

MRD-Diagnostik: Prof. Dr. M. Kneba/Prof. Dr. M. Brüggemann, Tel. (0431) 1697-1268, Fax -1264; lab@med2.uni-kiel.de.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Klassifikation

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2016

Akute myeloische Leukämie mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- AML mit t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
- AML mit t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
- provisorische Entität: AML mit *BCR-ABL1*
- AML mit mutiertem *NPM1*
- AML mit biallelischer Mutation von *CEBPA*
- provisorische Entität: AML mit mutiertem *RUNX1*

AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen

Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien

AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)

- AML mit minimaler Differenzierung
- AML ohne Ausreifung
- AML mit Ausreifung
- akute myelomonoytäre Leukämie
- akute monoblastäre/monozytäre Leukämie
- reine Erythroleukämie
- Erythroleukämie, erythroid/myeloisch
- akute megakaryoblastäre Leukämie
- akute Basophileneukämie
- akute Panmyelose mit Myelofibrose (Syn.: akute Myelofibrose, akute Myelosklerose)

Myeloisches Sarkom

Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom

- myeloische Leukämie bei Down-Syndrom
- transient anormale Myelopoese (Syn.: transiente myeloproliferative Erkrankung)

Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit

- akute undifferenzierte Leukämie
- akute Leukämie mit gemischem Phänotyp mit t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- akute Leukämie mit gemischem Phänotyp mit t(v;11q23.3); *MLL/KMT2A* rearrangiert
- akute Leukämie mit gemischem Phänotyp, B/myeloisch, NOS
- akute Leukämie mit gemischem Phänotyp, T/myeloisch, NOS

Risikozuordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN 2017) nach zytogenetischen und molekulargenetischen Daten.

ELN-Risiko-gruppe	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i> -ITD (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3</i> -ITD-niedrig ¹ biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär	mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i> -ITD-hoch ¹ (normaler Karyotyp) Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i> -ITD (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3</i> -ITD-niedrig ¹ (mit oder ohne ungünstige genetische Aberrationen) t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i> ² zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> (<i>EVI1</i>) –5 oder del(5q); –7; –17/abnl(17p) komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen ³) monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomal Aberration (außer CBF-AML)) Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i> -ITD-hoch ¹ mutiertes <i>RUNX1</i> ⁴ mutiertes <i>ASXL1</i> ⁴ mutiertes <i>TP53</i>

1 FLT3-ITD-niedrig = Mutante/Wildtyp-Affel-Quotient $< 0,5$; FLT3-ITD-hoch = Mutante/Wildtyp-Affel-Quotient $\geq 0,5$.

2 in Anwesenheit seltenerer, als ungünstig eingestufter Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d.h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe

3 nur zutreffend, wenn keine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt (d.h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML mit BCR-ABL1)

4 nur als ungünstig einzustufen, wenn günstigen Aberrationen vorliegen – diese geben bei Vorhandensein den Ausschlag für eine Einstufung in die *günstige* Risikogruppe

Klinik

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

Diagnostik: Zytchemie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik. Charakterisierung der Blasen in KM und BB.

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

► Therapie

Therapiegrundsätze

1. Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in Risikogruppen mit entsprechend angepasster Tx
AML-Risiko-Score (www.aml-score.org): bezieht sich auf die erwartete Remissionswahrscheinlichkeit und das Risiko für einen Frühodesfall.
2. Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Konsolidierungs- oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls
3. SZT: periphere Blut-SZ, KM: **Kap. C5** Stammzell-Tx
4. Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. → NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata u/o supportive Tx.

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

Vorgehen bei ZNS-Befall (keine Leitlinien, nur empirische Empfehlungen)

Liquorpunktion grundsätzlich *nur* bei klinischem Verdacht. Keine Prophylaxe.

Risiko eines ZNS-Befalls/-Rezidivs: bis 1%; hohes Risiko bei 11q23-Aberrationen, Leukämie mit gemischtem Phänotyp oder > 100 000 Leukozyten/ μ l bei Diagnose. Bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Befunde: Untersuchung auf meningealen Befall, insb. bei neurologischen Symptomen.

- **Hirnnervenlähmung:** HD-Cytarabin (ZNS-gängig!), 4 Zyklen (☞ Schema 4)
- **myeloisches Sarkom:** ZNS- oder kraniospinale RTx, anschließend 2x HD-Cytarabin
- **Hirnhäute: intrathekale Tx:**
 - a) Cytarabin 50 mg abs. o. MTX 12 mg abs. 2x/Wo., bis Liquor frei von Blasten, dann 1x/Wo. für 4–6 Wochen
 - b) Liposomales Cytarabin 50 mg abs. Tag 1, Wdh. Tag 15 (max. 6 Zyklen) (+ Dexamethason 2x 4 mg p.o. Tag 1–5), jeweils parallel zur systemischen Tx

Bei HD-Cytarabin-Tx: Liquorkontrolle nach Tx und erst dann ggf. i.th. Tx.

▷ Primärtherapie

Pat. ≤ 60 Jahre: Standardtherapie

Risikoadaptation: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko gemäß ELN 2017 (s.o.).

Induktion

DA 2x (☞ Schema 3).

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion (< 10%) an Tag 15; zweiter identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten > 10% und fehlender med. Kl. Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat. (s.u.); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen → siehe Protokoll der SAL.

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

Bei unzureichender Blastenclearance an Tag 15 sollte der 2. Induktionsblock vorzugsweise mit hoch dosiertem Cytarabin (☞ Schema 3a oder 4) durchgeführt werden.

