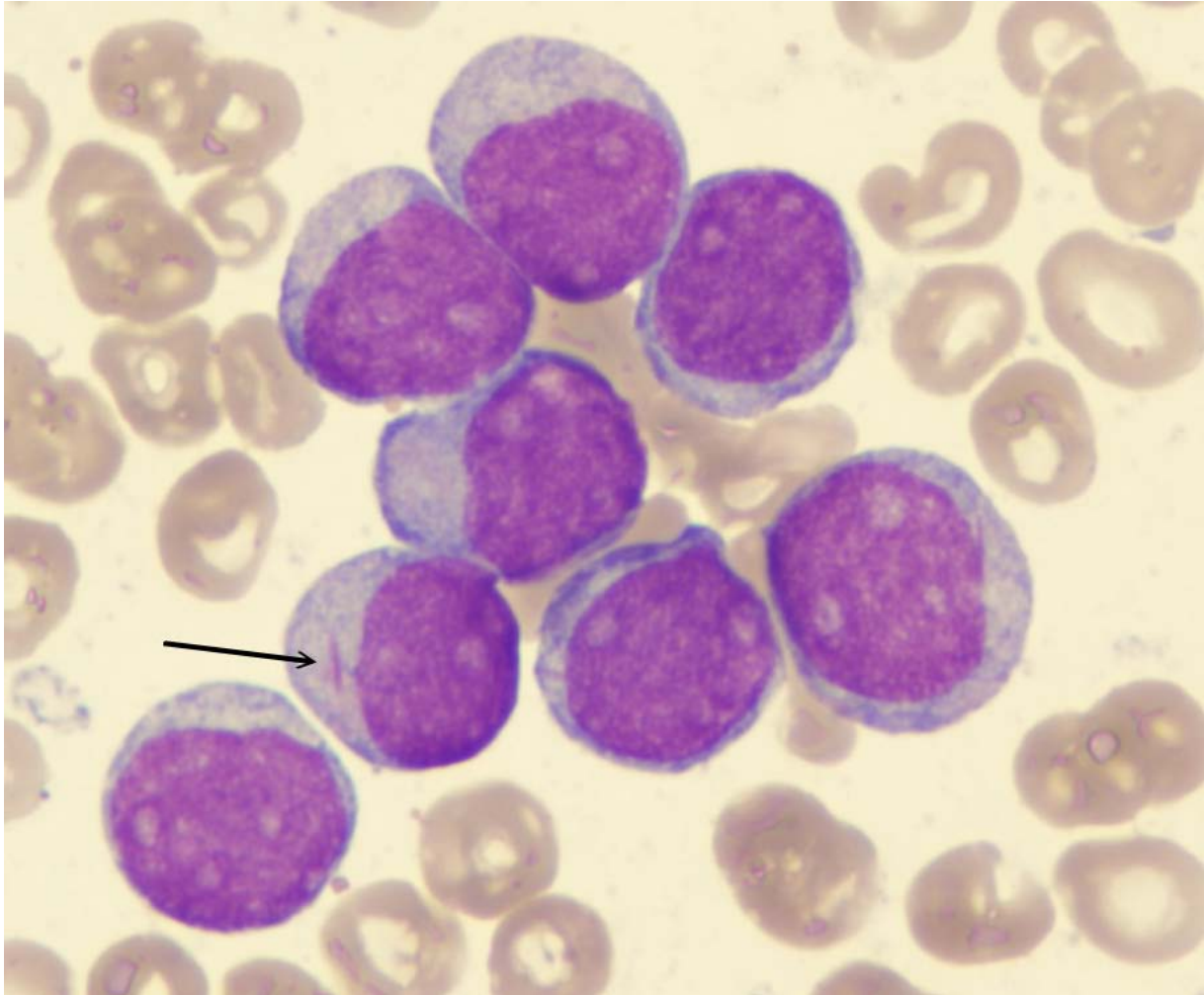
Jede anderweitig nicht erklärbare
Blutbildveränderung bedarf einer
Knochenmarkdiagnostik



