

# Akute Leukämien

**Autoren:** N. Gökbüget, A. Ganser und R.F. Schlenk

## 1 Definition und Basisinformation

Akute Leukämien sind charakterisiert durch Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer Zellen der Hämatopoese, sogenannter Blasten, im Knochenmark, im Blut und gegebenenfalls auch in anderen Organen (Lymphknoten, Leber, Milz, ZNS = Meningeosis leucaemica; seltener Hoden, Haut = Leucaemia cutis, Knochen), mit Unterdrückung der normalen Blutbildung.

Akute Leukämien treten in allen Altersstufen auf. Im Kindesalter sind über 90 % akute lymphatische Leukämien (ALL), während akute myeloische Leukämien (AML) mit ihren Unterformen mit ca. 80 % häufiger im Erwachsenenalter sind. Etwa die Hälfte aller Patienten mit AML ist über 60 Jahre alt. Die Inzidenz beträgt für die ALL 1,4/100.000, für die AML 3,8/100.000 pro Jahr mit einem leichten Übergewicht der Männer [1].

Zunehmend werden akute myeloische und auch lymphatische Leukämien nach erfolgreicher Chemo-/Strahlentherapie anderer maligner Erkrankungen diagnostiziert (therapie-assoziierte Leukämie = t-AML). Ein Teil der AML entwickelt sich sekundär aus einem myelodysplastischen Syndrom (Sekundärleukämie = s-AML).

Akute Leukämien werden mit kurativem Ziel behandelt. Mit zunehmendem Alter wird die Prognose schlechter, u.a. aufgrund des ansteigenden Anteils an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, aber auch infolge von zunehmender Komorbidität. T- und s-AML sprechen schlechter als de novo AML auf die Therapie an.

## 2 Symptomatik und klinisches Bild

Symptome und klinisches Bild werden durch Unterdrückung der normalen Hämatopoese und durch Leukozytose (Gefahr der Leukostase bei Blasten  $>100.000/\mu\text{l}$ ) bestimmt. Dabei sind Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie häufiger für die initiale Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Infektionen, Blutungen) verantwortlich als die durch direkte Leukämiezellinfiltration verursachten Veränderungen (z.B. Gingivahyperplasie, variable neurologische Symptomatik bei Meningeosis leucaemica). Bei 50% der Patienten mit AML sind die Leukozyten nicht vermehrt, sondern normal oder vermindert; bei 60% der ALL-Patienten liegt eine Leukozytose vor. Das Fehlen von Blasten im Blut schließt eine akute Leukämie nicht aus.

## 3 Klassifikation und Diagnostik

Die Einteilung erfolgt mit zytologischen/histologischen, zytochemischen, immunologischen und zytogenetischen/molekulargenetischen Verfahren. Aktuelle Standards für diese Verfahren hat das Kompetenznetz *akute und chronische Leukämien* definiert [2]. Eine umfassende Diagnostik ist zur Auswahl einer differenzierten Therapie notwendig. Nach der Linienzugehörigkeit der Blasten werden AML und ALL unterschieden. Eine akute undifferenzierte Leukämie (AUL) wird in ca. 1% der Fälle diagnostiziert; noch seltener liegt eine akute biphänotypische Leukämie vor. Für die einheitliche Definition der biphänotypischen Leukämie sollte der von der EGIL definierte Score verwendet werden [3].

Die WHO-Klassifikation kombiniert Morphologie, Immunphänotyp, genetische und klinische Besonderheiten (Tabelle 1) [4,5]. Für die Diagnose einer AML in Abgrenzung zu

myelodysplastischen Syndromen (s. Leitlinien Myelodysplastische Syndrome) ist ein Blastenanteil im Knochenmark von > 20% gefordert. Für die Diagnose der AML ist der Nachweis der Myeloperoxidase (MPO)/Sudanschwarz in den Blasten entscheidend. Bei niedrigem Anteil MPO-positiver Blasten wird die Immunphänotypisierung zur Abgrenzung einer ALL oder AUL eingesetzt. Die immunologische Klassifikation ermöglicht es, insbesondere eine AML mit minimaler Differenzierung, die Erythroleukämie und eine megaloblastäre AML zu diagnostizieren. Wichtige myelomonozytäre Marker sind MPO, CD13, CD33, CDw65 und CD117.

### **Tabelle 1: WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie.**

#### Akute myeloische Leukämie

- AML mit spezifischen zytogenetischen Translokationen
  - AML mit Translokation t(8;21)(q22;q22), *CBFA2T1/RUNX*
  - Akute Promyelozytenleukämie (AML mit t(15;17)(q22;q11-12), *PML/RAR-α* und Varianten)
  - AML mit abnormen Eosinophilen im Knochenmark (inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22), *CBF-β/MYH 11X*)
  - AML mit 11q23(*MLL*)-Abnormitäten
- AML mit multilineärer Dysplasie
  - mit vorangegangenen myelodysplastischen Syndrom
  - ohne vorangegangenes myelodysplastisches Syndrom
- AML und myelodysplastische Syndrome, therapie-assoziiert
  - assoziiert mit alkylierenden Substanzen
  - assoziiert mit Epipodophyllotoxin
  - andere
- AML, nicht anderweitig klassifiziert
  - M0 AML mit minimaler Differenzierung: lichtmikroskopisch peroxidase-negativ, aber elektronenmikroskopisch und immunologisch mit myeloischen Markern
  - M1 AML ohne Ausreifung
  - M2 AML mit Ausreifung
  - M4 Akute myelomonozytäre Leukämie
  - M5 Akute monozytäre Leukämie
  - M6 Akute Erythroleukämie
  - M7 Akute megakaryozytäre Leukämie
  - Akute Basophilenleukämie
  - Akute Panmyelose mit Myelofibrose
  - Myeloisches Sarkom
- Akute biphänotypische Leukämien

