

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

**Diagnose und Therapiestrategien
bei AML Patienten zwischen 1999 und 2008
am Klinikum Großhadern**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Philipp Michael Eitzbach
aus
München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Karsten Spiekermann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Hentrich
Prof. Dr. Monika Führer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: - - -

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2012

Gewidmet meiner Omi

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das blutbildende System	1
1.2	Die akute myeloische Leukämie	2
1.2.1	Definition und Epidemiologie	2
1.2.2	Ätiologie	6
1.2.3	Pathogenese	6
1.2.4	Klassifikation	7
1.2.5	Klinik und Diagnostik	9
1.2.6	Prognosefaktoren	10
1.2.7	Therapiemöglichkeiten	12
1.3	Ziele der Arbeit	16
2	Material und Methoden	19
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.1.1	Patientendaten	19
2.2	Quellen	21
2.3	Definitionen FrühTod und Karyotyp	22
2.4	Therapieprotokolle	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Das Patientenkollektiv	25
3.2	Patienten 70 Jahre und älter	27
3.2.1	Das Patientenkollektiv	27
3.2.2	Therapie	28
3.3	Langzeitüberleben	33

3.3.1	Überleben ohne Transplantation nach einem Jahr	33
3.3.2	Überleben ohne Transplantation nach drei Jahren	34
3.3.3	Überleben ohne Transplantation nach fünf Jahren	34
3.3.4	Karyotyp und allogene Stammzelltransplantation	35
3.3.5	FLT3/NPM1-Mutationen und allogene SZT	39
3.4	AML Therapie im Klinikum Großhadern	41
3.4.1	Induktion	42
3.4.2	Postremissionstherapie	43
3.4.3	Stammzelltransplantation	43
3.4.4	Rezidivtherapie	46
3.4.5	Überleben bei unterschiedlichen Induktionsschemata . . .	47
4	Diskussion	51
4.1	Das Patientenkollektiv	51
4.2	Patienten 70 Jahre und älter	53
4.3	Langzeitüberleben	55
4.4	Therapie im Klinikum Großhadern	56
5	Zusammenfassung	59
	Abkürzungsverzeichnis	61
	Abbildungsverzeichnis	63
	Tabellenverzeichnis	65
	Literaturverzeichnis	73

Kapitel 1

Einleitung

Der Begriff Leukämie leitet sich von den griechischen Wörtern leukós (weiß) und haima (Blut) ab. Unter dem Titel „Weißes Blut“ beschrieb Rudolf Virchow 1845 zum ersten Mal das Krankheitsbild der Leukämie; er bezog sich dabei auf die ungewöhnlich große Anzahl weißer/farbloser Zellen, die er im Blut der Erkrankten fand.

1.1 Das blutbildende System

Das Blut des Menschen besteht aus flüssigen und festen Bestandteilen. Zu dessen vielfältigen Aufgaben gehören unter anderem der Transport von Nährstoffen, Vitaminen, Sauerstoff und Wärme, der Abtransport von Stoffwechselprodukten sowie die Entfernung von Krankheitserregern. Durch das Blutplasma, den flüssigen Anteil, wird der Nährstofftransport gewährleistet. Die zellulären Bestandteile gliedern sich in "3 Säulen": die Erythrozyten, verantwortlich für den Sauerstofftransport und den Kohlendioxid-Abtransport, die Leukozyten, verantwortlich für die Entfernung von Krankheitserregern, abgestorbener Zellen und Tumorzellen und die Thrombozyten, die einen wichtiger Bestandteil der Blutgerinnung darstellen. Sind die Blutzellen in ihrer Funktion gestört,

liegt die Ursache oft bei der Blutbildung. Ort der Hämatopoese ist beim Erwachsenen das rote Knochenmark in der Epiphyse langer Röhrenknochen sowie in der Spongiosa in Rippen, Brustbein, Schulterblatt, Schlüsselbein, Schädelknochen, Wirbelkörper und dem Beckenknochen. Beim Neugeborenen hingegen findet sich das rote Knochenmark noch in allen Knochen. Im Knochenmark befinden sich die pluripotenten Stammzellen, aus denen sich die hämatopoetischen und die lymphopoetischen Vorläuferzellen, multipotente Stammzellen, entwickeln. Die unterschiedlichen Differenzierungsreihen dieser Vorläuferzellen wurden zum ersten Mal von A. Maximow 1909 [26] bei einem Demonstrationsvortrag bei der Berliner Hämatologischen Gesellschaft vorgestellt und anschließend in der *Folia Haematologica* veröffentlicht. Den Nachweis, dass sich alle Blutzellen von einer Stammzelle ableiten, erbrachten Messner et al. im Jahr 1973 [29, 30]. Von den lymphatischen Vorläuferzellen stammen die B- und T-Lymphozyten, sowie die NK-Zellen, ab. Aus den myeloischen Vorläuferzellen entwickeln sich die Erythrozyten, Leukozyten und Megakaryozyten. Eine vereinfachte Skizze der Blutbildung zeigt Abbildung 1.1. Die Regulierung der Hämatopoese erfolgt unter anderem durch Zytokine. Einige Vertreter dieser Glykoproteine, besonders koloniestimulierende Faktoren (CSF), werden mittlerweile industriell hergestellt und als Arzneistoffe verwendet.

1.2 Die akute myeloische Leukämie

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Leukämien stellen klonale Erkrankungen mit maligner Transformation hämatopoetischer Zellen dar. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Allen gemein ist ein gestörtes Proliferations-, Differenzierungs- und Apoptoseverhalten des betroffenen Zellklons, das Folge einer Reihe von genetischen Veränderungen ist. Für die Einteilung der Leukämien werden vier Kriterien herangezogen. Je nach Krankheitsverlauf unterscheidet man zwischen akuter und chronischer Leukämie. Der Zelltyp, von dem sich die Leukämiezellen ableiten, entscheidet darüber, ob es sich um eine lymphatische oder