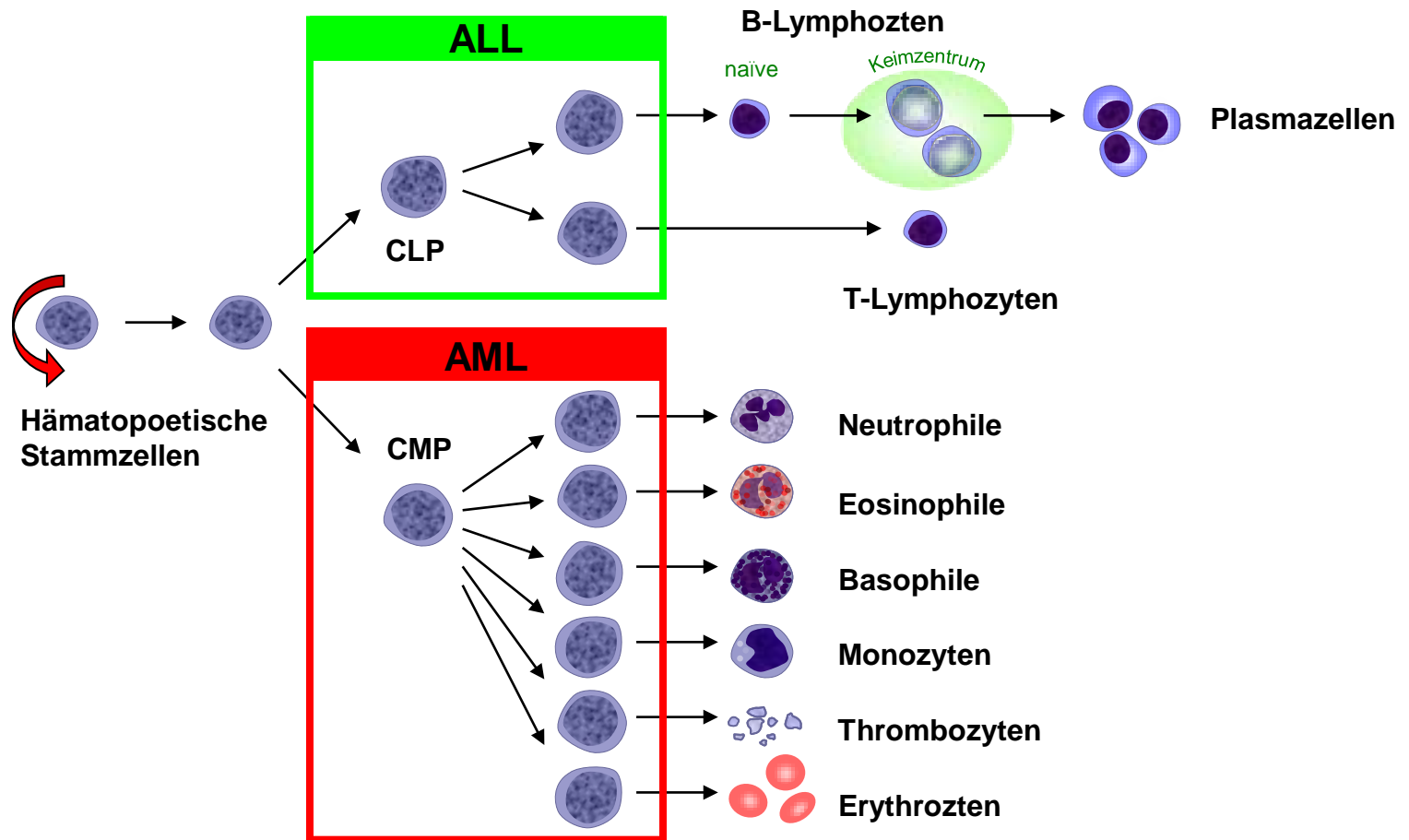
Diagnostik der AML

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild
- mikroskopisches Differentialblutbild
- **Knochenmarkpunktion**
 - | Zytomorphologie und Zytochemie
 - | Histopathologie
 - | Immunphänotypisierung
 - | Zytogenetik
 - | Molekulargenetik
- ggf. Liquorraumpunktion und Computertomographie





Differenzierungsblöcke



AML-Klassifikation gestern: **FAB-Group**

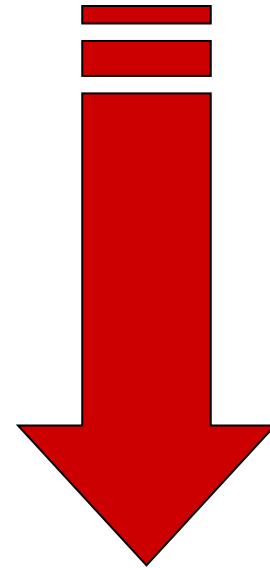
- **M0: undifferenzierte Myeloblastenleukämie**
- **M1: Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung**
- **M2: Myeloblastenleukämie mit Ausreifung**
- **M3: Akute Promyelozytenleukämie**
 - | M3v: hypogranulierte Variante
- **M4: Akute myelomonozytäre Leukämie**
 - | M4eo: mit pathologischen Eosinophilen
- **M5: Akute monozytäre Leukämie**
 - | M5a: Akute Monoblastenleukämie
 - | M5b: Akute Monozytenleukämie
- **M6: Akute Erythroblastenleukämie**
- **M7: Akute Megakaryoblastenleukämie**