## **4 Zytogenetik/Molekulargenetik der AML**

Bei 50-60% der AML können chromosomale Aberrationen nachgewiesen werden, die derzeit den wichtigsten prognostischen Parameter darstellen [6,7]. In der WHO Klassifikation werden 4 Untergruppen der AML durch spezifische balancierte Translokationen definiert (Tabelle 1). Dazu gehören die Core-Binding-Factor AML, definiert durch die t(8;21) und die inv(16)/t(16;16), die akute Promyelozytenleukämie (APL), definiert durch die t(15;17) und AML mit Translokationen die Bande 11q23 betreffend (z.B. t(6;11), t(9;11) t(10;11), t(11;19)). Diese zytogenetisch definierten Kategorien schließen auch Fälle ein, bei denen der Blastengehalt im Knochenmark <20 % ist. Molekulargenetische Untersuchungen spielen eine immer wichtigere Rolle. Aktuelle Arbeiten zeigen, dass aktivierende *FLT3*-Mutationen, insbesondere die interne Tandemduplikation (*FLT3*-ITD) [8,9] sowie *MLL*-Mutationen [10] in den Leukämiezellen mit einer ungünstigen Prognose, Mutationen von *CEBPA* [11,12] und *NPM1* in Abwesenheit von *FLT3* Mutationen [13,14] mit einer günstigen Prognose assoziiert sind. Aktivierende *FLT3*-Mutationen finden sich bei 25–30% der Patienten mit normalem Karyotyp [15,16] und bei 30-40% der Patienten mit APL [17]. Gegenstand der aktuellen Forschung sind Genexpressionsanalysen, mit deren Hilfe die zytogenetisch definierten Subgruppen ebenfalls identifiziert werden können [18], darüber hinaus erlaubt diese Methode aber auch die Definition von Subgruppen mit prognostischer Relevanz [19]. Weitere Erkenntnisse bezüglich Pathogenese und Prognose sind von der Matrix-CGH und der Proteomanalyse zu erwarten.

## 5 Klassifikation der ALL

Die Klassifikation der ALL basiert primär auf dem Immunphänotyp der Blasten. Die morphologische Klassifikation nach FAB spielt nur noch für die Identifikation der L3-Morphologie eine Rolle. Dieser Subtyp entspricht der reifzelligen B-ALL bzw. Burkitt-Leukämie/Lymphom. Die Diagnose sollte durch Immunphänotypsierung (Oberflächen-Immunglobulin) und Molekulargenetik (c-myc-Aberration) bestätigt werden.

Die ALL werden als T- bzw. B-lymphoblastische Neoplasien mit einem Knochenmarkblastengehalt >25% definiert. Bei einem Blastenanteil unter 25% spricht man von einem lymphoblastischen Lymphom. Die Subklassifikation erfolgt nach der Expression unterschiedlicher Antigene an der Oberfläche bzw. im Zytoplasma der Blasten (Tabelle 2). Deshalb ist die Immunphänotypsierung zwingend erforderlich. Der größte Teil der ALL des Erwachsenen (76 %) sind Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe, die je nach Differenzierungsgrad als pro-B, common-, prä-B und reifzellige B-ALL klassifiziert werden; 25% der ALL des Erwachsenen gehören zur T-Zellreihe mit den Differenzierungsgraden early, thymische und reifzellige T-ALL. Mit den immunologischen Subtypen der ALL sind spezifische klinische und zytogenetische bzw. molekulargenetische Aberrationen assoziiert (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Immunologie, Zyto- und Molekulargenetik in Subgruppen der ALL**

Subgruppe Bezeichnung	Immunphänotypsierung		Zyto/Molekulargenetik	
	Charakt.Marker	Inzidenz	Häufige Aberrationen	Molekulare Marker
<b>B- Linien ALL</b>	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. CD79a+ u./o. CD22+	<b>76%</b>		
λ B-Vorläufer ALL				
Pro-B	<b>CD10-</b>	11%	t(4;11)	ALL1-AF4
c- (common)	<b>CD10+</b>	49%	t(9;22)	BCR-ABL
Prä-B	<b>CyIgM+</b>	12%	t(1;19) t(9;22)	E2A-PBX1 BCR-ABL
λ Reife B	<b>SIgM+</b>	4%	t(8;14)	cMYC
<b>T- Linien ALL</b>	TdT+, cyCD3+, CD7+	<b>24%</b>		
λ „Early“ T	<b>CD2-</b> , sCD3-, CD1a-	6%		
λ Thymische	sCD3±, <b>CD1a+</b>	12%		
λ „Mature“ T	<b>sCD3+</b> , CD1a-	6%		

## 6 Zytogenetik/Molekulargenetik der ALL

Die wichtigsten chromosomalen Aberrationen bei der ALL der B-Zellreihe sind die Philadelphia-Translokation t(9;22) bzw. auf molekularer Ebene das BCR-ABL-Rearrangement und die Translokation t(4;11) mit dem molekularen Korrelat ALL1-AF4. Der Anteil der BCR-ABL-positiven ALL steigt mit zunehmendem Alter deutlich an und liegt im Erwachsenenalter bei ca. 25 %. Bei älteren Patienten steigt der Anteil bis auf 50%. Der qualitative und quantitative molekulargenetische Nachweis des BCR-ABL-Rearrangements, anderer spezifischer Fusionstranskripte und von individuellen Rearrangements der T-cell-Rezeptor und Immunglobulin-Gene der ALL-Blasten sind wichtige Bestandteile sowohl der initialen- als auch der Verlaufsdagnostik (Messung der minimalen Resterkrankung), wo sie

zur Steuerung der Therapie innerhalb moderner Therapiestrategien unerlässlich sind [20]. Bei jedem ALL-Patienten sollte daher Material vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem Referenzlabor asserviert werden. Analog zur AML sind Genexpressionsanalysen [21], Matrix-CGH und Proteomanalyse Gegenstand der aktuellen Forschung.

## 7 Erstdiagnostik

- Anamnese: Blutbildveränderungen (MDS), Malignome, Exposition gegenüber Zytostatika und/oder ionisierenden Strahlen; Geschwister (potentielle Blutstammzellspender)
- klinische Untersuchung: Mundhöhle, Haut und Schleimhäute, Lymphknoten, Leber, Milz, Hoden, ZNS, Augenhintergrund zum Nachweis von leukämischen Infiltraten oder Blutungen
- Blutbild mit mikroskopischem Differentialblutbild und Retikulozyten, Zytochemie und Immunphänotypisierung (bei >20 % Blasten im Blut)
- Gerinnungsdiagnostik (PT, PTT, Fibrinogen, AT, Fibrinogenspaltprodukte)
- LDH, CRP
- Blutgruppe, Virusserologie (CMV, EBV, HBV, HCV, HIV)
- HLA-Typisierung (spätere Stammzelltransplantation, Transfusion HLA-kompatibler Thrombozyten)
- Lumbalpunktion bei ALL immer und bei AML mit ZNS-Symptomatik (abhängig von Thrombozytenwert und Blastenanteil im peripheren Blut)
- Röntgen-Thorax (Mediastinaltumor, Infiltrate), ggf. CT-Thorax
- Weitere Diagnostik entsprechend den Standarduntersuchungen vor intensiver Chemotherapie

