



Morphologie der akuten myeloischen Leukämie nach FAB

- AML M0** ohne Ausreifung, Myeloblasten ohne Granulation
- AML M1** minimale Ausreifung, Myeloblasten +/- Granula bzw. Auerstäbchen
- AML M2** mit Ausreifung, Myeloblasten mit Granula, evt. Auerstäbchen, vereinzelte Myelozyten
- AML M3** Promyelozyten stark granuliert, z.T. sattel-förmige Kerne, multiple Auerstäbchen, «Faggot Cells»
- AML M4** Myelomonozytär gemischt differenzierte Blasten
- AML M5a** Monoblasten
- AML M5b** Monoblasten, Promonozyten und Monozyten
- AML M6** Erythroleukämie
- AML M7** Megakaryoblastenleukämie

Glossar, der Labormethoden

Morphologie

Aussehen der Zellen in der Lichtmikroskopie nach Färbung (Blut oder Knochenmark).

Für die Einteilung nach FAB werden neben der üblichen May Grünwald-Giemsa Färbung zytochemische Spezialfärbungen wie Peroxidase und Esterase verwendet.

Immunphänotyp

Nachweis von Oberflächenantigenen an Zellen mittels Antikörper-Markierung und anschliessender durchflusszytometrischer Messung.

Zytogenetik (Chromosomenanalyse)

Allgemeine lichtmikroskopische Untersuchung des Chromosomensatzes (Karyotyp) auf numerische oder strukturelle Veränderungen.

FISH

Aufgrund einer Verdachtsdiagnose kann mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mit Hilfe von spezifischen Sonden gezielt nach Veränderungen in den Chromosomen gesucht werden.

Molekulargenetik

Mit Hilfe von hochempfindlichen PCR basierten Methoden wird nach Gen-Mutationen oder nach Genen für krankheitsspezifische Fusionsproteine gesucht.

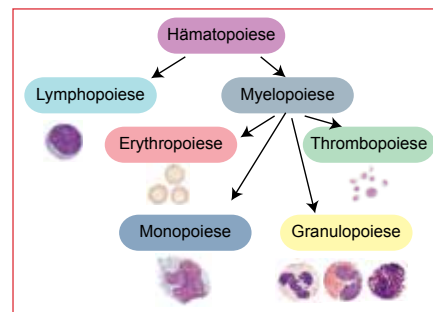
Einleitung

Bei den akuten myeloischen Leukämien (AML) kommt es zur malignen Proliferation myeloischer Vorläuferzellen im Knochenmark. Die AML tritt überwiegend bei Erwachsenen auf, etwa die Hälfte der Patienten sind über 60 Jahre alt. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Das Knochenmark der Patienten ist meist deutlich hyperzellulär, während im peripheren Blut nur rund die Hälfte der Erkrankten eine erhöhte Leukozytenzahl aufweist. Per Definition muss der Myeloblastenanteil im peripheren Blut oder im Knochenmark über 20% liegen. Die neutrophilen Granulozyten sind daneben im Blut und im Knochenmark stark vermindert, ebenso entsteht eine Anämie und Thrombozytopenie. Die Einteilung der AML-Subtypen erfolgt nach der WHO Klassifikation von 2008 und gemäss FAB.

Unser aktuelles Ringversuchspräparat stammt von einem 40-jährigen Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie (APL), FAB AML M3. Dieser AML Typ weist die typische zytogenetische Translokation t(15;17)(q22;q12) auf. Die APL nimmt diagnostisch, prognostisch und therapeutisch gesehen eine Sonderstellung bei den AML ein, da mit der aktuellen Therapie eine sehr hohe Remission möglich ist (>90%). Hauptgefahr für den Patienten sind bei der APL, die mit der Erkrankung assoziierten Gerinnungsstörungen.

Pathogenese und Veränderungen im Knochenmark und Blutbild



Die akuten myeloischen Leukämien (AML) sind charakterisiert durch die maligne, klonale Expansion von Vorläuferzellen der Myeloipoiese im Knochenmark. Dabei entsteht ein deutlich hyperzelluläres Mark. Es herrschen vor allem Myeloblasten vor (>20%), welche je nach Ausreifungsgrad auch Granulation bzw. Auerstäbchen enthalten können.

