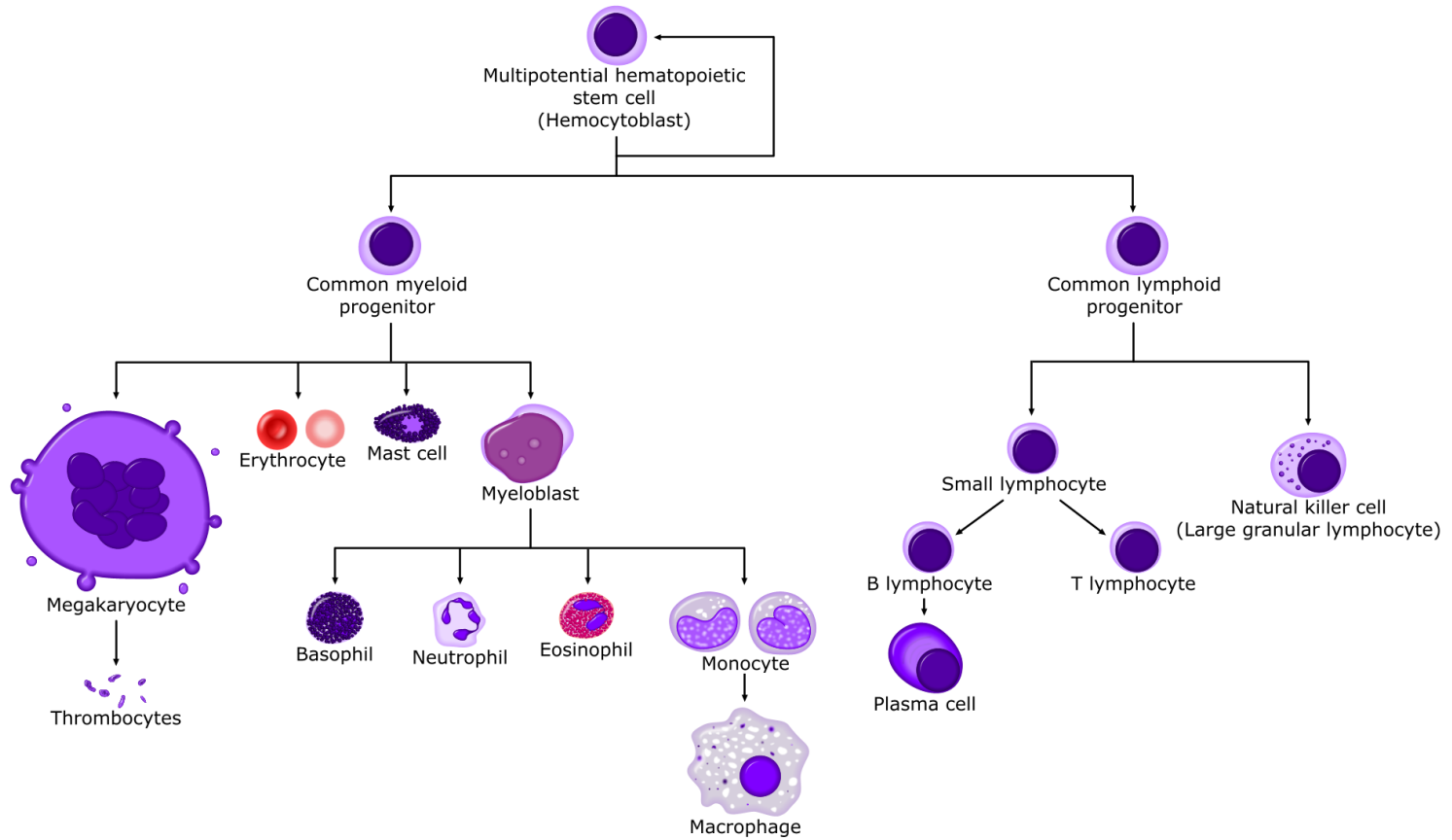


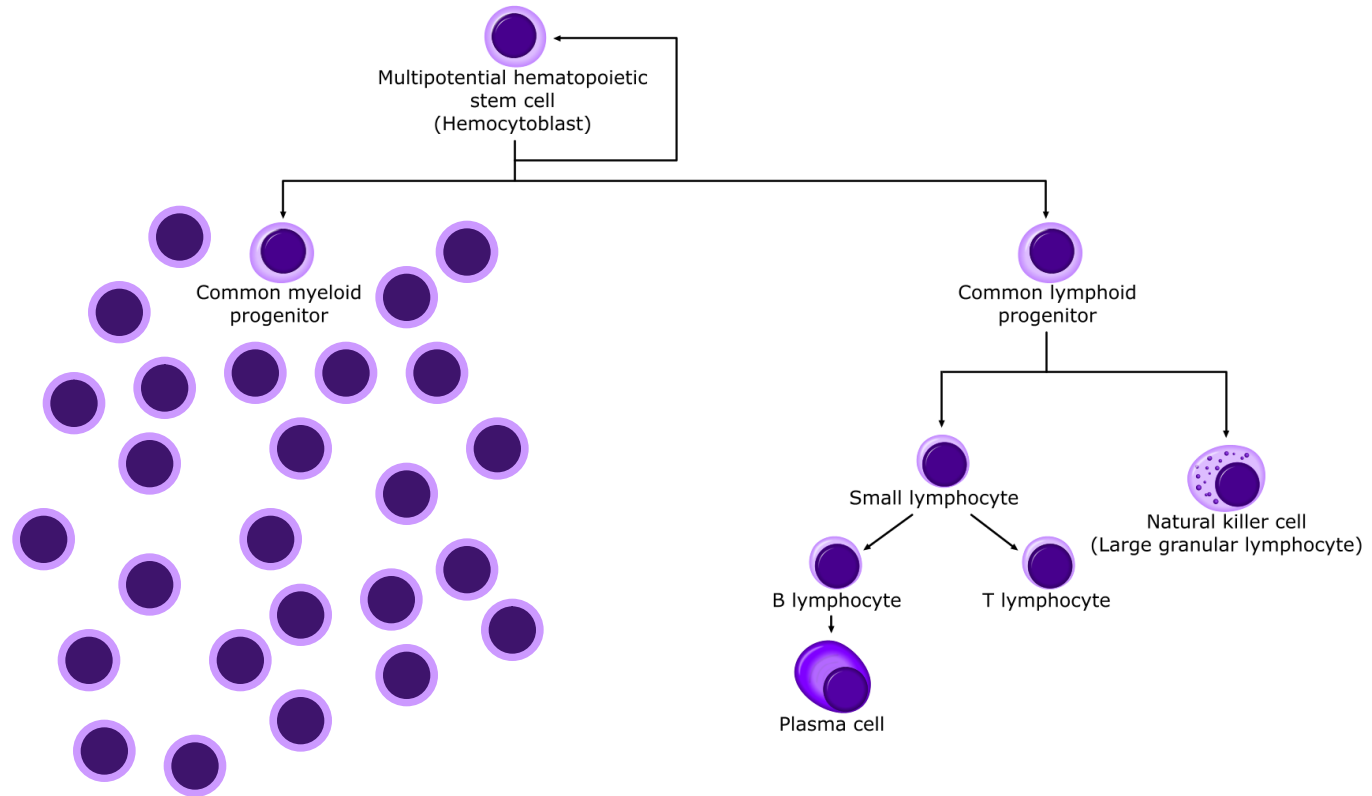
# Acute myeloïde leukemie

Dimitri A. Breems, MD, PhD  
Internist-Hematoloog  
Ziekenhuis Netwerk Antwerpen

# Normale bloedcelvorming



# Acute myeloïde leukemie (AML)



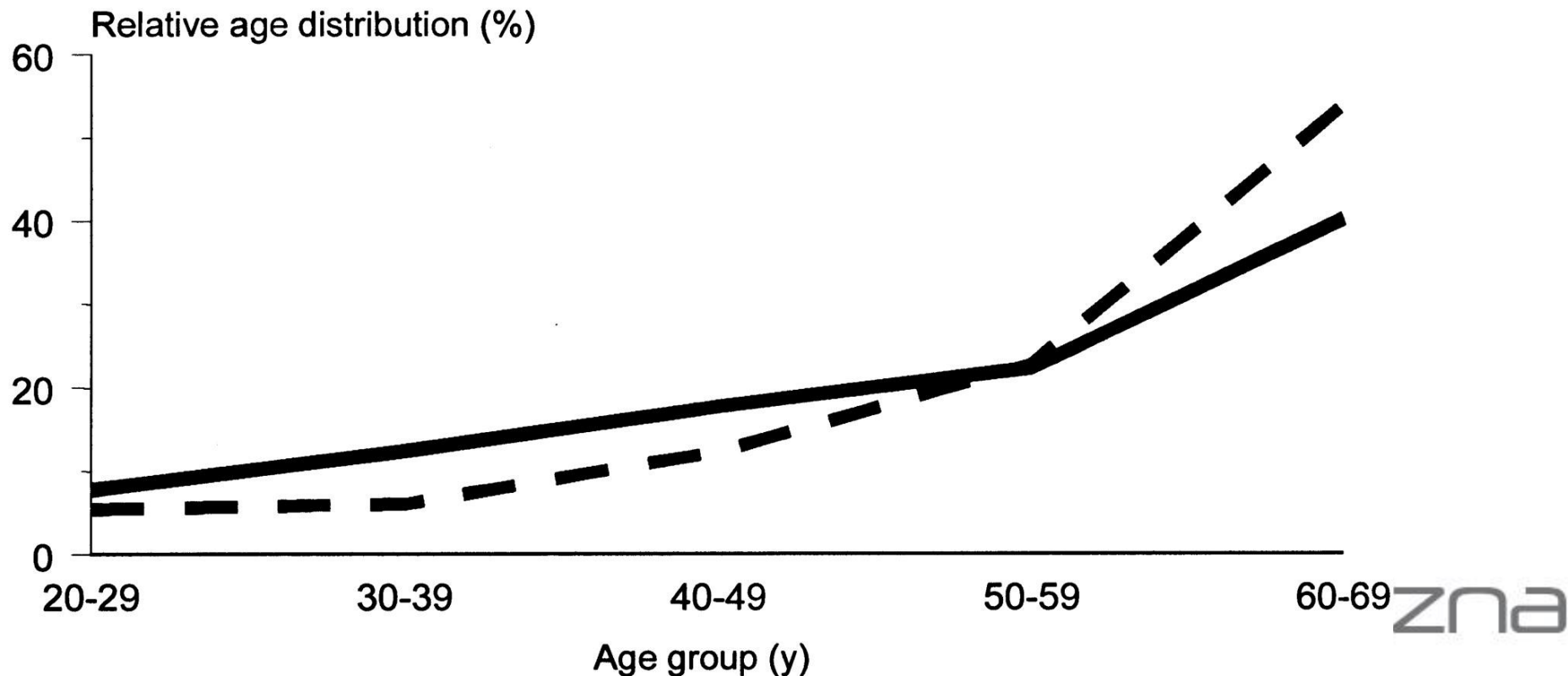
- Klonale proliferatie van immature hematopoëtische cellen van de myeloïde reeks
- Veroorzaakt door multiële genetische mutaties
- Verstoorde overleving, proliferatie en uitrijping van voorlopercellen

# Acute myeloïde leukemie (AML)

- Oorzaak meestal onbekend
- Soms voorafgaande blootstelling aan toxische stoffen of straling
- Symptomen hangen samen met verdringing van normale bloedcelvorming in beenmerg
  - Anemie: bleekheid, moeheid, hartklachten, kortademigheid
  - Leukopenie: koorts, infecties
  - Trombopenie: bloedingen (huid, slijmvliezen)
  - Infiltratie van leukemiecellen in organen: botpijn, klierzwellingen, splenomegalie, hepatomegalie, tandvleeszwelling, neurologische klachten, huidafwijkingen
  - Hyperleukocytose: occlusie van bloedvaten van organen (hersenen, retina, longen)