### 7.1 Voruntersuchungen zur Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation

Die HLA-Typisierung wird bei Patienten im Alter bis 60 Jahre in der Routinediagnostik zum frühest möglichen Zeitpunkt durchgeführt. Die obere Altersgrenze ist allerdings nicht exakt bei einem kalendarischen Alter von 60 Jahren festgesetzt, sondern muss individuell dem biologischen Alter des Patienten angepasst werden. Mit der Entwicklung moderner Transplantationsstrategien ist es in den letzten Jahren möglich geworden, bei Patienten mit einem Alter von 65 Jahren und darüber eine Blutstammzelltransplantation erfolgreich durchzuführen [22]. Die therapeutische Wertigkeit der Blutstammzelltransplantation beim älteren Patienten ist derzeit noch nicht klar definiert und muss deshalb zwingend innerhalb prospektiver kontrollierter Therapiestudien erfolgen.

### 7.2 Knochenmarkdiagnostik

Entscheidend für die Diagnose ist die Untersuchung des Knochenmarks. In der Regel ist die zytologische Untersuchung des Knochenmarkaspirates ausreichend, in Fällen mit Faservermehrung oder Hypozellularität ist die Durchführung einer Knochenmarksstanze mit histologischer Aufarbeitung notwendig, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber dem hypozellulären myelodysplastischen Syndrom und der schweren aplastischen Anämie. Die WHO-Klassifikation verlangt zur Diagnose der AML > 20 % Blasten im Knochenmark (oder > 20 % Blasten im Differentialblutbild) mit Ausnahme der AML mit spezifischen chromosomalen Aberrationen (Tabelle 1) [4,5]. Zur Diagnose der ALL sind >25 % Blasten im Knochenmark zur Abgrenzung gegenüber den lymphoblastischen Lymphomen notwendig. Neben der lichtmikroskopischen zytologischen und zytochemischen Analyse werden immunphänotypische, zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen am Knochenmarkaspirat durchgeführt. Die Therapiekontrolle erfolgt durch die Knochenmarkaspirationszytologie, sie ist besonders wichtig zur Beurteilung des Ansprechens auf den ersten Induktionszyklus. Eine Histologie ist außerhalb von Studien nur notwendig, wenn bei der Aspiration keine Knochenmarkbröckel gewonnen werden.

## 8 Therapie

### 8.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Die Therapie wird in mehrere Phasen unterteilt; unterschieden werden die Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist die Induktion einer kompletten Remission (CR Definition s. 8.2.6). Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, auch unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst, dienen der Aufrechterhaltung der CR. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie werden auch die autologe und allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation subsummiert.

### 8.2 AML

#### 8.2.1 Induktionstherapie der AML

Die Standardinduktionstherapie besteht aus einer Kombination von Cytarabin und einem Anthrazyklin, kombiniert in dem sogenannten 7 + 3 Schema, durch das in 65-75% der Patienten  $\leq 60$  Jahre eine CR induziert werden kann [23]. Bei älteren Patienten sinkt die CR-Rate innerhalb kontrollierter Studien auf 45-55% ab [24,25,26], wobei in dieser Altersgruppe eine erhebliche positive Selektion für die Studienpopulationen besteht und somit die wahre CR-Rate aller Patienten über 60 Jahre noch niedriger ist. Innerhalb kontrollierter klinischer Studien wurden verschiedene Strategien zur Verbesserung der Ergebnisse der Induktionstherapie geprüft. Dabei zeigte sich in Bezug auf die Zielgröße CR-Rate kein Unterschied zwischen den verschiedenen Anthrazyklinen (Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantrone) [27], keine Verbesserung durch den Einsatz von hoch-dosiertem Cytarabin (18-24 g/m<sup>2</sup>) [28] oder dem „G-CSF Priming“ [29] sowie der Modulation des Multiple-Drug-Resistance-Proteins [30]. Das G-CSF Priming und der Einsatz von hoch-dosiertem Cytarabin führte allerdings in Subgruppen zu einem besseren krankheitsfreien Überleben [28,29]. Aktuelle Therapiestudien untersuchen den Einfluss von Histondeacetylasehemmern, demethylierenden Substanzen, Thyrosinkinase-Inhibitoren, Farnesyltransferaseinhibitoren, VEGF-Rezeptorantagonisten und anderen Substanzen auf die CR-Rate und das krankheitsfreie Überleben.

#### 8.2.2 Konsolidierungstherapie der AML

Moderne Untersuchungsverfahren ermöglichen auch bei Vorliegen einer CR nach Induktionstherapie noch vorhandene, wenn auch mikroskopisch nicht mehr erkennbare Leukämiezellen nachzuweisen (minimal residuale Erkrankung = minimal residual disease = MRD). Das Ziel der Konsolidationstherapie besteht in der weiteren Verbesserung Therapieerfolgs der Induktionstherapie durch Elimination der MRD. Die Basis der Konsolidierungstherapie ist seit ca. 10 Jahren die Durchführung repetitiver Therapiezyklen mit hoch-dosiertem Cytarabin [31]. Die Variation verschiedener Zytostatika in der Konsolidierungstherapie hat keinen signifikanten Vorteil gegenüber hoch-dosiertem Cytarabin ergeben [32]. Eine weitere Intensivierung der Konsolidierungstherapie mit autologer oder allogener (nur Geschwisterspender) Blutstammzelltransplantation in erster CR zeigte in den großen randomisierten Therapiestudien keine eindeutige Überlegenheit [33,34,35,36]. In Analysen der Subgruppen zeigten sich Vorteile bzw. Gleichwertigkeit für bestimmte Therapiemodalitäten [6,7,37,38]. Diese Auswertungen stellen die Basis der Risiko-adaptierten Therapiestrategien dar, die unter dem Dach des Kompetenznetz akute und chronische Leukämien (Kompetenznetz) in verschiedenen AML-Studiengruppen untersucht werden [39,40,41].