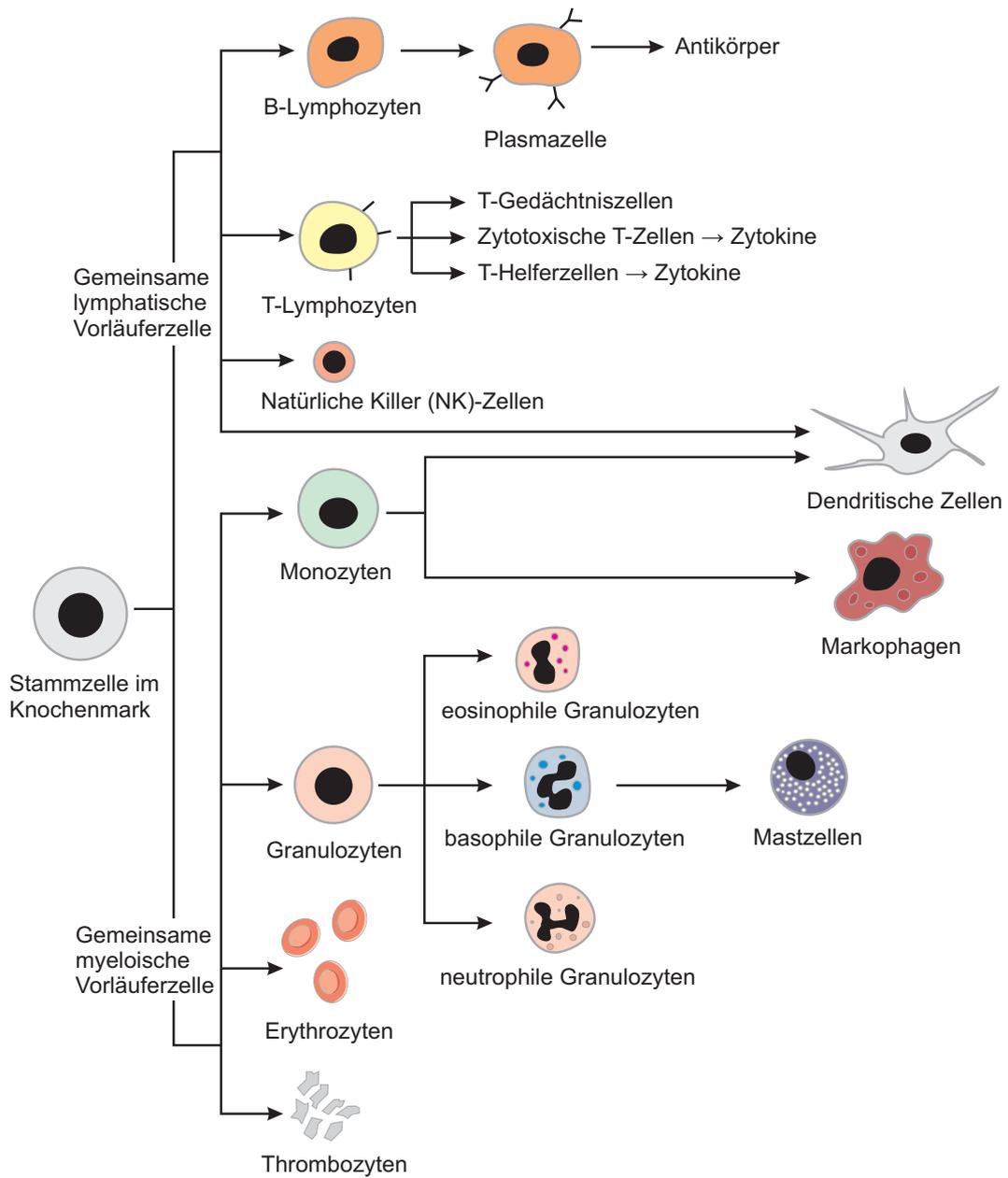


Abbildung 1.1: Die verschiedenen Zellreihen der Hämatopoese in vereinfachter Darstellung [43].

myeloische Leukämie handelt. Ein weiteres Kriterium ist der Differenzierungsgrad der pathologischen Zellen, hierbei unterscheidet man zwischen reifzelliger und unreifzelliger Form. Bei dem vierten und letzten Kriterium, der Ätiologie, differenziert man schließlich zwischen einer primären und einer sekundären Form. Die akute myeloische Leukämie (AML) entsteht durch klonale Expansion einer primitiven myeloischen Vorläuferzelle. Verschiedene erworbene genetische oder molekulare Aberrationen führen zu einer Akkumulation teilungsfähiger, aber abnormer, funktionell unreifer myeloischer Zellen in Blut und Knochenmark. Durch die zunehmende Verdrängung der normalen Blutbildung kommt es klinisch zur Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie [7, 19].

Die Inzidenz der AML beträgt in den westlichen Ländern ungefähr 3,4/100.000/Jahr, wobei 1,2/100.000/Jahr bei einem Alter von 30 Jahren auftreten, während ab einem Alter von 80 Jahren $> 70/100.000$ beobachtet werden können [40]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Sie bildet mit 80% den Hauptanteil an akuten Leukämien im Erwachsenenalter. Es wurde ein Überwiegen des männlichen Geschlechts beobachtet (Inzidenz USA 4,3 vs. 2,9 bei Frauen). Für die Bundesrepublik Deutschland ergibt sich daraus eine geschätzte Zahl an Neuerkrankungen von rund 3600 Fällen/Jahr [42]. In der Abbildung 1.2 sind diese nach Altersgruppen sortiert dargestellt:

Der Anteil der AML an allen malignen Erkrankungen macht 3% aus; zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr stellt sie die häufigste tödlich verlaufende Neoplasie dar. Für die Prognose der Erkrankung spielt neben dem Alter des Patienten, Leukozytenzahl und LDH bei Erstdiagnose, v.a der Karyotyp eine große Rolle. Klonale Chromosomenveränderungen kommen bei 50-60% der Erwachsenen und 75-85% der Kinder mit AML vor. Die Inzidenz der verschiedenen Aberrationen ist altersabhängig [17]. Die prognostische Bedeutung einer Karyotypveränderung ist jedoch altersunabhängig. So stellt der Karyotyp der leukämischen Blasten derzeit den wichtigsten unabhängigen prognostischen Parameter bei der AML dar [18]. Abbildung 1.3 zeigt das von Haferlach et al. ermittelte Überleben in den drei zytogenetisch definierten Risikogruppen.

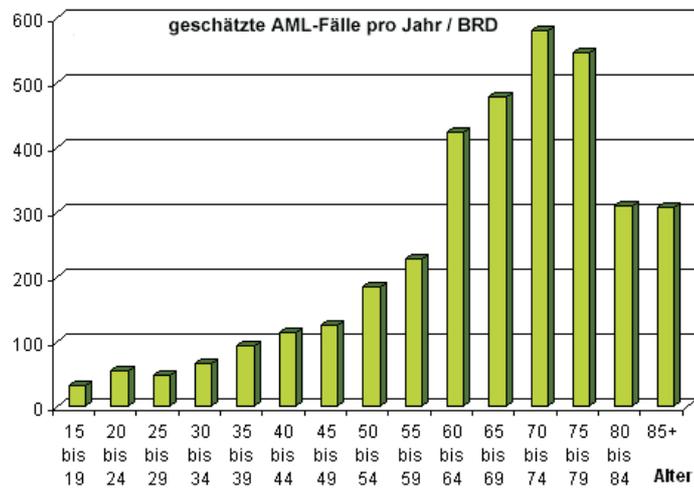


Abbildung 1.2: geschätzte Anzahl an Neuerkrankungen in der BRD, Stand 2003. [42]

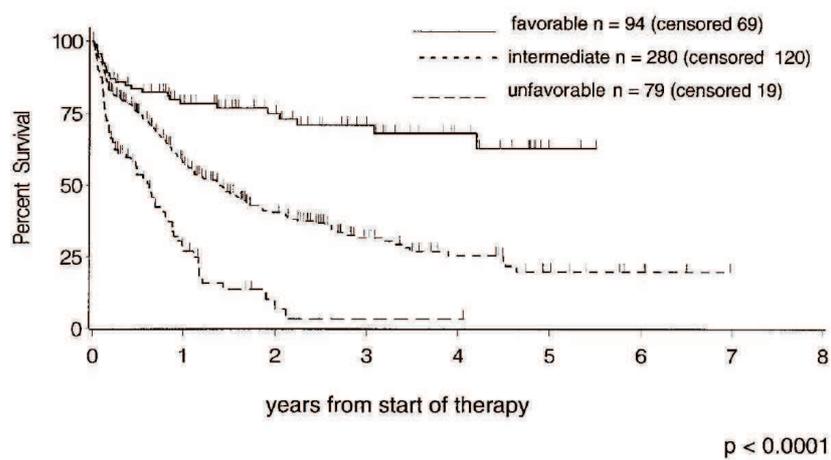


Abbildung 1.3: Überleben bei intensiver Therapie abhängig vom Karyotyp [17].

1.2.2 Ätiologie

Noch sind die genauen Mechanismen der multifaktoriellen Ätiologie der AML nicht bis ins letzte Detail geklärt. An Hand der Daten über die Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki konnte Ichimaru 1971 [20] einen Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und erhöhtem Erkrankungsrisiko feststellen. Nach den Atombombenabwürfen wurde ein 30-facher Anstieg der AML-Häufigkeit festgestellt; aber auch bei Radiologen zeigt sich eine erhöhte Inzidenz. Eine Ganzkörperdosis von 1 Gy führt beim Erwachsenen zur Verdopplung des Leukämierisikos [19], was bei der Entstehung von sekundären Leukämien eine Rolle spielt. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für AML bei vermehrtem Benzolkontakt ist bekannt [2], allerdings deuten neuere Studien darauf hin, dass die Risikoerhöhung nur minimal ist. Infektionen mit Retroviren, deren genetische Information in das Genom integriert wird und zu onkogenen Fehlregulationen führen kann, wurden vor allem bei zahlreichen Tieren als Auslöser für AML nachgewiesen [22]. Diese Verbindung konnte allerdings für die AML beim Menschen bisher nicht gezeigt werden. Sekundäre Leukämien treten mit einer Häufigkeit von 10% bis 15% in Folge einer Chemo- oder Radiotherapie einer anderen Neoplasie auf. Eine therapieinduzierte AML tritt typischerweise nach einer Schädigung durch Alkylantien oder Topoisomerase II-Inhibitoren auf [33]. Genetische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle. So weisen Kinder mit Trisomie-21 ein 10 bis 20-fach höheres Risiko auf, an einer AML zu erkranken, als Kinder der Kontrollgruppe [34]. Die AML kann sich auch aus anderen Erkrankungen der Hämatopoese entwickeln, zum Beispiel aus einem myelodysplastischen Syndrom (MDS), einer aplastischen Anämie, einer myeloproliferativen Erkrankung oder aus einer PNH [19].

