

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.	025/031	Klasse:	S1
-------------------	---------	---------	----

## ***L 11 Akute myeloische Leukämie – AML – im Kindes- und Jugendalter***

### **1. Definition und Basisinformation**

**Häufigkeit:** Die AML ist mit 0,7 Erkrankungen/100.000 Einwohner <15 Jahre selten und betrifft nur etwa 20 % der Leukämien im Kindesalter. Das Erkrankungsalter liegt im Median (bei unter 15jährigen) bei 6,3 Jahren. Die Altersverteilung zeigt bei der AML einen geringen Häufigkeitsgipfel in den ersten zwei Lebensjahren und anschließend einen leichten Anstieg in der Inzidenz ab dem 13. Lebensjahr. Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt 1,1:1 [17].

Die *Initialdiagnostik* dient neben der Diagnosesicherung der möglichst präzisen Abschätzung des Rezidivrisikos.

Therapieentscheidungen werden heute und in Zukunft mehr und mehr nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Die WHO 2016 Klassifikation wurde durch zusätzliche Genmutationen erweitert[1]. Die neue Klassifikation bestimmt u.a. die Indikation für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) und identifiziert potentielle therapeutische Targets.

Die *Therapie* wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapieelementen durchgeführt. Sie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen heute bei der AML bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) zwischen 60 % und 75 % (in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren zwischen 50 % und 90 %)[9,28].

### **2. Klassifikation**

Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation 2016 anhand zytogenetischer, molekulargenetischer und morphologischer Merkmale[1].

**Tabelle 1: WHO 2016 Klassifikation akuter myeloischer Leukämien\* und akuter Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit (adaptiert und modifiziert nach [1,30].**

<b>Akute myeloische Leukämie mit wiederkehrenden zytogenetischen Anomalien</b>	AML mit t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> AML mit inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> APL (Akute Promyelozytenleukämie) mit t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i> <sup>1</sup> AML mit t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i> <sup>2</sup> AML mit t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> AML mit inv(3)(q21.3;q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i> AML (megakaryoblastär) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> Vorläufige Entität: AML mit <i>BCR-ABL1</i> AML mit mutiertem <i>NPM1</i> AML mit biallel mutiertem <i>CEBPA</i> Vorläufige Entität: AML mit mutiertem <i>RUNX1</i>
<b>Akute myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen</b>	
<b>Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien<sup>3</sup></b>	
<b>Akute myeloische Leukämie ohne weitere Kategorie (not otherwise specified, NOS)</b>	AML mit minimaler Differenzierung (FAB M0) AML ohne Ausreifung (FAB M1) AML mit Ausreifung (FAB M2) Akute myelomonozytäre Leukämie (FAB M4) Akute monoblastäre/monozytäre Leukämie (FAB M5a, b) Reine Erythroleukämie (FAB M6) Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB M7) Akute Basophilenleukämie Akute Panmyelosis mit Myelofibrose
<b>Myeloisches Sarkom (Syn.: extramedullärer myeloischer Tumor, granulozytäres Sarkom, Chlorom)</b>	
<b>Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom</b>	Transient abnormale Myelopoese (Syn.: Transientes myeloproliferatives Syndrom) myeloische Leukämie assoziiert mit Down Syndrom (ML-DS)
<b>Akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit</b>	Akute undifferenzierte Leukämie Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (MPAL) mit t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> <sup>4</sup> MPAL mit (v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -Rearrangement MPAL, B/myeloisch, NOS MPAL, T/myeloisch, NOS Vorläufige Entität: Natural killer (NK) Zell lymphoblastische Leukämie/Lymphom

\*Für die Diagnose einer AML sind  $\geq 20\%$  Blasten im Knochenmark erforderlich (Ausnahme: AML mit t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16)). Abweichungen davon bei Kindern werden unten erwähnt.

<sup>1</sup> Weitere wiederkehrende Translokationen die *RARA* betreffen sind z.B.: AML mit t(11;17)(q23;q12)/*ZBTB16-RARA*; AML mit t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; AML mit t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; oder AML mit *STAT5B-RARA* (beim letzteren wird ein normales Chromosom 17 mit konventioneller Zytogenetik gefunden).

<sup>2</sup> Andere *KMT2A* (früher *MLL*) Translokationen sollen entsprechend berichtet werden: Z.B. AML mit t(6;11)(q27;q23); *MLLT4-KMT2A*; AML mit t(11;19)(q23;p13.3); *KMT2A-MLLT1*; AML mit t(11;19)(q23;p13.1); *KMT2A-ELL*; AML mit t(10;11)(p12;q23); *MLLT10-KMT2A*.

<sup>3</sup> Therapie-assoziierte hämatologische Neoplasien können weiter in Therapie-assoziierte MDS oder AML (t-MDS oder t-AML) aufgeteilt werden.

<sup>4</sup> *BCR-ABL1* positive Leukämien können als Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp auftreten, sollten aber wie *BCR-ABL1* positive Akute lymphoblastische Leukämie behandelt werden.

In der neuen WHO Klassifikation 2016 wurden myeliosche Neoplasien mit Keimbahn-Prädisposition (familiäre myeloische Neoplasien; familiäre myelodysplastische Syndrome/akuten Leukämien) als neue Kategorie aufgenommen[1]. Um diese Fälle zu erkennen bedarf es einer gründlichen Familienanamnese, die auch Informationen über Neoplasien und Blutungsepisoden enthält.

