

INFOBLAD ACUTE MYELOIDE LEUKEMIE

Stichting Contactgroep Leukemie, voorjaar 2006



De [Stichting Contactgroep Leukemie](#) brengt (ex) leukemiepatiënten en hun naasten met lotgenoten in contact, informeert over medische ontwikkelingen en behartigt de belangen van patiënten op het gebied van geneesmiddelenvoorziening, werk, inkomen en verzekeringen. De Stichting Contactgroep Leukemie is aangesloten bij de [Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties](#) (NFK) en wordt mede gefinancierd door [KWF Kankerbestrijding](#)

Door [donateur te worden](#) steunt u het werk van de Stichting Contactgroep Leukemie.

Stichting Contactgroep Leukemie

p/a Bureau Altipo

Elisabeth de Walelaan 24

1244 PC Ankeveen

Telefoon:

035 - 655 0603 (algemeen, secretariaat)

0800 - 022 66 22 (bemiddeling in lotgenotencontact via gratis KWF Kanker Infolijn)

Email: info@leukemie.nfkpv.nl

Website: www.kankerpatient.nl/leukemie

Inhoud infoblad Acute Myeloïde Leukemie

Inleiding.....	3
Beenmerg en bloed.....	3
Beenmerg.....	3
Bloed.....	3
Oorzaken, erfelijkheid en frequentie.....	4
Symptomen.....	4
Onderzoek en diagnose.....	4
Indeling in verschillende vormen.....	6
FAB-classificatie.....	6
M0 Sudan-negatieve leukemie met myeloïde markers.....	6
M1 Myeloblastenleukemie zonder uitrijping.....	6
M2 Myeloblastenleukemie met uitrijping.....	6
M3 Promyocytenleukemie (APL).....	6
M3V Promyocytenleukemie, variant (APL-v).....	7
M4E Myelomonocytenleukemie,variant (AMML-E).....	7
M5 Monoblastenleukemie met subclassificatie (AMOL).....	7
M6 Erythroleukemie.....	7
Therapie gerelateerde AML (t-AML).....	7
Chloroma's.....	8
Indeling op grond van het beloop.....	8
Onbehandeld.....	8
In remissie.....	8
Recidief.....	8
Refractair.....	8
Behandeling.....	9
Algemeen.....	9
Chemotherapie.....	9
Radiotherapie.....	9
Intrathecale chemotherapie.....	10
Immunotherapie.....	10
Stamceltransplantatie.....	10
Klassieke donor-transplantatie.....	10
Donortransplantatie met verlaagde voorbehandeling.....	11
Complicaties na donortransplantatie.....	11
Autologe stamceltransplantatie.....	11
Toepassing van stamceltransplantatie.....	11
Prognose.....	12
Prognostische factoren.....	12
Remissiekans.....	12
Vooruitzichten.....	12
Ontwikkelingen.....	13
Mylotarg.....	13
Therapie met All-Trans-Retinoic-Acid (ATRA).....	13
Arsenic Trioxide.....	13
Nieuwe geneesmiddelen en overige ontwikkelingen.....	14
Nieuwe ontwikkelingen bij gerichte behandeling van Acute Myeloïde Leukemie.....	14

Dit infoblad is in voorjaar 2004 voor de eerste maal gepubliceerd. In voorjaar 2006 is de tekst gereviseerd door een van de medische adviseurs van de Stichting Contactgroep Leukemie. Over meerdere typen leukemie zijn inmiddels infobladen verschenen.

Inleiding

Acute myeloïde leukemie (AML) is een zich snel ontwikkelende, levensbedreigende ziekte van het bloed waarbij kwaadaardige witte bloedcellen in het bloed en beenmerg worden vastgesteld. Myeloïde wil zeggen 'op het beenmerg betrekking hebbende', naar het Griekse 'myelon', dat merg betekent. Kenmerk van AML is de ongecontroleerde groei en deling (proliferatie) van onrijpe myeloïde witte bloedcellen. Normaal gesproken maakt het beenmerg stamcellen aan, die zich ontwikkelen tot verschillende typen bloedcellen met elk hun specifieke taak. Bij AML echter ontwikkelen de witte bloedcellen zich niet tot volwaardige bloedcellen, maar blijven ze steken in hun ontwikkeling. Dit wordt veroorzaakt door een mutatie als gevolg van een beschadiging in het DNA van de stamcel. Daardoor nemen de onrijpe cellen (myeloblasten) snel in aantal toe. Deze blasten stapelen zich op in het beenmerg en verdringen de cellen die normale witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes produceren. Later kunnen deze onrijpe cellen ook in het bloed terecht komen en uiteindelijk ook in organen als de milt. De ziekte loopt fataal af indien deze niet binnen enkele weken tot maanden wordt behandeld.

Beenmerg en bloed

Beenmerg

Beenmerg is een sponsachtige substantie die zich in de holten van de beenderen bevindt. Het beenmerg bevindt zich bij volwassenen voornamelijk in de grote beenderen, de wervels en het bekken. Het beenmerg is verantwoordelijk voor de aanmaak van bloedcellen. Het beenmerg maakt stamcellen aan -de moedercellen van waaruit de bloedcellen zich ontwikkelen en specialiseren. De aanmaak van de diverse soorten bloedcellen wordt gestuurd door diverse, door het lichaam afgegeven, signalen (bepaalde eiwitten, ook wel cytokines of groeifactoren genoemd) waarop de stamcellen reageren en zo naar behoefte bloedcellen aanmaken. Normaal bestaat er een uitgebalanceerd evenwicht tussen de aanmaak en het afsterven van de diverse typen bloedcellen, waardoor er van elke soort precies voldoende aanwezig zijn om de specifieke taken uit te voeren. Bij leukemie is er echter sprake van een ongecontroleerde aanmaak van een (afhankelijk van het type leukemie) bepaalde soort witte bloedcellen.

