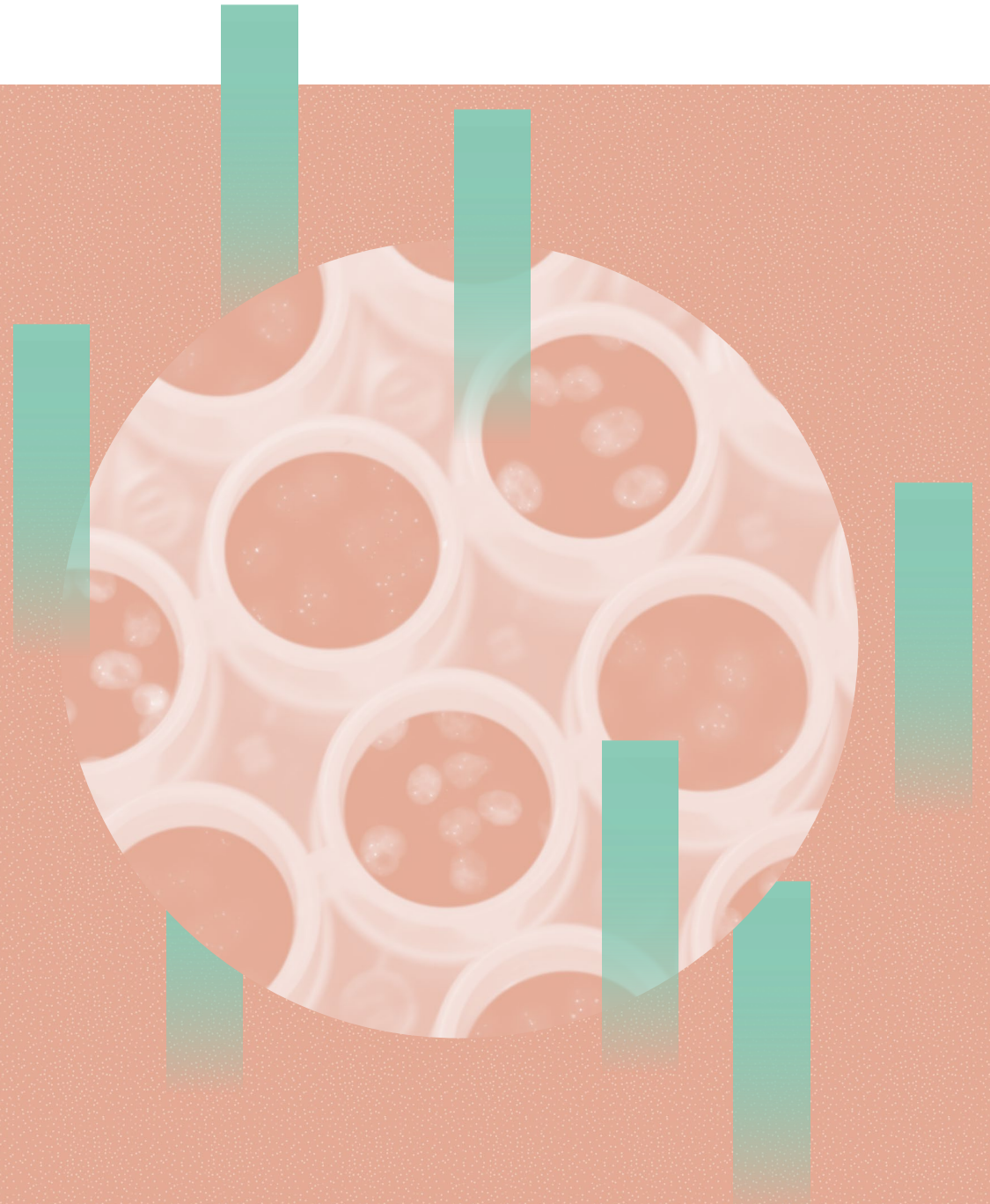


**Diagnostik der
Akuten Myeloischen
Leukämie (AML)
bei Labor Berlin**



Allgemeines & Klassifikation

Die **Akute Myeloische Leukämie (AML)** zählt zu den myeloischen Neoplasien; die Inzidenz liegt in Deutschland im Mittel bei ca. 3-4 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr. In der WHO-Klassifikation (zuletzt von 2022) wird versucht, die AML primär nach biologischen (zytogenetischen, molekulargenetischen) Kriterien zu definieren (1); die beiden wichtigsten Kategorien sind:

1. AML mit definierenden genetischen Anomalien
2. AML mit Definition per Differenzierung (rein morphologisch, im Wesentlichen alte FAB-Subgruppen plus Akute Basophilen-Leukämie)

Da die AML sehr oft mit einer unspezifischen klinischen Symptomatik einhergeht, beruht die Verdachtsdiagnose meist auf pathologischen Befunden in Blutbild und (manuellem) Differentialblutbild (Leukozytose oder auch periphere (Pan)Zytopenie mit Nachweis von Blasten). Zur weiteren Abklärung sollte dann eine Knochenmarkdiagnostik durchgeführt werden. Die moderne AML-Diagnostik beruht auf Zytomorphologie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik und Molekulargenetik (Abb. 1).

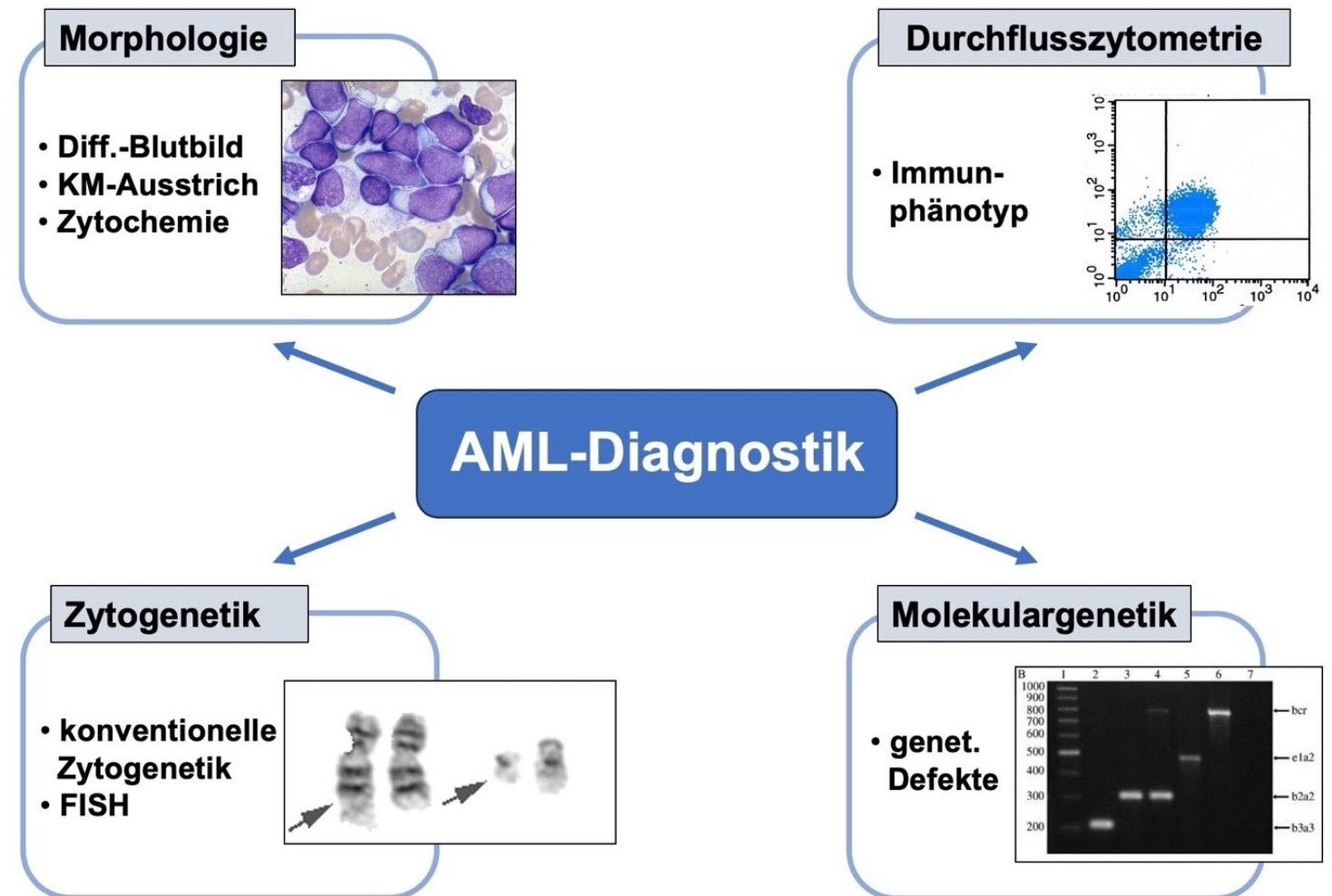


Abb. 1: Grundpfeiler der AML-Diagnostik für Diagnosesicherung, Klassifikation, Risikostratifizierung und Therapiesteuerung.