### ***Differenzierung zwischen AML und MDS***

Die Differenzierung zwischen AML und fortgeschrittenem myelodysplastischen Syndrom (MDS) kann bei Kindern mit niedrigem Blastenanteil schwierig sein. Bei diesen Patienten ist eine Knochenmark-Stanze (-Biopsie) notwendig. Die Differenzierung zwischen AML und MDS ist wichtig für die Therapiezuordnung, weil ein MDS nur mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation kurativ behandelt werden kann. Bei Erwachsenen wird ein Blastengrenzwert von 20% genommen, um zwischen den beiden Erkrankungen zu differenzieren.- Bei Kindern wird auch ein Blastenanteil von 20% bis 30% bei MDS mit „excess of blasts“ (EB) in Transformation (MDS-EB-t) akzeptiert[13,21]. AML-spezifische Genetik, erhöhte Leukozytenwerte, extramedullärer Befall und Progress innerhalb einer kurzen Zeitperiode (2 - 4 Wochen) sprechen in diesen Fällen eher für eine AML und nicht für ein MDS.

## **3. Leitsymptome**

Die ersten Symptome lassen sich vorwiegend durch die Knochenmarkinsuffizienz erklären: Blässe, Abgeschlagenheit, Blutungsneigung (Petechien) und Infektzeichen (Fieber). Die Hepato-/Splenomegalie kann als Bauchtumor auffallen, vergrößerte Lymphknoten sind verdächtig. Etwa 20% der Patienten klagen über Knochen- oder Gelenkschmerzen. Weitere Zeichen der lokalen Manifestation können eine indolente, meist einseitige Hodenschwellung sein oder Hautinfiltrate und Gingivahyperplasie (z. B. bei den monozytären Leukämien). Kopfschmerzen oder Hirnnervenausfälle können Hinweise auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems geben.

## **4. Diagnostik**

### ***Spezielle initiale Leukämiediagnostik (für ALL und AML)***

Folgende Untersuchungsverfahren sind im Rahmen der Primärdiagnostik einer akuten Leukämie notwendig und in besonders qualifizierten Referenzzentren durchzuführen: Zytologie und Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik (ggf. Fluoreszenz in situ Hybridisierung, FISH) und spezifische Molekulargenetik. Sobald die Diagnose einer ALL in Frage kommt, sind weitere Einzelheiten zur ALL-Diagnostik in der AWMF-Leitlinien No. 025/014 zu finden.

### ***Material***

Essentiell sind für die morphologische Diagnose Nativ-Ausstriche des Blutes und des Knochenmarks (KM) sowie für die übrige Diagnostik EDTA- oder heparinisiertes Blut bzw. KM. Ebenso ist eine initiale Liquorpunktion zum Ausschluss eines ZNS-Befalls notwendig mit der Ausnahme von z.B. blutungsgefährdeten Patienten (Cave: Akute Promyelozytenleukämie) oder Patienten mit ausgeprägter Hyperleukozytose. Wegen der nicht unerheblichen therapeutischen Konsequenzen ist auf die fachkundige Durchführung der Liquorpunktion und – diagnostik zu achten [5].

### *Zytologie*

Die Diagnose wird durch die KM-Punktion in Verbindung mit dem Blutbild gestellt. Definitionsgemäß muss der Anteil der Blasten im KM an den kernhaltigen Zellen zur Diagnose der ALL  $\geq 25\%$  und der AML  $\geq 30\%$  sein. Im Einzelfall genügt zur Diagnose auch der Nachweis von Lympho- oder Myeloblasten im Blut. Das Vorkommen von Auerstäbchen in den Blasten spricht für eine AML. Wenn kein Material oder nur Blut im KM – Aspirat gefunden wird (Punctio sicca) oder bei Verdacht auf ein myelodysplastisches Syndrom sollte eine KM-Biopsie erfolgen.

### *Zytochemie*

Die Zytochemie hat durch die Einführung der immunologischen Nachweismethoden bei der ALL an Bedeutung verloren, ist aber gerade in zweifelhaften Fällen hilfreich. Bei einem Anteil von  $\geq 3\%$  *Myeloperoxidase*-positiven Blasten ist eine AML zu diagnostizieren, sofern zytomorphologische, immunologische und/oder genetische Ergebnisse damit nicht im Widerspruch stehen. Eine deutlich positive Esterasereaktion schließt eine ALL aus und ist typisch für eine monoblastäre Leukämie. Die Lymphoblasten sind in ca. 50% der Fälle PAS-positiv. Der Nachweis der sauren Phosphatase (fokal) in  $>50\%$  der Blasten kann ein Hinweis auf eine T-ALL sein.

### *Immunphänotypisierung*

Der Immunphänotyp ist für die Abgrenzung verschiedener ALL- bzw. einiger AML-Subtypen relevant. Die Definitionen zur Immunphänotypisierung der ALL und AML werden in den jeweiligen Leitlinien aufgelistet (ALL: AWMF-Leitlinien No. 025/014).

