

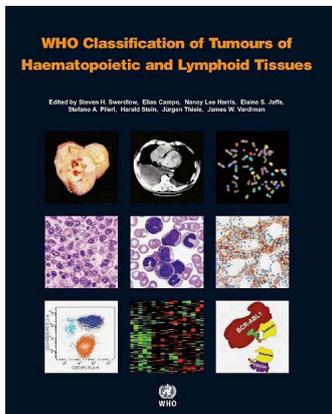


Sabine Haase

WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien 2022/2023. Was ändert sich?

Die Klassifikationen im Laufe der Zeit

Die Klassifikation der myeloischen Neoplasien hat sich von einer rein morphologischen Einteilung (Bennett et al. 1976) über eine morphologisch-immunologische Charakterisierung (Bene et al. 1995) zu einer morphologisch-immunologisch – molekularzytogenetischen Klassifikation (Arber et al. 2016, Khoury et al. 2022) verändert.



FAB-Klassifikation

Die FAB- Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien beruhte auf morphologisch erkennbaren Charakteristika und teilte die Erkrankung nach den Vorschlägen der französisch-amerikanisch-britischen (FAB-) Arbeitsgruppe in sechs Untergruppen ein. Diese Untergruppen (M1 bis M6) wurden später um die Subgruppen M0 und M7 erweitert und haben selbst in der aktuellsten WHO-Klassifikation immer noch Bedeutung (Tab. 1)

WHO Klassifikation 2022

Die WHO Klassifikation 2022 differenziert die akuten myeloischen Leukämie nicht nur durch morphologische Charakteristika, sondern berücksichtigt auch pathophysiologische und prognostische Merkmale. (Khoury et al.) Dazu unterscheidet die WHO-Klassifikation zwischen akuten myeloischen Leukämien mit definierenden Genveränderungen, akuten myeloischen Leukämien mit Myelodysplasie-typischen Veränderungen, Therapie-induzierte myeloische Neoplasien sowie nicht anderweitig unterteilte akute myeloische Leukämien (Tab. 2).

Tab. 1 FAB-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie

AML Subtyp	Charakteristika
M0	Akute Myeloblastenleukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung
M2	Akute Myeloblastenleukämie mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozytenleukämie
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5	Akute Monoblastenleukämie M5a – Akute Monoblastenleukämie ohne Ausreifung (80% Knochenmarkblasten, davon 80% monozytäre Differenzierung) M5b – Akute Monoblastenleukämie mit Ausreifung (<80% Knochenmarkblasten, 30–80% monozytäre Differenzierung)
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblastenleukämie

Tab.2 WHO-Klassifikation der AML 2022

AML mit definierenden genetischen Anomalien	
Aktuelle Bezeichnung	Frühere Bezeichnungen
Akute Promyelozytenleukämie mit <i>PML::RARA</i> Fusion ²	AML mit t(15;17) (q24.1q21.2) AML M3;
Akute myeloische Leukämie mit <i>RUNX1::RUNX1T1</i> ² Fusion	AML mit t(8;21)(q22q22.1)
Akute myeloische Leukämie mit <i>CBFB::MYH11</i> Fusion ²	AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1q22); AML mit abnormen Eosinophilen AML M4Eo
Akute myeloische Leukämie mit <i>DEK::NUP214</i> Fusion ²	AML mit t(6;9)(p23;q34.1)
Akute myeloische Leukämie mit <i>RBM15::MRTFA</i> ² Fusion ²	AML mit t(1;22)(p13.3;q13.3);
Akute myeloische Leukämie mit <i>BCR::ABL1</i> Fusion*	AML mit t(9;22)(q34;q11.2)
Akute myeloische Leukämie mit <i>KMT2A</i> Rearrangement ²	u. a. AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3) mit <i>KMT2A-MLL3</i>
Akute myeloische Leukämie mit <i>MECOM</i> Rearrangement ²	AML mit inv (3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2)
Akute myeloische Leukämie mit <i>NUP98</i> Rearrangement ²	
Akute myeloische Leukämie mit <i>NPM1</i> Mutation ²	
Akute myeloische Leukämie mit <i>CEBPA</i> Mutation*	

² Genetische Veränderungen, die unabhängig vom Blastenanteil im Blut/KM eine AML definieren.

