

Zytogenetik: Prof. Dr. H. Rieder: Tel. (02 11)81-1 06 89, Fax -1 25 38,
E-Mail: harald.rieder@uni-duesseldorf.de

Molekulargenetische Diagnostik: ☞ zentrale Immunphänotypisierung

MRD-Diagnostik: Prof. Dr. M. Kneba: Tel. (04 31)16 97-12 68, Fax -12 64

E-Mail: lab@med2.uni-kiel.de

Akute myeloische Leukämie (AML)

H. Link

Klassifikation

Morphologische Einordnung (basierend auf der FAB- und ICD-10-Klassifikation)

M0	(C95.0)	MPO konventionell zytochemisch negativ, immunologisch und ultrastrukturell positiv; CD13-positiv
M1	(C92.0)	unreife Myeloblasten-Leukämie
M2	(C92.0)	Myeloblasten-Leukämie mit Ausreifung (+ spez. Form M2 Baso)
M3	(C92.0)	Promyelozyten-Leukämie (APL), t(15;17)*
M3v	(C92.0)	mikrogranuläre M3, zytogenetisch und molekulargenetisch ebenfalls t(15;17)*
M4	(C92.7)	akute myelomonozytäre Leukämie
M4Eo	(C92.7)	AMMoL + >5% abnorme Eosinophile
M5a	(C93.0)	unreife Monoblasten-Leukämie
M5b	(C93.0)	Monoblasten-Leukämie mit Ausreifung
M6	(C94.0)	akute Erythroleukämie
M7	(C94.2)	Megakaryoblasten-Leukämie

Sonderformen:

* inzwischen weitere zytogenet. (z. B. t(11;17)) Formen
biphänotypische u. bilineäre Leukämie
AML mit Myelodysplasie
AML aus MDS; akute Myelofibrose
(C92.7) hypoplastische AML
(C92.2) smouldering leukemia

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2008 (Vardiman, Blood 2009;114: 937–51)

AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Abnormalitäten

- mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) unabhängig von der Blastenzahl im Blut oder Knochenmark!
- mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22), (CBFb/MYH11)
- akute Promyelozyten-Leukämie: mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR α) und Varianten

- AML mit t(9;11)(p22;q23), MLLT3-MLL oder anderen 11q23 (MLL) Abnormalitäten
 - AML mit t(6;9)(p23;q34), *DEK-NUP214*
 - AML mit inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2), *RPN1-EVI1*
 - AML (megakaryoblastic) mit t(1;22)(p13;q13), *RBM15-MKL1*
- Provisorische Entitäten:*
- AML mit mutiertem *NPM1*
 - AML mit mutiertem *CEBPA*

AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen

AML, therapiebedingt

AML ohne weitere Kategorie

- mit minimaler Differenzierung
- ohne Ausreifung
- mit Ausreifung
- akute myelomonozytäre Leukämie
- akute monoblastische und monozytäre Leukämie
- akute Erythroleukämie
 - akute erythroide Leukämie
 - erythroid/myeloisch
- akute Megakaryoblasten-Leukämie
- akute Basophilen-Leukämie
- akute Panmyelosis mit Myelofibrose

Myeloisches Sarkom

Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom

- transient abnormale Myelopoese
- myeloische Leukämie assoziiert mit Down-Syndrom

Blastische plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasien

Klinik

Befallsmuster: Generell KM; seltener und nach Subtypen unterschiedlich Milz, Lk., Haut, Gingiva, Meningen (AMoL) und sonstige Gewebe. Koagulopathie (plasmatisch) mit Blutungsneigung bei APL (hier selten initial thrombembolische Ereignisse), auch bei AMoL.

Diagnostik: Zytochemie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekularbiologie.

Charakterisierung der Blasten in KM und Blut.

Differenzialdiagnose: ALL, Agranulozytose, aplastische Anämie, MDS, CML im Blastenschub

Therapie

Therapiegrundsätze

1. Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in 3 Risikogruppen mit entsprechend angepasster Therapie.
2. Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Kons. oder Erhaltungstherapie im Rahmen eines Studienprotokolls.
3. Stammzelltransplantation (SZT): periphere Blut-SZ, Knochenmark: ☞ Kap. D3.
4. Rezidivtherapie: ☞ Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc.: NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata und/oder supportive Therapie.

Chemotherapie

Zur Beachtung! Die folgenden Ausführungen und Protokollauszüge dienen nur der schnellen Orientierung, sie ersetzen kein Studienprotokoll! Kontaktadressen s. u.

Intergroup Therapieprotokoll bei Pat. bis 60 Jahre (für Pat. >60 Jahre s. u.)

Im Rahmen des Kompetenznetzes akute und chronische Leukämien ist ein Standard-Therapieprotokoll definiert, das als Referenzarm für alle Studien dient.

1 Studie AML2003 der DSIL

(Deutsche Studieninitiative Leukämie, Dresden)

Risikoadaptiert: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko ☞ Studienprotokoll.

Therapieelemente (≤ 60 J.): Primärinduktion: DA 2 \times ; 1. Postremissionstherapie allogene SZT oder Cytarabin bzw. MAC + SZ-Apherese + autologe SZT; falls keine SZT: weitere Postremissionstherapie mit 2 \times Cytarabin oder MAC, MAMAC, MAC.

1.1 DA-Schema

Daunorubicin	60 mg/m ²	Inf. (120')	Tag 3–5
Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24 h)	Tag 1–7

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion ($< 10\%$) an Tag 15; 2. identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten $> 10\%$ an Tag 15 und fehlender med. KI, Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat. (☞ 1.4); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen; ☞ Protokoll

Postremissionstherapie

1.2 Niedrigrisiko

1.2.1 HD-Cytarabin (3 Kurse)

Cytarabin** (s. u.)	2 \times 3 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (3 h)	Inf. Tag 1, 3, 6
---------------------	---	------------	------------------

** Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoid-Tropfen.

1.2.2 Alternative: Sequenz MAC – MAMAC – MAC

Der 2. bzw. 3. Postremissionszyklus startet jeweils eine Wo. nach Wiedererreichen der CR-Kriterien, frühestens jedoch am Tag 28 des vorherigen Zyklus.