### 8.2.3 Risikogruppen

Der wichtigste prognostische Faktor für das Ansprechen auf die Chemotherapie, krankheitsfreies- und Gesamtüberleben sind chromosomale Aberrationen in den AML-Blasten bei Diagnose [6,7,42]. Da eine Vielzahl von chromosomalen Aberrationen bei der AML vorkommen, wird eine Gruppierung in Risikogruppen vorgenommen. Allgemein akzeptiert ist, dass die Core-Binding-Factor AML [t(8;21), inv(16)/t(16;16)] niedrig-Risiko-Aberrationen darstellen mit hoher CR-Rate und günstigem Gesamtüberleben. Allerdings gibt es auch innerhalb dieser Subgruppe prognostische Faktoren, die eine ungünstige Prognose vorhersagen [38]. Dem diametral gegenüber stehen Hochrisiko Aberrationen wie der komplexe Karyotyp [ $\geq 3$  Aberrationen in Abwesenheit einer t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(15;17), t(11q23)] und Verlust des langen Arms von Chromosom 5 und/oder 7. Diese Patienten haben allgemein akzeptiert eine sehr ungünstige Prognose. Die allogene Familien- oder Fremdspendertransplantation steht bei diesen Patienten ganz im Vordergrund der Therapie. Ebenfalls besteht Einigkeit über eine sehr ungünstige Prognose bei Patienten, die auf den ersten Chemotherapiezyklus keine Remission (PR oder CR) erreichen [39,43,44]. Die Risikoeinteilung wird derzeit um molekulare Marker erweitert (z.B. *FLT3*, *MDR-1*, *RAS*, *MLL*, *NPM1*, *CEBPA*); eine generell akzeptierte Einteilung liegt derzeit allerdings nicht vor. Die deutschen Studiengruppen haben sich im Rahmen des Kompetenznetz darauf geeinigt, dass Patienten mit t(8;21)-AML der Niedrig-Risikogruppe zugeordnet sind und nicht für eine allogene Geschwisterspendertransplantation in erster CR qualifizieren und dass für Patienten mit komplexem Karyotyp und -5/5q- sowie -7/7q- Aberrationen frühestmöglich eine allogene Transplantation (auch Fremdspender) geplant werden sollte [45]. Diese Ausführungen gelten nur für Patienten  $\leq 60$  Jahre. Für Patienten  $>60$  Jahre ist noch keine allgemein akzeptierte Risikoeinteilung verfügbar.

### 8.2.4 Therapie der AML im Standardarm des Kompetenznetz akute und chronische Leukämien

Im Rahmen des Kompetenznetzes haben sich die deutschen AML-Studiengruppen zusammengeschlossen und eine Standardtherapie für Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren definiert [45]. Die Induktionstherapie besteht aus dem klassischen 7 + 3 Schema mit Cytarabin (100mg/m<sup>2</sup> i.v. kontinuierlich Tag 1-7) und Daunorubicin (60mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 3,4,5). Eine Wiederholung ist im Rahmen der Doppelinduktion am Tag 22 vorgesehen. Die Konsolidierungstherapie besteht aus 3 Zyklen hoch-dosiertem Cytarabin (3g/m<sup>2</sup> 12h, Tag 1,3,5) im Abstand von mindestens 4 Wochen. Abweichungen von dieser Konsolidierungstherapie sind wie unter „Risikogruppen“ beschrieben abhängig von den initial vorliegenden chromosomalen Veränderungen und dem Ansprechen auf die Induktionstherapie. Dieser Standardarm dient zur Herstellung der Vergleichbarkeit zwischen den Strategien der einzelnen Studiengruppen (AMLCG, AMLSG, OSHO, DIL). Dadurch können in kürzerer Zeit verschiedene Strategien geprüft und miteinander verglichen werden. Ein Standardarm für Patienten  $>60$  Jahre steht vor der Aktivierung.

### 8.2.5 APL

Die APL, definiert durch die balancierte Translokation (15;17), nimmt eine Sonderstellung ein. Für diese Sonderform der AML steht mit All-trans Retinol (ATRA) eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Die Standardinduktionstherapie mit ATRA und Idarubicin (AIDA) führt zu einer sehr hohen CR-Rate mit  $>90\%$  [46]. Das Hauptproblem bei der APL stellen Blutungskomplikationen dar, die während der Induktionstherapie ein enges Monitoring der Gerinnung und regelmäßige Substitution von Thrombozyten und Frischplasma notwendig machen. Die Konsolidierungstherapie beinhaltet wiederholte Chemotherapiezyklen gefolgt von einer Intervall-Erhaltungstherapie mit All-trans Retinol, 6-Mercaptopurin und Methotrexat [46]. Die Risiko-adaptierte Dosisanpassung der Konsolidierungstherapie und der

Erhaltungstherapie sowie die Integration von Arsentrioxid in die Primärtherapie der APL werden derzeit in kontrollierten Studien geprüft.

## 8.2.6 Definition des Therapieergebnisses

Das Therapieergebnis wird nach den Kriterien der internationalen Konsensuskonferenz kategorisiert [47]:

**Komplette Remission (CR):** Keine Blasten im peripheren Blut, Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten  $> 100.000/\mu\text{l}$  und Neutrophilen  $> 1.000/\mu\text{l}$ , Blastenanteil im Knochenmark  $< 5\%$ , keine extramedulläre Manifestation nachweisbar. Keine transfusionsbedürftige Anämie.

**Komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (CRi):** wie CR, jedoch ohne volle Regeneration der Neutrophilen (Neutrophile  $< 1.000/\mu\text{l}$ ) oder Thrombozyten (Thrombozyten  $< 100.000/\mu\text{l}$ )

**Partielle Remission (PR):** Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten  $> 100.000/\mu\text{l}$  und Neutrophilen  $> 1.000/\mu\text{l}$ , keine transfusionsbedürftige Anämie, Reduktion des initialen Blastenanteils im Knochenmark auf Werte zwischen 5-25% oder bei initialen Werten zwischen 20 und 49% Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark um mindestens 50%, Rückbildung einer initial nachweisbaren extramedullären Manifestation.

**Refraktäre AML (RD):** keine CR, CRi oder PR

**Frühtodesfall (ED):** Tod während der Chemotherapie oder spätestens 7 Tage nach Abschluss derselben.

**Hypoplastischer Todesfall (HD):** Todesfälle später als 7 Tage nach Abschluss der Chemotherapie ohne Regeneration der Hämatopoese, keine erneute Chemotherapie

**Rezidiv:** Wiederauftreten der AML nach CR mit Blasten im peripheren Blut oder mehr als 5% Blasten im Knochenmark ohne andere Ursache, oder neu aufgetretene extramedulläre Manifestation. Sollten bei Remissionskontrolle nach einer Polychemotherapie zwischen 5 und 20% Blasten auftreten, muss die Knochenmarkpunktion ca. nach einer Woche wiederholt werden, um ein Rezidiv von der normalen Regeneration zu unterscheiden.