Ein positiver Nachweis von Antigenen galt bisher bei Expression auf 10 %-20 % der Blasten. Inzwischen werden feste Grenzwerte zur Bestimmung der Marker-Positivität durch biologisch aussagekräftigere semiquantitative Schätzungen des Auftretens von Blastpopulationen im Vergleich zu normalen Populationen ersetzt[8]. Hierfür sollten aktuelle und sensitive Nachweismethoden (Vielfarben-Durchflußzytometrie inklusive immunologischem Blasten-„Gating“) zur Anwendung kommen.

Bei der Diagnose einer AML ist die Immunphänotypisierung für die Diagnose eines FAB M0 und M7 Subtyps essentiell. FAB M0 (zytochemisch POX negativ, aber immunologisch positiv für myeloische Marker wie MPO [Proenzym] und/oder CD13, CD33, CD117); FAB M7 (positiv für Thrombozytenmarker wie CD41 und/oder CD61)[3].

**Tabelle 2: Immunphänotypisierung der AML bei Kindern – (modifiziert nach[8,10])**

<b>Diagnose der AML*</b>	
Vorläufer Stadien	<b>CD34, CD117</b> , CD133, HLA-DR
Myelo-monozytäre Marker	CD4, <b>CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33</b> , CD36, <b>CD64, CD65, CD184 (CXCR4)</b> , intracellular <sup>1</sup> myeloperoxidase ( <b>iMPO</b> ), <b>i-lysozyme</b>
Megakaryozytische Marker	<b>CD41</b> , CD42, <b>CD61</b>
Erythroide Marker	CD235a
Leukämie spezifisches Antigen	NG2 homolog <sup>2</sup>
Linien aberrante Antigene	<i>CD2, CD7, CD19, CD56</i>
Pan-Leukozyten Marker	<i>CD11a, CD45</i>

\*Die in Fett markierten Marker stellen das minimal notwendige Antigen-Panel dar zur Erfüllung der WHO Kriterien [30]. Es gibt nur wenige Unterschiede zum "adult" AML Panel, die von diagnostischer oder therapeutischer Bedeutung sind (in kursiv)[11].

<sup>1</sup>Intrazelluläre Expression wird durch das Prefix "i" dargestellt.

<sup>2</sup>Bei den meisten Fällen mit veränderter KMT2A Genexpression reagiert das NG2 Homolog mit dem monoklonalen Antikörper 7.1.

### Abgrenzung der ALL zur AML

Leukämiezellen einer jeweiligen hämatopoetischen Zelllinie tragen nicht selten auch Differenzierungsmerkmale jeweils anderer Zelllinien (sog. „cross-lineage“ Markerexpression). Dies entspringt dem aberranten Genexpressionsmuster der leukämisch transformierten Zellen bzw. hat mit einem stammzellnahen Differenzierungspotential in mehrere hämatopoetische Linien zu tun. Je nach gradueller Ausprägung und Markergewichtung lässt sich jedoch zumeist eine dominante Zelllinie festlegen, was für die Therapiewahl von übergeordneter Bedeutung ist. Folgende Konstellationen werden derzeit definiert:

- ALL mit Koexpression myeloischer Marker: Immunologischer Phänotyp wie bei ALL mit Koexpression von bis zu zwei myeloischen Markern (auf  $\geq 10\%$  der Leukämiezellen; typisch CD13, CD15, CD33, CD65, oder CD66c).
- AML mit Koexpression lymphatischer Marker: Immunologischer Phänotyp wie bei AML mit Koexpression von lymphatischen Antigenen (auf  $\geq 10\%$  der myeloischen Blasten; typisch CD2, CD4, CD7, CD19, CD56, iCD79a, oder TdT).
- Akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit (ALAL): Hierbei gelingt eine eindeutige morphologische oder immunologische Diagnose weniger leicht. Es muß für eine therapeutisch relevante Einordnung die Zusammenschau aus sämtlichen diagnostischen Verfahren einschließlich Genetik herangezogen werden, um die dominante Linienzugehörigkeit festzulegen. In erster Linie finden sich hierunter Leukämien mit gemischtem Phänotyp - Mixed Phenotype Acute Leukaemia - MPAL lt. WHO 2008, [30]. Definiert nach WHO 2008/2016 gibt es folgende grundsätzliche Erscheinungsformen:
  1. Koexpression bestimmter linienspezifischer Antigene auf einer sonst einheitlichen Blastzellpopulation. Die Immunphänotypisierung muß hierfür mindestens folgende Marker erfassen: MPO, i-Lysozyme, CD11c, CD14, CD64 (myeloische Marker), sowie die B-Linien Marker: CD10, CD19, iCD22, iCD79a, und die T-Zell

Marker: iCD3 und CD7. Hierdurch lässt sich zumeist eine dominante Linienzugehörigkeit bestimmen.

2. Nachweis zweier unabhängiger, liniendifferenzierter Blastenpopulationen (Doppel-leukämie bzw. biliniäre MPAL).
3. Genetisch definierte MPAL mit  $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$  oder mit  $t(v;11q23)/KMT2A$  Rearrangement. Die übrigen Fälle werden als MPAL NOS (not otherwise specified) eingeordnet (Tabelle 1).
4. Phänotypischer Wechsel der Linienzugehörigkeit vor Erreichen einer Vollremission („lineage switch“ – typischerweise bei *KMT2A*-rearrangierten Leukämien).
5. Akute undifferenzierte Leukämie – immunologisch finden sich neben der Expression von Unreifemarkern der Hämatopoese keine weiteren Antigene, die für eine bestimmte Linienzugehörigkeit sprechen.