1.2.3 Pathogenese

Die AML ist eine klonale Erkrankung primitiver hämatopoetischer Zellen. Die zugrundeliegenden genetischen Veränderungen führen zur Störung der normalen Regulation von Wachstum, Differenzierung und Apoptose der blutbildenden Zellen. Außerdem führen diese Veränderungen zur Aktivierung von

Onkogenen bzw. den Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen. Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass die Entstehung einer AML ein mehrstufiger Prozess ist, für den mindestens zwei kritische genetische Veränderungen notwendig sind. Im ersten Schritt entsteht durch Mutation eine leukämische Stammzelle, die einen Proliferations- und/oder einen Überlebensvorteil, aber keine Beeinträchtigung der Differenzierung erhält. Dieser Klon löst keine klinisch erfassbare Erkrankung aus. In einem zweiten Schritt verliert die Zelle ihre Fähigkeit zur normalen hämatopoetischen Differenzierung und erhält gleichzeitig einen Proliferationsvorteil [7]. Die klinische, morphologische, immunphänotypische und molekulare Heterogenität der AML kann dadurch erklärt werden, dass sich der zugrundeliegende Klon aus verschiedenen Reifungsstadien der myeloischen Differenzierungsreihe entwickeln kann. Zwei Drittel aller AML Formen stammen von reiferen, hämatopoetischen Vorläuferzellen ab. Das verbleibende Drittel, das vor allem ältere Patienten und Patienten mit sekundärer Leukämie betrifft, hat die pluripotente Stammzelle als Ausgangspunkt. Je höher der Grad an Selbsterneuerung der AML Zellen *in vitro*, desto ungünstiger ist die Prognose [28]. Die meisten AML Zellen benötigen Zytokine wie GM-CSF, G-CSF oder IL-3, um zu proliferieren. Einige besitzen jedoch eine autokrine Produktion an hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, so dass sie *in vitro* auch unabhängig von extern zugeführten Zytokinen proliferieren können [44].

1.2.4 Klassifikation

Es existieren zwei wichtige Klassifikationen der AML: die FAB-Klassifikation der AML aus dem Jahre 1976 (bzw. in erweiterter Fassung von 1985) der French-American-British Cooperative Group [5], die eine Einteilung nach morphologischen Kriterien vornimmt und die Klassifikation der WHO [39]. Letztere aus dem Jahre 2008 sieht eine Kombination von Zytomorphologie, Zytochemie und Immunphänotypisierung mit Zyto- und Molekulargenetik sowie weiteren klinischen Faktoren vor. Bei der FAB-Klassifikation (siehe Tabelle 1.1) spiegelt die Einteilung in die Subtypen M0 bis M7 die unterschiedlichen Ausreifungsstörungen wieder.

Tabelle 1.1: FAB-Klassifikation der AML.

Subtyp	Morphologie	typische Translokation
M0	akute undifferenzierte Leukämie	
M1	AML ohne Ausreifung	
M2	AML mit Ausreifung	t(8;21)
M3	akute Promyelozytenleukämie	t(15;17)
M3v	Variante, mikrogranuläre APL	t(15;17)
M4	akute myelomonozytäre Leukämie	
M4eo	entsprechende L. mit Eosinophilie	inv(16)/t(16;16)
M5a	monozytäre AML mit > 80% Monoblasten	11q23 Aberr.
M5b	monozytäre AML mit < 80% Monoblasten	11q23 Aberr.
M6	akute Erythroleukämie	
M7	akute Megakaryoblastenleukämie	

In der WHO-Klassifikation werden vier AML-Untergruppen unterschieden. Im Unterschied zur FAB-Klassifikation zieht die WHO bereits bei 20% statt bei 30% Blasten im Knochenmark die Grenze zwischen MDS und AML.

- AML mit rekurrenten zytogenetischen Aberrationen
 - AML mit t(8;21)(q22;q22)
 - AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(P13.1q22)
 - Akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12)
 - AML mit t(9;11)(p22;q23)
- AML mit Myelodysplasie-assoziierten Eigenschaften
 - AML mit myelodysplastischer / myeloproliferativer Vorgeschichte
 - AML mit Myelodysplasie-assoziiierter Zytogenetik
 - multilineare Dysplasie
- Therapieassoziierte myeloische Neoplasien
 - therapieassoziierte AML (t-AML), myelodysplastische Syndrome (t-MDS), myelodysplastisch/myeloproliferative Neoplasien (t-MDS/MPN)
- AML ohne weitere Spezifizierung (AML, NOS)
 - AML, minimal differenziert
 - AML ohne Reifung

- AML mit Reifung
- Akute myelomonozytäre Leukämie
- Akute monoblastische/akute monozytische Leukämie
- Akute erythrozytäre Leukämie (erythrozytäre/myeloische und reine erythroleukämische Varianten)
- Akute megakaryoblastische Leukämie
- Akute basophile Leukämie
- Akute Panmyelose mit Myelofibrose

1.2.5 Klinik und Diagnostik

Die klinischen Befunde beruhen auf der durch die leukämische Infiltration verursachten hämatopoetischen Insuffizienz, allerdings kann die initiale Symptomatik sehr vielgestaltig sein. Fast alle Patienten berichten über ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Schwäche und rasche Ermüdbarkeit. Spezifischere Symptome stellen eine nicht beherrschbare Infektion oder eine ausgeprägte Blutungsneigung (Epistaxis, Menorrhagien, Blutungen im Rahmen zahnärztlicher Eingriffe) dar. Die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist ausgeprägte Anämie äußert sich in einer Belastungsdyspnoe, Blässe der Haut und der Schleimhäute sowie einer Tachykardie. Ein selteneres Symptom stellen Knochenschmerzen aufgrund einer intramedullären Proliferation dar. Die häufig bei Diagnosestellung nachweisbare Thrombozytopenie kann zu petechialen Haut- und Schleimhautblutungen führen, seltener dagegen sind Hämatome und Muskeleinblutungen. Die meisten Patienten weisen bei Diagnosestellung eine absolute und relative Verminderung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten auf; die resultierende Immundefizienz zeigt sich häufig in den klinischen und klinisch-chemischen Zeichen einer Infektion. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Leukozytose können sich Leukostase bzw. Hyperleukozytose-bedingte Symptome (Dyspnoe und Lungeninfiltrate, Priapismus, zentralnervöse Symptome) zeigen [7].

Zur initialen hämatologischen Diagnostik bei Verdacht auf eine AML führt man zunächst eine zytomorphologische und zytochemische Untersuchung von Blut- und Knochenmarkausstrichen durch. Für die Diagnose einer AML reicht ein

Knochenmarkaspirat aus. Nach der Diagnosestellung ist eine weiterführende Diagnostik mittels Zyto- bzw. Molekulargenetik sowie Immunphänotypisierung obligat. Hieraus leiten sich unmittelbare therapeutische Konsequenzen sowie prognostische Informationen ab. Die initiale Labordiagnostik sollte mindestens die Serumchemie, die globalen Gerinnungstests, Blutgruppenbestimmung sowie die Kreatininclearance umfassen. Bei Patienten unter 70 Jahren, die biologisch prinzipiell für eine Transplantation in Frage kommen, ist es sinnvoll bei Erstdiagnose eine HLA-Typisierung durchzuführen, da dies in der Aplasiephase in der Regel nicht bzw. nicht aus dem peripheren Blut erfolgen kann. Die apparative Diagnostik dient zum Ausschluss relevanter internistischer Komorbiditäten. Sie sollte eine Röntgenübersicht des Thorax in zwei Ebenen, eine Sonographie der Oberbauchorgane, ein Elektrokardiogramm, eine transthorakale Echokardiographie sowie Lungenfunktionstests umfassen [7].