AML-Klassifikation heute: WHO

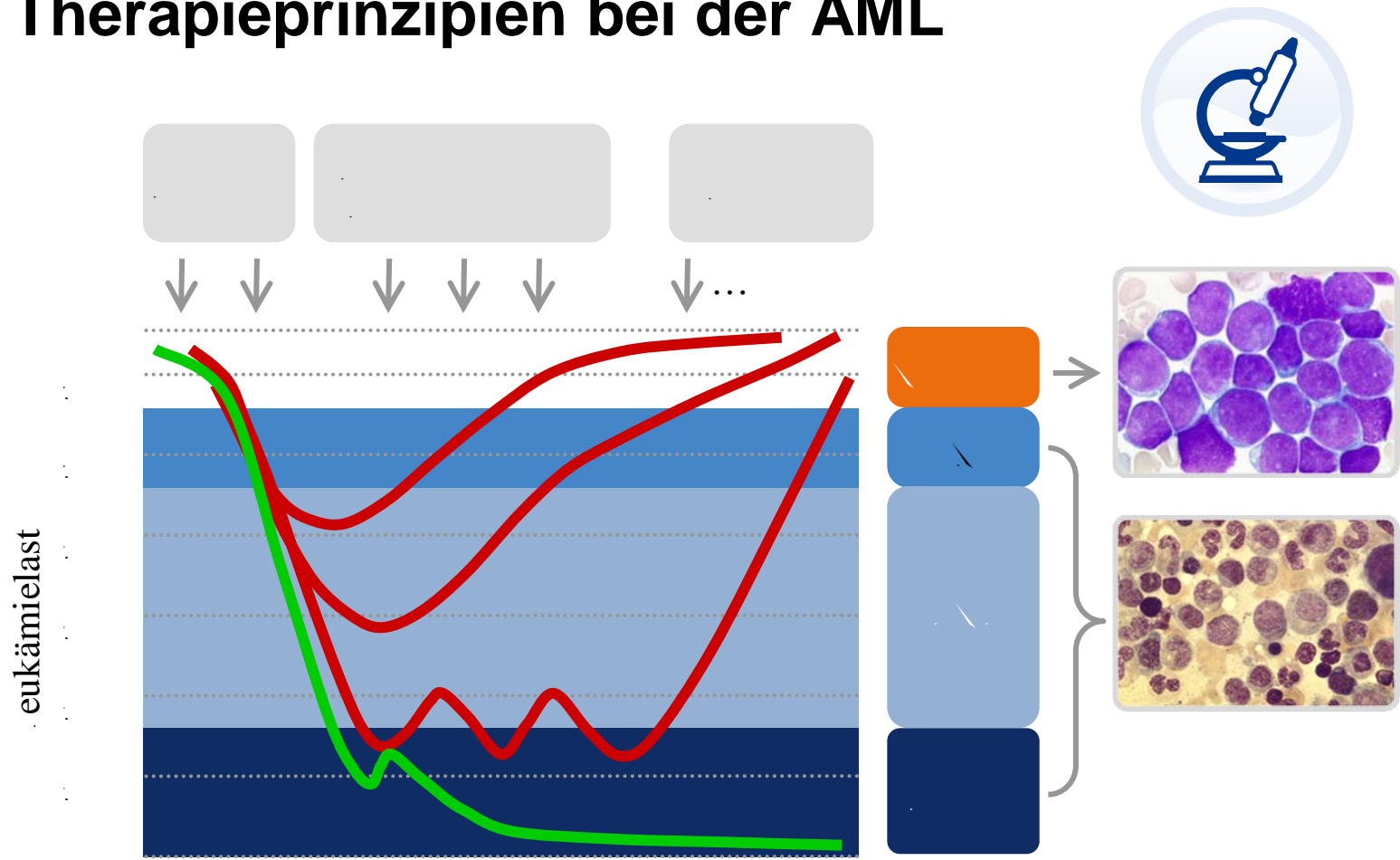
- **AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Abnormalitäten**
 - | mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)
 - | mit inv(16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22), (CBFb/MYH11)
 - | akute Promyelozyten-Leukämie: mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR α) und Varianten **(M3/V)**
 - | mit 11q23 (MLL) Abnormalitäten
 - | mit t(6;9)(p22;q23) (DEK/NUP214)
 - | Mit inv(3)(q21;26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2) (RPN1/EVI1)
 - | mit t(1;11)(p13;q13) (RBM15/MKL1)
 - | mit *NPM1*-Mutation
 - | mit *CEBP α* -Mutation
- **AML mit Dysplasie mehrerer Zellreihen (multilineär)**
 - | mit MDS-Vorphase
 - | ohne MDS-Vorphase
- **AML und myelodysplastisches Syndrom, therapiebedingt**
 - | nach alkylierenden Substanzen
 - | nach Topoisomerase-Inhibitoren
- **AML ohne weitere Kategorie**
 - | mit minimaler Ausreifung **(M0)**
 - | ohne Ausreifung **(M1)**
 - | mit Ausreifung **(M2)**
 - | akute myelomonozytäre Leukämie **(M4)**
 - | akute monoblastische und monozytäre Leukämie **(M5a/b)**
 - | akute Erythroleukämie **(M6)**
 - | akute Megakaryoblasten-Leukämie **(M7)**
 - | akute Basophilen-Leukämie
 - | akute Panmyelosis mit Myelofibrose
 - | myeloisches Sarkom
- **Akute Leukämie unklarer Zellreihe**

Therapieelemente bei der AML

- (Leukapherese)
- (Vorphase)
- **Remissionsinduktionstherapie**
- **Postremissionstherapie**
 - Konsolidierung
 - Stammzelltransplantation
 - Erhaltungstherapie
- **Spezifische Zusatzverfahren**
 - Intrathekale Zytostatikatherapie
 - Schädel-/Mediastinalbestrahlung