# Incidentie van acute myeloïde leukemie

- 2 à 3 : 100.000
- Ongeveer 300 nieuwe gevallen in België per jaar
- 2/3 ouder dan 60 jaar
- Kinderen: 10-20 nieuwe diagnoses per jaar

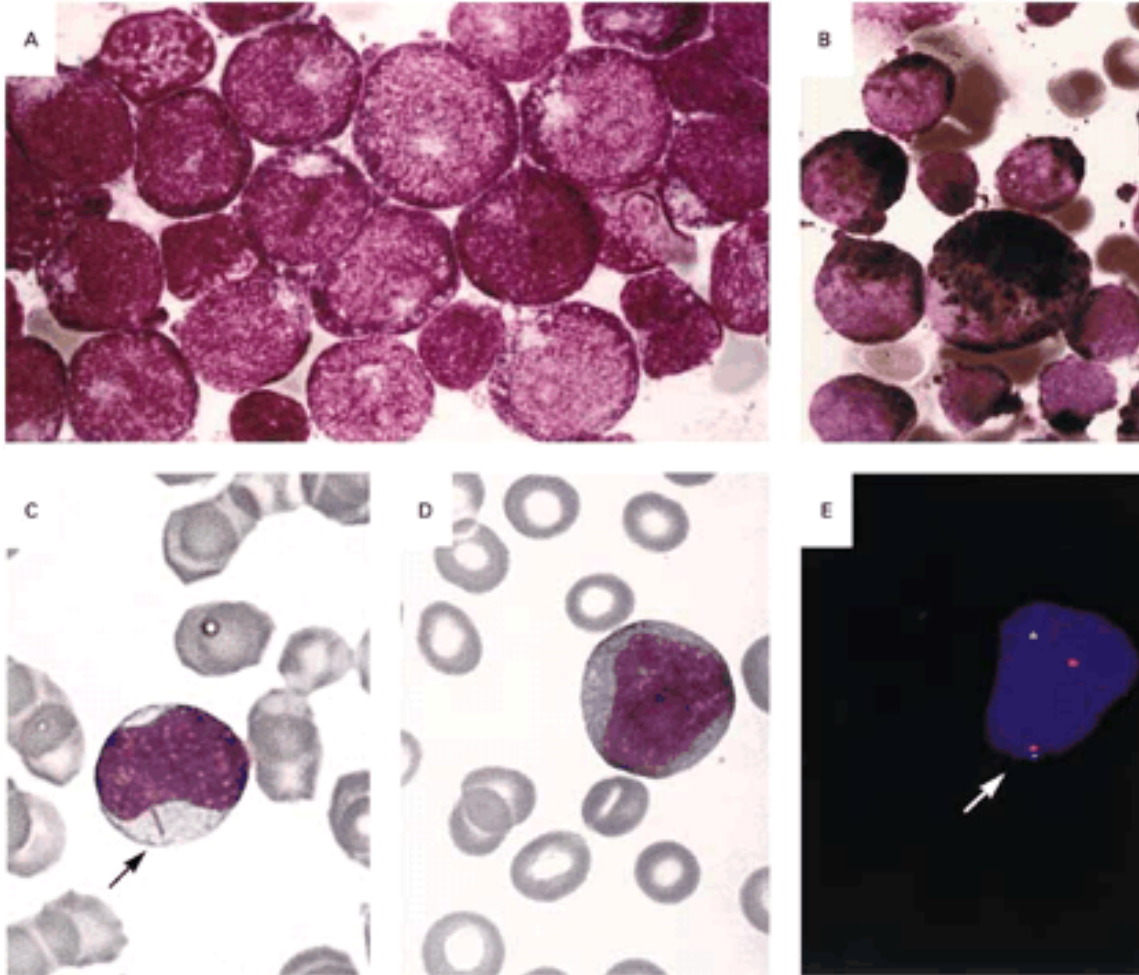


# Acute myeloïde leukemie

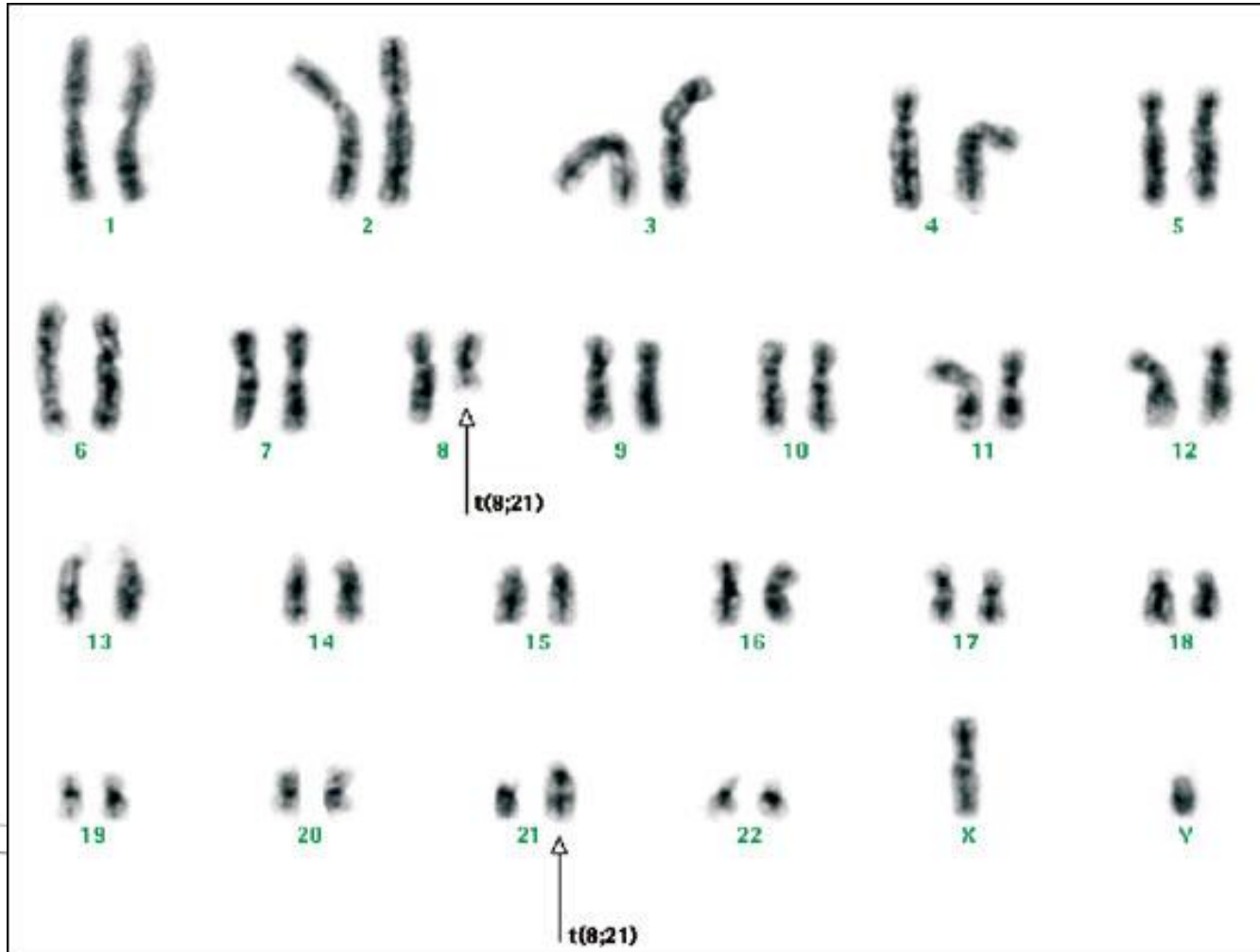
## Patiënt

- Vrouw, 40 jaar
- Blanco voorgeschiedenis
- Moeheid
- Pancytopenie

# Acute myeloide Leukemie Patiënt



# Acute myeloïde leukemie translocatie (8;21)



*Fig. 2 – G-banded karyotype obtained from the acute myeloid leukaemia subtype M2 case at diagnosis: 46,XY,t(8;21)(q22;q22)*



# Acute myeloïde leukemie klassificatie

**TABLE 1: 2008 WHO classification of acute myelogenous leukemia (AML)**

---

**AML with recurrent genetic abnormalities**

---

AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*  
AML with inv(16)(p13,1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*  
AML with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*  
AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*  
AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*  
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*  
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*  
Provisional entity: AML with mutated *NPM1*  
Provisional entity: AML with mutated *CEBPA*

---

**AML with myelodysplasia-related changes**

**Therapy-related myeloid neoplasms**

**AML, not otherwise specified**

AML with minimal differentiation  
AML without maturation  
AML with maturation  
Acute myelomonocytic leukemia  
Acute monoblastic/monocytic leukemia  
Acute erythroid leukemias  
    Pure erythroid leukemia  
    Erythroleukemia, erythroid/myeloid  
Acute megakaryoblastic leukemia  
Acute basophilic leukemia  
Acute panmyelosis with myelofibrosis

---

**Myeloid sarcoma**

---

WHO = World Health Organization

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 109-138, 2009.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 114:937-951, 2009

# Behandeling van AML

## Remissie-inductie behandeling

### Combinatie chemotherapie

- Cytarabine
- Anthracyclines (idarubicin, daunorubicin)
- Mitoxantrone
- Amsacrine

# Behandeling van patiënte t(8;21)

## Inductie cyclus I

Idarubicin	12 mg/m <sup>2</sup> 3 hrs infusion days 5, 6 and 7
Cytarabine	200 mg/m <sup>2</sup> 24 hrs cont. infusion days 1 thru 7