1.2.6 Prognosefaktoren

Zur Gruppe der klinischen Prognosefaktoren zählen das Alter des Patienten, sein Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und die Leukozytenzahl bei Diagnosestellung. Ebenfalls von Bedeutung ist, ob eine hämatologische Erkrankung, z.B. Myelodysplasie, der AML vorangegangen ist. Zahlreiche Analysen ergaben, dass die Prognose akuter myeloischer Leukämien bestimmten zytogenetischen sowie molekulargenetischen Anomalien zugeordnet werden kann [16]. In Anlehnung an Mrozek et. al. [31] liefert Tabelle 1.2 einen Überblick über die drei Karyotypen.

Auf der Basis der zytogenetischen Daten kann man drei prognostisch unterschiedliche Gruppen der AML erfassen [11, 46]. In den Prognosetyp gehen außer den Karyotypen noch die molekulargenetischen Veränderungen mit ein (z.B. NPM, FLT3, MLL, CEBP- α). Ein komplexer Karyotyp ist immer auch ein ungünstiger Prognosetyp. Die Gruppe mit der besten Prognose zeigte eine Translokation t(8;21), eine Translokation t(15;17) oder eine Inversion von Chromosom 16. Hier lag die Rate der kompletten Remission bei über 80%, der Anteil der Patienten mit anhaltender Remission nach 5 Jahren bei etwa 70%. Die t(8;21) und die Inv(16) sind zwei der am häufigsten wiederkehrenden

Tabelle 1.2: Definition der Karyotyp-Kategorien [31].

Einteilung	Zytogenetische Gruppen
Günstiger Karyotyp	balancierte chromosomale Translokationen t(15;17), t(8;21), inv(16)
Intermediärer Karyotyp	keine chromosomalen Veränderungen (normaler KT) alle anderen Aberrationen, die weder als günstig noch als ungünstig eingestuft werden z.B. -X, -Y, +11, +13, +21, +22
Ungünstiger Karyotyp	Komplexe Anomalien (3 oder mehr nichtverwandte zytogenetische Veränderungen) unbalancierte Chromosomale Anomalien

zytogenetischen Anomalien der De-novo-AML bei Patienten unter 45 Jahren. Sie machen 15% bis 20% aller Anomalien in dieser Altersgruppe aus [24, 32]. Die Gruppe mit zytogenetischen Anomalien an den Chromosomen 3q, 5, t(6;9), 7, 11q23 und komplexen Aberrationen wies die schlechteste Prognose auf. Die Remissionsrate lag bei 50%, eine anhaltende Remission nach 5 Jahren wurde bei weniger als 10% der Patienten beobachtet. Dabei scheinen Monosomien (-7, -5, -17, -18 etc.) von besonderer prognostischer Bedeutung zu sein [9]. Über zwei Drittel der Patienten fielen in die Gruppe mit intermediärem Risiko. Diese Gruppe schließt alle anderen chromosomalen Muster/Anomalien inklusive des normalen Karyotyps ein. Die Rate der kompletten Remission lag bei etwa 75% mit einem krankheitsfreien Überleben von 30%. Allerdings zeigt sich besonders in dieser Gruppe eine erhebliche prognostische Heterogenität anhand von molekularen Markern.

Bei der AML mit normalen Karyotyp treten Mutationen, zum Beispiel des Nucleophosmin-Gens und der Rezeptortyrosinkinase FLT3, häufiger auf als bei anderen Karyotypen. Bei einem Drittel aller Patienten mit primärer AML ist das Nucleophosmin-Gen (NPM) mutiert [15], 60% der betroffenen Patienten weisen einen normalen Karyotyp auf [7]. Dies macht es zum am häufigsten mutierte Gen bei der AML [15]. Als ubiquitär exprimiertes Phosphoprotein

übernimmt es unter anderem Transportfunktionen zwischen Zytoplasma und Nukleus, reguliert die DNA-Polymerase- α -Aktivität und die Zentrosomenduplikation [7]. In Kombination mit einem normalen Karyotyp ergibt sich bei NPM-Mutationen für den Patienten eine günstige Prognose hinsichtlich kompletter Remission, Gesamtüberleben und ereignisfreien Überlebens [37]. Dieser Effekt ist allerdings bei gleichzeitigem Vorliegen einer internen FLT3-Tandemduplikation (FLT3-ITD) nicht nachweisbar [37]. Diese Mutation ist bei ca. 20% aller AML-Fälle vorhanden [36], wovon 70% einen normalen Karyotyp aufweisen. Sie führt durch eine dauerhafte Aktivierung von FLT3 zu einer deregulierten Proliferation und Apoptose-Inhibition der betroffenen Zellen [7]. Die FLT3-ITD ist mit einer erhöhten Rezidiv- und einer schlechteren Überlebensrate assoziiert [21]. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit normalem Karyotyp auf die beiden obengenannten Mutationen hin untersucht. Weitere Mutationen, sind CEPB- α („CCAAT/enhancer binding protein α “ Gen) und MLL („myeloid-lymphoid“ oder „mixed-lineage leukemia“ Gen). Diese Mutationen wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen, da ihre prognostische Relevanz zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht hinreichend bekannt war und die Daten dadurch zu lückenhaft sind.

1.2.7 Therapiemöglichkeiten

Intensive Therapie

Unbehandelt führt die AML innerhalb von Wochen durch Infektionen oder Blutungen zum Tod [7]. Während man bis ca. 1970 Leukämiepatienten nur palliativ behandeln konnte, hat man heute die Heilung des Patienten zum Ziel. Die Voraussetzung für eine Heilung ist, dass man den leukämischen Klon komplett eliminiert und eine normale Blutbildung wieder ermöglicht. Mittels einer Induktionstherapie wird versucht eine komplette Remission zu erreichen. In dieser Remission ist zytomorphologisch keine Leukämie mehr im peripheren Blut, im Knochenmark oder extramedullär (Chlorome) nachweisbar. Allerdings ist davon auszugehen, dass eine MRD (minimal residual disease) weiterhin vorhanden ist. Diese residuellen leukämischen Stammzellen gilt es in der

Postinduktionstherapie zu eliminieren, um das Auftreten eines Rezidivs zu verhindern [7]. Den Therapiestandard in der konventionellen Induktionstherapie stellt eine Kombination aus den Medikamenten Cytarabin sowie einem Medikament aus der Gruppe der Anthrazykline dar. Das sogenannte 7 + 3-Schema wird als Referenztherapie angesehen. Die Remissionsrate liegt bei Erwachsenen zwischen 15 und 60 Jahren mit dem 7+3-Programm in zahlreichen Studien zwischen 60% und 70% [7]. Die Triple-Drug-Therapie kombiniert Cytarabin und Anthazyklin mit einem weiteren Zytostatikum. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass diese Kombination eine substanziell verbesserte Wirkung besitzt [7]. Bei der HAM-Therapie zeigte sich in mehreren Studien keine Verbesserung der Remissionshäufigkeit, aber eine Verringerung der Rezidivrate [6,27,41]. Einerseits kam es zu einer verlängerten Dauer der Leuko- und Thrombozytopenie mit vermehrten Infektionen und Fieber, andererseits wurde eine Verlängerung der Remissionsdauer erreicht. Im Gesamtüberleben hingegen gab es keinen Unterschied zum 7 + 3-Schema [6]. Bei der Doppelinduktion erfolgt nach einem Induktionszyklus, einem dem 7 + 3 ähnlichen TAD-9-Schema, ein zweiter Zyklus. Dieser wird noch in der Aplasiephase verabreicht, man wartet nicht die Regeneration nach dem ersten Induktionszyklus ab. Dadurch konnte die 4-Jahres-Überlebensrate und die Quote des rückfallfreien Überlebens deutlich verbessert werden. Eine Überlebensverbesserung für Hochrisiko-AML-Patienten lässt sich erreichen, wenn eine der beiden Induktionen durch HAM, ein Hochdosis-AraC enthaltendes Schema, ersetzt wird [3]. Im S-HAM-Regime werden zwei Blöcke HAM in einem zeitlichen Abstand von nur fünf Tagen appliziert. Dies konnte die Rate an Remissionen im historischen Vergleich von 65% auf 83% steigern [8], allerdings steht ein randomisierter Vergleich mit der konventionellen Doppelinduktion noch aus.