Therapieprinzipien bei der AML

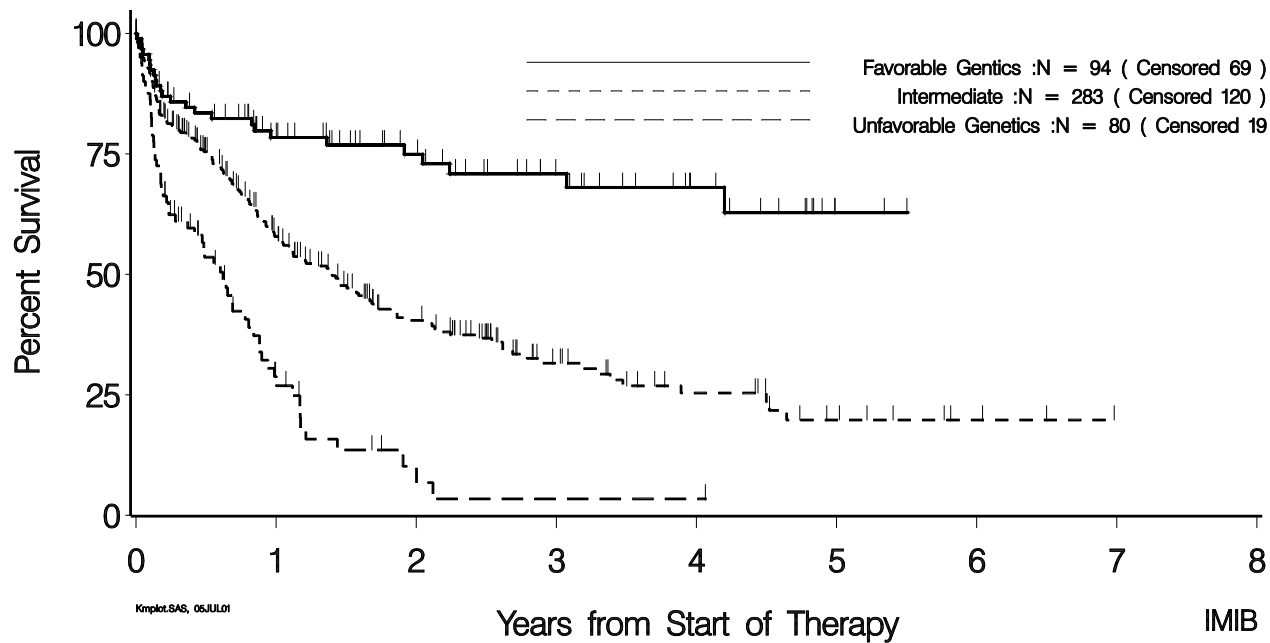


Wichtige Überlegungen zur Therapiewahl

- Risiko?
- Komorbidität?
- Patientenalter?
- Patientenfitness?
- Transplantabel?
- Patientenwunsch?



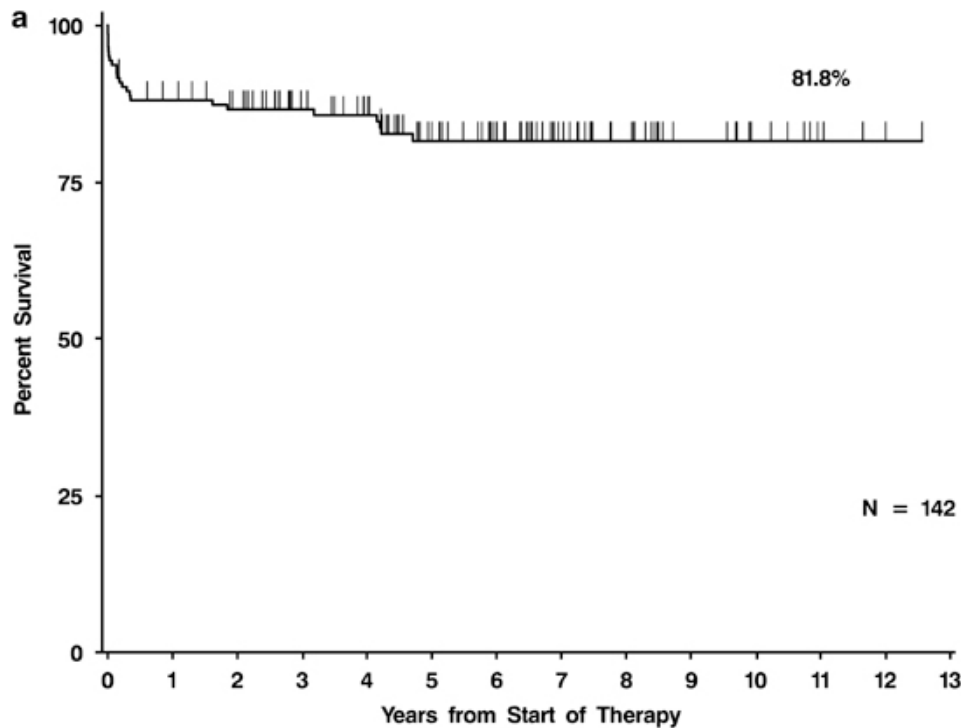
Risiko (I)



(Favorable Genetics : 62.8 % . Intermediate : 17 Mon., 19.8 % . Unfavorable Genetics : 8 Mon., 3.4 % .