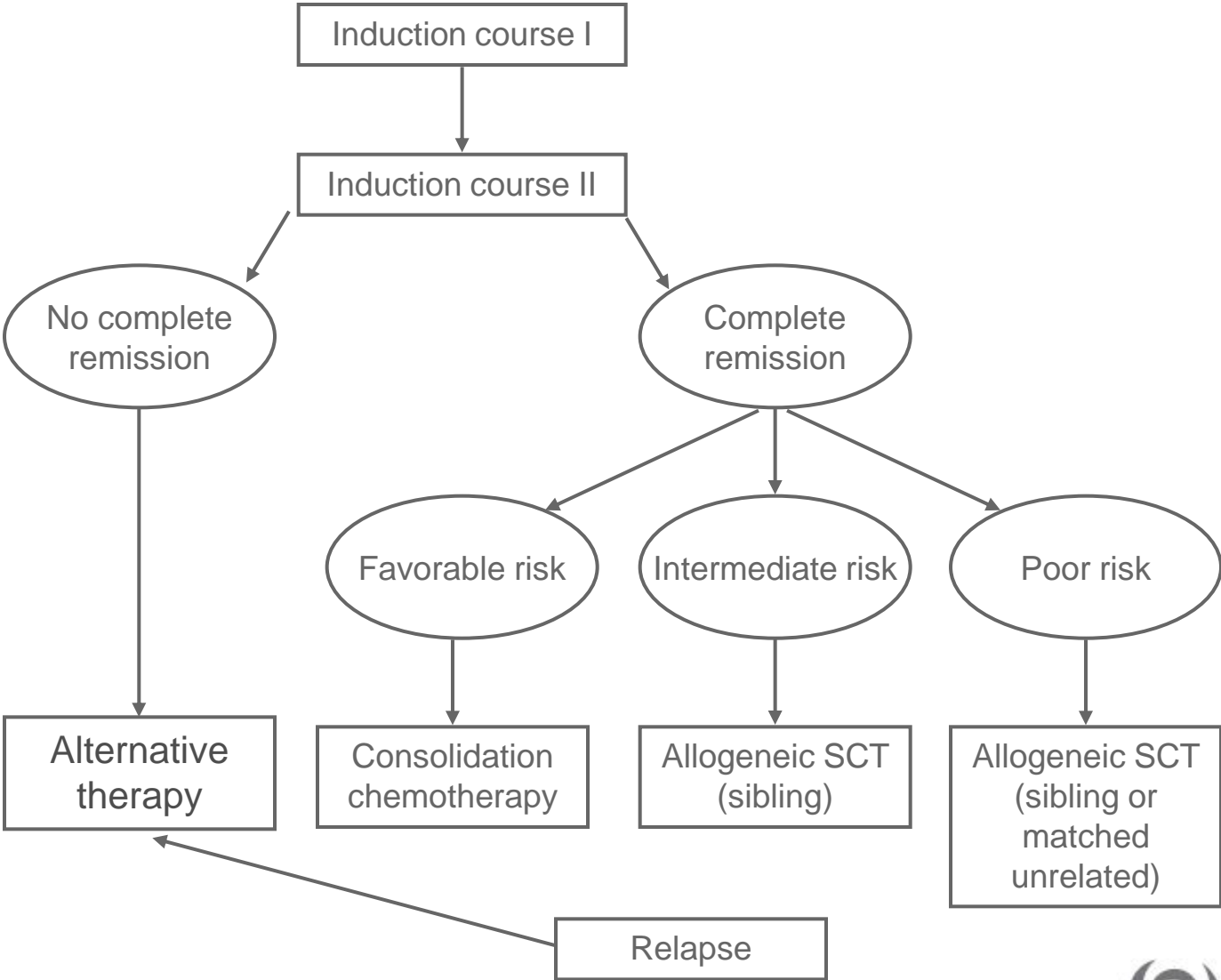
## Inductie cyclus II

Amsacrine	120 mg/m <sup>2</sup> 1 hr infusion days 3, 5 and 7
Cytarabine	1000 mg/m <sup>2</sup> 3 hrs inf., q 12 hrs x 12 days 1 thru 6

# Doel van de behandeling

- Hematologische remissie, <5% blasts in beenmerg
- Normale bloedwaarden
- Geen symptomen
- Verbeteren van overleving en kwaliteit van leven

# Prognose gestuurde post-remissie therapie



# Acute myeloïde leukemie

## Prognose afhankelijk van leeftijd

Leeftijd	Complete remissie	Overleving
18 - 60 jaar	<b>80%</b>	<b>40% na 5 jaar</b>
>60 jaar	<b>54%</b>	<b>26% na 2 jaar</b>

# Acute myeloïde leukemie, 18-60 jaar

## Oorzaak van sterfte:

- Primair refractaire ziekte 10-15%
- Complicaties van inductie therapie 5-10%
- **Terugkeer van AML** **45%**
- Complicaties van consolidatie therapie 5%

# Acute myeloïde leukemie

## Prognose en cytogenetische afwijkingen

### Gunstig:

- t(8;21)(q22;q22), AML1-ETO
- t(16;16)/inv(16)(p13;q22), MYH11-CBF $\beta$
- t(15;17)(q22;q11-12), PML-RAR $\alpha$

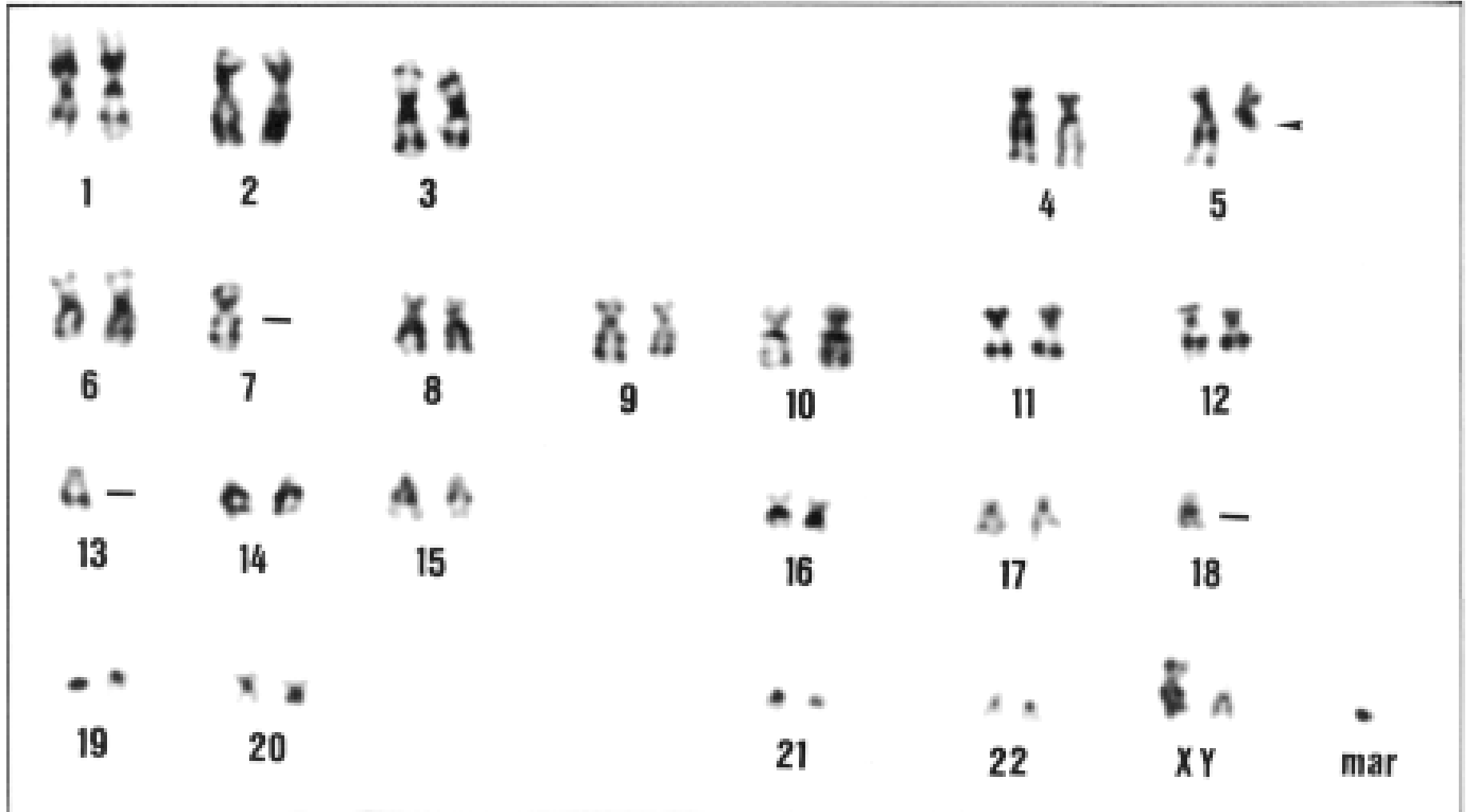
### Ongunstig:

- complex ( $\geq 3$  afwijkingen)
- -7 of -5
- del 5q of del 7q
- abn 3q
- t(6;9)(q23;q34), DEK-CAN
- t(9;22)(q34;q11), BCR-ABL
- abn 11q23

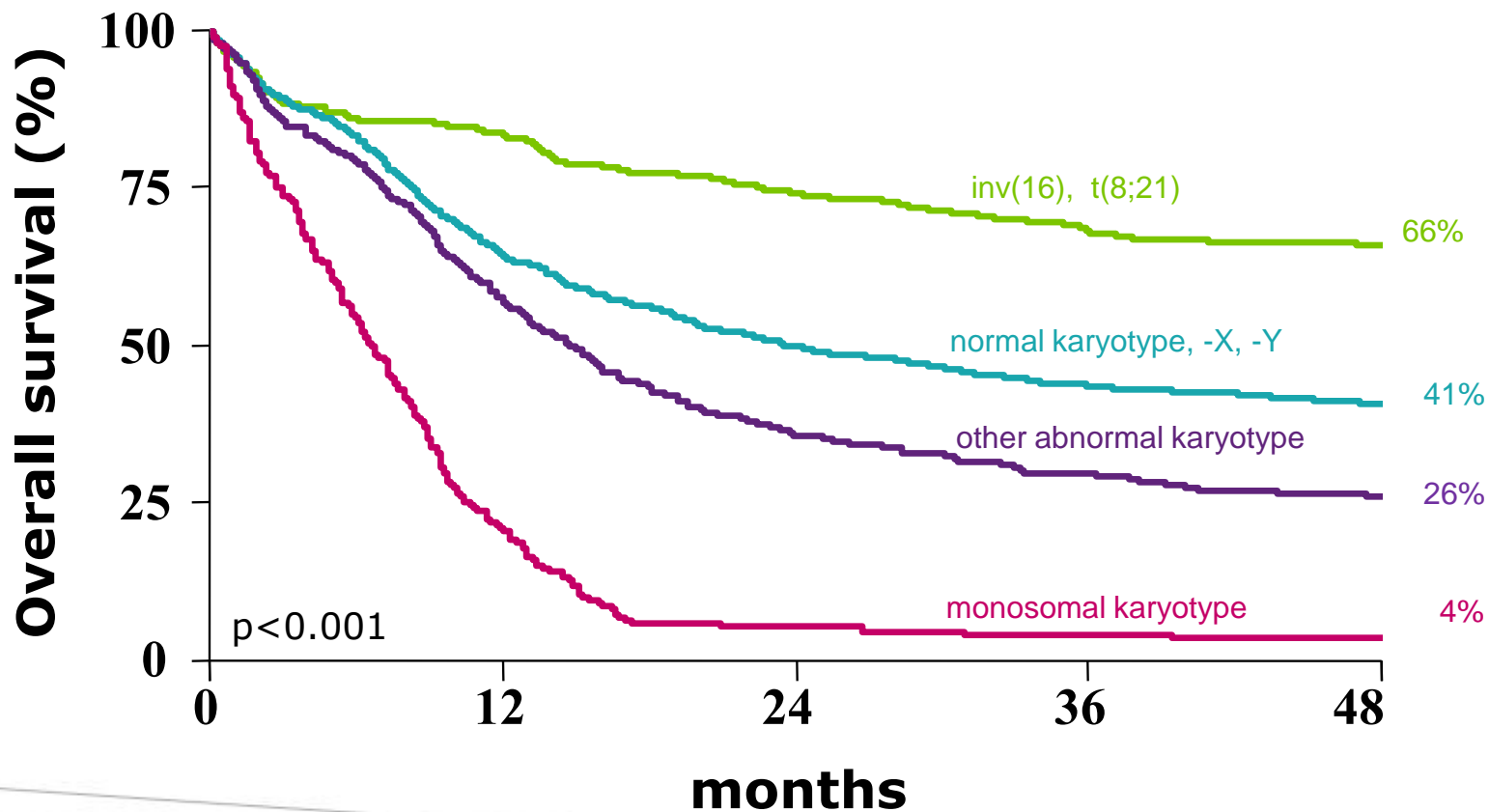


# Acute myeloïde leukemie

## Monosomale karyotype



# Overleving van AML patiënten onderverdeeld in gunstige, intermediaire, ongunstige en zeer ongunstige cytogenetische risico groepen



# Prognostische waarde van cytogenetisch onderzoek bij acute myeloïde leukemie

Analyse van 1.975 patiënten van 18 t/m 60 jaar

Karyotype	Number of patients (%)	Four-year overall survival, % (SE)
Normal, -X, -Y	<b>1.001 (51)</b>	<b>41 (2)</b>
inv(16)/t(16;16)	<b>120 (6)</b>	<b>70 (4)</b>
t(8;21)	<b>134 (7)</b>	<b>63 (4)</b>
Abnormal, no monosomal karyotype	<b>535 (27)</b>	<b>26 (2)</b>
Monosomal karyotype	<b>184 (9)</b>	<b>4 (1)</b>