Bloed

Ruim de helft van het bloed bestaat uit plasma, een vloeistof grotendeels samengesteld uit water, opgeloste zouten en eiwitten als albumine, immunoglobulinen (antistoffen) en stollingseiwitten, hormonen, vetten, suikers, mineralen, vitaminen en elektrolyten. De bloedcellen erin ontwikkelen zich in het beenmerg langs zgn. bloedcellijnen en zijn onder te verdelen in rode bloedcellen (erythrocyten), witte bloedcellen (leukocyten) en bloedplaatjes (trombocyten) en worden door het beenmerg aan het bloed afgegeven.

Tot de **leukocyten** behoren:

in de myeloïde lijn:

de **granulocyten**, het meest voorkomende type witte bloedcel, weer onder te verdelen in neutrofielen (40% tot 60% van het totaal aantal witte bloedcellen), eosinofielen en basofielen.
de **monocyten**

in de lymfatische lijn:

de **lymfocyten**, onder te verdelen in twee hoofdtypen: B-cellen en T-cellen.

Oorzaken, erfelijkheid en frequentie

De oorzaken van AML zijn nog grotendeels onbekend. Wel zijn er enkele factoren die mogelijk ermee in verband kunnen worden gebracht, zoals:

- blootstelling aan ernstige straling
- blootstelling aan benzeen over een langere periode
- bepaalde genetische condities zoals het Down Syndroom bij kinderen
- voorafgaande behandelingen met chemotherapie, bijv. voor andere types van kanker

De schade aan de stamcel is geen erfelijke aangelegenheid, maar het gevolg van een in een bepaalde levensfase opgelopen beschadiging van een stamcel. De mutatie wordt derhalve niet aan de nakomelingen doorgegeven.

AML kan zowel bij volwassenen als, in beperkte mate, bij kinderen voorkomen. De ziekte komt meer bij mannen dan bij vrouwen voor en naarmate de leeftijd toeneemt, neemt ook het aantal gevallen van AML toe. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 60 jaar. AML is een van de meest voorkomende soorten leukemie bij volwassenen. In Nederland komt de ziekte bij 1 op de 40.000 mensen voor.

Symptomen

De vermelde symptomen zijn niet specifiek voor AML. De signalen kunnen aanvankelijk gelijk zijn aan die bij griep en ook bij andere ziekten worden geconstateerd. Bij een leukemievorm als AML worden de symptomen veroorzaakt door een teveel aan abnormale witte bloedcellen en daardoor een tekort aan goede witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Symptomen kunnen zijn:

- algemene zwakte en bleekheid
- onverklaarbare, toenemende vermoeidheid
- onverklaarbaar gewichtsverlies, verlies van eetlust
- veelvuldig terugkerende kleine infecties, koorts
- gemakkelijk ontstaan van blauwe plekken of bloedingen (bijv. neusbloedingen)
- voorkomen van kleine rode stippen op het lichaam (puntbloedingen of petechieën)
- tandvlesbloedingen (bijv. bij het tandenpoetsen)
- pijn in beenderen en gewrichten
- gezwollen lymfeklieren
- een vol gevoel door een vergrote en uiteindelijk een pijnlijke milt

Onderzoek en diagnose

Bij het onderzoek wordt onderzocht of er sprake is van acute leukemie of myelodysplasie (MDS) en wordt vastgesteld om welke soort acute leukemie het gaat. Om de diagnose AML te stellen wordt er, na lichamelijk onderzoek door de arts, een nader bloedonderzoek verricht. Indien de resultaten daarvan afwijkende bloedwaarden aangeven, zal een beenmergpunctie volgen. Dit gebeurt bijvoorbeeld wanneer het aantal leukocyten beduidend meer is dan 10.000 per kubieke mm, ofwel $10 \times 10^9/l$, of als er juist sprake is van een sterk verlaagd aantal witte bloedcellen, of een verlaagd aantal bloedplaatjes.

Aan de hand van een beetje afgenomen beenmerg kan dan worden vastgesteld of er sprake is van leukemie en zo ja, welk type het betreft. Soms kan het noodzakelijk zijn een stukje bot uit te nemen (beenmergbiopsie). Dat beenmergpreparaat wordt onder de microscoop bekeken om het type leukemie zo goed mogelijk vast te stellen (bijv. volgens de FAB classificatie, zie later). Verder

wordt vaak aanvullend immunologisch onderzoek gedaan om zeker te weten dat het om een AML (en bijv. niet om een Acute Lymfatische Leukemie) gaat.

Verder wordt chromosomen onderzoek en moleculair biologisch onderzoek verricht omdat dat inzicht geeft in het type leukemie en de graad van ernst van de AML. Meer dan 90% van de patiënten heeft anemie (bloedarmoede) en te weinig bloedplaatjes. Soms zijn de witte bloedcellen in het bloed sterk verhoogd, maar de witte bloedcelwaarde kan daarentegen ook ernstig verminderd zijn. Soms is er een gezwollen milt en soms ook opgezette lymfeklieren. Blauwe plekken, bloedingen van huid en tandvleesbloedingen kunnen voorkomen.