## 8.3 ALL

Die Therapie der ALL erfolgt in Deutschland innerhalb der GMALL-Studiengruppe [48], die ebenfalls in das Kompetenznetz integriert ist [2]. Die Therapie der ALL erfolgt entsprechend der verschiedenen Protokolle der GMALL.

### 8.3.1. Induktionstherapie bei ALL

Bei allen Patienten wird eine **Vorphase**-Therapie (Steroide, Cyclophosphamid) zur Vermeidung eines Tumorlyse- Syndroms durchgeführt. Standardmedikamente für die folgende Induktionstherapie sind **Vincristin (VCR)** und **Steroide** (Dexamethason oder Prednisolon), die in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist **Daunorubicin**) - verabreicht werden. In mehreren Studien wird derzeit der Stellenwert von **Dexamethason** im Vergleich zu Prednison geprüft. Literaturdaten deuten darauf hin, dass mit höherer Dosisintensität von Anthrazyclinen höhere CR-Raten und eine längere Remissionsdauer erreicht werden können. In den meisten aktuellen Therapieschemata werden deshalb 2tägige Daunorubicin-Gaben statt frühen wöchentliche Gaben eingesetzt. Häufig wird

zusätzlich **Asparaginase (A)** in der Induktionstherapie eingesetzt; die Substanz ist spezifisch bei ALL wirksam und unterscheidet sich im Hinblick auf Wirkungsmechanismus, Resistenz und Nebenwirkungsspektrum von anderen Zytostatika. Die Zugabe weiterer Medikamente – Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, Methotrexat erfolgt in den GMALL-Studien in Induktionsphase II.

### **8.3.2. Konsolidationstherapie bei ALL**

Die Durchführung einer intensiven Konsolidationstherapie ist Standard. Für die Konsolidationstherapie existieren international unterschiedliche Konzepte, die Wirksamkeit einzelner Elemente ist kaum nachweisbar. Die verfügbaren Daten deuten jedoch darauf hin, dass zyklische Konsolidationstherapie mit wechselnden Substanzen und insbesondere der intensive Einsatz von hochdosiertem Methotrexat, Asparaginase ebenso wie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) vorteilhaft ist.

### **8.3.3. Stammzelltransplantation (SZT)**

Die allogene oder autologe SZT ist bei der ALL des Erwachsenen ein wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie [49]. Als Stammzellquelle werden sowohl Familien- als auch Fremdspender eingesetzt. Die autologe SZT wird nach einer weiteren Konsolidationstherapie nur durchgeführt, wenn kein kompatibler allogener Spender zur Verfügung steht. Für ältere Hochrisikopatienten und Patienten mit Kontraindikationen für eine konventionelle SZT ist die nicht-myeloablative SZT (NMSZT) eine therapeutische Alternative [50].

Die Indikationsstellung für eine SZT in erster Remission wird international unterschiedlich gestellt. Eine große britisch-amerikanische Studie klärt derzeit den Stellenwert einer allogenen Familienspender-SZT bei allen Patienten mit kompatibelem Spender unabhängig von Risikofaktoren [51]. In der GMALL-Studiengruppe wird die Indikation für eine SZT in Erstremission anhand von Risikofaktoren gestellt. Bei allen Patienten mit Hochrisiko-Merkmalen wird eine Transplantation in erster CR angestrebt. Hierbei handelt es sich in den GMALL-Studien um etwa die Hälfte der Patienten. Bei Standardrisiko-Patienten wird in Erstremission keine Transplantation angestrebt, da diese auch mit konventioneller Chemotherapie eine Überlebensrate von über 50% erreichen. Die Indikationsstellung für die SZT erfolgt bei Standardrisiko-Patienten anhand der minimalen Resterkrankung.

### **8.3.4. Erhaltungstherapie**

Für alle ALL-Patienten (außer reifer B-ALL), die keine SZT erhalten und bei denen keine Verlaufsuntersuchungen der MRD durchgeführt wurden, ist nach Abschluss der Konsolidations- und Intensivierungszyklen eine Erhaltungstherapie Behandlungsstandard. Alle Studien, in denen generell auf eine Erhaltungstherapie verzichtet wurde, haben deutlich ungünstigere Gesamtergebnisse gebracht. Die Frage ob Intensivierungszyklen unter der konventionellen Erhaltungstherapie mit Mercaptopurin und Methotrexat eine Verbesserung bringen, wird derzeit noch in Studien geprüft. In den GMALL-Studien wird die Entscheidung über Dauer und Intensität aufgrund der MRD-Verlaufsuntersuchungen gefällt.

### **8.3.5. Risikofaktoren und risikoadaptierte Therapie**

Prognosefaktoren sind bei der ALL des Erwachsenen seit vielen Jahren etabliert [52] und international akzeptiert. Dennoch gibt es Unterschiede in Risikostratifikation der einzelnen Studiengruppen und insbesondere im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen. Die aktuell gültigen Prognosefaktoren in den GMALL-Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Ungünstige Prognosefaktoren bei der ALL des Erwachsenen (GMALL-Studie 07/20039)**

<b>Hohe Leukozytenzahl</b>	> 30.000/ $\mu$ l bei B-Vorläufer-ALL
<b>Subtyp</b>	pro B, early T , reife T
<b>Späte CR</b>	> 3 Wo (nach Induktion II)
<b>Zytogenetische / Molekulare Aberrationen</b>	t(9;22) - BCR-ABL t(4;11) - ALL1-AF4
	Komplex aberranter Karyotyp
<b>Minimale Resterkrankung</b>	Hohes MRD-Niveau nach Frühkonsolidation MRD-Anstieg unter Therapie *

\* detaillierte Definition nach Therapieprotokoll

Bei jüngeren Patienten wird in den GMALL-Studien derzeit eine risikoadaptierte Therapiestrategie verfolgt (GMALL-Studie 07/2003). Die in Tabelle 3 genannten Risikofaktoren führen zur Definition einer Standard- (ohne ungünstige Prognosefaktoren) und einer Hochrisikogruppe (mindestens ein Prognosefaktor). Patienten mit Ph/BCR-ABL-positiver ALL werden der Höchstisikogruppe zugeordnet und zusätzlich mit Imatinib behandelt. Nach einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidationstherapie erfolgt die Therapie risikoadaptiert. Patienten mit Hoch- und Höchstisiko werden einer SZT zugeführt, während bei Patienten mit Standardrisiko die Chemotherapie mit alternierenden Konsolidationszyklen über ein Jahr fortgeführt wird. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie wird aufgrund des MRD-Verlaufs bestimmt [53]. Auch Standardrisiko-Patienten mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels SZT sinnvoll erscheint, werden anhand des MRD-Verlaufs identifiziert.