### Zytogenetik und Molekulargenetik

Der zytogenetische Befund ist für die rasche Artdiagnose in der Regel nicht verfügbar, aber für die weitere Therapie und prognostische Beurteilung notwendig. Mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH-Untersuchung) lassen sich die meisten relevanten Translokationen der AML erkennen.

Die prognostische Zuordnung der AML erfolgt heute in erster Linie durch die Zytogenetik und Molekulargenetik (s. Tabelle 3).

Prognostisch günstig sind die bereits seit längeren bekannten Translokationen und deren molekulargenetischen Äquivalente:  $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ ,  $inv(16)(p13.1q22)$  oder  $t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11$  (zusammen als Core binding factor [CBF]-AML bezeichnet) und  $t(15;17)(q22;q21)/PML-RARA$ . Zu den weiteren günstigen Veränderungen gehören:  $t(1;11)(q21;q23)/KMT2A-MLLT11(AF1Q)$  [2] und der molekulare Nachweis von *NPM1* oder *CEBPA* Doppelmutation bei AML mit normalem Karyotyp. Die *GATA1s* Mutation weist ebenfalls auf eine gute Prognose hin. Sie ist spezifisch für die myeloische Leukämie beim Down Syndrom [14].

Translokationen, die fast nur im Kindersalter auftreten, sind die  $t(1;22)(p13;q13)/RBM15(OTT)-MKL1(MAL)$  [22] und die kryptischen Veränderungen  $t(7;12)(q36;p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)$  und  $t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NDS1$ , das vor allem bei der AML mit normalem Karyotyp gefunden wird [15,31]. Letztere Translokationen sind bisher nicht in der WHO 2016 Klassifikation berücksichtigt (Tabelle 1).

Wichtig ist, dass  $t(9;11)(p22;q23)/MLLT3(AF9)-KMT2A$  in der WHO 2008/2016 Klassifikation als eine eigene Entität beschrieben wird und dass empfohlen wird, die Partnergene der variablen *KMT2A* Translokationen zu identifizieren.  $11q23/KMT2A$  Veränderungen machen zusammen etwa 25 % der pädiatrischen AML aus. Sie sind oft vielfältig und/oder kryptisch. Ausserdem haben die unterschiedlichen *KMT2A* Fusionsgene unterschiedliche prognostische Relevanz [2].

Die als ungünstig eingeordneten Subtypen (Tabelle 3) sind insgesamt selten, und Ergebnisse beruhen selbst bei internationalen Analysen auf kleinen Patientenzahlen oder Erfahrungen bei Erwachsenen mit AML (z.B.  $5q-$ ,  $inv(3)(q21q26.2)$  oder  $t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1-EV11$ ). Monosomie 7, Monosomie 5/5q Deletionen und Aberrationen von 12p sind selten und können bei fast allen Subtypen der AML bei Kindern vorkommen [12,32]. Insgesamt spiegelt die Liste der günstigen oder ungünstigen molekulargenetischen Parameter den Ist-Zustand dar, der sich bei neuen Erkenntnissen noch ändern kann.

**Tabelle 3. Zytogenetische und molekulargenetische Prognosegruppen der AML im Kindes- und Jugendalter** (modifiziert nach [21])

Prognose*	
<b>Günstig</b>	t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB-MYH11</i> t(15;17)(q22;q21)/ <i>PML-RARA</i> <sup>1</sup>  Molekular (bei CN-AML) <i>NPM1</i> -mutierte AML <i>CEBPA</i> Doppelmutation t(1;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A-MLLT11(AF1Q)</i> <i>GATA1s</i> <sup>2</sup>
<b>Intermediär</b> <sup>3</sup>	Zytogenetische Veränderungen die nicht als günstig oder ungünstig klassifiziert sind <sup>4</sup>
<b>Ungünstig</b>	-7 <sup>5</sup> , -5 or del(5q) inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2)/ <i>RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP)</i> t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i> t(7;12)(q36;p13)/ <i>ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)</i> t(4;11)(q21;q23)/ <i>KMT2-MLLT2(AF4)</i> t(6;11)(q27;q23)/ <i>KMT2-MLLT4(AF6)</i> t(5;11)(q35;p15.5)/ <i>NUP98-NSD1</i> t(10;11)(p12;q23)/ <i>KMT2-MLLT10(AF10)</i> 12p/ t(2;12) complex karyotype <sup>6</sup> <i>WT1</i> mut/ <i>FLT3</i> -ITD <sup>7</sup> t(9;22)(q34;q11.2)

\*Prognostische Aussagen beruhen überwiegend auf (2,9,12,24)

<sup>1</sup> t(15;17)/*PML-RARA* werden separat von anderen AML Subtypen behandelt.

<sup>2</sup> Besonders bei Down Syndrom Patienten und Kleinkindern mit AMKL sollte nach *GATA1s* Mutationen gesucht werden. Der Nachweis einer *GATA1s* assoziierten Leukämie bei Trisomie 21 Mosaik kann eine Überbehandlung vermeiden.