Selbst nach einer effektiven Induktionstherapie liegen zum Zeitpunkt der kompletten Remission noch ca. 10^8 - 10^9 leukämische Zellen beim Patienten vor. Ohne eine Postremissionstherapie ist das Rezidiv unausweichlich und nur eine Frage der Zeit [4]. Drei Konsolidierungstherapieansätze gibt es: Die konventionelle Therapie verwendet die gleichen Zytostatika in demselben Dosisbereich wie während der Induktion und erreicht eine mediane Remissionsdauer zwischen 10 und 15 Monaten. Dagegen wird bei der intensiven

Chemokonsolidierung mittelhoch oder hoch dosiertes AraC mit einem Anthrazyklin oder Amsacrin in zwei oder mehreren Zyklen verabreicht. Die therapieassoziierte Mortalität nimmt mit jedem Zyklus zu, trotzdem wurden Überlebensraten von 35 bis 45% nach 5 Jahren erreicht [27]. Die dritte Möglichkeit der Konsolidierung stellt die Stammzelltransplantation dar. Die autologe Transplantation in erster Remission ist derzeit keine Standardtherapie, da in mehreren Studien kein verbessertes Überleben bei autolog transplantierten Patienten zur konventionellen Chemokonsolidierung gefunden werden konnte. Noch dazu ist es häufig nicht möglich bei den entsprechenden Patienten genügend Stammzellen zu mobilisieren [7]. Die Wertigkeit einer allogenen Stammzelltransplantation hängt in erheblicher Weise vom Risikoprofil der vorliegenden AML sowie den Patientencharakteristika ab, da diese neben der effektivsten auch die komplikationsreichste Therapieoption darstellt [46]. Eine sichere Indikation ist das Vorliegen einer zytogenetisch oder molekulargenetisch definierten Hochrisiko-AML, darüber hinaus das verzögerte Ansprechen (Blastenfreiheit erst nach dem zweiten Induktionszyklus) sowie das Nichterreichen adäquater peripherer Blutwerte trotz Blastenfreiheit [7]. Ohne weitere Risikofaktoren ist eine allogene SZT beim Vorliegen einer $inv(16)$ oder einer $t(8;21)$ sowie Patienten mit einer isolierten NPM1-Mutation nicht indiziert. Bei der Patientengruppe mit intermediärem Risikoprofil ist bei Vorliegen eines passenden (Familien-) Spenders eine allogene SZT gut vertretbar, aber kein Standard. Sie ist kritisch zu sehen bei Patienten in kompletter Remission. Hingegen sind Transplantation bei MLL- und FLT3-Mutationen aufgrund des sehr hohen Rezidivrisikos mittlerweile Standard [7]. Das Rezidivrisiko wird hierdurch gesenkt und ein (bisher nicht signifikanter) Trend zu einem besseren Überleben kann beobachtet werden [13]. Zwei Drittel der AML-Patienten sind älter als 60 Jahre und nur bedingt für eine intensive Konsolidierung geeignet. In diesem Fall wird eine Erhaltungstherapie durchgeführt um die Qualität der initialen Remission zu verbessern. Nach verschiedenen Ansätzen und Medikamenten konnte 1985 erstmals eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens unter Erhaltungstherapie gezeigt werden [4]. Mittlerweile wird die zyklische Erhaltungstherapie auch bei Patienten ohne Indikation zur allogenen SZT als Standardarm der AMLCG verwendet [7].

Palliative Therapie

Die palliative Therapie hat die Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel; eine möglichst lange Symptomkontrolle und Krankheitsstabilität steht im Vordergrund. Eine Heilung der Erkrankung wird nicht angestrebt. Wichtigster Bestandteil dieser Therapie ist eine weniger intensive Chemotherapie mit möglichst gut verträglichen Medikamenten. Diese sollen die leukämischen Zellen im Knochenmark und peripheren Blut reduzieren und im besten Fall zur Remission der AML führen. Sie wird vor allem bei älteren Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder bei Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen angewandt. Es ist prinzipiell möglich, eine palliative Therapie unter ambulanten Bedingungen durchzuführen. Bis vor wenigen Jahren wurden ausschließlich Hydroxyurea und 6-Mercaptopurin peroral eingesetzt [7]. Im Jahr 2007 konnten Burnett et. al. im MRC14-Trial mit AraC s.c. bessere Ansprechraten als Hydroxyurea nachweisen [10]. Eine Mögliche Dosierung sieht 20mg subkutan, morgens und abends über zehn Tage hinweg appliziert, vor [7].

Supportive Therapie

Bei der supportiven Therapie unterscheidet man zwischen der supportiven Therapie während einer Chemo- bzw. Strahlentherapie und der sogenannten "best supportive care" (BSC). Letztere wird Patienten zu teil, die keine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten. Der Begriff der BSC ist noch nicht hinreichend definiert und standardisiert [45]. Die "European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) definiert die BSC wie folgt: "Supportive Behandlungsmaßnahmen für Krebspatienten umfassen das multi-professionelle Bemühen um die individuellen allumfassenden physischen, psychosozialen, spirituellen und kulturellen Bedürfnisse und sollten zu jedem Zeitpunkt der Krankheit für Patienten allen Alters und unabhängig von der gegenwärtigen Behandlungsintention der gegen die Krankheit gerichteten Maßnahmen verfügbar sein" [23]. In vielen Studien hingegen wird die BSC als "Maßnahmen zur bestmöglichen Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität" definiert. Wichtige Bestandteile der unterstützenden

Therapie sind sorgfältige Hygiene, keimarme Räume, antibakterielle und antimykotische Prophylaxe, die Substitution von Blutbestandteilen, die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine antiemetische Therapie sowie die Schmerzbekämpfung [25].

1.3 Ziele der Arbeit

Das Klinikum Großhadern stellt ein wichtiges Zentrum der Leukämie-Therapie und der Stammzelltransplantation in Deutschland dar. Ziel dieser Arbeit war die Aufarbeitung und Auswertung der im Haus diagnostizierten und therapierten AML-Fälle der Jahre 1999 bis 2008. Der erste Schwerpunkt stellte die Auswertung des Patientenkollektivs dar. Anders als bei Studien wurden die Patienten nicht selektiert, es handelt sich um einen Ausschnitt des laufenden Klinikbetriebes. Insofern war hier die grundlegende Fragestellung nach der Zusammensetzung des Kollektivs nach Alter, Karyotyp, molekulargenetischen Veränderungen und der Art der Behandlung.

Zweiter Schwerpunkt stellten die älteren Patienten (70 Jahre und mehr) dar. Das besondere Interesse bei dieser Patientengruppe lag auf dem Erfolg der intensiven Therapie, sowohl im Vergleich mit der palliativen Therapie als auch mit der intensiven Therapie bei den jüngeren Patienten. Dabei sollte gesondert auf das Thema Frühode und die Gründe gegen eine intensive Therapie eingegangen werden.

Das Langzeitüberleben stellte den dritten Fragenkomplex dar. Anders als in den 1970er Jahren besteht mittlerweile bei der AML neben der palliativen Therapie auch ein kurativer Ansatz. Insofern sollte ausgewertet werden, wie sich die Gruppe der Langzeitüberlebenden nach einem, drei und fünf Jahren nach Erstdiagnose zusammensetzt. Um den Erfolg der reinen Chemotherapie abzuschätzen wurde auf Patienten, die nicht stammzelltransplantiert wurden, getrennt eingegangen. Die Ergebnisse der Stammzelltransplantation sollten hinsichtlich des Karyotyps und der FLT3/NPM1-Mutationen ausgewertet werden.

Der letzte Schwerpunkt wurde auf die durchgeführte Therapie im Klinikum Großhadern gelegt. Hier sollte sowohl aufgearbeitet werden, womit in den beschriebenen zehn Jahren behandelt wurde als auch mit welchem Erfolg.

Kapitel 2

Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientenakten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2008.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Ziel war es, diejenigen Patienten zu identifizieren, die in den Jahren 1999 bis 2008 im Klinikum Großhadern mit der Diagnose „akute myeloische Leukämie“ sowohl erstdiagnostiziert als auch therapiert wurden. Das beinhaltet auch Fälle, die mit der Verdachtsdiagnose AML aus anderen Kliniken oder von niedergelassenen Ärzten überwiesen wurden. Das Mindestalter betrug 18 Jahre, eine Altersobergrenze war nicht festgelegt. Ausschlusskriterien waren An-, Vor- oder Teilbehandlungen in anderen Zentren außer dem Klinikum Großhadern oder außerhalb des LFLs durchgeführte KM-Diagnostik.