Nomenklatur von Translokationen / Fusionsgenen auf Ebene des betroffenen Gens, nicht mehr nach zytogenetischer Veränderung z.B. *RUNX::RUNX1T1* Fusion anstatt t(8;21).

Diagnostik mit Hilfe von Zytogenetik, FISH oder Molekulargenetik/NGS.

Akute myeloische Leukämie, myelodysplasie-assoziiert*
Akute myeloische Leukämie mit <i>BCR::ABL1</i> Fusion*
Akute myeloische Leukämie mit <i>CEBPA</i> Mutation*
Akute myeloische Leukämie mit mit anderen definierten genetischen Veränderungen*

* Genetisch definierte AML-Subgruppen, die einen Blastenanteil von >20 in Blut oder Knochenmark zur Diagnosestellung zwingend fordern. Ausnahme: Akute Erythroleukämie, bei der die leukämische Zellpopulation aus Proerythroblasten und Makroblasten besteht

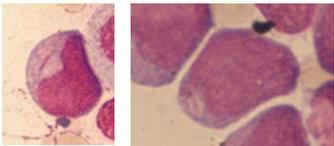
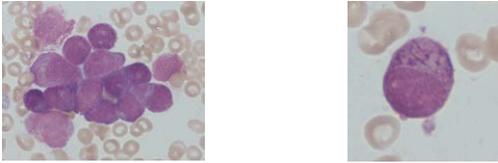
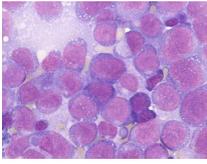
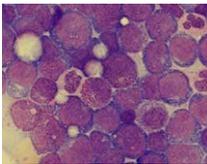
Akute myeloische Leukämie mit Bezug zu myelodysplastischen Syndromen
A) Definierende zytogenetische Aberrationen: Komplex-aberranter Karyotyp (≥3 Aberrationen) del(5q) oder Verlust von 5q aufgrund einer unbalancierten Translokation -7/ del(7q) oder Verlust von 7q aufgrund einer unbalancierten Translokation del(11q) del(12p) oder Verlust von (12p) aufgrund einer unbalancierten Translokation -13/ del(13q) del(17p) oder 17p-Verlust aufgrund einer unbalancierten Translokation Isochromosom (17q) idic(X)(q13)
B) Definierende somatische Mutationen: <i>ASXL1</i> <i>BCOR</i> <i>EZH2</i> <i>SF3B1</i> <i>SRSF2</i> <i>STAG2</i> <i>U2AF1</i> <i>ZRSR2</i>
Akute myeloische Leukämie mit anderen definierten genetischen Aberrationen
Akute myeloische Leukämie mit <i>RUNX1T3::GLIS2</i> Fusion Akute myeloische Leukämie mit <i>KAT6A::CREBBP</i> Fusion Akute myeloische Leukämie mit <i>FUS::ERG</i> Fusion Akute myeloische Leukämie mit <i>MNX1::ETV6</i> Fusion Akute myeloische Leukämie mit <i>NPM1::MLF1</i> Fusion
Akute myeloische Leukämie, definiert durch Ausmaß der Differenzierung*
Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung Akute Basophilenleukämie Akute myelomonozytäre Leukämie Akute Monozytenleukämie Akute Erythroleukämie Akute Megakaryoblastenleukämie

Die akuten myeloischen Leukämie werden überwiegend genetisch definiert in Abgrenzung zu den AML, die basierend auf der Morphologie nach Differenzierung eingeteilt werden.