<sup>3</sup> Enthalten sind alle AML mit normalem Karyotyp mit Ausnahme derjenigen, die in der prognostisch günstigen Gruppe erwähnt sind;

<sup>4</sup> Bei den meisten Veränderungen wurde bisher keine adäquate Anzahl von Patienten untersucht, um endgültige Aussagen zur prognostischen Signifikanz zu treffen.

<sup>5</sup> Unter Ausschluss der Fälle, die gemeinsam mit wiederkehrenden genetischen Aberrationen auftreten, wie in der WHO 2008/2016 Klassifikation definiert.

<sup>6</sup> Drei oder mehr Chromosomen-Veränderungen bei Abwesenheit von einer der von der WHO genannten wiederkehrenden genetischen Aberrationen.

<sup>7</sup> Es bestehen Unterschiede in der Risikozuordnung von *FLT3*-ITD in Bezug auf die Allel-Ratio.

**Routinemäßig** sollten bei Diagnose die prognostisch relevanten genetischen Veränderungen durch Zytogenetik/FISH sowie Molekulargenetik untersucht werden. Dazu gehören mindestens die folgenden Fusionsgene: *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA* und *KMT2A* Veränderungen. Die anderen seltenen Fusionsgene, die in Tabelle 3 erwähnt sind, können untersucht werden, um Patienten mit ungünstigem Risiko heraus zu filtern.

Desweiteren wird empfohlen, eine Selektion von molekulargenetischen Markern, die prognostische Bedeutung haben und potentiell für eine gezielte Behandlung in Frage kommen,

zu untersuchen: *FLT3-ITD*, *WT1*, *C-KIT*, *CEBPA* [Doppelmutation], *NPM1* und spezifische *KMT2A*-Veränderungen mit günstiger oder sehr ungünstiger Prognose, wie z.B. *KMT2A*-(*AF1Q*; *AF6*, *AF10*)[8].

Die Bedeutung des erneuten Nachweises dieser Marker in Remission (im Sinne eines molekularen Rezidivs) wird derzeit untersucht. Beim AML Subtyp M3 ist die Persistenz der *RARA*-Translokation mit einer refraktären Erkrankung und das Wiederauftreten von *RARA* mit einem Rezidiv assoziiert [4].

## **Klinische Diagnostik**

### **Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung erlaubt eine Aussage zur Dissemination der Erkrankung und zur Einschätzung der akuten Gefährdung des Patienten. Bei der Erhebung des kompletten klinischen Status sollte auf folgende Befunde besonderer Wert gelegt werden: Blutungszeichen (Haut, Schleimhaut, evtl. zusätzlich: Retina); Organgrößen (Leber, Milz, evtl. Nieren, Hoden); pulmonaler Auskultationsbefund (Obstruktion?); Lymphknoten, Hautinfiltrate; neurologischer Status (Hirnnerven?); Knochen und Gelenke (Schwellungen, Bewegungseinschränkungen).

### **Apparative Untersuchungen**

Die initiale Diagnostik orientiert sich am klinischen Befund und am Zustand des Patienten. Einzelne Untersuchungen können im Einzelfall, z.B. bei sehr kleinen Kindern oder initialer Blutungsgefahr, entfallen. Die Kombination der Ergebnisse sollte eine eindeutige Aussage über die Manifestationsorte der Leukämie erlauben, zugleich aber auch prätherapeutisch Organfunktionen dokumentieren, die hinsichtlich der möglichen Toxizität der nachfolgenden Therapie besonders relevant sein könnten, wie z.B. Herz, Gehirn und Nieren (s. auch [8]).

- Sonographie: Abdomen, Mediastinum, Organomegalie, Niereninfiltrate
- Darminfiltrate, Thymusbefall, Pleura-/ Perikarderguss, Lymphknoten, Hoden
- Röntgen: Thorax in 2 Ebenen
- EKG, Echokardiographie; EEG .
- kraniales MRT (oder CCT, wenn MRT nicht verfügbar): Ausschluß einer cerebralen Blutung und von leukämischen Infiltraten bei klinischen Symptomen
- CT/MRT Thorax und Abdomen bei Verdacht auf Organinfiltrate/Raumforderungen: Nur erforderlich, wenn Sonographie bzw. Röntgen keine Aussage erlaubt

### **Labor**

Gesamtes Blutbild inkl. Differentialblutbild, Nierenfunktionswerte und Leberenzyme, Bilirubin, CHE; Harnsäure; LDH; Gerinnung; Infektionsstatus (Bakteriologie, Mykologie, Virologie); Blutgruppe; ggf. HLA-Typisierung (s. auch [8]).



## **6. Therapie der AML**

### ***Rationale***

Eine intensive Polychemotherapie mit mehreren Zytostatika ist Standard. Sie besteht aus einer intensiven Induktionstherapie, anschließender Konsolidierung und Intensivierung über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten. Eine ZNS-Bestrahlung wird bei ZNS negativen Patienten nicht mehr durchgeführt. Die Notwendigkeit und Dauer der Erhaltungstherapie ist unklar. Die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation in erster Remission wird international bei der günstigen Risikogruppe nicht gesehen. Bei anderen Risikopatienten muss der Vorteil der HSZT (ggf. weniger Rezidive) gegenüber der erhöhten akuten und Langzeittoxizität abgewogen werden. Seit 2012 wird in den deutschen AML-BFM Studien wie auch in den meisten internationalen Studiengruppen die Indikation zur HSZT in erster Remission nur bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik (s. Tabelle 3) oder schlechtem Therapieansprechen gestellt.

Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens über mindestens 5 Jahre liegt heute bei Einsatz einer intensiven Chemotherapie zwischen 60% und 75% [8]. Etwa 85-90% der Kinder erreichen eine Vollremission. Die Wahrscheinlichkeit für eine ereignisfreies Intervall von 5 Jahren (EFS) liegt heute bei 55% [28].

### **Chemotherapie**

#### ***Induktionstherapie***

Ziel ist die möglichst weitgehende Vernichtung aller Leukämiezellen und die Wiederherstellung der normalen Hämatopoese. Dies kann nur durch eine intensive Zytostatikabehandlung mit mehreren Substanzen erreicht werden, die zur langanhaltenden Knochenmarkaplasie führen. Die Induktion besteht in den meisten Fällen aus den Medikamenten Cytarabin (Ara-C) in Kombination mit einem Anthrazyklin, ggf. kombiniert mit einem dritten Medikament, z.B. Etoposid, wie in der deutschen AML-BFM-Studie. Die Einführung der ADE-Induktion (Ara-C, Daunorubicin, Etoposid) in der Studie AML-BFM-83 ergab eine signifikante Verringerung der Rezidivraten im Vergleich zur Vorgängerstudie. Inzwischen wird an Stelle des Daunorubicins das Idarubicin oder liposomal verpacktes Daunorubicin eingesetzt.

Sonderfall: Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (FAB-Typ M3) und niedrigem Risiko (Leukozytenzahl < 10 000/ $\mu$ l) können heute mit einer alleinigen Kombination von All-trans-Retininsäure (ATRA) und Arsentrioxid (ATO) behandelt werden [20]. Bei APL Patienten mit hohem Risiko (Leukozytenzahl  $\geq$  10 000/ $\mu$ l) wird eine Induktion mit Chemotherapie vorangestellt.

#### ***Postremissionschemotherapie***

Eine Remission wird bei etwa 2/3 aller Patienten 4 - 6 Wochen nach der Induktion und nach dem 2. Block bei fast 90% der Patienten erreicht. Es ist üblich, die Therapie auch bei nicht erreichten Remissionskriterien (s. Abschnitt 7) so bald wie möglich fortzusetzen. Die weiteren 3 - 4 intensiven Therapieblöcke sind von ähnlicher antileukämischer Wirkung wie die

Induktion, häufig werden die gleichen Zytostatika eingesetzt oder hochdosiertes Ara-C oder auch mehrere nicht kreuzresistente Medikamente.

Eine Intensivierung mit einem oder mehreren Blöcken mit hochdosiertem Ara-C zur Überwindung der Zytostatikaresistenz ist heute Standard. Die Durchführung einer anschließenden Erhaltungstherapie erscheint im Rahmen der AML-BFM Therapie notwendig, jedoch ist ihr Wert besonders international umstritten. In den AML-BFM-Studien wurde bisher eine Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtdauer von 1,5 Jahren mit den Medikamenten 6-Thioguanin (täglich) und Ara-C (alle vier Wochen) gegeben.

### *Therapie des subklinischen und manifesten leukämischen ZNS-Befalls*

Eine Behandlung des Zentralnervensystems (ZNS) bei manifestem Befall oder präventiv besteht generell aus der Gabe von i.th. Ara-C, Methotrexat oder einer Kombination dieser Substanzen mit Hydrocortison. Die bis 2010 übliche Schädelbestrahlung wird heute durch eine alleinige intensivierte intrathekale Therapie bei ZNS-negativen Kindern ersetzt. Dies beruht auf den Ergebnissen internationaler Studien, die vergleichbare Gesamtergebnisse auch ohne prophylaktische Schädelbestrahlung erreicht haben [27].

Bei manifestem initialem ZNS-Befall wird mit 18 Gy bestrahlt. Kinder unter drei Jahren erhalten reduzierte Dosen. Bei Säuglingen und Kleinkindern (<1,5 Jahre) wird die Bestrahlung erst zu einem späteren Zeitpunkt (ab 18 Lebensmonaten) durchgeführt. Die dazwischenliegende Zeit wird mit 4-wöchigen intrathekalen Triple-Therapie überbrückt.

### **Hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Der Stellenwert der HSZT in erster Remission bei Kindern mit AML war lange Zeit international Gegenstand der Diskussion [8,24]. Die HSZT stellt eine besondere Form der Therapieintensivierung dar. Der antileukämische Effekt der allogenen HSZT entsteht durch die intensive Konditionierung und durch den Graft-versus-leukemia-Effekt der transplantierten Zellen. Die meisten Konditionierungs-Regime sind myeloablativ und bestehen aus Cyclophosphamid und Busulfan eventuell mit zusätzlicher Gabe von Melphalan oder Treosulfan, Fludarabine und Thiotepe. Generell sind die Rezidivraten nach HSCT geringer als bei alleiniger Chemotherapie. Es müssen jedoch die transplantations-assoziierten Todesfälle und schweren Langzeitnebenwirkungen wie endokrine Störungen, chronische Graft-versus-host Reaktion, Kardiotoxizität und Zweitmalignomrisiko bedacht werden. In den früheren AML-BFM-Studien ergab sich mit Ausnahme einer Subgruppe bei der „intent-to-treat-Analyse“ kein Unterschied in der Prognose (Ereignisfreies Überleben und Überleben) [19].