### 8.3.6. ZNS-Prophylaxe

Die Prophylaxe von ZNS-Rezidiven hat in der Therapie der ALL einen entscheidenden Stellenwert. Risikofaktoren für die Entwicklung von ZNS-Rezidiven sind T-ALL, reife B-ALL sowie eine hohe Leukozytenzahl bei Diagnosestellung. Als Therapiemodalitäten stehen intrathekale Therapie mit Methotrexat, mit einer Dreifach-Kombination (Methotrexat, Cytarabin, Steroid), systemische Hochdosis-Therapie mit Methotrexat und/oder Cytarabin sowie eine Schädelbestrahlung (24 Gy) zur Verfügung. Die besten Ergebnisse im Hinblick auf die Rate von ZNS-Rezidiven (<5%) werden mit einer Kombination aller Modalitäten erzielt. Bei initialem ZNS-Befall muss eine intensivierete intrathekale Therapie mit 2-3 wöchentlichen Gaben bis Blastenclearance und 1-2 weiteren Konsolidierungsgaben durchgeführt werden.

### 8.3.7. Therapie der Ph/BCR-ABL-positiven ALL

Ein erfolgreicher neuer Ansatz in der Therapie der Ph/BCR-ABL-positiven ALL ist die Behandlung mit dem **Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib**. Die frühzeitige Definition des BCR-ABL-Status bereits unter Vorphase-Therapie ist deshalb entscheidend für die Therapieplanung. Studien bei de novo ALL haben gezeigt, dass durch parallelen Einsatz von Imatinib und Chemotherapie Remissionsraten von 90% und molekulare Remission bei der Hälfte der Patienten erreicht werden können [54]. In der laufenden Studie der GMALL wird derzeit bei jüngeren Patienten Imatinib bereits parallel mit Induktionsphase I eingesetzt. Entscheidend für die Therapiesteuerung ist die quantitative Messung der MRD (BCR-ABL-Niveau).

Bei älteren Patienten mit Ph/BCR-ABL-positiver ALL wird ein anderer Ansatz verfolgt. Eine randomisierte Studie der GMALL untersucht den Vergleich einer Imatinib-Monotherapie mit einer dosisreduzierten Chemotherapie. Im Anschluss erhalten Patienten beider Randomisationsarme eine dosisreduzierte Chemotherapie parallel mit Imatinib. Zwischenergebnisse zeigten eine höhere Remissionsrate von 90% für die Monotherapie. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch andere Gruppen [54]. Es ist jedoch offen, ob einer der beiden Ansätze mit einem verbesserten Langzeitüberleben verbunden ist. Da das optimale

Schema für den Einsatz von Imatinib bei der ALL noch nicht definiert ist, sollen alle Ph/BCR-ABL-positiven Patienten mit Imatinib im Rahmen von Studien behandelt werden.

Neben Imatinib stehen neben Nachfolgesubstanzen zur Verfügung, so z.B. AMN107 und BMS-354825, die derzeit bei Imatinib-Resistenz im Rahmen klinischer Studien geprüft werden.

### **8.3.8. Therapie der B-ALL und Burkitt-NHL**

Die reifzellige B-ALL wird nach der neuen WHO-Klassifikation der Gruppe der Burkitt-Leukämien/Lymphome zugeordnet. Sie zeigt eine rasche Progredienz und häufig große Tumormasse mit erhöhter Inzidenz von ZNS- (12%) und Organbefall (34%) [55]. Die Therapieergebnisse wurden mit Therapieschemata aus der Pädiatrie, mit rascher Abfolge kurzer, intensiver Chemotherapieblöcke deutlich verbessert; wesentliche Elemente sind Hochdosis- Methotrexat und fraktioniertes Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid. Die Therapie-dauer beträgt nur 21 Wochen. Seit kurzem wird in der Therapie der B-ALL und Burkitt-Lymphome der monoklonale Antikörpers gegen CD20 (Mabthera) eingesetzt. In 80-90% der Fälle weisen diese Leukämien/Lymphome eine CD20-Expression auf. Die Gabe von Rituximab vor den Chemotherapiezyklen hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie-ergebnisse geführt [56].

### **8.3.9. Therapie lymphoblastischer Lymphome**

T-lymphoblastische Lymphome entsprechen in ihrem Phänotyp der T-ALL, weisen allerdings einen Knochenmarkbefall unter 25% auf. Die Erkrankung tritt im typischen Fall bei jüngeren Männern auf und ist in über 90% der Fälle mit einem Mediastinaltumor verbunden. T-LBL können sehr erfolgreich mit adaptierten Schemata für die ALL behandelt werden [57] Die GMALL-Studiengruppe führt aktuell eine separate Studie für T-lymphoblastische Lymphome durch.

## **9 Behandlung des Rezidivs**

Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Frühe Rezidive sind prognostisch ungünstig. Rezidive sind für den Patienten ein besonders schwerwiegendes psychosoziales Problem, dessen Bewältigung eine enge Zusammenarbeit zwischen Zentrum, Hausarzt und Patienten erfordert. Eine allogene Transplantation mit kurativem Ziel ist in dieser Situation in der Regel indiziert, wobei dem Alter und der Comorbidität Rechnung getragen werden muss. Abhängig von Risikofaktoren kann der Erfolg einer erneuten Induktionstherapie (Reinduktionstherapie) vorhergesagt werden, so dass in der Regel die Transplantationsstrategie an diese Erfolgswahrscheinlichkeit angepasst wird. Bei einer niedrigen Erfolgswahrscheinlichkeit ist eine primäre Transplantation im Rahmen von kontrollierten Studien zu erwägen.