Knochenmarkzytologie & Durchflusszytometrie



In den meisten Fällen kann eine AML im Knochenmarkausstrich allein morphologisch diagnostiziert werden (Abb 2.). Mittels durchflusszytometrischer Untersuchung kann die (myeloische) Linienzugehörigkeit sowie der Differenzierungsgrad der AML bestätigt werden. Darüber hinaus hilft die durchflusszytometrische Diagnostik bei der Abgrenzung von Akuten Lymphatischen Leukämien, Akuten Leukämien mit gemischtem Phänotyp (*mixed phenotype acute leukemia*, MPAL), Akuten Leukämien mit unklarer Linienzuordnung sowie Akuten Undifferenzierten Leukämien (AUL).

Für die endgültige Klassifikation der AML nach WHO oder ICC 2022 sind jedoch die zytogenetischen/molekulargenetischen Befunde abzuwarten (1, 2). Im Rahmen der durchflusszytometrischen Diagnostik der AML kann in vielen Fällen ein sogenannter Leukämie-assoziiierter Immunphänotyp (LAIP) oder auch ein ansonsten aberranter (nicht physiologischer) Phänotyp (*different from normal*, DfN) definiert werden.

LAIP und DfN beschreiben einen Leukämie-typischen Immunphänotyp, welcher im Rahmen der physiologischen Hämatopoese normalerweise nicht beobachtet wird und welcher dazu dienen kann, im weiteren Verlauf auch eine sehr geringe Anzahl an Leukämiezellen im Knochenmark zu detektieren (Diagnostik von messbarer Resterkrankung = MRD-Diagnostik mittels Durchflusszytometrie) (3). Morphologische und durchflusszytometrische Befunde in der Leukämie-Diagnostik sollten unbedingt zusammen beurteilt werden, da nur so eine optimale Befundqualität zu gewährleisten ist. Jenseits der Erstdiagnose einer AML sind die morphologische und die durchflusszytometrische Diagnostik wichtig für die Remissionsbeurteilung und die hämatologische Nachsorge.

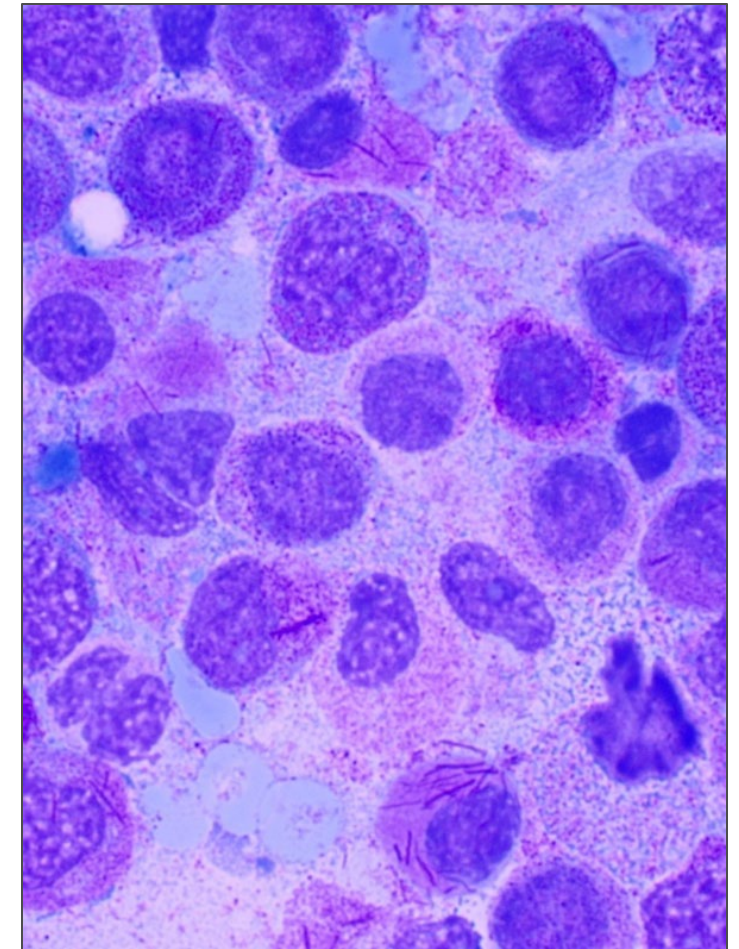


Abb. 2: Knochenmarkausstrich eines Falls einer Akuten Promyelozytenleukämie (M3) mit stark granulierten Zellen; im Zytoplasma finden sich zahlreiche Auer-Stäbchen, teilweise in Bündeln gelagert (Faggot-Zellen).