Hierarchie der



Zu Tab. 2 Akute myeloische Leukämien mit definierten genetischen Anomalien

Aktuelle Bezeichnung	Morphologie	Frühere Bezeichnung
Akute myeloische Leukämie mit RUNX1::RUNX1T1 Fusion	 <p>Abb. 1 Abb. 1a</p> <p>Abb. 1 und 1a: In der Golgizone der Blasten finden sich feine lang Auerstäbchen.</p>	AML mit t(8;21)(q22q22.1)
Akute myeloische Leukämie mit CBFβ::MYH11 Fusion	 <p>Blasten und pathologischer Eosinophiler mit gleichzeitigen Nachweis von groben eosinophilen und basophilen Granula</p> <p>Pathologischer Eosinophiler mit typischer Granulation eines Eosinophilen bei einem Patienten mit inv(16).</p>	AML mit inv(16)(p13.1q22 oder t(16;16)(p13.1q22) AMI mit abnormen Eosinophilen AML M4Eo
Akute Promyelozytenleukämie mit PML::RARA Fusion	 <p>Blasten mit pathologischen Promyelozyten. Hypergranuläres Zytoplasma (dichte grobe azurophile Granulation)</p> <p>Pathologische Promyelozyten mit Bündeln von Auerstäbchen (sogenannte Faggot-Zellen).</p>	AML mit t(15;17)(q24.1q21.2) AML M3
Akute myeloische Leukämie mit KMT2A Rearrangement	 <p>Akute Leukämie mit monozytärer Komponente. Monoblasten und Promonozyten.</p>	u.a. AML mit t(9;11)(p21,3;q23,3) mit KMT2A-MLLT3
Akute myeloische Leukämie mit DEK::NUP214 Fusion	 <p>Myelomonozytärer Leukämietyp mit Vermehrung von Basophilen, gelegentlich mit Auerstäbchen</p>	AML mit (6;9)(p23;q34.1)
Akute myeloische Leukämie mit MECOM Rearrangement	 <p>Seltener AML-Subtyp mit häufig multilineären Dysplasien in den hämatopoetischen Zellreihen</p> <p>Atypische Megakaryozyten: Mikromegakaryozyten</p>	AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3,3)(q21;q26,2)
Akute myeloische Leukämie mit RBM15::MRTFA	 <p>Megakaryoblasten präsentieren sich als mittelgroße bis große Blasten mit basophilem Zytoplasma und Pseudopodien (Zytoplasmaausstülpungen). Seltener, überwiegend bei Kleinkindern vorkommender Subtyp, assoziiert mit Down-Syndrom</p> <p>Dysplasie der Megakaryozyten: Mikromegakaryozyten</p>	AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13)

Für Patienten mit AML sind die neue zytogenetische Klassifikation und molekulargenetische Einteilung für die prognostische Beurteilung und therapeutische Entscheidungen sehr entscheidend. Die ELN-Prognose-Klassifikation unterscheidet verschiedene Risikogruppen:

Prognostisch relevante zytogenetische und molekulargenetische Einteilung der akute myeloischen Leukämien nach European LeukemiaNet (ELN) (Döhner et al. 2022)

ELN-Prognose-Klassen

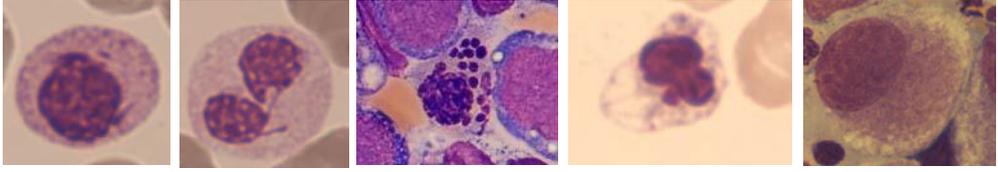
ELN-Risikogruppe	Zytogenetik/ Molekulare Mutationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutation in <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> * bZIP in-frame Mutation von <i>CEBPA</i>
Intermediär	Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> Wildtyp <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> t(9;11)(p22;q23); <i>MLL::KMT2A</i> ** Alle anderen zytogenetischen/molekularen Aberrationen, die weder als günstig noch als ungünstig eingestuft werden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Rearrangement t(9;22)(q34.1q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i> t(3)(q21;q26.2)/ <i>MECOM (EVI1)</i> Rearrangement -5 oder del(5q) ; -7, -17/abn(17p) Komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen***) Monosomaler Karyotyp (eine Monosomie assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder mindestens einer strukturellen chromosomalen Aberration (außer core binding factor-AML))**** Mutiertes <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> ***** Mutiertes <i>TP53</i> *****