Für die ALL wird in der Rezidivtherapie ein subgruppen-adaptiertes Vorgehen verfolgt. Für die Therapieentscheidung werden neben der Expression von Oberflächenmarkern als Targets für monoklonale Antikörper (z.B. CD20, CD52, CD33) und spezifischer Chemotherapien (z.B. Fludarabin bei B-Vorläufer-ALL, Cladribin oder Nelarabin bei T-ALL) auch molekulare Aberrationen (z.B. BCR-ABL, CD117) berücksichtigt. Bei Frührezidiven (<18 Monate) sollte ein Subgruppen-adaptiertes Vorgehen unter Einschluß von Studien mit neuen Substanzen verfolgt werden. Bei Spätrezidiven steht als erste Therapieoption eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie zur Verfügung. Auch extramedulläre Rezidive der ALL (z.B. ZNS, Hoden) werden mit intensiver systemischer Therapie gefolgt von einer SZT behandelt.

## **10 Behandlung des älteren Patienten**

Die Behandlung von Patienten >65 Jahren bedarf der besonders exakten internistischen Voruntersuchung. Können diese Patienten intensiv behandelt werden, ist ihre Überlebenszeit deutlich länger als unter palliativer Behandlung. Deshalb sollten auch ältere Patienten in prospektive kontrollierte Therapiestudien eingebracht werden.

Für die ALL stehen nunmehr mehrere an Subgruppen adaptierte Therapieprotokolle für ältere Patienten zur Verfügung, die neben einer dosisreduzierten Chemotherapie molekulare Therapie (Imatinib) und Antikörpertherapie (Rituximab) enthalten. Auch autologe oder dosisreduzierte Transplantationen können erwogen werden. Voraussetzung ist, dass auch bei älteren Patienten eine vollständige, hochwertige Initialdiagnostik durchgeführt wird.

## 11 Supportive Therapie

Durch den Einsatz optimaler supportiver Maßnahmen ist die Letalität – zumindest bei jüngeren Patienten - während der Induktionstherapie auf <10% gesunken. Hierzu gehört die Unterbringung des Patienten in Zimmern mit HEPA-Luftfilterung, die reverse Isolation und eine gute Krankenhaushygiene.

Die Grundversorgung beginnt sofort nach Aufnahme. Sie umfasst die Flüssigkeitsbilanzierung (tägliche Urinausscheidung > 3.000 ml), Allopurinol (1-2 x 300 mg/Tag p.o.), Substitution von Erythrozyten, Thrombozyten und ggf. Frischplasma, Haut- und Schleimhautpflege, Mundspülungen mit Hexetidin und Amphotericin sowie ein antibiotisches, antimykotisches und antivirales Interventionsprogramm bei Infektionen.

Thrombozyten werden bei thrombozytopenischer Blutung oder prophylaktisch bei einer Thrombozytenzahl < 10,0 G/l (bei Fieber, Infekt bereits bei < 20,0 G/l) substituiert. Patienten mit APL sind besonders durch Blutungsneigung gefährdet und bedürfen der intensiven hämostaseologischen Überwachung und Substitutionstherapie.

Erythrozyten werden bei einem Abfall des Hämoglobins auf < 8 g/dl transfundiert, bei symptomatischen, vor allem älteren Patienten bereits bei einem Abfall auf < 10 g/dl. Bei hohen Leukozytenwerten (> 100 G/l) soll wegen der Gefahr einer Verschlimmerung eines Leukostasesyndroms das Hämoglobin nicht > 10 g/dl angehoben werden. Bei Frauen vor der Menopause Menolyse mit Norethisteronacetat. Bei Patienten mit negativem CMV-Status und Indikation zur Knochenmarktransplantation dürfen nur CMV-negative oder leukozyten-depletierte Blutprodukte transfundiert werden.

Infektionsprophylaxe und Infektionsbehandlung siehe Entspr. Leitlinie der DGHO. Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie G-CSF nach Zytostatikagabe zur Verkürzung der Neutropeniephase und Minderung des Infektionsrisikos ist bei der AML nicht routinemäßig indiziert, da er die Rate an schweren Infektionen und die therapieassoziierte Mortalität nicht reduziert. In der Induktionstherapie der ALL ist bei neutrozytopenen Patienten die Gabe von G-CSF üblich und mit einer Reduktion der Rate schwerer Infektionen verbunden.

## 12 Immuntherapie und Antikörpertherapie

Der Wert einer Immuntherapie mit Interleukin-2 oder Interferon- $\alpha$  als Erhaltungstherapie bei residuellen Leukämiezellen ist nicht belegt und soll außerhalb von klinischen Studien nicht durchgeführt werden. Versuche zur Stärkung der Immunabwehr mit Organextrakten oder Frischzellen entbehren jeder wissenschaftlichen Basis und sind potentiell gefährlich. Aktuell werden Vakzinierungsstrategien bei der AML geprüft [58,59]; innerhalb Deutschlands sind verschiedene Peptid-Vakzinierungs Studien aktiv.

In der Therapie der ALL hat die Antikörpertherapie einen zunehmenden Stellenwert. Leukämische Blasten bei der ALL exprimieren zahlreiche Oberflächenmarker die als Zielstrukturen für monoklonale Antikörper (MoAb) dienen können. Verfügbar sind derzeit allerdings nur Antikörper gegen CD20, CD52 und CD33 [60]. Die Antikörpertherapie ist ein attraktiver Ansatz, da sie zielgerichtet und Subgruppen-spezifisch ist und im Vergleich zur Chemotherapie einen anderen Wirkmechanismus hat. In klinischen Prüfungen wurde erfolgreich der CD20-Antikörper bei der reifzelligen B-ALL eingesetzt. Derzeit laufen auch Studien mit Anti-CD20 bei B-Vorläufer-ALL. Weiterhin liegen Einzelberichte über

erfolgreichen Einsatz von antiCD52 und antiCD33 bei der ALL vor. Entsprechende Studien laufen .

### Laufende Studien:

Die Therapiestudien der verschiedenen deutschen Studiengruppen sind aktuell über das Kompetenznetz „akute und chronische Leukämien“ abrufbar ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Hier werden die Ein- und Ausschlusskriterien, die Therapieprotokolle und die Adressen der Studienzentralen aufgeführt. Es ist selbstverständlich, dass klinische Abteilungen, die Patienten mit akuten Leukämien behandeln, Mitglied des Kompetenznetzes sind und ihre Patienten innerhalb von aktuellen Therapiestudien behandeln.