Im Hinblick auf die tumorgenetischen Grundlagen der AML hat in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung stattgefunden. Durch die Entwicklung von Techniken zur Hochdurchsatzsequenzierung (*next-generation sequencing*, NGS) konnte die Charakterisierung der genetischen Ursachen der AML erheblich verbessert und verfeinert werden, was deutliche Auswirkungen auf die das grundlagenwissenschaftliche Verständnis sowie die Klassifikation, Risikostratifizierung und Therapie hat (4).

Die genetische und zytogenetische Architektur der Erkrankung stellt den dominierenden Faktor bei der Klassifikation der AML dar. Bei beiden aktuell gängigen Klassifikationen der AML (sei es die WHO-Klassifikation oder die *International Consensus Classification*, ICC) besteht eine starke Ausrichtung an den zugrundeliegenden genetischen Defekten, die jeweils bestimmte Unterformen der AML charakterisieren (1, 2).

Der Nachweis definierter genetischer und zytogenetischer Aberrationen bildet zudem die Basis

für die Einstufung in bestimmte Risikogruppen (Empfehlungen des Europäischen Leukämie-Netzwerkes, ELN) und damit die Grundlage für die Steuerung der therapeutischen Gesamtstrategie (konventionelle Therapie allein versus allogene Stammzelltransplantation als Teil des Therapiekonzepts) (5).

Über Klassifikation und Prognoseeinschätzung hinaus ist durch die Identifizierung von molekularen Ansatzpunkten in zunehmendem Maße die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien möglich geworden. Beispiel hierfür ist die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase FLT3 durch FLT3-Inhibitoren wie Midostaurin, Quizartinib oder Gilteritinib, was fester Bestandteil der Therapie bei *FLT3*-mutierter AML in der Erstlinie und im Rezidiv geworden ist (6, 7). Darüber hinaus wurden und werden Strategien für eine gezielte Therapie bei weiteren genetischen Aberrationen der AML entwickelt, wie dies beispielsweise bei *IDH1*- / *IDH2*-mutierter AML (IDH-Inhibitoren) oder bei *KMT2A*-rearrangierter bzw. *NPM1*-mutierter AML (Menin-Inhibitoren) der Fall ist (8, 9).



1.

Das manuelle Differentialblutbild hat unverändert einen zentralen Stellenwert bei der initialen Diagnostik der AML.

2.

Die Durchflusszytometrie erlaubt die Bestimmung der Linienzugehörigkeit sowie des Differenzierungsgrades; sie besitzt zudem eine wichtige Rolle für Remissionsbeurteilung und Erfassung der messbaren Resterkrankung (MRD).

3.

Die molekulare und zytogenetische Charakterisierung der AML ist ein elementarer Bestandteil der Diagnostik, die unmittelbare Bedeutung für Klassifikation, Prognose, Therapie und Kontrolle des Therapieerfolges besitzt.

Referenzen



- 1) Khoury, JD et al. The 5th edition of the World Health Organisation Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703-1719.
- 2) Arber, DA et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200-1228.
- 3) Heuser, M et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2021; 138: 2753-2767.
- 4) Papaemmanuil, E et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 2209-2221.
- 5) Döhner, H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140: 1345-1376.
- 6) Stone, RM et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 454-464.
- 7) Perl, AE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019; 381: 1728-1740.
- 8) DiNardo, CD et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018; 378: 2386-2398.
- 9) Huls, G et al. Menin inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood* 2025; 145: 561-566

Fachbereich Humangenetik

Direktor: Prof. Dr. Malte Spielmann

Leitung: Dr. rer. nat. Jörg Schuldes

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH

Augustenburger Platz 1

Forum 4 – Gebäude 37 – EG

13353 Berlin

www.laborberlin.com

Kontakt:

PD Dr. med. Martin Janz

martin.janz@laborberlin.com

Dr. med. Olga Blau

olga.blau@laborberlin.com