In einem Grossteil der AML gibt es keine Ausschwemmung von Blasten. Bei APL (FAB M3) findet man normalerweise eine Panzytopenie,

in ca. 80% der Fälle ist der Verlauf aleukämisch. Ohne Ausschwemmung von Blasten und Promyelozyten ins periphere Blut, kann die Diagnose morphologisch nur im Knochenmark gestellt werden. Deswegen besteht bei unklarer Panzytopenie immer die dringende Indikation zur Knochenmarkpunktion.

Unbehandelt führen akute myeloische Leukämien in kurzer Zeit zum Tode. Es mangelt den Patienten, durch das Fehlen ausgereifter, funktionstüchtiger Neutrophiler und Monozyten, an einer funktionierenden Immunabwehr.

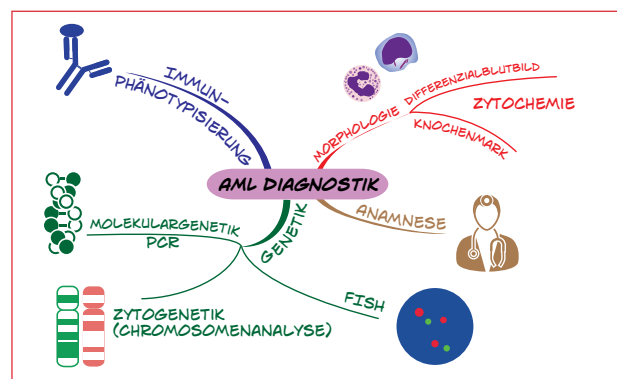
Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien nach WHO 2008

Die WHO Klassifikation verwendet im Vergleich zur FAB-Klassifikation (French-American-British) ergänzende Kriterien. Dies sind genetische Merkmale der Leukämiezellen, das Vorhandensein von Mehrliniendysplasien und die Anamnese des Patienten in Bezug auf Vorerkrankungen und vorangegangene zytostatische Therapien.

Vereinfacht werden 4 Typen von AML unterschieden:

1. Genetisch definierte AML mit spezifischen Chromosomenaberrationen oder Mutationen
2. AML mit Dysplasie in mindestens zwei Linien
3. Therapieinduzierte AML/MDS
4. AML nicht anderweitig klassifiziert

Diagnostik:





Minimal residual disease

Minimal vorhandene Leukämiezellen, welche bei lichtmikroskopischer Untersuchung nicht erkennbar sind. Hochsensitive Untersuchungsmethoden wie PCR oder FISH können diese Zellen noch «aufspüren».

Allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation

Bei dieser Therapie werden bei einem gesunden Spender hämatopoietische Stammzellen gewonnen. Dies erfolgt entweder durch Selektion aus gewonnenem Knochenmark oder aus direkt ins Blut mobilisierten und dort gewonnenen Stammzellen. Diese werden dem Empfänger intravenös verabreicht, nach dem zuvor sein eigenes Knochenmark durch eine Chemotherapie evt. in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung vollständig entfernt wurde. Die Stammzellen wandern selbständig in das Knochenmark des Patienten ein und bauen dort eine neue, gesunde Hämatopoiese auf.

Impressum

Autorin Annette Steiger
Fotografie Dr. Roman Fried

Fachliche Beratung
K. Schreiber, Dr. J. Goede, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich

Therapieablauf der AML

1. Induktionstherapie

→ mit Zytostatika-Kombinationen

Ziel: Erreichen einer kompletten Remission (Blastengehalt < 5% im Knochenmark)

2. Konsolidierungs- und eventuell Erhaltungstherapie

→ zytostatische Therapie

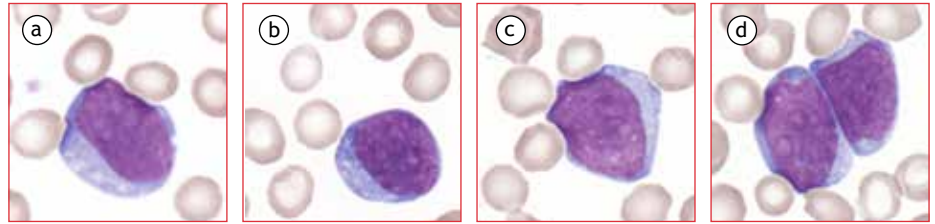
Ziel: Stabilisierung, Elimination letzter vorhandener Leukämiezellen - minimal residual disease (MRD)

→ Evt. allogene Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation.