FLT3-ITD^{niedrig}: Mutante-Wildtyp-Allel-Quotient <0,5

FLT3-ITD^{hoch}: Mutante-Wildtyp-Allel-Quotient ≥0,5

- * Wenn gleichzeitig ungünstige chromosomale Merkmale vorliegen, wird die Erkrankung als prognostisch ungünstig klassifiziert
- ** Einstufung als intermediär auch bei Anwesenheit ungünstiger Aberrationen wie *RUNX1, ASXL1, TP53*
- *** nur gültig, wenn nicht gleichzeitig mit folgenden Aberrationen auftretend: t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11); Hyperdiploide Karyotypen mit 3 oder mehr Trisomien (oder Polysomien) ohne strukturelle Anomalien sind ausgenommen
- **** Monosomie Y oder Monosomie X sind hiervon ausgeschlossen
- ***** Gelten nicht als ungünstig, wenn sie gleichzeitig mit Veränderungen auftreten, die in der günstigen Subgruppe angegeben sind.
- ***** TP53-Mutation mit einer VAF von mindestens 10%, unabhängig davon, ob monoallelisch oder biallelisch.

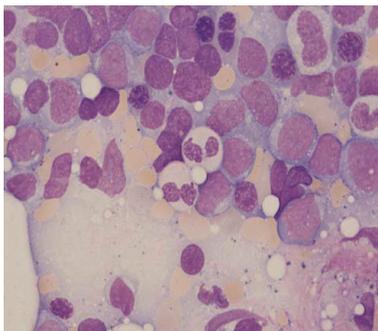
Zu Tab. 2 Akute myeloische Leukämie mit Myelodysplasie – typischen Veränderungen (AML-MR, Acute myeloid leukemia, myelodysplasia-related)


• ≥20% Blasten in Blut und/oder Knochenmark
und
• MDS-typische Chromosomenanomalien/molekulare Anomalien
und/oder
• de novo aufgetreten
oder
• aus vorhergehendem MDS oder
oder
• Aus vorhergehender myelodysplastisch/myeloproliferativer Neoplasie (MDS/MPN)
und keines der folgenden Kriterien:
• Vorherige zytotoxische Medikamentenapplikation oder radiochemotherapeutische Interventionen
• Chromosomentypen oder molekulare Aberrationen aus der Gruppe «AML mit definierenden Genveränderungen»

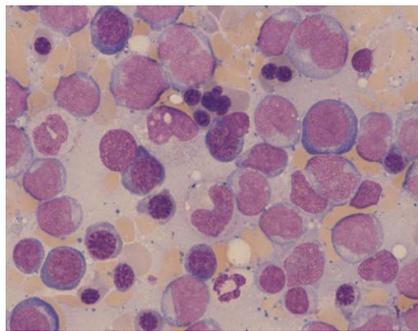
Zu Tab. 2 Akute myeloische Leukämie, definiert durch Ausmaß der Differenzierung

• ≥20% Blasten
• Keine charakteristischen zytogenetischen Aberrationen
• Keine myelodysplastischen Veränderungen
• Keine präzytostatische oder radiotherapeutische Anamnese

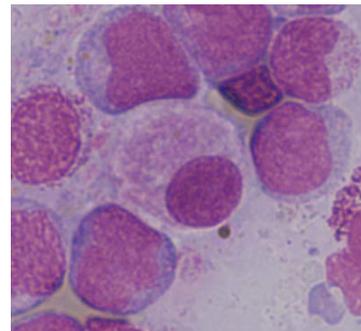
Bei den Patienten kommen nicht selten Multilinien Dysplasien im Knochenmark vor. In diesen Fällen sind alle drei Zellreihen der Hämatopoese betroffen:



Dysgranulopoese:
Degranulierung und Kernsegmentierungsstörung (Pseudo-Pelger) der Granulopoese



Dyserythropoese:
Dyplasie der Erythropoese z.B. Doppelkernigkeit, multinukleare Erythroblasten, Kernabsprengung, megaloblastoide Transformation.