2.1.1 Patientendaten

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden Daten aus den Patientenakten des Klinikums Großhadern verwendet. Pro Patient wurden bis zu 32 verschiedene Parameter abgefragt. Tabelle 2.1 zeigt die erhobenen Parameter.

Da es sich hierbei nicht um eine Studie handelt, ist kein Votum der Ethikkommission notwendig. Im Rahmen der AML-CG 1999 behandelte Patienten wurden in der Studienaufklärung darüber aufgeklärt, dass ihre Daten zu Studienzwecken verwendet werden können. Um den Datenschutz zu gewährleisten wurden sensible Daten nur auf stationären Rechnern des Klinikums Großhadern bzw. des LFL gespeichert. Alle Personen, die mit diesen Daten in Kontakt kamen mussten eine Datenschutzvereinbarung unterschreiben.

Tabelle 2.1: Für die Analyse erhobene Parameter der Patienten.

Persönliche Daten	Name	interne Daten	Labornummer
	Vorname		Datum Ersteinsendung
	Geburtsdatum		Station
	Hausarzt		
	Alter bei ED		
Details Erkrankung	FAB-Subtyp	Therapie	Therapieart
	Karyotyp		Therapiebeginn
	FLT3-Mutation		Vorphasentherapie
	NPM1-Mutation		Schema Induktion I
			Datum Induktion I
			Schema Induktion II
			Datum Induktion II
			CR erreicht
			Konsolidierung
			Postinduktionstherapie
			Frühtod
	Therapieabbruch		
Rezidiv	Datum Rezidiv	Überleben	lebt/verstorben
	Therapieart		Todesdatum
	SZT nach Rezidiv		Tod leukämiebedingt
			Datum letzter Kontakt
			FollowUp in Tagen

2.2 Quellen

Im ersten Schritt wurden anhand der elektronischen Datenbank des Labors für Leukämiediagnostik (LFL) aus allen Leukämiefällen im genannten Zeitraum die AML-Erstdiagnosen ermittelt. Bei dieser Datenbank handelt es sich um das Verzeichnis aller untersuchten Knochenmarksproben des Klinikums Großhadern und anderer Zentren. Erfasst werden dort die Parameter Zytomorphologie, Zytogenetik, Molekulargenetik und Immunphäotypisierung. Mittels der elektronischen Datenbank der medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern wurde dann überprüft, ob diese Patienten stationär aufgenommen worden waren. War dies der Fall, wurden die Arztbriefe bzw. Krankenakten der entsprechenden Patienten angefordert. Letztendlich wurde anhand der Krankenakte die tatsächliche Eignung für diese retrospektive Analyse festgestellt. Ein möglicher Fehler bei diesem Vorgehen ist, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht stationär aufgenommen waren und nach Diagnosestellung jegliche Therapie verweigerten, nicht erfasst wurden. Folglich kann im weiteren Verlauf dieser Untersuchung die Anzahl an AML-Patienten, die jegliche Therapie ablehnen, zu klein sein. Dies hat jedoch keine echte Auswirkung auf die Auswertung der Daten, da die Zahl der verloren gegangenen Patienten sehr klein im Vergleich zur Gesamtpopulation sein dürfte.

Von etwa zwei Drittel der geeigneten Patienten lagen elektronische Arztbriefe vor. War dies nicht der Fall wurden die entsprechenden Akten im Aktenarchiv des Klinikums Großhadern angefordert. Diese waren zum großen Teil bereits auf Mikrofilm archiviert.

Um ein möglichst aktuelles Follow Up der Patienten, die nicht im Klinikum Großhadern verstorben sind und außerhalb des Klinikums betreut werden, zu gewährleisten, wurden in diesen Fällen die entsprechenden Hausärzte per Fax kontaktiert.

Der FLT3- bzw. NPM1-Nachweis stammt aus den Patientenakten des Labors für Leukämiediagnostik, ebenso die Angabe des FAB-Subtyps und des Karyotyps. Alle weiteren Daten wurden aus den Arztbriefen ermittelt.

Unter dem Punkt „Therapieart“ wurde zwischen intensiver, palliativer und rein supportiver bzw. abgelehnter Therapie unterschieden. Weiter aufgeschlüsselt wurde nur die intensive Therapie (Therapieschema, Datum Induktion etc.). Der Punkt „CR erreicht“ wurde als ja/nein-Frage beantwortet. Als Definition für die CR wurden die Kriterien von Cheson et. al. [12] verwendet. Diese legen einen Rahmen von 90 Tagen nach Induktionsbeginn fest. Der Punkt „Postinduktionstherapie“ unterscheidet zwischen einer allogenen SZT (in erster Remission), einer Konsolidierungstherapie, einer autologen SZT (in erster Remission) und keine weitere Therapie. Das Datum der SZT wurde nicht erhoben, ebenso nicht ob es sich um einen Familien- oder Fremdspender handelte. Ist auf Grund des Risikoprofils primär eine SZT geplant, so wird der Patient dieser so zügig wie möglich zugeführt. Ist keine zügige Transplantation möglich wird der Patient notfalls konsolidiert. Eine genauere Untersuchung der SZT würde den Rahmen dieser Analyse überschreiten und war nicht Ziel der Auswertung.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel (Version 2000), SPSS (Version 16, SPSS Inc.) und PASW (Version 18, SPSS Inc.). Überlebensberechnungen wurden nach Kaplan und Meier durchgeführt, die Signifikanz der Ergebnisse durch den Log-Rank-Test, die Cox-Regression und den Chi-Quadrat (X^2)-Test überprüft.

2.3 Definitionen FrühTod und Karyotyp

In der Literatur gibt es keine einheitliche Definition des FrühTodes. Manche Autoren beschreiben ihn als Tod nach einem bestimmten Zeitintervall nach der Erstdiagnose, während andere ab Therapiebeginn rechnen. Ebenso weichen die Zeitintervalle von einander ab. In dieser Arbeit wird der FrühTod als Tod binnen 60 Tagen nach Beginn der Induktionstherapie definiert.

Zur Definition des Karyotyps sei auf Tabelle 1.2 in der Einleitung verwiesen.

2.4 Therapieprotokolle

Die drei am häufigsten verwendeten Protokolle der intensiven Therapie waren das AMLCG'99, S-HAM und Intergroup-Protokoll. Diese sind in Tabelle 2.2 beschrieben. Während das SHAM und das Intergroup Protokoll jeweils aus einem Induktionszyklus besteht, verwendet das AMLCG'99 zwei Induktionszyklen (TAD und HAM). Bei Patienten über 60 Jahren kann jedoch der zweite Zyklus entfallen, sollte bereits nach dem ersten Zyklus eine Blastenfreiheit erreicht werden.

Tabelle 2.2: Übersicht über die gängigsten Therapieprotokolle.