Seit 2012 gilt im Rahmen der AML-BFM Studien eine neue Risikoeinteilung: Es werden nur noch Patienten mit ungünstiger Zytogenetik (s. Tabelle 3) und/oder schlechtem Therapieansprechen (nach dem 2. Block oder der 1. Induktion bei intermediate Risk und >10 % Blasten) in erster Remission (vom Familien- oder Fremdspender) transplantiert [29]. Nach einem Rezidiv gilt für alle Patienten die Indikation zur allogenen HSZT.

### **Neue Therapieoptionen**

Der Vorteil einer Steigerung der Intensität der Chemotherapie ist bei der AML nur in begrenztem Maß zu erwarten. Aktuelle Studien testen daher den Einsatz von zielgerichteten Substanzen:

### *Antikörper-gesteuerte Medikamente*

Dazu gehört Gemtuzumab Ozogamicin (GO, Myelotarg), ein Calicheamicin-konjugierter CD33-Antikörper, der vielversprechende Ergebnisse bei Kindern und Erwachsenen mit AML gezeigt hat [6,33]. GO kann eine erhebliche Toxizität, insbesondere Myelosuppression mit einer verlängerten Thrombozytopenie und eine venöse okklusive Leberkrankheit (VOD/SOS) verursachen, die jedoch bei Kindern seltener ist als bei Erwachsenen [25,33]. Die Substanz war längere Zeit nicht verfügbar. Sie wird jedoch aktuell im Rahmen der laufenden internationalen Studie für Erstrezidive bei Kindern geprüft (Pediatric Relapsed AML 2010/01).

### *Tyrosinkinase-Inhibitoren*

AML-Patienten mit aktivierenden FLT3- oder KIT-Mutationen sind Kandidaten für eine gezielte Therapie. FLT3 Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sorafenib, Lestaurtinib, Midostaurin, Quizartinib und Gilteritinib) wurden bei Kindern erprobt oder auf „compassionate use“ Basis eingesetzt [16]. Sorafenib wird derzeit in der laufenden Studie AML-BFM 2012 bei FLT3 positiven Patienten zusätzlich verabreicht.

### *Ausdifferenzierung der leukämischen Blasten bei der akuten Promyelozytenleukämie*

Das Prinzip der Ausdifferenzierung der leukämischen Blasten wird bei der akuten Promyelozytenleukämie seit einigen Jahren eingesetzt. Die krankheitsspezifische Translokation des *RARA*-Gens auf dem Locus PML des Chromosoms 15 führt zur Synthese eines PML-RARA-Fusionsproteins, das die normale Differenzierung der Zellen blockiert. Durch hohe Dosen von All-Trans-Retinolsäure (ATRA) kann diese Blockade überwunden werden und eine Ausdifferenzierung erfolgen. Durch Arsentrioxid (ATO) erfolgt ebenfalls eine partielle Differenzierung und bei hohen Dosen eine Apoptose [23]. Aktuell wird empfohlen wie bei erwachsenen Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie und niedrigem Risiko (Leukozytenzahl unter 10.000/ $\mu$ l) nur ATRA und ATO kombiniert zu geben [7,26]. Bei Patienten mit hohem Risiko (Leukozytenzahl  $\geq$  10.000/ $\mu$ l) wird eine zusätzliche initiale Chemotherapie empfohlen. Die Behandlungsempfehlungen bei der akuten Promyelozytenleukämie im Kindes- und Jugendalter wurden kürzlich publiziert [7].

## **Supportivtherapie, Überwachung und psychosoziale Betreuung**

### *Supportivtherapie*

Eine Intensivchemotherapie erfordert die ständige Verfügbarkeit von folgenden Supportivmaßnahmen:

- Ersatz von Blut- und Plasmabestandteilen
  - Infektionsprophylaxe
  - kurzfristige intensive Sepsistherapie bei Verdacht oder Vorliegen einer Infektion
  - Ernährung (z.B. parenteral, Sondennahrung)
  - Schmerztherapie
- (s. auch detaillierte Angaben unter [8]).

### *Überwachung*

Die klinische Überwachung und Pflege muss folgende Bereiche erfassen:

- Permanente Kontrolle der Chemotherapieapplikation
- sorgfältige Bilanzierung

- Prävention des Zellyse-Syndroms insbesondere bei initialer Hyperleukozytose und/oder Hepatosplenomegalie
- antiemetische Prophylaxe und Therapie
- Kontrolle und Pflege zentralvenöser Kathetersysteme
- Haut- und Schleimhautpflege

*Psychosoziale Betreuung* (s. Leitlinie Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-002.html>)

## **7. Diagnostik im Verlauf**

### ***Bewertung des frühen Therapieansprechens***

Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung ist eine frühe Evaluierung des Therapieansprechens bei der AML erforderlich: Entscheidend ist die Bewertung am Tag 28 der Therapie (nach der 1. Induktion) und Tag 56 (nach dem 2. Block) im Knochenmark.