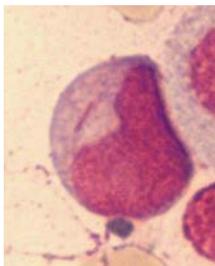


Dysmegakaryopoese:
z.B. Mikromegakaryozyten, mononukleäre Megakaryozyten und multinukleäre Meagkaryozyten

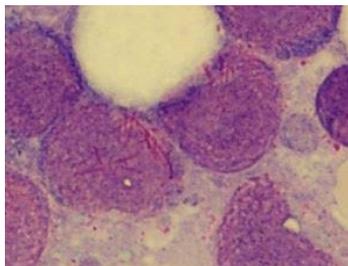
Der Blast als unreifste Zelle der Hämatopese

Auerstäbchen werden durch Verschmelzung der primären myeloischen Granula (Azurgranula) gebildet und sind ein sicheres Zeichen für myeloische Herkunft der Zelle. Sie sind jedoch kein zwingendes Merkmal myeloischer Blasten.

In nur etwa 20% der myeloischen Blasten lassen sich Auerstäbchen nachweisen. Zum Beweis der myeloischen Genese bedient man sich in diesen Fällen der Myeloperoxidase-Färbung.



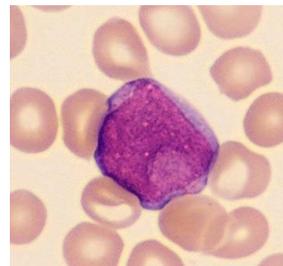
Blast einer akuten Leukämie mit RUNX1-RUNX1T1- Mutation. Typisch gebuchteter Blast mit deutlichem Golgi-Apparat und einliegendem langen Auerstäbchen



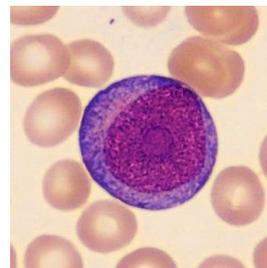
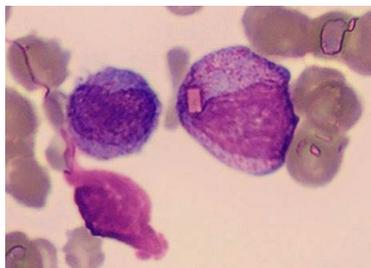
Myeloischer Blast einer AML mit Translokation t (15;17) mit Auerstäbchen. Blasten einer hypergranulären Form der Promyelozytenleukämie mit typischen Bündeln an Auerstäbchen (faggot cells)



«Cup Like» Blasten
Die Morphologie der becherartige myeloischen Blasten ist durch eine Kerninvagination definiert, die mindestens 25% des Kerndurchmessers umfasst. Häufiges Vorkommen bei der Monoblastenleukämie



Myeloische Blasten mit Einschlüssen (MPO-positive Einschlüsse).



Monoblast einer Monoblastenleukämie



Monoblast einer Monoblastenleukämie mit positivem Ausfall der unspezifischen Esterase-Reaktion. Leitenmarker der Monopoese, somit eindeutig Zuordnung zur monozytären Reihe.

Differenzierende Marker und Charakteristika für die Diagnosestellung einer AML werden über die Zytochemie und Immunphänotypisierung nachgewiesen:

Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung

- Blasten sind in der Zytochemie negativ für MPO (Myeloperoxidase ist Leitenzym der Granulopoese) (<3%)
- Blasten zeigen eine Expression von zwei oder mehreren myeloischen Antigenen auf der Zelloberfläche wie CD13, CD33, CD 117

Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung

- $\geq 3\%$ Blasten sind positiv für MPO oder weisen die oben aufgeführten Marker in der Immunphänotypisierung. Zytochemisch sind die Blasten aber negativ in der unspezifischen Esterase-Färbung, aber negativ für die alpha naphthyl acetat Esterase
- Blasten zeigen eine Expression für zwei oder mehrere myeloische Antigenen auf der Zelloberfläche wie CD13, CD33, CD 117 und interzytoplasmatische MPO
- Ausgereifte Zelle der Granulopoese in <10% der kernhaltigen Zellen im Knochenmark

Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung

- $\geq 3\%$ Blasten sind positiv für MPO in der Zytochemie sowie in der Immunphänotypisierung.
- Blasten zeigen eine Expression von zwei oder mehreren myeloischen Antigenen auf der Zelloberfläche wie CD13, CD33, CD 117 und interzytoplasmatische MPO
- Ausgereifte Zellen der Granulopoese in >10% der kernhaltigen Zellen im Knochenmark
- Anteil der monozytären Zellen <20 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks

Akute myelomonozytäre Leukämie

- $\geq 20\%$ Monozyten und Vorläuferzellen der Monopoese
- $\geq 20\%$ ausgereifte Zellen der Granulopoese
- $\geq 3\%$ Blasten sind positiv für MPO (Nachweis zytochemisch oder immunphänotypisch)

Akute Basophilen Leukämie

- Blasten sowie reife und unreife basophile Zellen.
- Blasten sind in der Zytochemie negativ für MPO und unspezifischen Esterase, zeigen jedoch eine starke Anfärbung in der Toluidin Blau-Färbung
- Immunphänotypisch keine starke Expression von CD117 (Ausschlusskriterium gegenüber Mastzell - Leukämie)

Akute Monoblasten ohne Ausreifung bzw. mit Ausreifung (akute Monozytenleukämie)

Akute Monoblastenleukämie ohne Ausreifung:

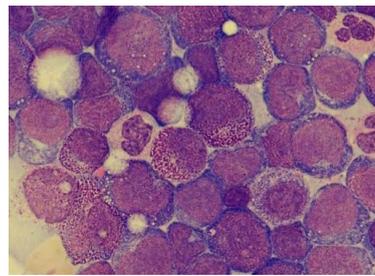
- 80% Monozyten und/oder deren Vorläuferzellen wie Monoblasten und/oder Promonozyten) 80% aller monozytoiden Zellen sind Monoblasten.
- <20% ausgereifte Zellen der Granulopoese
- Blasten und Promonozyten exprimieren auf der Oberfläche

monozytäre Marker wie CD11c, CD14, CD36 und CD64. Zytochemisch fällt die unspezifische Esterase Färbung positiv aus.

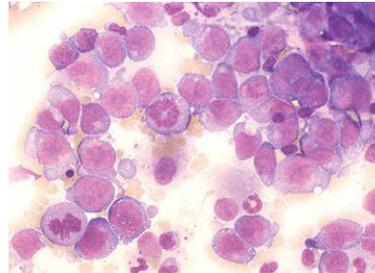
Akute Erythroleukämie

Definition der reinen Erythroleukämie (pure erythroid leukemia)

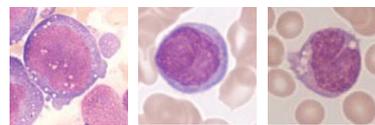
- $\geq 80\%$ unreife erythroide Vorläuferzellen
- $\geq 30\%$ Proerythroblasten
- keine signifikante Beteiligung der Granulopoese



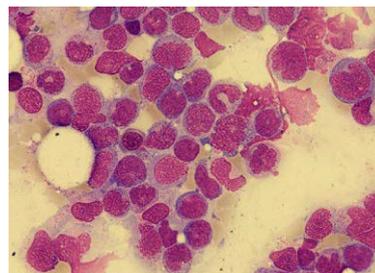
Akute Basophilen Leukämie



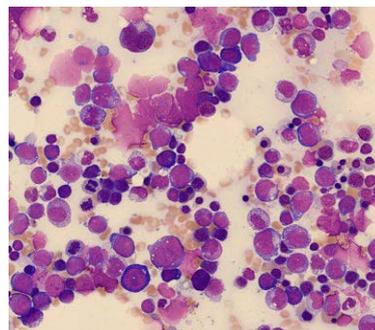
Akute Monoblastenleukämie, große teils vakuolisierte Blasten mit typischer monozytoider Kernlappung



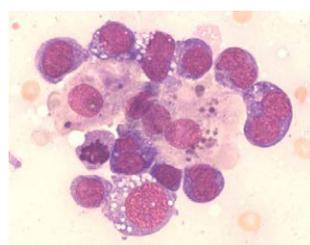
Monoblast Promonozyt Monozyt



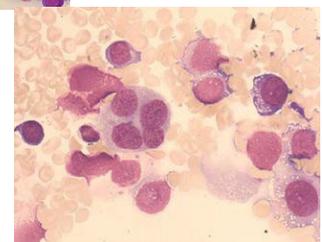
Akute Monozytenleukämie: überwiegend Monozyten und Promonozyten