Protokoll	Medikament	Dosierung	Zeitpunkt
HAM unter 60 Jahre	Ara C	2 x 3 g/m ²	Tag 1 bis 3
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Tag 3 und 4
HAM über 60 Jahre	Ara C	2 x 1 g/m ²	Tag 1 bis 3
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Tag 3, 4 und 5
TAD	Ara C	100 mg/m ²	Tag 1 und 2
	Ara C	2 x 100 mg/m ²	Tag 3 bis 8
	Thioguanin	2 x 100 mg/m ²	Tag 3 bis 9
	Daunorubicin	60 mg/m ²	Tag 3 bis 5
SHAM unter 60 Jahre	Ara C	2 x 3 g/m ²	Tag 1, 2, 8, 9
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Tag 3, 4, 10, 11
SHAM über 60 Jahre	Ara C	2 x 1 g/m ²	Tag 1, 2, 8, 9
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Tag 3, 4, 10, 11
Intergroup	Ara C	100 mg/m ²	Tag 1 bis 7
	Daunorubicin	60 mg/m ²	Tag 3 und 4

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Für diese Arbeit konnten 313 Patienten mit aktuellem FollowUp, wie in Kapitel 2 beschrieben, ermittelt werden. Davon zählen 142 Patienten zur Gruppe der unter 60-Jährigen (entspricht 45,37% des Gesamtkollektivs), 95 Patienten zur Gruppe der 60 bis 69-Jährigen (30,35%) und 76 zur Gruppe der Patienten 70 Jahre und älter (24,28%). Der jüngste Patient war 18, der Älteste 85 Jahre alt. Insgesamt wurden 270 Patienten intensiv (86,27%), 32 palliativ (10,22%) und 11 Patienten nicht behandelt (3,51%). Die Quote an intensiver Behandlung schwankte je nach Alter der Patienten erheblich. 29 Patienten wiesen einen günstigen Karyotyp auf (9,27%), 223 einen intermediären Karyotyp (71,25%) und 61 einen ungünstigen Karyotyp (19,48%). Tabelle 3.3 zeigt die Aufteilung der Karyotypen auf die unterschiedlichen Altersgruppen. Bei etwas mehr als der Hälfte (55%) aller Fälle mit günstigem Karyotyp handelte es sich um eine akute Promyelozytenleukämie (APL), die restlichen Patienten wiesen eine Inversion des Chromosoms 16 auf. Die Verteilung des FAB-Subtyps ist in Tabelle 3.4 dargestellt. In dieser Tabelle sind 289 von 313 Patienten enthalten. Die fehlenden 24 Patienten wiesen entweder eine biphenotyp-AML oder eine sekundäre AML auf, in Einzelfällen war der Subtyp nicht zu ermitteln.

Die Tabellen 3.1, 3.2 und 3.5 fassen das Alter, die Therapien und die verwendeten Protokolle zusammen.

Tabelle 3.1: Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv.

	unter 60	60 bis 69 Jahre	70 Jahre und älter
Prozent	45,37%	30,35%	24,28%
Absolut	142	95	76

Tabelle 3.2: Verteilung der drei Therapiemöglichkeiten im gesamten Patientenkollektiv.

	intensive Therapie	palliative Therapie	keine Therapie
Prozent	86,27%	10,22%	3,51%

Tabelle 3.3: Verteilung des Karyotyps auf die Altersgruppen.

	günstig	intermediär	ungünstig
bis 59 Jahre	12,68%	66,90%	20,42%
60 bis 69 Jahre	6,31%	74,74%	18,95%
70 Jahre und älter	6,58%	75,00%	18,42%

Im Zuge der intensiven Behandlung wurde am häufigsten, mit 57,58%, entsprechend dem AML-CG'99-Protokoll behandelt, gefolgt von S-HAM mit 26,87%. Die verbleibenden 15,55% wurden gemäß dem 7+3-Schema, dem Intergroup-Protokoll oder mit Idarubicin behandelt. Eine komplette Remission erreichten 78,36% aller intensiv behandelten Patienten. 79 Patienten (29,26% der intensiv behandelten Patienten) wurden im Zuge der Postinduktionstherapie transplantiert. Bei 70 Patienten wurde eine allogene, bei neun eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt. Die Quote der Transplantationen war je nach Karyotyp und Alter der Patienten sehr unterschiedlich. Bei 91 Patienten des Kollektivs wurde im Klinikum Großhadern ein Erstrezidiv festgestellt. Weitere 45 Transplantationen wurden im Sinne einer Rezidivtherapie durchgeführt. Vom gesamten Kollektiv waren 110 Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung (August 2009) noch am Leben, das entspricht 35,14%. Von den Patienten mit intermediärem Karyotyp wiesen 20,97% eine FLT3-Längenmutation und 44,62% eine NPM1-Mutation auf.

Tabelle 3.4: Verteilung der FAB-Subtypen im gesamten Patientenkollektiv.

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Prozent	5,9	20,9	35,0	6,4	19,4	7,4	4,6	0,4
absolut	17	62	101	18	56	21	13	1

Tabelle 3.5: Verwendete Protokolle der intensiven Therapie im gesamten Patientenkollektiv.

	entsprechend AML-CG'99	S-HAM	weitere (7+3-Schema, Idarubicin)
Prozent	57,58%	26,87%	15,55%

3.2 Patienten 70 Jahre und älter

3.2.1 Das Patientenkollektiv

Bei der in Kapitel 2 erläuterten Daten-Erhebung wurden 92 Patienten ermittelt, bei denen im Alter von 70 Jahren und älter eine AML diagnostiziert worden war. Von 76 dieser Patienten liegt ein aktuelles Follow-Up vor. Der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älteste Patient war 85 Jahre, der älteste intensiv-behandelte Patient 83 Jahre alt. Mit fast 78% war der intermediäre Karyotyp am häufigsten vertreten, gefolgt vom ungünstigen Karyotyp mit 16% und dem günstigen Karyotypen mit nur sechs Prozent. Die Verteilung der FAB-Subtypen ist Tabelle 3.6 zu entnehmen. Patienten mit intermediärem Karyotyp wurden auf FLT3- und NPM1-Mutationen hin untersucht. 27% dieser Patienten weisen eine NPM1-Mutation, 16% eine FLT3-Längenmutation auf.

Tabelle 3.6: Verteilung der FAB-Subtypen bei den Patienten über 70 Jahre.

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Prozent	5,5	16,4	38,4	5,5	21,9	8,2	4,1	0
absolut	4	12	28	4	16	6	3	0

3.2.2 Therapie

Im Vergleich zu den jüngeren Patienten wurden die Patienten 70+ deutlich seltener intensiv therapiert. Lediglich 59% aller Patienten dieser Altersgruppe erhielten eine Therapie mit kurativem Ansatz. Von diesen 45 Patienten wurden zehn mit S-HAM behandelt, weitere zehn mit TAD. TAD-HAM erhielten acht, HAM-HAM, TAD-TAD sowie HAM jeweils drei Patienten. Die restlichen acht Patienten wurden gemäß dem 7+3-Schema, Intergroup-Protokoll oder mit Idarubicin behandelt. Die Transplantation von Stammzellen wird bei Patienten dieser Altersgruppe im Klinikum Großhadern nur in Einzelfällen durchgeführt.

Gründe gegen intensive Therapie

Gründe gegen eine intensive Therapie sind vielfältig und individuell verschieden. Bei der Auswertung der Arztbriefe konnte ermittelt werden, dass Komorbiditäten mit 40% die häufigste Ursache darstellten. 26% der Ablehnungen wurden mit dem ungünstigen Karyotyp begründet; bei 17% handelte es sich um den Wunsch des Patienten, nicht intensiv behandelt zu werden. Bei sieben Prozent der palliativ bzw. rein supportiv behandelten Patienten war der Allgemeinzustand zu schlecht für eine intensive Therapie. Die restlichen zehn Prozent stellten Patienten dar, die noch vor der Therapieeinleitung bzw. -entscheidung verstorben sind. Abbildung 3.1 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Gründe sich gegen eine intensive Therapie zu entscheiden.

Therapieerfolg im Vergleich mit anderen Altersgruppen

Das Überleben bei intensiver Therapie im Vergleich zu jüngeren Patienten zeigt Abbildung 3.2. Hierfür wurden die Daten aller intensiv behandelten Patienten herangezogen. Die drei Graphen stellen die drei Altersgruppen (Patienten bis 59 Jahre, Patienten von 60 bis 69 Jahre, Patienten 70 Jahre und älter) dar. Der Unterschied zwischen den Altersgruppen ist signifikant ($p < 0,001$). Bei etwa 19% erreicht die Überlebenskurve der Patienten 70+ ein Plateau. Die Auswertung ergab, dass Patienten 70+ im Median 264 Tage überlebten.