In enkele gevallen kan het zijn dat de ziekte via het centraal zenuwstelsel tot in de hersenen is doorgedrongen, of dat er sprake is van een ophoping van leukemiecellen op een bepaalde plaats in het weefsel of een orgaan (bijv. de huid of tandvlees) (zo'n ophoping van leukemiecellen heet een chloroma) (zie verderop in deze tekst).

Indeling in verschillende vormen

Beenmergonderzoek en bloedonderzoek dient voor het stellen van een exacte diagnose. Dit gebeurt met microscopisch onderzoek (de uiterlijke of morfologische kenmerken van de leukemie), immunologisch onderzoek, chromosomen-onderzoek en moleculair biologisch onderzoek naar bijzondere verworven (dus niet-erfelijke) genetische afwijkingen.

FAB-classificatie

AML wordt volgens de FAB-classificatie op morfologische kenmerken ingedeeld op basis van de differentiatie in de verschillende bloedcellijnen en de mate van rijping van de cellen. FAB staat voor: French, American, British, de nationaliteiten van een groep hematologen door wie deze indeling tot stand kwam. De classificatie M0 is een latere toevoeging. M0 werd vroeger aangeduid als ongedifferentieerde leukemie. De behandeling is gelijk aan die bij AML. M1, M2 en M3 vertonen voornamelijk een granulocytendifferentiatie en verschillen onderling slechts door de mate en aard van rijping.

M0 Sudan-negatieve leukemie met myeloïde markers

Sudan-black < 3% positieve blasten. Met immunologische myeloïde markers, welke door immunotypering moeten worden vastgesteld. Er worden geen lymfatische markers geconstateerd. Gevallen van AML worden als M0 aangemerkt als er uiteindelijk geen myeloïde differentiatie wordt vastgesteld volgens de gangbare morfologische of cytogenetische analyse mogelijkheden. M7 moet daarbij door nader onderzoek zijn uitgesloten.

M1 Myeloblastenleukemie zonder uitrijping

Hiervan is sprake als er negentig procent of meer blasten en minder dan tien procent aan promyelocyten t/m granulocyten worden vastgesteld.

M2 Myeloblastenleukemie met uitrijping

Er is sprake van dit type als het aantal blasten ligt tussen de dertig en negentig procent, er minder dan tien procent aan promyelocyten t/m granulocyten en minder dan twintig procent monocytair cellen worden aangetroffen. Bij dit type komt vaak de chromosomale translocatie (8;21) voor. Dit is een afwijkend chromosoom. Er zijn twee stukjes van het chromosoom 8 en 21 afgebroken, die stukjes verhuizen elk naar het andere chromosoom. Er ontstaat dan een fusie tussen een tweetal genen die normaal niets met elkaar van doen hebben. Dat leidt tot een ontregeling van groei.

M3 Promyelocytenleukemie (APL)

De meerderheid van de cellen bestaat uit abnormale promyelocyten met een karakteristiek patroon van hypergranulaire cellen en zgn. fagotcellen. De kern van de cel varieert in grote mate in omvang en vorm en is vaak reniform (niervormig) of bilobair (hoefijzervormig). Vaak wordt er een stolling in de bloedvaten (Disseminated Intravasculair Coagulation of DIC). Kenmerkend is de chromosoomafwijking waarbij een brokje van chromosoom 15 en 17 wordt uitgewisseld (translocatie t(15;17)). Deze genetische afwijking (zgn fusie-gen) kan ook met moleculair biologisch onderzoek worden aangetoond. Deze vorm van leukemie wordt anders behandeld dan de

'gewone' AML, namelijk met retinoïnezuur, een aan vitamine A verwant product en aangepaste chemotherapie.

M3V Promylocytenleukemie, variant (APL-v)

Bij deze variant worden hypergranulaire cellen met niervormige of hoefijzervormige kernen. De translocatie t(15:17) is altijd aanwezig en DIC wordt meestal geconstateerd. M4 Myelomonocytenleukemie (AMML) Dit type vertoont in variabele aantallen, zowel een granulocyten-als een monocytendifferentiatie in het perifere bloed en beenmerg. Dit type leukemie lijkt op M2, maar bij M4 bestaan de kernhoudende cellen in het beenmerg, perifere bloed of het bloed voor meer dan twintig procent uit promonocyten en monocyten bestaat.

M4E Myelomonocytenleukemie,variant (AMML-E)

Bij deze variant wordt een variabel aantal morfologisch abnormale eosinofielen (gewoonlijk minder dan tien procent) in het beenmerg vastgesteld. Meestal is deze vorm geassocieerd met abnormaliteiten van chromosoom 16 en een toegenomen mogelijkheid op betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.

M5 Monoblastenleukemie met subclassificatie (AMOL)

Vertoont voornamelijk een monocytendifferentiatie en is onder te verdelen in twee morfologische subtypen:

1. Monoblasten.
Dit subtype wordt gekenmerkt door grote blasten. Het cytoplasma is basofiel en kan een aantal promonocyten vertonen
2. Promonocyten.
Dit subtype wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van zowel monoblasten, promonocyten als monocyten, maar het aantal monocyten in het perifere bloed is hoger dan in het beenmerg. In het beenmerg is de promonocyt de dominante cel. Bij dit type komen bij de patiënt extramedullaire weefselinfiltraties voor, speciaal in de huid en het tandvlees.