Beispiele der Zellmorphologie bei Akut myeloischen Leukämien

AML FAB M0

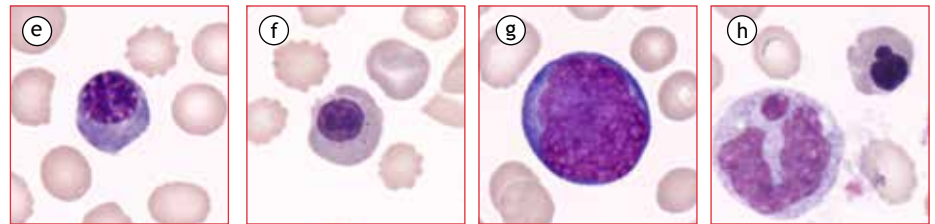
Ringversuchspräparat MQZH 2011-04 H3B



a - d) Myeloblasten ohne Reifungszeichen (keine Granula)

WHO: AML mit multilineärer Dysplasie mit vorangegangener hämatologischer Neoplasie (CMML)

Ringversuchspräparat MQZH 2010-03 H3B



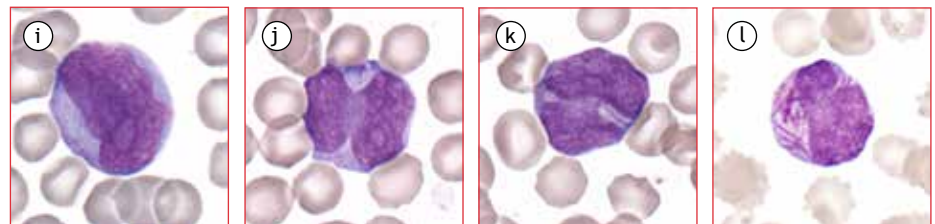
e - f) polychromatische Erythroblasten

g) Myeloblast

h) atypischer Monozyt mit Kernabsprengung und Erythroblast mit Karyorrhexisform (Kernabsprengung)

WHO: AML - APL Akute Promyelozytenleukämie Translokation t(15;17), AML FAB M3

Ringversuchspräparate MQZH 2014-01 H3B und 2007-04 H3B



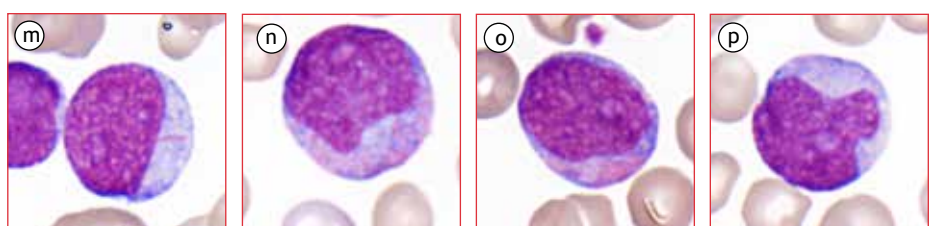
i - k) Atypische Promyelozyten mit Auerstäbchen

j - k) Sattelförmiger Zellkern

l) Atypischer Promyelozyt aus MQ 2007-4 H3B mit Bündeln von Auerstäbchen («Faggot Cell»)

AML FAB M1

Ringversuchspräparat MQZH 2006-04 H3B



m) Myeloblast mit singulärem Auerstäbchen

n) Myeloblast mit schwacher Azurgranulation

o) Myeloblast mit zonal verdichteter Azurgranulation

p) ungranulierter Myeloblast mit unregelmässiger Kernkontur und 1 Nukleole