Akute Erythroleukämie



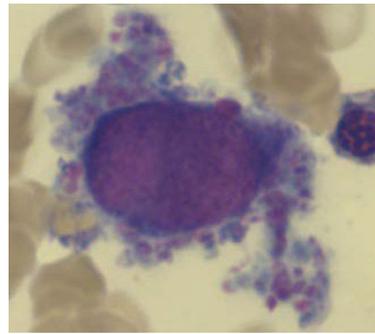
Pathologische Erythroblasten in Nachbarschaft zu Makrophagen



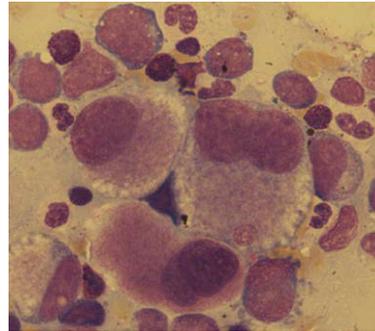
Mehrkerniger Erythroblast

Akute Megakaryoblastenleukämie

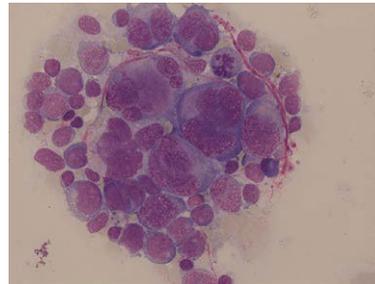
- Blasten $\geq 20\%$ im Knochenmark, davon mindestens 50% megakaryozytär differenzierte Blasten
- Blasten exprimieren auf der Oberfläche Thrombozyten Glykoproteine: CD41 (Glykoprotein IIb), CD61 (Glykoprotein IIIa) oder CD42b (Glykoprotein Ib)
- Megakaryozytär differenzierte Zellen vom Megakaryoblast bis zum Mikromegakaryozyten



Megakaryoblast mit ausgelagerten Thrombozytenaggregaten



Mikromegakaryozyt



aa

Therapie-induzierte akute myeloische Leukämie (t-AML)
 Dietherapie-induzierte akute myeloische Leukämie wird auch therapie-assoziierte AML oder sekundäre AML genannt und wird definiert als AML-Erkrankung, die auf eine vorhergehende Chemotherapie oder Radiotherapie, Immunsuppression oder Radiotherapie zurückgeführt wird. Sie wird gemeinsam mit t-MDS und t-MDS/MPN in der Gruppe «therapie-assoziierte myeloische Neoplasien» geführt.

In der WHO Klassifikation werden noch das Myelosarkom und myeloische Proliferationen in Assoziation mit dem Down-Syndrom unterschieden. Schließlich behandelt ein Unterkapitel in der WHO – Klassifikation die myeloischen Neoplasien bei Prädisposition durch Keimbahnveränderungen. Als wesentliches Merkmal der AML mit definierenden Genveränderungen gilt, dass der Blastenanteil von $\geq 20\%$ nur noch für die AML mit BCR/ABL Fusion und die AML mit CEBPA 2022 ligen sollte.

Akute Panmyelose mit Myelofibrose

- Ausschlußdiagnose zu anderen hämatologische Neoplasien
- Sehr selten
- $\geq 20\%$ Blasten in Blut und Knochenmark (immunphänotypische Abklärung)
- Myelofibrose des Knochenmarks

Myelosarkom

- Tumorförmige extramedulläre Infiltrate (z.B. der Haut) durch myeloische Blasten ohne sonstige Zeichen einer AML bei Diagnosestellung.
- Übergang in eine manifeste AML möglich (myeloische Blasten, Monoblasten oder Megakaryoblasten)

Quellenangabe:
 Onkologie
 Giagounidis-Aul

Grundlagen-Diagnostik-Therapie-Entwicklung
 Verlag: eco-med Medizin

Sabine Haase



Ich bin Biomedizinische Fachanalytikerin für Hämatologie und leite das hämatologische Speziallabor der Klinik für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin im Marienhospital Düsseldorf.