M6 Erythroleukemie

Tast de rode bloedcellen aan en vertoont dus voornamelijk een erythroblastendifferentiatie. Het aandeel van de erythrocyten overschrijdt over het algemeen vijftig procent van de kernhoudende cellen in het beenmerg. De granulocyten vertonen een toegenomen aantal myeloblasten en promylocyten waarbij ook Auerse staafjes door het microscoop kunnen worden waargenomen. Indien het aantal van de kernhoudende cellen minder dan 30% bedraagt, kan er mogelijk sprake zijn van MDS (Myelodysplastisch Syndroom) in plaats van AML. M7 Megakaryoblastenleukemie Dit zeldzame type moet door middel van immunologische diagnostiek worden vastgesteld. Bij dit type wordt vaak een intensieve beenmerg-fibrose geconstateerd.

Ongeveer de helft van de volwassen patiënten heeft het type M2 of M4 en tien procent heeft M3. Sommige typen AML hebben betere vooruitzichten dan andere, zoals bijvoorbeeld type M3. Maar in de laatste jaren is gebleken dat de gegevens van chromosomenonderzoek veel belangrijke informatie verschaft over de prognose. Dit heeft geleid tot een betere indeling van de leukemie (op basis van chromosomale afwijkingen) waarop de behandeling wordt afgestemd.

Therapie gerelateerde AML (t-AML)

Therapie gerelateerde AML ontstaat in vele gevallen na chemotherapie voor een andere kwaadaardige ziekte. Dit is dus een vorm van secundaire leukemie. Er worden twee hoofdtypen onderkend:

1. t-AML na therapie met alkylerende (celdeling blokkerende) stoffen (voorbeeld: het cytostaticum cyclofosphamide)

2. t-AML na een therapie met een zogenaamde 'topoisomerase II inhibitor' (voorbeeld: het cytostaticum etoposide)

De bovengenoemde indeling volgens FAB wordt geleidelijk vervangen door een indeling waarbij de chromosomale en genetische kenmerken van de leukemie doorslaggevend zijn.

De nieuwere WHO classificatie van AML is niet alleen gebaseerd op de morfologische eigenschappen van de cellen van de leukemie, maar ook op de voorgeschiedenis van de leukemie en de chromosoom-en genetische veranderingen die in het laboratorium zijn vastgesteld. De prognose van diverse typen van leukemie loopt sterk uiteen. De prognose kan worden afgeleid uit de chromosomale of genetische kenmerken van de leukemie. Bepaalde leukemiën kunnen daardoor tegenwoordig een eigen op maat gesneden behandeling krijgen. Juist daarom is precies onderzoek naar de aard van de leukemie en een juiste indeling van de leukemie aan het begin bij de diagnose zo belangrijk.

Chloroma's

In zeldzame gevallen kan er bij AML sprake zijn van een zogenaamde geïsoleerde solide tumor ofwel chloroma. Een chloroma is een massa ophoping van leukemische cellen. Dit beeld staat ook bekend als granulocyten sarcoma. Chloroma's kunnen voorkomen direct onder de huid, in het hoofd en de nek, in het centrale zenuwstelsel of in één van de andere organen. Chloroma's worden ook als AML beschouwd. Nieuwe patiënten met chloroma's worden dan ook – net zoals bij AML -behandeld met een zeer intensieve chemotherapie.

Indeling op grond van het beloop

Onbehandeld

Dit betreft de fase tot het moment van de diagnose. Een spontaan voorkomende AML is gedefinieerd als 'de novo' leukemie, dus in dat geval is er géén oorzaak te herleiden. Wanneer de patiënt vroeger behandeld is met chemotherapie of de leukemie is ontstaan uit een andere bloedziekte (bijv. myelodysplasie of MDS) spreken we van een secundaire leukemie.

In remissie

Met behandeling wordt in eerste instantie geprobeerd een complete remissie (CR), te bereiken. Bij een CR worden geen symptomen van AML meer waargenomen. Van een complete remissie (CR) is sprake als: · er minder dan 5% aan blasten in het beenmerg wordt vastgesteld · er meer dan 1500/uL ($1,5 \times 10^9/l$) granulocyten worden geteld · er meer dan 100.000/uL ($100 \times 10^9/l$) trombocyten worden aangetoond Dat betekent dat er dus weer normale bloedwaarden worden geconstateerd, het beenmerg weer normaal is en er geen symptomen van actieve ziekte zijn Evenmin zijn er tekenen van leukemie elders in het lichaam.

Recidief

Nadat aanvankelijk een complete remissie is bereikt, is de AML na enige tijd weer teruggekomen.

Refractair

Dit betekent dat de leukemie ongevoelig is voor de behandeling. Er wordt helemaal geen remissie bereikt. Of bij een recidief reageert de leukemie niet op verdere behandeling.

Behandeling

Algemeen

De behandeling is er op gericht met intensieve chemotherapie (inductietherapie) een complete remissie (CR) te verkrijgen. De patiënten worden, voordat herstel intreedt, eerst vaak nog zieker doordat door de behandeling (gericht op uitroeiing van de leukemie) de activiteit van het beenmerg tijdelijk nog verder wordt onderdrukt. Het gevolg daarvan is dat het aantal witte bloedcellen - met name de granulocyten – verder afneemt en het risico van infecties toeneemt. Het kan nodig zijn antibiotica te geven en soms is het ook nodig transfusies met rode bloedcellen en bloedplaatjes toe te dienen.