## 13 Literatur

- 1 [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)
- 2 <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/>
- 3 Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al. European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL), Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia*. 9 (1995) 1783-1786.
- 4 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press (2001)
- 5 Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100 (2002) 2292-302.
- 6 Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 100 (2002) 4325-36
- 7 Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 92 (1998) 2322-33.
- 8 Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 100 (2002) 4372-80
- 9 Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 99 (2002) 4326-35.
- 10 Döhner K, Tobis K, Ulrich R, et al. Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3254-61.
- 11 Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol* 22 (2004) 624-33
- 12 Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, Meijer J, et al. Biallelic mutations in the CEBPA gene and low CEBPA expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML. *Hematol J* 4 (2003) 31-40.
- 13 Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics - interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005 Jul 28; [Epub ahead of print]
- 14 Schnittger S, Schoch C, Kern W et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favourable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood*. 2005 Aug 2; [Epub ahead of print]

- 17 Kiyoi H, Naoe T, Yokota S, et al. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia* 11 (1997) 1447-52.
- 18 Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 350 (2004) 1617-28.
- 19 Bullinger L, Döhner K, Bair E, et al. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 350 (2004) 1605-16.
- 20 Gökbüget N, Kneba M, Raff T, et al. Risk-adapted treatment according to minimal residual disease in adult ALL. *Best Pract Res Clin Haematol* 15 (2002) 639-52.
- 21 Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, et al. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Engl J Med* 351 (2004) 533-42.
- 22 Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 21 (2003) 1480-4.
- 23 Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 106 (2005) 1154-63
- 24 Baer MR, George SL, Dodge RK, et al. Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Blood* 100 (2002) 1224-32
- 25 Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 98 (2001) 1302-11
- 26 Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 86 (1995) 457-62
- 27 Rowe JM, Neuberg D, Friedenber W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 103 (2004) 479-85
- 28 Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 93 (1999) 4116-24.
- 29 Lowenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 349 (2003) 743-52.
- 30 Baer MR, George SL, Dodge RK, et al. Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC833 in previously untreated patients of 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 9720. *Blood* 100 (2002) 1224–1232.
- 31 Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B*. *N Engl J Med* 331 (1994) 896-903.
- 32 Moore JO, George SL, Dodge RK, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: cancer and leukemia group B study 9222. *Blood* 2004 Nov 30; [Epub ahead of print]
- 33 Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 339 (1998) 1649-1656
- 34 Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid

- leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 351 (1998) 700-708
- 35 Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 90 (1997) 2978-2986
- 36 Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 332 (1995) 217-223
- 37 Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 96 (2000) 4075-83
- 38 Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 22.(2004) 3741-50
- 39 Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 17 (2003) 1521-8.
- 40 Heil G, Krauter J, Raghavachar A, et al. Risk-adapted induction and consolidation therapy in adults with de novo AML aged  $\leq 60$  years: results of a prospective multicenter trial. *Ann Hematol* 83 (2004) 336-44.
- 41 Schaich M, Ritter M, Illmer T, et al. Mutations in ras proto-oncogenes are associated with lower *mdr1* gene expression in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 112 (2001) 300-307
- 42 Mrozek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 14 (2001) 19-47.
- 43 Kern W, Haferlach T, Schoch C, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood* 101 (2003) 64-70
- 44 Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 107 (1999) 69-79.
- 45 Buchner T, Döhner H, Ehninger G, et al. German AML Inter-group. Up-front randomization and common standard arm: a proposal for comparing AML treatment strategies between different studies. *Leuk Res* 26 (2002) 1073-5.
- 46 Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 103 (2004) 1237-43
- 47 Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 21 (2003) 4642-9.
- 48 Gökbüget N, Hoelzer D, Arnold R et al. Treatment of Adult ALL According to the Protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hemat/Oncol Clin North Am* 14 (2000) 1307-1325.
- 49 Avivi I, Rowe JM, Goldstone AH. Stem cell transplantation in adult ALL patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 15 (2002) 653-674.

- 50 Arnold R, Massenkeil G, Bornhauser M et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. *Leukemia* 16 (2002) 2423-2428.
- 51 Rowe JM, Buck G, Burnett AK et al. Induction Therapy for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of Nearly 1,400 Patients from the International ALL Trial (MRC UKALL XII / ECOG E2993). *Blood* 102 (2003) 785a.
- 52 Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 71 (1988) 123-131.
- 53 Gökbüget N, Raff R, Brugge-Mann M et al. Risk/MRD adapted GMALL trials in adult ALL. *Ann Hematol* 83 Suppl (2004) S129-S131.
- 54 Ottmann OG. Treatment of Ph/BCR-ABL positive ALL. *Haematologica* (2005)
- 55 Hoelzer D, Ludwig W-D, Thiel E et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 87 (1996) 495-508.
- 56 Thomas DA, Cortes J, Giles FJ et al. Rituximab and Hyper-CVAD for Adult Burkitt's (BL) or Burkitt's-Like (BLL) Leukemia or Lymphoma. *Blood* 100 (2002) 3022.
- 57 Hoelzer D, Gökbüget N, Digel W et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99 (2002) 4379-85.
- 58 Mailander V, Scheibenbogen C, Thiel E, et al. Complete remission in a patient with recurrent acute myeloid leukemia induced by vaccination with WT1 peptide in the absence of hematological or renal toxicity. *Leukemia* 18 (2004) 165-6.
- 59 Lu S, Wieder E, Komanduri K, Ma Q, et al. Vaccines in leukemia. *Adv Pharmacol* 51 (2004) 255-70.
- 60 Gökbüget N, Hoelzer D. Treatment with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia: current knowledge and future prospects. *Ann Hematol* 83 (2003) 201-5.

#### 14 Anschriften der Verfasser

Frau

Dr. med. N. Gökbüget  
Klinikum der J.W.Goethe Universität  
Medizinische Klinik II  
Theodor Stern Kai 7  
60590 Frankfurt  
Email: [goekbuget@em.uni-frankfurt.de](mailto:goekbuget@em.uni-frankfurt.de)

Herr

Prof. Dr. med. A. Ganser  
Abt. für Hämatologie/Onkologie  
Medizinische Klinik der  
Medizinischen Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Email: [ganser.arnold@mh-hannover.de](mailto:ganser.arnold@mh-hannover.de)

Herr

Dr. med. R.F. Schlenk  
Abt. für Hämatologie/Onkologie  
Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Ulm  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Email: [richard.schlenk@medizin.uni-ulm.de](mailto:richard.schlenk@medizin.uni-ulm.de)