# Prognose van acute myeloïde leukemie

## Genetische mutaties bij AML met normaal karyotype

### **Gunstig:**

- NPM1 mutatie in afwezigheid van FLT3-ITD mutatie
- CEPBA mutatie

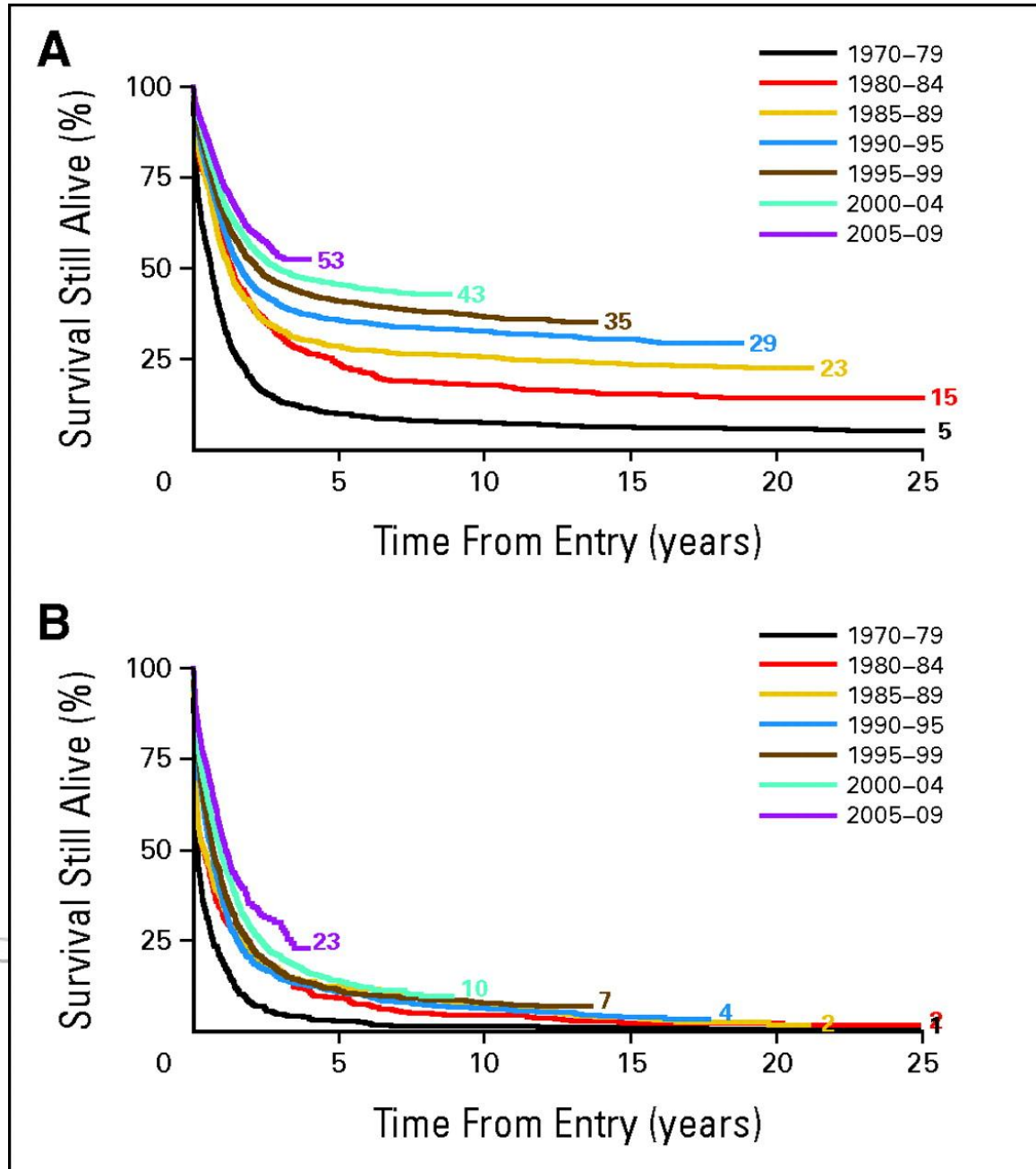
### **Ongunstig:**

- Hoge EVI1 expressie
- FLT3-ITD mutatie in afwezigheid van NPM1 mutatie

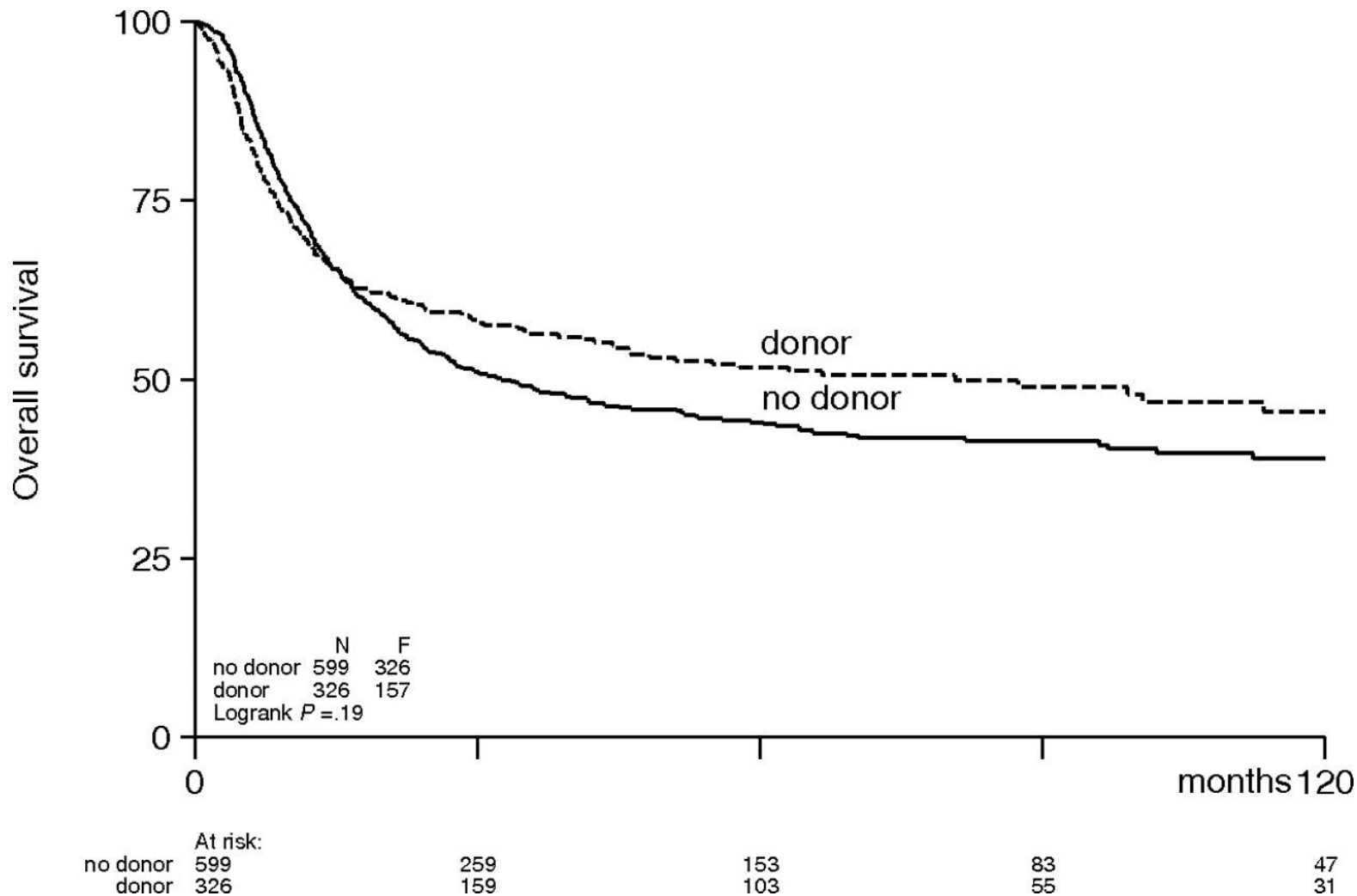
# Verandering van overleving van patiënten met AML in de tijd