Voor patiënten met een ernstige neutropenie (vermindering van het aantal neutrofiële granulocyten) wordt vanwege het risico op infecties vaak preventief antimicrobiële therapie gegeven. Wanneer een remissie is bereikt, wordt aanvullende chemotherapie (consolidatiekuren/onderhoudskuren) gegeven gedurende enige weken tot enige maanden om de (onzichtbare) resterende leukemiecellen te vernietigen. Vaak ook wordt in dit stadium van de vervolgbehandeling een stamceltransplantatie gedaan om de resterende leukemiecellen uit te schakelen.

De behandeling bij AML is afhankelijk van het type AML, het type chromosomenafwijking (en), de leeftijd en de algehele conditie van de patiënt. De intensieve therapieën vergen zowel lichamelijk als geestelijk vaak veel van de patiënten en kunnen gepaard gaan met diverse, soms ernstige, bijwerkingen (bijvoorbeeld haarverlies, misselijkheid, diarree, infecties). Deze bijwerkingen kunnen voor een deel goed worden ondervangen met ondersteunende therapie (zoals medicijnen tegen misselijkheid en antibiotica tegen infecties).

Chemotherapie

De volgende cytostatica kunnen bij de inductietherapie worden ingezet:

- intensieve doses Cytarabine
- Cytarabine gecombineerd met Daunorubicin
- Cytarabine met Idarubicine
- Cytarabine met Daunorubicin en Thioguanine
- Mitoxantrone met Etoposide

Daarnaast zijn er klinische studies met nieuwe middelen of combinaties van middelen. Cytarabine gecombineerd met Daunorubicine of Idarubicine bijvoorbeeld geeft bij volwassenen tot 60 jaar een kans op een CR in ongeveer 75 procent van de gevallen. Bij volwassenen van 60 jaar en ouder ligt deze kans lager en neemt dan proportioneel af tot vijftig procent.

Radiotherapie

Doel van radiotherapie is om door middel van bestraling de ongewenste groei van cellen te stoppen dan wel af te remmen. Dit gebeurt wanneer een ophoping van leukemiecellen aanleiding geeft tot ernstige klachten ter plaatse of omdat chemotherapie ter plaatse onvoldoende doordringt. Door de bestraling wordt de celkern met al het daarin opgesloten genetisch materiaal beschadigd (bijvoorbeeld in het geval van een ophoping van leukemie in het zenuwstelsel). Voorafgaand aan een stamceltransplantatie wordt soms een totale lichaamsbestraling gebruikt in combinatie met chemotherapie om het beenmerg met overgebleven leukemie van de patiënt te vernietigen. Zie voor meer informatie over radiotherapie ook: www.bestraling.com.

Intrathecale chemotherapie

Als de leukemiecellen via het centrale zenuwstelsel zijn doorgedrongen in de hersenen, wordt er intrathecale chemotherapie toegepast. Er wordt dan via het ruggemergkanaal cytostatica (cytarabine of methotrexaat, methotrexaat met diadreson of methotrexaat met prednison) in de hersenvloeistof ingebracht. Eventueel kan de therapie ook via een zgn. Ommaya reservoir plaatsvinden. Veelal wordt deze behandeling gecombineerd met radiotherapie.

Bij slechts een zeer gering gedeelte van de patiënten met AML ontwikkelt zich deze complicatie.

Immunotherapie

Men probeert hierbij met antilichamen (immoglobulinen) of afweercellen (immuuncellen) toegediend aan de patiënt het gevecht aan te gaan met de leukemiecellen. Er zijn een vijftal immoglobulinen: IgG, IgA, IgM, IgD en IgE. Na toediening aan de patiënt wordt het defensiesysteem -het immuunsysteem – van de patiënt aangezet om de leukemie cellen aan te vallen en te vernietigen. Als middelen in deze therapie kunnen worden gebruikt:

- monoklonale antistoffen (stoffen geproduceerd door nakomelingen van één B-lymfocyt, dus één kloon), gericht tegen de leukemiecellen.
- recombinant lymfokinen, zoals interferonen (groep eiwitten die de antivirale immuniteit verhogen en immuunreacties kunnen versterken om de activiteit van T-killerzellen en macrofagen te verhogen) en interleukinen (door cellen -in een reactie op stimulatiesignalen van antigenen -geproduceerde eiwitten).
- bepaalde bloedcellen (T-cellen) met een verhoogde afweerreactie (cytotoxiciteit) tegen de leukemiecellen
- genetisch gemanipuleerde cellen

De therapie heeft nog een experimenteel karakter. Donor lymfocyten cellen worden wel regelmatig al als aanvullende therapie toegediend na een stamceltransplantatie van een donor. Deze donor lymfocyten werken via een afweerreactie tegen de leukemie, en attackeren de leukemie.