Haferlach T et al., J Clin Oncol 2003; 21: 256-265

Risiko (II): Promyelozytenleukämie



Risikoadaptierte Therapie der AML

Niedrigrisiko

- t(15;17) APL-spezifische Therapie mit ATRA
- t(8;21), inv(16), t(16;16) Induktions- und Konsolidierungstherapie

Standardrisiko

- Induktionstherapie
- Postremissionstherapie (kontrovers)
 - | Konsolidierung
 - | Auto- oder allogene Stammzelltransplantation (in Studien)

Hochrisiko

- Induktions- und Konsolidierungstherapie
- Allogene Stammzelltransplantation in erster CR

Neuere Risikostratifizierung der AML (AMLCG)

– Niedrigrisiko

- | t(15;17)
- | t(8;21) ohne cKit-Mutationen
- | inv(16) ohne cKit-Mutationen
- | NPM1 alleine

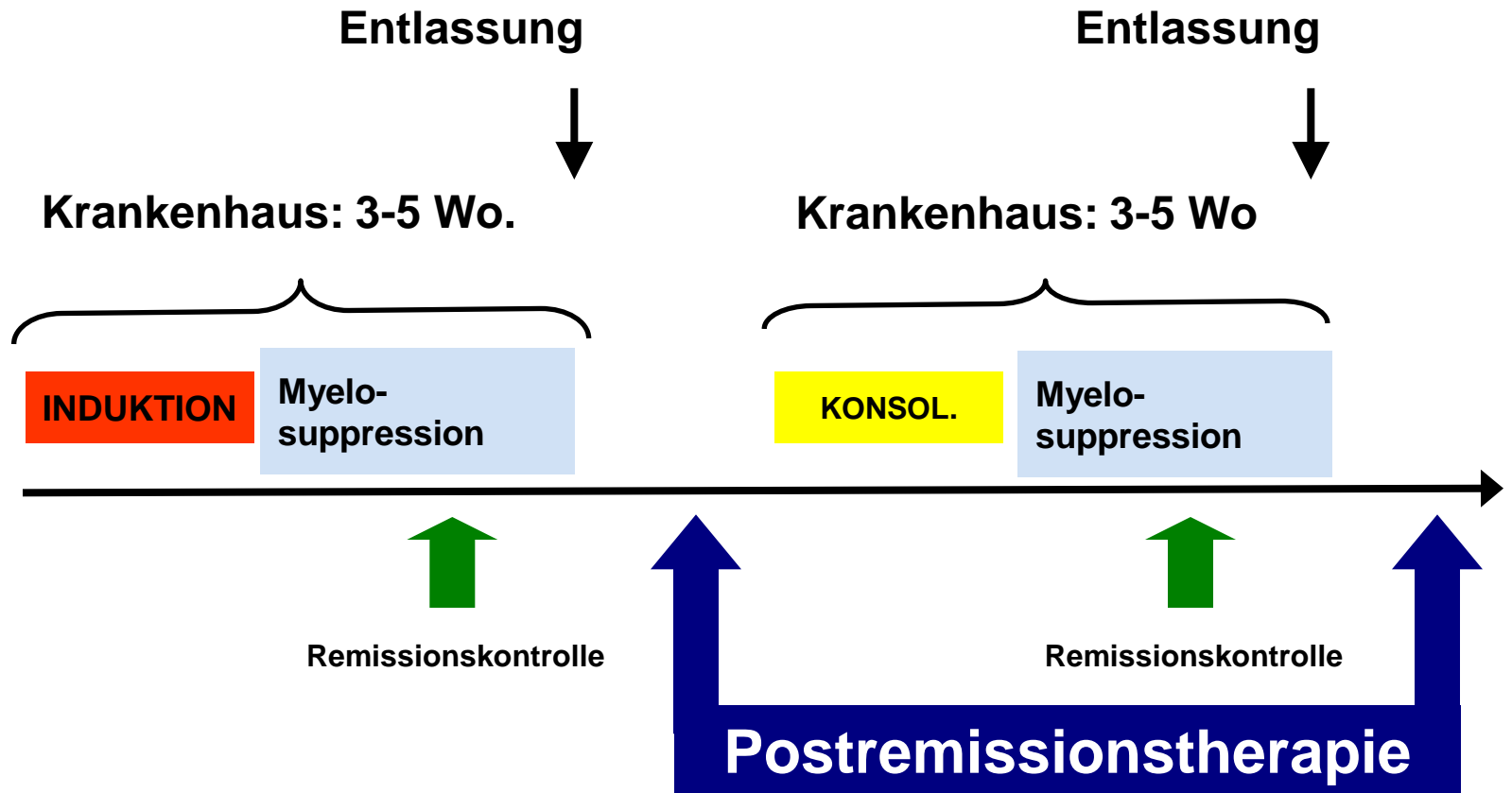
– Standardrisiko

- | Normaler Karyotyp ohne NPM1-, FLT3- oder MLL-PTD
- | Non-LR/HR-Anomalien

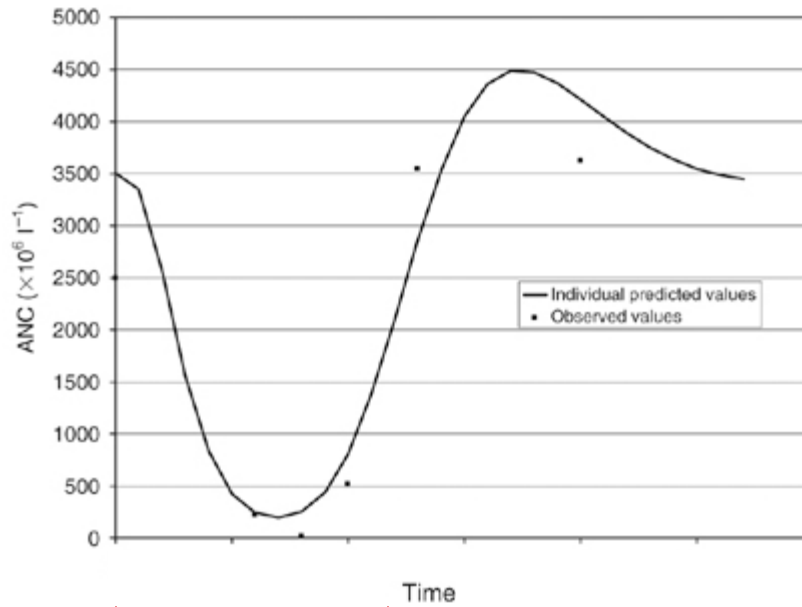
– Hochrisiko

- | Komplex aberranter Karyotp: \leq Anomalien
- | Aberrationen unter Beteiligung der Chromosomen 5 oder 7, 11q23, 17p-, inv(3), t(3;3), t(6;9)
- | FLT3-ITD
- | MLL-PTD
- | Ineffektive Blastenclearance (>10%)
- | CRi
- | cKit-Mutationen

Prinzipieller Therapieablauf

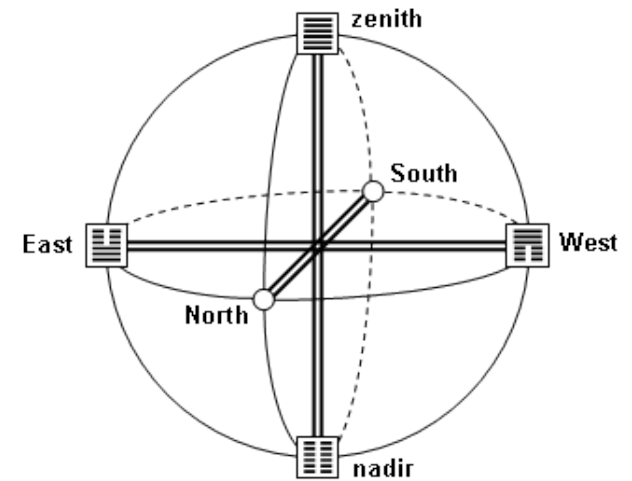


und



↑
Ind. I

↑
Ind. II



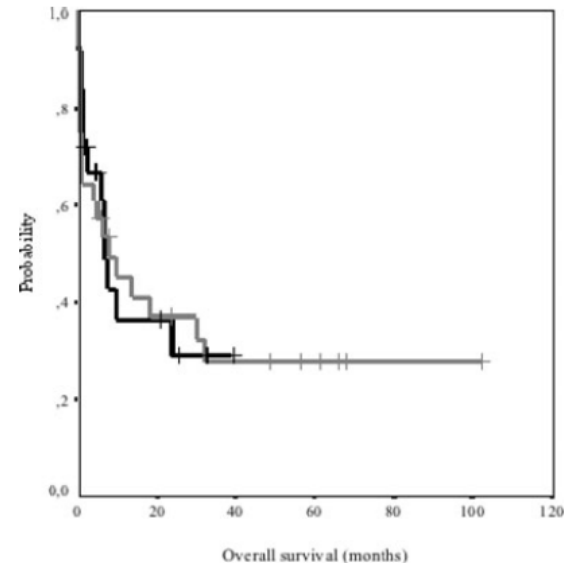
Leukapherese

Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis

Gesine Bug, Konstantinos Anargyrou,* Torsten Tonn, Heike Bialleck, Erhard Seifried, Dieter Hoelzer, and Oliver G. Ottmann*

TRANSFUSION 2007;47:1843-1850.

Reduzierte Frühmortalität
Kein Einfluß auf das
Gesamtüberleben





Vorphasentherapie

- Stellenwert **unklar!**
- **Hypothese:** milde Therapieeinleitung zur Verhinderung eines Tumorlysesyndroms sowie zur Überbrückung bis zur Risikodiagnostik
- Niedrigdosiertes Cytarabin oder Hydroxyurea

Induktionstherapie: 7+3 ist der Standard

“7+3-Schema” (eingeführt in den 70er Jahren)

- 7 Tage kontinuierliche **Cytarabin**-Infusion (100 mg/m²/d)
- 3 Tage i.v.-Bolus eines **Anthrazyklins**

KM-Hypo-/Aplasiedauer: **3-5 Wochen**

Effektivität

- <60 Jahre: ca. 80% Remissionen, 20-30% DFS
- >60 Jahre: ca. 50% Remissionen, 5-15% DFS

Doppelinduktion ist Standard

Die Art des Anthrazyklins ist unerheblich

Rowe et al. Blood 2004; 103: 479

– “7 & 3 (Daunorubicin vs. Idarubicin vs. Mitoxantrone) in älteren Patienten mit neudiagnostizierter AML

– **Kein Unterschied im OS**

AML Collaborative Group

– Meta-Analyse von 5 Studien, die Idarubicin mit Daunorubicin verglichen

– Idarubicin erzielte eine **höhere CR-Rate** (62% vs. 53%) und ein **längeres 5-Jahres-Überleben** (13% vs. 9%).