MAC-Schema

Cytarabin** (s.u.)	2 × 1 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (3 h)	Tag 1–6
Mitoxantron	10 mg/m ² (30' n. Cytarabin)	Inf.	Tag 4–6

MAMAC-Schema

Cytarabin** (s.u.)	2 × 1 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (3 h)	Tag 1–5
m-AMSA	100 mg/m ² (2 h n. Cytarabin)	Inf. (60')	Tag 1–5

1.3 Standardrisiko

1.3.1 mit Familien-Stammzellspender: allogene SZT

1.3.2 ohne Familienspender: 1 × Cytarabin-Schema + SZ-Separation, autologe SZT

1.3.3 ohne Spender oder autologe SZ: noch 2 × Cytarabin oder MAMAC, MAC

1.4 Hochrisiko

1.4.1 allogene Familien- oder Fremdspender SZT nach 2 × DA

1.4.2 ohne Spender: Cytarabin oder MAC, SZ-Separation, autologe SZT

1.4.3 ohne Spender oder autologe SZ: noch 2 × Cytarabin oder MAMAC, MAC

1.5 Besondere Hochrisiko-Konstellation: allogene Frühtransplantation in der Aplasie nach erstem DA, Konditionierung frühestens am Tag 21 oder, wenn nicht möglich, in der Aplasie nach zweitem DA, frühestens Tag 15. Bezüglich der schnellen Spenderbereitstellung bzw. der Durchführung der Transplantation im Rahmen der multizentrischen Phase-II-Studie Kontakt mit der Studienzentrale. ☞ Studien

Konditionierung früh-allogen bei Hochrisiko

Melphalan	150 mg/m ²	Inf. (10')	Tag -2 vor Transpl.
Fludarabin	30 mg/m ²	i.v.	Tag -6 bis -2
ATG Fresenius bei unverwandten Spendern: 10 mg/m ²			Tag -5 bis -2

2 AML60+ Protokoll der DSIL – Patienten über 60 Jahre

Randomisierung Arm A: DA/MAMAC, Arm B: I-MA/MI-Cytarabin

Arm A: DA Induktion

Daunorubicin	45 mg/m ²	Inf. (120')	Tag 3–5
Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24 h)	Tag 1–7

Bei deutlicher Blastenreduktion im KM Wdh. der Induktionstherapie frühestens Tag 21, i. d. R. Tag 28; ggf. Daunorubicin-Dosis reduzieren (z. B. 2 × 45 mg/m², 3 × 30 mg/m²).

Postremissionstherapie nach Intervall von 4–6 Wo.: MAMAC 1 Zyklus

Cytarabin** (s.u.)	2 × 1 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (120')	Tag 1–5
m-AMSA	10 mg/m ²	Inf. (1 h, 2 h nach Cytarabin)	Tag 1–5

** Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoid-Tropfen.

Arm B: Induktionstherapie (I-MA), 1–2 Zyklen

Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 1–3
Cytarabin** (s.u.)	2 × 1 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (3 h)	Tag 1 + 3 + 5 + 7

Postremissionstherapie: Pat. mit CR nach Induktion 1 oder 2 erhalten 2 × („2 + 5“) MI-Cytarabin-C als Konsolidierung.

Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 1 + 2
Cytarabin	2 × 120 mg/m ² (alle 12 h)	Inf. (60')	Tag 1–5

3 Gemeinsames Protokoll Intergroup, Kompetenznetz Leukämien

Induktionstherapie 1–2 Kurse (Wdh. Tag 22, wenn an Tag 15 >5% Blasten im KM)

DA-Schema

Daunorubicin	60 mg/m ²	Inf. (120')	Tag 3–5
Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24 h)	Tag 1–7

Postremissionstherapie, 1. Kurs 2–4 Wo. nach Eintritt der CR; 2. Kurs frühestens Tag 28 und wenn im Blutbild CR-Kriterien (Neutroph. 1.500/μl, Thrombo. 100.000/μl)

Cytarabin** (s.u.)	2 × 1 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (3 h)	Tag 1, 3, 5
--------------------	------------------------------------	------------	-------------

4 Rezidivtherapie

4.1 AML-Rezidivtherapie der DSIL (Kontaktadresse für aktuelles Protokoll Studien)

4.2 Intensive Therapie der refraktären AML und im Rezidiv

4.2.1 S-HAI-Schema

Cytarabin* ** (s.u.)	3 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (3 h)	Tag 1, 2, 8, 9
Idarubicin	10 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 3, 4, 10, 11
G-CSF: Filgrastim 5 μg/kg <i>oder</i> Lenograstim 150 μg/m ² s.c.			ab Tag 14

4.2.2 S-HAM-Schema

Cytarabin* ** (s.u.)	3 g/m ² (alle 12 h)	Inf. (3 h)	Tag 1, 2, 8, 9
Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 3, 4, 10, 11
G-CSF: Filgrastim 5 μg/kg <i>oder</i> Lenograstim 150 μg/m ² s.c.			ab Tag 14

** 3g/m² erhalten Pat. < 60 Jahren mit refraktärer AML (Nonresponder und Rezidiv < 6 Mo.) oder bei zweitem/folgendem Rezidiv. 1g/m² erhalten Pat. > 60 Jahre oder mit Erstrezidiv nach > 6 Mo.

** Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoid-Tropfen