Stamceltransplantatie

Klassieke donor-transplantatie

Bij een stamceltransplantatie wordt het aangetaste beenmerg vervangen via een gezond transplantaat. Het aangetaste beenmerg wordt vernietigd met hoge doses cytostatica eventueel in combinatie met toepassing van radiotherapie. Dit is de klassieke donor-beenmergtransplantatie. Daarbij wordt geprobeerd eventuele in het lichaam overgebleven leukemiecellen met een zwaar bombardement van cytostatica en lichaamsbestraling definitief uit te roeien en de prognose te verbeteren. Een aantal jaren geleden haalde men de voor een transplantatie benodigde stamcellen altijd uit het beenmerg. Er was dus echt sprake van een beenmergtransplantatie. Tegenwoordig kunnen stamcellen ook -onder toediening van zgn. groeifactoren (hormonen) -uit het bloed worden gewonnen. Door de groeifactoren worden tijdelijk de stamcellen vanuit het beenmerg naar het bloed gedreven, zodat de stamcellen in het perifere bloed terecht komen. Aldaar kunnen zij door een techniek -leukaferese genaamd -worden “geogst”. Via een machine worden hierbij stamcellen uit het bloed van de patiënt gehaald en die kunnen als transplantaat aan de patiënt worden gegeven. Het voordeel van deze methode is dat hierbij geen narcose nodig is. Het toedienen van stamcellen kan plaatsvinden door het oogsten van de stamcellen bij een passende donor, allogene transplantatie genaamd. Hierbij dienen de witte bloedgroepen (HLA (Human Leucocyte Antigen) groep) van de donor gelijk te zijn aan die van de patiënt. Vroeger was zo'n donor vrijwel altijd een broer of zuster met hetzelfde HLA-type. Tegenwoordig hebben de

donorbanken zulke grote bestanden van beschikbare donoren, dat veel vaker ook gebruik kan worden gemaakt van een passende onverwante donor. De leeftijdsgrens van de toepassing van de klassieke donortransplantatie ligt rond de 50 jaar.

Donortransplantatie met verlaagde voorbehandeling

Sinds een paar jaar is een nieuwe vorm van donortransplantatie in ontwikkeling. Hierbij is er sprake van een veel minder intensieve voorbehandeling (cytostatica, totale lichaamsbestraling). Bij deze vorm worden vooraf aan de transplantatie dus veel lagere doseringen chemotherapie en radiotherapie gebruikt. De rol van het transplantaat tegen de leukemie berust dan bijna alleen op de omgekeerde immunreactie van de donorcellen tegen de leukemie. Deze vorm van stamceltransplantatie wordt ook wel niet-ablatieve transplantatie of transplantatie met verminderde conditionering genoemd. Hij wordt vanwege de lagere intensiteit van de voorbehandeling ook toegepast bij patiënten tot 60-70 jaar. Deze transplantatie bevindt zich nog in een fase van ontwikkeling. Het is nog te vroeg om een definitieve uitspraak te doen over de waarde van deze nieuwe vorm van stamceltransplantatie

Complicaties na donortransplantatie

Aan een donortransplantatie zijn bijzondere complicaties verbonden. De graft-versushost ziekte is een bekende bijwerking van de donortransplantatie. Het betreft een omgekeerde afstotingsreactie, een immuunreactie die uitgaat van het vreemde transplantaat en zich tegen de patiënt keert. De donor cellen zijn immers vreemd, en komend uit een ander lichaam. Deze reactie ondernomen vanuit het transplantaat kan de patiënt ziek maken en een huiduitslag veroorzaken, of maag -en darmklachten en een ontsteking van de lever. Een ander nadeel van de donortransplantatie is dat het in vergelijking lang duurt voor het afweersysteem weer is opgebouwd vanuit het donorbeenmerg. Daardoor zijn de patiënten na zo'n transplantatie geruime tijd extra vatbaar voor infecties. Tegenover deze nadelen staan ook voordelen. Een voordeel van een donortransplantatie is dat het transplantaat afkomstig is van een gezonde donor en dus met zekerheid geen leukemie bevat. Bovendien kan zo'n donor transplantaat vanwege die omgekeerde immuunreactie ook de laatste restjes leukemie aanvallen. Doordat er medicijnen nodig zijn om de transplantatiereactie tegen te gaan, is er meer infectiegevaar, en herstelt het afweersysteem zich langzaam.

Autologe stamceltransplantatie

Indien de stamcellen van de patiënt zelf afkomstig zijn, spreekt men van autologe transplantatie. Autologe 'perifere bloedstamcel transplantatie'(PBSCT), wordt in het spraakgebruik vaak afgekort tot autologe stamceltransplantatie. De gewonnen eigen stamcellen worden ingevroren en worden later aan de patiënt teruggegeven nadat deze is behandeld met hoge dosis chemotherapie en eventueel een totale lichaamsbestraling. In tegenstelling tot de donortransplantatie zijn er minder complicaties hier weinig problemen met infecties of ontbreekt het probleem van de omgekeerde afstotingsreactie. Autologe stamceltransplantatie na hoge dosis celdodende therapie kan daarom worden toegepast tot ongeveer 60-65 jaar.

Toepassing van stamceltransplantatie

Momenteel wordt een deel van de patiënten met AML (uiteindelijk) behandeld met een stamceltransplantatie. De leeftijdsgrens van een allogene transplantatie na de klassieke hoge dosistherapie ligt over het algemeen rond 50 jaar gezien de belasting en risico's voor de patiënt, zoals de 'graft versus host ziekte' (GVHD). In het geval van een donortransplantatie met verminderde voorbehandeling wordt deze grens opgetrokken naar rond 60-70 jaar. Deze leeftijdsgrenzen kunnen overigens variëren en is ook afhankelijk van de individuele omstandigheden (bijv familie-donor of donor uit de bank van vrijwilligers).