– Kritikpunkt: Es wurden keine äquivalenten Dosierungen verglichen.

Induktionstherapie: Viel hilft nicht viel

Priesler et al. Blood 1987; 69: 1441

- Phase-III-Studie “7+3” vs. “10+3” vs. “7+3” + 6-TG.
- **Kein Unterschied in RR or OS**

Bishop et al. Blood 1990; 75: 27

- Phase-III-Studie “7+3” vs. “7+3” + Etoposid (75 mg/m²/day x 7 Tage).
- **Verlängerung der Remissionszeiten, kein Unterschied bei RR oder OS**

Farag et al. J Clin Oncol 2005; 23: 482

- Vergleich zwischen “7+3” vs. “7+3” + Etoposid bei AML-Patienten <60 Jahre mit normalem Karyotyp
- **Verbesserte CR-Rate mit VP16 aber kein Unterschied im OS**

G-CSF-Priming hat keinen Stellenwert

Hypothese: Je mehr AML-Stammzellen sich im Zellzyklus befinden, um so empfindlicher sind diese für zytostatische Agentien.

Lowenberg et al. NEJM 2003; 349: 743

- Phase-III-Studie “7+3” +/- G-CSF
- **Kein Unterschied im OS**

Hiddeman et al. Ann Hematol 2004; 83: S53

- Phase-III-Studie TAD/HAM +/- G-CSF
- **Kein Unterschied bei CR-Raten, DFS oder OS**

G-CSF hat keinen Stellenwert

Besonderheiten

- AML-Blasten exprimieren Rezeptoren für G-CSF and GM-CSF.
- Das Knochenmark ist bei Erstdiagnose hochgradig kompromittiert.
- Die Toxizität der Therapie ist erheblich (Grad III-IV)

Heil et al. Phase-III-Studie mit G-CSF bei AML während Induktion und Konsolidierung

- G-CSF-behandelte Patienten:
 - | Regenerierten 5 Tage früher
 - | Hatten kürzer Fieber (7 vs. 8.5 Tage)
 - | Brauchten kürzer Antibiotika (15 vs. 18.5 Tage)
 - | Waren kürzer hospitalisiert (20 vs. 25 Tage)
 - | Brauchten weniger häufig Antimykotika (34 vs 43%).
- **Kein Unterschied im DFS oder OS**

Konsolidierungstherapie

- **immer** hochdosiertes Cytarabin ($2 \times 3 \text{ g/m}^2$)
- 1-4 Zyklen

Erhaltungstherapie

- ist **kein** Standard
- Dauert 1-3 Jahre
- Beinhaltet zyklische Therapie auf **Cytarabin**-Basis

Therapieansprechen (I)

Der Remissionsstatus wird gewöhnlich 2-3 Wochen nach Beginn jeder Induktionstherapie sowie im weiteren Verlauf per Knochenmarkzytologie bestimmt.

Definition einer hämatologischen Vollremission (CHR):

- Normales Blutbild
- Normozelluläres Knochenmark mit **<5% Blasten**

Therapieansprechen (II)

Der **zytogenetische** Remissionsgrad ist wegen geringer Sensitivität (ca. 1%) von untergeordneter Bedeutung

Eine hohe prädiktive Aussagekraft besitzt demhingegen der **molekulare** Remissionsgrad. Vereinfacht gilt für den Zeitpunkt nach abgeschlossener Konsolidierung:

- Molekulare Vollremission **10-20%** Rezidivwahrscheinlichkeit
- Keine molekulare Vollremission **80-90%** Rezidivwahrscheinlichkeit

Autologe Stammzelltransplantation bei AM

Vorteil

- Sammlung und Retransplantation von Patienteneigenen Stammzellen
Patienten erlaubt die **Applikation von Methalen**
Dosierungen von Zytostatika

Nachteil

- Im Vergleich zur allogenen Transplantation **erhöhtes Risiko**
rezidivierender Leukämie im Knochenmark und /oder im
Blut.
erhöhte Toxizität im Vgl. Zur Standard-Konsolidierung.

OBSOLET

Allogene Stammzelltransplantation bei AML

Vorteil

- Die Aphereseprodukte von Familien- oder Fremdspendern sind **frei von Leukämiezellen**.
- Der immunologische **Graft-versus-leukemia-Effekt (GvL)** reduziert das Rückfallrisiko.