**A: 15-59 jaar**

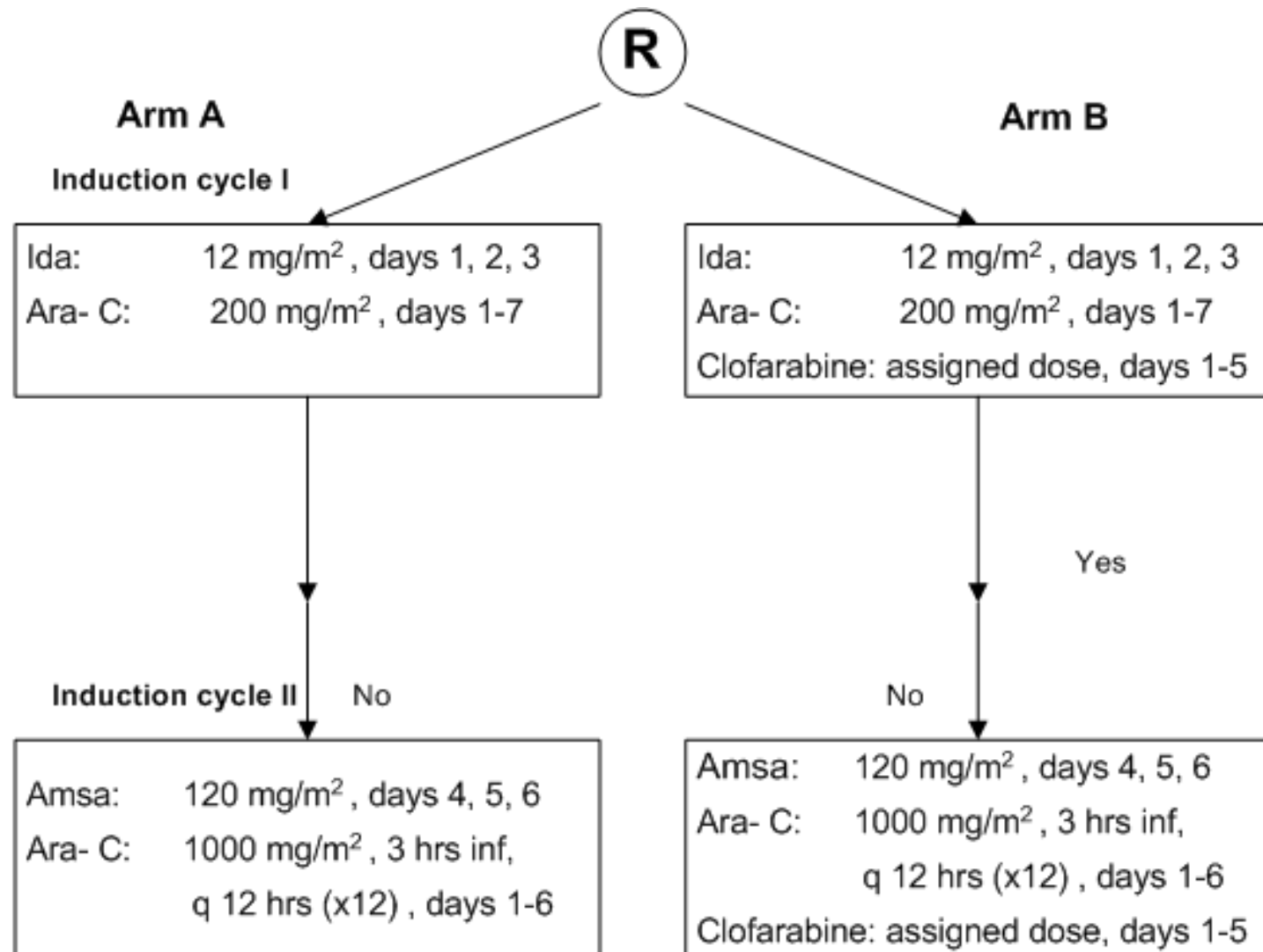
**B: 60 jaar en ouder**



# Overleving van patiënten met AML in eerste complete remissie afhankelijk van beschikbaarheid van stamcel donor



# HOVON 102 studie schema



# Behandeling van AML en verbetering van supportive care/hematologische intensive care

## **Infectieziekten (profylaxe, behandeling)**

- Antibiotica
- Antifungaal (amphotericin B, azoles, echinocandins)
- Antiviraal
- Steriele kamers

## **Groefactoren (G-CSF)**

## **Bloedproducten (rode bloedcellen, bloedplaatjes)**

- Leukocyte gereduceerd
- Bestraalde bloedproducten
- CMV screening
- HLA-identieke bloedplaatjes

## **Tumorlysis syndroom, preventie van niertoxiciteit**

- Hydratie
- Allopurinol
- Rasburicase