Autologe stamceltransplantatie en donor-transplantatie hebben elk hun voor- en nadelen. Bij autologe transplantatie, waar problemen rond omgekeerde afstoting niet spelen, ligt de

leeftijdsgrens rond 60 tot 65 jaar. Terwijl de complicaties verbonden aan de autologe transplantatie dus lager zijn dan bij een donor-transplantatie, is het risico op terugkeer van leukemie na transplantatie daarentegen groter. Zie voor meer informatie over stamceltransplantatie: de brochure 'Stamceltransplantatie' van KWF Kankerbestrijding, verkrijgbaar via www.kwfkankerbestrijding.nl

Prognose

Prognostische factoren

Als prognostische factoren worden gezien: De leeftijd en de algemene gezondheidstoestand van de patiënt, of er sprake is van een secundaire leukemie (bijv. voorafgaande myelodysplasie), het karyotype (chromosomen patroon) van de leukemiecellen. De laatste tijd is er door ontwikkelingen op moleculair biologisch terrein veel meer inzicht verkregen in de betekenis van genetische veranderingen. Het gaat om moleculaire veranderingen die de leukemiecél heeft opgelopen tijdens het ontstaan en die de functie van normale genen veranderen. Deze veranderingen in het DNA zijn niet erfelijk. Het betreft verworven afwijkingen aan oncogenen die alleen binnen de leukemie voorkomen. Verschillende van deze afwijkingen kunnen tegenwoordig in het laboratorium met gevoelige testen worden bepaald en zij vertellen veel over de prognose van de leukemie.

Remissiekans

De meeste patiënten reageren goed op de behandeling. Na afloop van de inductietherapie is de verwachting dat er bij ongeveer 75% van de volwassen AML-patiënten die jonger zijn dan 60 jaar sprake is van een complete remissie (CR). Bij oudere patiënten ligt de kans op een remissie rond 50%. Bij ongeveer de helft keert de ziekte echter na verloop van tijd (1 á 2 jaar) toch weer terug. Tussen de 20% en 40 % van de patiënten met een CR heeft 3 jaar na de behandeling geen symptomen meer van de ziekte. Dit percentage is na stamceltransplantatie toegenomen tot 40% - 50%. Patiënten met AML die is voortgekomen uit MDS (Myelodysplastisch Syndroom) of als gevolg van een eerdere cytotoxische chemotherapie (de zogenaamde secundaire AML) hebben een lagere kans op genezing dan die met 'de novo'AML.

Vooruitzichten

Als er na een periode van 5 jaar na een transplantatie geen tekenen van actieve ziekte meer zijn, komt de ziekte gewoonlijk niet meer terug. De vooruitzichten zijn minder goed voor patiënten met AML die ouder zijn dan 60 jaar en patiënten die AML hebben gekregen na behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie voor een andere aandoening (secundaire leukemie). De vooruitzichten zijn mede afhankelijk van het chromosomen patroon of bepaalde DNA afwijkingen. Patiënten met een secundaire AML of een geschiedenis van MDS hebben ook minder goede vooruitzichten. MDS evolueert uiteindelijk in 40% tot 60% van de gevallen tot AML. Cytogenische afwijkingen daarentegen die een goede prognose geven zijn o.a t(8;21), inv(16) bij het type M4E (met eosinofilie) en t(15,17) bij het type M3. Patiënten met AML type M3 hebben de beste prognose van alle AML patiënten (zie verder).

Ontwikkelingen

Mylotarg

In de Verenigde Staten is onderzoek gedaan met het middel CMA-676 (gemtuzumab ozogamicin of Mylotarg), een antilichaam waaraan een toxische stof (Calicheamicine) gekoppeld. Het antilichaam zoekt de leukemie cellen op en brengt het toxine zo bij de leukemie. Het celgif hecht zich aan het DNA van de celkern en leidt de celdood in (apoptose). Inmiddels is het middel in de VS goedgekeurd voor toepassing bij patiënten van 60 jaar en ouder met een CD-33 positieve AML, die na een eerste remissie zijn teruggevallen en die geen kandidaat meer zijn voor een cytotoxische therapie. Vooral voor AML patiënten met een CD-33 positief marker, die na remissie een teruggeval hebben gekregen, zou het middel dus een mogelijk alternatief kunnen zijn. Tijdens diverse studies bracht Mylotarg een CR bij circa 30% van AML patiënten met een CD-33 marker. Deze remissies waren echter van korte duur. Daarom heeft het middel nog geen algemeen aanvaarde plaats gekregen in de behandeling van leukemie. Het wordt als experimentele behandeling beschouwd. Uit de ervaringen blijkt echter dat Mylotarg niet alleen de leukemiecellen in het bloed en het beenmerg bereikt, maar ook de normale bloedcellen. Als gevolg zijn er aan gebruik van mylotarg daarom een paar flinke bijwerkingen verbonden, zoals:

- anemie
- ernstige vorm van neutropenie
- ernstige en aanhoudende trombocytopenie
- myelosuppressie

Overigens kunnen er ook ernstige bijwerkingen op de lever optreden na toepassing van dit middel.