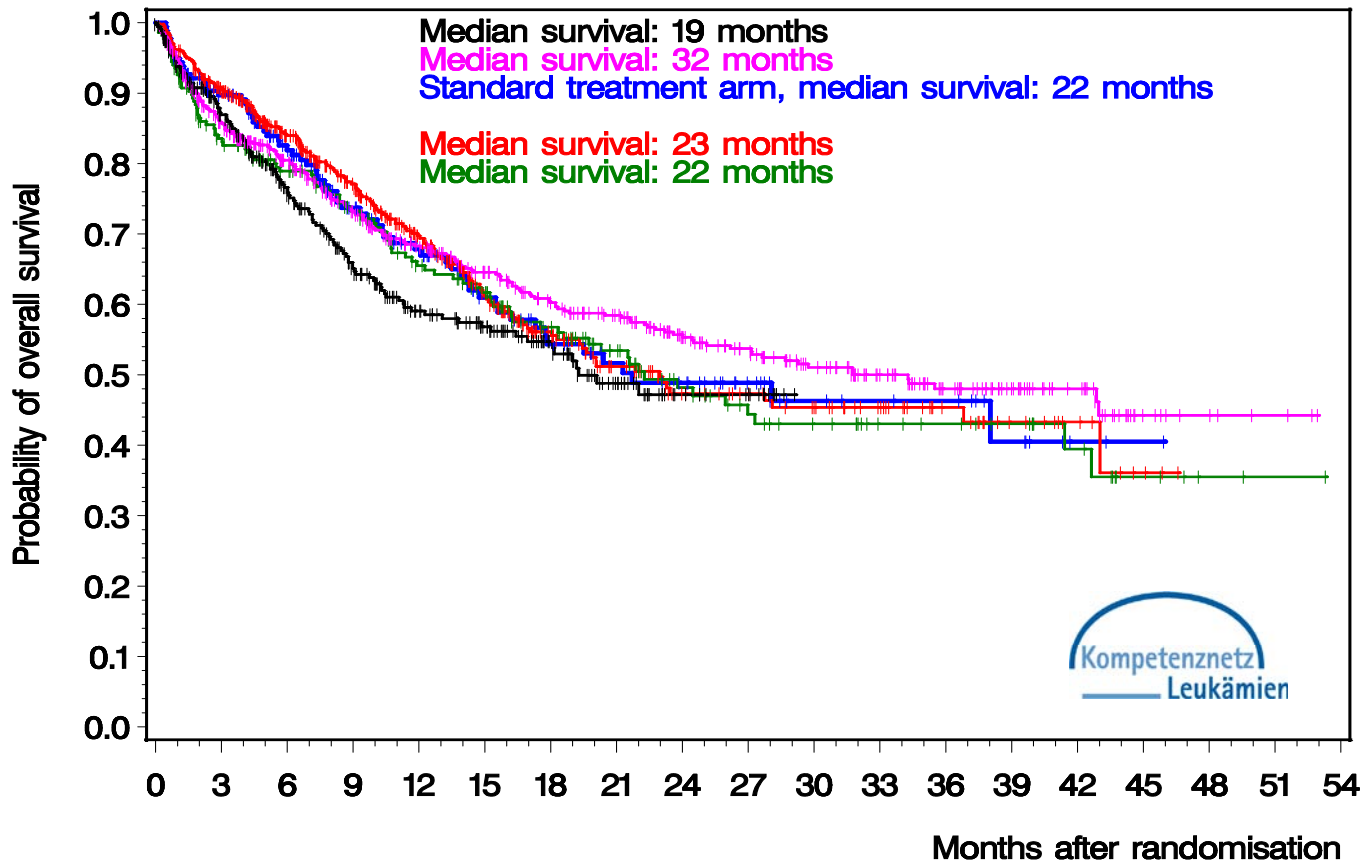
Nachteil

- Die immunologische **Graft-versus-host-Reaktion (GvH)** erhöht die Morbidität.
- Schweregrad der GvH und Toxizität des Verfahrens **nehmen mit dem Alter zu**.

Supportivtherapie

- Substitution von **Blutprodukten**
- **Antimikrobielle Prophylaxe**
 - | Hygienische Maßnahmen
 - | PcP → Cotrimoxazol ist Standard
 - | Invasive Mykosen → Posaconazol ist Standard
- **Konsequente** Antimikrobielle Therapie bei Fieber
- Frühzeitige diagnostische und therapeutische **Eskalation** bei antimikrobieller Therapieresistenz

AML-Studiengruppen: Overall survival



Rezidivtherapie

Klinische Studien!!!

Wenn möglich, allogene SCT

- Primäres Therapieversagen: 15%
- 5-Jahres OS beim ersten Rezidiv: 20-35%
- 5-Jahres OS nach dem ersten Rezidiv: 5%

“Salvage“-Chemotherapie

- S-HAI
- HIDAC + Asparaginase
- Gemtuzumab
- Clofarabin



Palliative Therapie

Zytostatika

- **Niedrigdosiertes Cytarabin s.c.**
- Idarubicin p.o.
- Thioguanin p.o.
- Hydroxurea p.o.
- (Azacytidin s.c.)
- (Decitabine i.v.)

Supportivtherapie

Soziale und psychoonkologische Unterstützung