3a HAM-Cytarabin

Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (1 h)	Tag 3–5
Cytarabin ^{1,2}	3000 mg/m ²	Inf (3 h), alle 12 h	Tag 1–3

1 Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel

2 bei Pat. > 60 Jahre Reduktion der Cytarabin-Dosis auf 1000 mg/m²**Postremissionstherapie**

- Die Wahl der Postremissionstherapie ist abhängig vom Risikoprofil der Leukämie (nach ELN 2017), Therapieansprechen, der Spenderverfügbarkeit und der Therapierbarkeit des Pat.
- CTx-Konsolidierung: 3 x HD-AraC (☞ Schema 4).
- SZT: bei Indikation und verfügbarem Familien- oder Fremdsandler. Falls keine SZT: weitere Postremissions-Tx mit 3 x HD-Cytarabin.

4 HD-Cytarabin (3 Kurse)

Cytarabin ¹	1500–3000 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	Tag 1, 3, 5
------------------------	-----------------------------	-----------------------	-------------

1 Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel

Hochrisiko:

- Allogene Familien- oder Fremdsandler: SZT nach 1. oder 2. DA.
- Ohne Spender: Konsolidierung mit 3 x HD-Cytarabin.

Besondere Hochrisikokonstellation: Allogene Früh-SZT in der Aplasie nach erstem DA, Konditionierung frühestens am Tag 21 oder, wenn nicht möglich, in der Aplasie nach zweitem DA, frühestens Tag 15. Bezuglich der schnellen Spenderbereitstellung bzw. der Durchführung der SZT im Rahmen der multizentrischen Studien Kontakt mit der Studienzentrale. ☞ Studien.

FLT3-mutierte AML: Der TKI Midostaurin ist für Erwachsene mit neu diagnostizierter AML und Nachweis einer FLT3-Mutation in Kombination mit einer Standard-CTx mit Daunorubicin und Cytarabin i.R. der Induktion und einer HD-Cytarabin-Konsolidierung und anschließender Erhaltungs-Tx (als Mono-Tx) bei Pat. in kompletter Remission zugelassen.

Pat. > 60 Jahre bzw. fitte ältere Patienten: Standardprotokoll

DA Induktion ☞ Schema 3. In der Regel erfolgt keine Doppelinduktion, sondern eine Reevalution nach erfolgter Regeneration und dann erst Fortführung der Therapie mit 2. Induktion (alternativ: Schema 3a) oder Konsolidierung mit altersangepasstem HD-AraC. Die allogene SZT nach dosisreduzierter Konditionierung sollte bei verfügbarem Spender für ältere Pat. in CR nach Induktion in Betracht gezogen werden.

5 HD-Cytarabin (2 Kurse) für > 60-Jährige

Cytarabin ¹	500–1500 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	Tag 1, 3, 5
------------------------	----------------------------	-----------------------	-------------

1 Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel.

Pat. > 65 J. und für Induktions-CTx nicht geeignete Pat.

Die Prognose älterer AML-Patienten ist schlecht, Tx wenn möglich in Studien.

6 „Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik)

Cytarabin	20 mg	s.c., alle 12 h	Tag 1–10, Wdh. alle 4–6 Wo.
-----------	-------	-----------------	--------------------------------

7 Decitabin, alle 4 Wo. bis PD

Decitabin	20 mg/m ²	Inf. (1 h)	Tag 1–5
-----------	----------------------	------------	---------

8 5-Azacytidin (☞ Kap. A9 MDS, Schema 2)

▷ Rezidivtherapie

Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zum Vergleich der Tx-Modalitäten bei AML-Rezidiv. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktions-Tx, die intermedial oder hoch dosiertes AraC einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene SZT Tx der Wahl.

Intensive Therapieschemata bei refraktärer AML und im Rezidiv

(Kontaktdaten für aktuelles SAL-Protokoll Studien)

9	FLAG-Ida			
Fludarabin	30 mg/m ²	i.v.	Tag 2–6	
Cytarabin	2 g/m ²	Inf. (4 h) ^{1,2}	Tag 2–6	
Idarubicin	8 mg/m ²	i.v.	Tag 4–6	
Lenograstim	263 µg	1 Amp. s.c.	Tag 1–7	
10	S-HAM-Schema			
Cytarabin ^{2,3}	3 g/m ²	Inf. (3 h), alle 12 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		
11	MAMAC-Schema			
Cytarabin ²	1 g/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	Tag 1–5	
m-AMSA	100 mg/m ²	Inf. (60'), 2 h nach erstem Cytarabin	Tag 1–5	
12	MAV-Schema			
Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 4–8	
Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24 h)	Tag 1–8	
Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (1 h)	Tag 4–8	

1 Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoidtropfen

2 ab 4 h nach Fludarabin

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

Rezidivtherapie für Patienten mit KI gegen aggressivere Therapien

„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik), Wdh. alle 4–6 Wo. (Schema 6).

Weitere Protokolle siehe www.dgho.de und www.nccn.org.

Akute Promyelozyten-Leukämie

(APL und APL-Variante mit t(15;17))

Therapiegrundsätze

Unverzüglicher Beginn der Tx wegen möglicher letaler Komplikationen bei hoher kurativer Chance, auch bevor die genetische Diagnose vorliegt. Hämatologischer Notfall mit sofortigem Beginn der supportiven Tx:

- niedriges Risiko: Leukozyten ≤ 10 000/µl und Thrombozyten > 40 000/µl
- mittleres Risiko: Leukozyten ≤ 10 000/µl und Thrombozyten ≤ 40 000/µl
- hohes Risiko: Leukozyten > 10 000/µl

Kriterien wie APL mit zusätzlichen chromosomal Aberrationen, CD56-Expression, S-Isoform von PML-RAR sind prognostisch nicht ungünstig und verlangen bei der Induktions-Tx keine Modifikation.