Therapie met All-Trans-Retinoic-Acid (ATRA)

In studies wordt bij het type M3 ATRA (tretinoïne) toegepast. Het van vitamine-A afgeleid middel brengt de leukemiecellen bij M3 ertoe zich niet meer als leukemiecél te gedragen, maar uit te rijpen tot bruikbare witte bloedcellen om na een bepaalde levensduur dood te gaan (apoptose). Mede door deze therapie heeft M3 van alle typen AML de beste vooruitzichten op herstel. Het is echter noodzakelijk om ATRA te combineren met behandeling met cytostatica teneinde resterende leukemiecellen daadwerkelijk te vernietigen en terugkeer van de ziekte tegen te gaan. Bij studies bleek dat orale toediening van tretinoïne (ATRA) een aanhoudende complete remissie kan induceren bij 90 % van de M3 patiënten. Toediening van ATRA heeft echter als mogelijke bijwerkingen hyperleukocytose en het retinezuur syndroom (RAS). Spoedige onderkenning van dit syndroom en een agressieve toediening van steroïden (dexamethason) kan hierbij ernstige ademhalingsproblemen, zoals kortademigheid, en longinfiltratie, pleuravocht en flinke koorts voorkomen.

Arsenic Trioxide

Dit middel heeft zowel differentiatie als apoptose bevorderende effecten op myeloïde cellen die voorkomen bij AML-M3 (APL, acute promyelocyten leukemie). Het bewerkt in lage doses een remissie bij een groot aantal APL patiënten die na een reguliere behandeling -na een initiële remissie -weer waren teruggevallen (relaps). In onderzoeken krijgt 70% tot 85% van deze patiënten een klinische CR binnen gemiddeld een periode van twee maanden. Het middel wordt gecombineerd met cytostatica, en wordt momenteel vooral ingezet in geval van recidief. Het middel is momenteel in onderzoek in de behandeling in de eerste lijn bij patiënten met een wat ongunstiger risico-profiel

Nieuwe geneesmiddelen en overige ontwikkelingen

Er vinden studies plaats waarbij diverse nieuwe geneesmiddelen worden getest die ontwikkeld zijn tegen 'radertjes' van de onregelde machinerie van de leukemiecellen. Zoals Glivec (Imatinib) bij chronische myeloïde leukemie de werking van een belangrijk oncogen uitschakelt, zo zijn ook bij AML diverse remmers als geneesmiddel in ontwikkeling die verkeerde signalen van oncogenen in de leukemiecel blokkeren. Deze signaalremmers zullen in de komende jaren op hun werkzaamheid worden onderzocht in klinisch onderzoek. Ook op transplantatiegebied wordt volop onderzoek gedaan aan het verder brengen van de werkzaamheid van het terugdringen van de complicaties. Ook worden nieuwe benaderingen onderzocht die de gevoeligheid van de leukemie voor cytostatica proberen te verhogen waardoor de nu ongevoelige leukemiecellen het loodje leggen. Een voorbeeld is het onderzoek van chemotherapie met cyclosporine of met de groeifactor G-CSF aan de chemotherapie toegevoegd. Deze opsomming is niet volledig, er komen regelmatig nieuwe therapieën bij.

NB. Zie ook het infoblad van de Stichting Contactgroep Leukemie 'Wat is Myeloïde Dysplastisch Syndroom (MDS)?'. U vindt dit infoblad op de website www.kankerpatient.nl/leukemie

Nieuwe ontwikkelingen bij gerichte behandeling van Acute Myeloïde Leukemie.

Van Acute Myeloïde Leukemie (AML) is al langere tijd bekend dat het een verzamelnaam is voor verschillende typen bloedkanker. Met verschillende onderzoeksmethoden worden momenteel ongeveer 10 typen AML onderscheiden met een verschil in behandeling en prognose.

Onderzoekers van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam hebben met behulp van de z.g. DNA-chip-technologie en heel veel rekenwerk aangetoond dat AML uit minstens 16 typen bestaat. Het onderzoek geeft meer inzicht in de ziekte, maakt snellere diagnostiek mogelijk en biedt een enorm aantal aanknopingspunten voor gerichtere behandeling.

Bekend is dat tegenwoordig 40 procent van de patiënten met AML kunnen worden genezen. Hierbij helpt dat de verschillende vormen van de ziekte goed kunnen worden herkend en er vervolgens gericht kan worden behandeld. Met de resultaten van het nu gepubliceerde onderzoek wordt een grote stap voorwaarts gezet in het maken van een nog scherper onderscheid in leukemieën.

Voor het maken van dit onderscheid is thans nog een veelheid van technieken nodig. Er wordt gekeken naar de vorm van de cellen en naar oppervlaktemoleculen op de cellen, er wordt chromosoomonderzoek gedaan en gespeurd naar specifieke afwijkingen in de genen. Dit alles neemt ongeveer twee weken in beslag.

Bij deze vorm van leukemie (AML) is er geen tijd te verliezen. Begonnen wordt daarom met een standaardbehandeling, die later aangepast wordt als bekend is met welk type leukemie men te maken heeft. Met behulp van DNA-chiptechnologie kan dat straks niet alleen sneller, maar ook beter.

De patiënt die nu onder behandeling is voor AML heeft aan deze ontwikkeling nog niets. Maar deze patiënt profiteert wel van de kennis die twee tot vier jaar geleden is opgedaan. Zo genas van patiënten met een bepaalde chromosomale afwijking tien jaar geleden nog geen 40 procent. Nu geneest meer dan 80 procent van de patiënten met dit type leukemie. Op dezelfde manier kan met behulp van deze nieuwe techniek op zoek worden gegaan naar gerichte behandeling van patiënten voor wie deze behandeling nu nog niet bestaat.

Bron: Medisch Contact 59, 16 april 2004

Titel: 'Genprofielen voor gerichte behandeling leukemie'

Auteur: Evert Pronk