### ***Remissionsbeurteilung***

Eine Vollremission ist definiert als regenerierendes normozelluläres Knochenmark mit <5% Blasten (bei der AML: im Blutbild Hämatopoese mit ausreichender Regeneration,  $\geq 1.000/\text{mm}^3$  Neutrophile;  $\geq 80.000/\text{mm}^3$  Thrombozyten) und keinem extramedullärem Leukämiebefall.

4 - 6 Wochen nach Beginn der Induktionstherapie ist das Erreichen der Remission durch eine Knochenmarkpunktion zu dokumentieren. Bei der AML sind häufig erneute Knochenmarkpunktionen nach dem 2. und 3. Therapieblock notwendig, wenn die Remissionskriterien noch nicht erreicht waren.

Der Remissionsstatus ist durch regelmäßige klinische und hämatologische Untersuchung zu überwachen. Das „minimal residual disease“ (MRD) Monitoring wird empfohlen (MRD Diagnostik s. unter Nachsorge). Die Untersuchungsintervalle richten sich nach der Rezidivkaskade und werden in der Regel nach Abschluss der Erhaltungstherapie schrittweise verlängert. Bei Rezidivverdacht sind Knochenmarkpunktionen, jeweils in Kombination mit Lumbalpunktion, indiziert.

Die Remissionsbeurteilung mit neuen Methoden (Molekulargenetik, FISH, Durchflusszytometrie) spielt eine zunehmende Rolle – insbesondere im Hinblick auf den Nachweis von minimalen Resterkrankungen.

Nach Ablauf von 5 Jahren ab Diagnose sind normalerweise nur noch jährliche Untersuchungen erforderlich.

Im gesamten Therapieverlauf sind regelmäßige Laboruntersuchungen zur Überwachung der Organfunktionen und besonders zur Früherkennung von Organtoxizitäten unerlässlich. Diese sind entsprechend durch apparative Untersuchungen zu ergänzen. Daneben ist im Rahmen von Komplikationen oft eine umfangreiche Diagnostik einzuleiten, die sich an der jeweiligen

klinischen Situation zu orientieren hat. Hier kann es kurzfristig zu akuten Notfallsituationen kommen, die eine sofortige diagnostische und therapeutische Intervention erfordern. Die häufigsten Komplikationen sind Infektion, Sepsis (u.U. mit septischem Schock), Kardiomyopathie, Nierenversagen, Thrombosen, Blutungen, Anämie, Thrombozytopenie.

## **Nachsorge**

In der Spätfolgendagnostik sind gezielte Untersuchungen zur Erkennung von organbezogenen Spätfolgen notwendig: kardiologische (Anthrazyklinkardiomyopathie), endokrinologische (durch Alkylantien und Strahlentherapie), hepatische (durch Ara-C oder infektiös bedingt) und zentralnervöse Untersuchungen (nach Schädelbestrahlung).

## **Diagnose des Rezidivs**

- Isoliertes KM-Rezidiv:*  $\geq 5\%$  eindeutig leukämische Myeloblasten im KM (Kontrolle bei niedrigem Blastenanteil notwendig)
- Molekulares Rezidiv:* Die Bedeutung des erneuten Nachweises von molekulargenetischen oder immunologischen Markern in Remission (im Sinne eines molekularen Rezidivs) wird derzeit untersucht (S. auch Kapitel 4. Diagnostik)  
Beim AML Subtyp M3 ist die Persistenz der *RARA*-Translokation mit einer refraktären Erkrankung und das Wiederauftreten von *RARA* mit einem Rezidiv assoziiert [4].
- Isoliertes ZNS-Rezidiv:*  $>5/\text{mm}^3$  Zellen im Liquor und morphologisch eindeutig identifizierbare leukämische Myeloblasten;  
bei einer intrakraniellen Raumforderung im CCT/MRT oder NMR ohne Blasten in Liquor;  
die Blut- oder KM-Beurteilung ist zur Klärung der Diagnose eines isolierten ZNS-Rezidivs notwendig, bei Hirntumor die bi-optische Sicherung.
- Isoliertes Hodenrezidiv:* uni- oder bilaterale schmerzlose harte Hodenschwellung (Hodenvolumen um  $>2$  Standardabweichungen größer als Norm, gemessen mit Prader Orchidometer). Diagnose des isolierten Hodenrezidivs durch Biopsie beider Hoden.
- Isolierte Infiltrate an anderen Lokalisationen:*  
Beweis durch Biopsie erforderlich
- Kombinierte Rezidive:* simultaner Befall von zwei oder mehr Kompartimenten/Lokalisationen. Bei kombinierten Rezidiven gilt das KM als mitbefallen, wenn es  $\geq 5\%$  leukämische Blasten aufweist.

## **8. Therapie des Rezidivs**

Für die Therapie eines AML-Rezidivs steht ein internationales Behandlungsprotokoll zur Verfügung, mit dem durch eine erneute Induktionstherapie eine zweite Remission erreicht werden soll. Nach Erreichen einer erneuten Remission ist eine allogenen HSZT (vom Familien- oder Fremdspender – matched sibling donor [MSD] oder matched unrelated donor [MUD]) indiziert. Wenn kein geeigneter Spender identifiziert werden kann, kommt eine haploidentische HSZT oder mismatched unrelated donor [MMUD] oder Nabelschnurblut infrage [18].