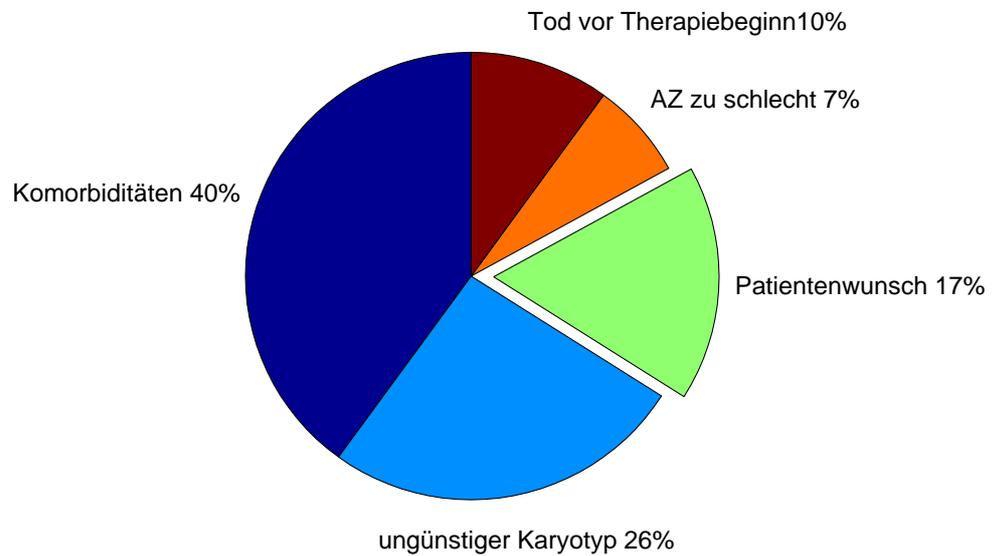


Abbildung 3.1: Häufigkeit der verschiedenen Gründe sich gegen eine intensive Therapie zu entscheiden.

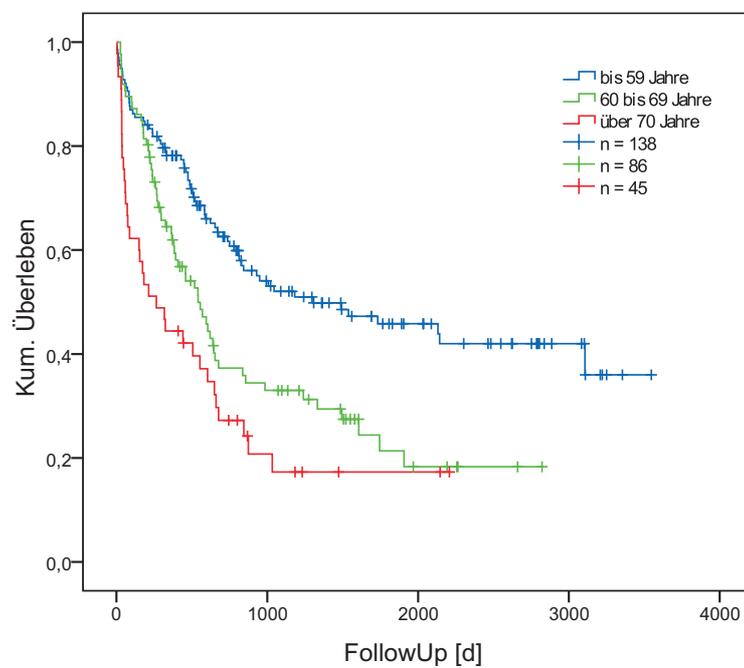


Abbildung 3.2: Überleben aller intensiv behandelten Patienten bezogen auf die Altersgruppe.

Im Vergleich dazu ergab sich bei den Patienten zwischen 60 und 69 Jahren ein Median-Wert von 541, für die Patienten bis 59 Jahre sogar von 1306 Tagen. Betrachtet man das Überleben der intensiv behandelten Patienten 70+ bezogen auf den Karyotyp, so ist festzuhalten, dass die Patientengruppen mit günstigem bzw. ungünstigem Karyotyp sehr klein ausfallen (5 Patienten mit günstigem, 4 Patienten mit ungünstigem, 34 mit intermediärem Karyotyp). Insofern ist eine aussagekräftige Überlebensberechnung kaum möglich. Kurz erwähnt sei trotzdem, dass bei den vorliegenden Fällen mit ungünstigem Karyotyp alle vier Patienten binnen eines Jahres verstorben sind. Im Median lag das Überleben bei 36 Tagen. Beim intermediärem Karyotyp bildete sich bei etwa 18% ein Plateau aus, das mediane Überleben betrug 324 Tage. Das längste Follow-Up eines Patienten mit intermediärem Karyotyp lag bei 2200 Tagen. Bei den Patienten mit günstigem Karyotyp ergab sich ein Plateau bei 60%. Von fünf Patienten verstarben zwei im Sinne eines Früh Todes binnen der ersten 60 Tage nach Induktionsbeginn, die restlichen drei sind am Leben. Das längste Follow-Up beträgt hier 2300 Tage.

Frühtod

Im Vergleich zu den jüngeren Patienten lag die Quote der Früh Tode bei den älteren Patienten um ein Vielfaches höher. Belief sie sich bei Patienten bis 59 Jahre auf 7,91% und bei Patienten von 60 bis 69 Jahre auf 10,47%, ergab die Auswertung für Patienten 70+ eine Quote von 31,11%. Diese drei Quoten werden in Abbildung 3.3 grafisch veranschaulicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ($p=0,004$). In allen Fällen führte ein Multiorganversagen im Zuge einer Sepsis zum Tode. Alle Patienten befanden sich in der Phase der Zytopenie nach Induktionstherapie. Vergleicht man die Gruppe der Früh Tode mit dem Gesamtkollektiv der intensiv-therapierten Patienten 70+ so ist bezogen auf das mediane Alter, die Verteilung des Karyotyps und die Molekulargenetik kein signifikanter Unterschied festzustellen.

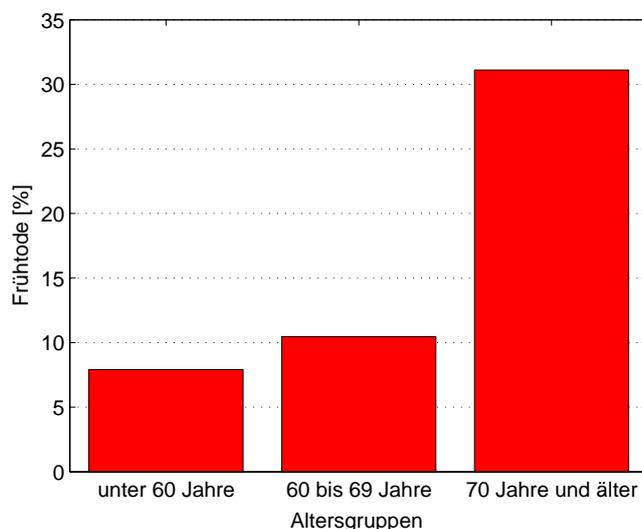


Abbildung 3.3: Der jeweilige Anteil an Frühtoden in den verschiedenen Altersgruppen bei intensiver Therapie.

Intensive versus palliative Therapie

Abbildung 3.4 zeigt das Überleben bei intensiver, palliativer oder keinerlei Therapie. Wie zu erwarten war, verstarben alle Patienten ohne Therapie binnen weniger Wochen; der Median lag hier bei 44 Tagen. Bei palliativer Therapie lag dieser Wert bereits bei 198 Tagen, allerdings verstarben auch bei dieser Therapieart alle Patienten, der Letzte nach 1400 Tagen. Beim Vergleich der palliativen mit der intensiven Therapie zeigte sich in den ersten 200 Tagen kein signifikanter Unterschied. Dieser offenbarte sich erst im Anschluss durch eine deutliche Abflachung der Kurve mit anschließender Plateaubildung bei etwa 19%. Hier wurden Follow-Up-Werte von über 2000 Tagen erreicht. Trotz der hohen Rate an Frühtoden bei der intensiven Therapie von älteren Patienten zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Prognose im Vergleich zur palliativen Therapie. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass es hier zu einer erheblichen Selektion der Patienten kam. Bis auf wenige Ausnahmen (vier Fälle) wurden ältere Patienten mit einem ungünstigen Karyotyp nicht intensiv behandelt. Ebenso führten Komorbiditäten oder ein schlechter Allgemeinzustand zur Entscheidung für die palliative oder supportive Therapie. Die Gruppe der intensiv behandelten Patienten bestand also zum großen Teil aus Patienten

mit einem relativ guten Allgemeinzustand ohne schwere Begleiterkrankungen und einem intermediären Karyotypen. Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von FLT3- oder NPM1-Mutationen zwischen den Therapiegruppen lag allerdings nicht vor.

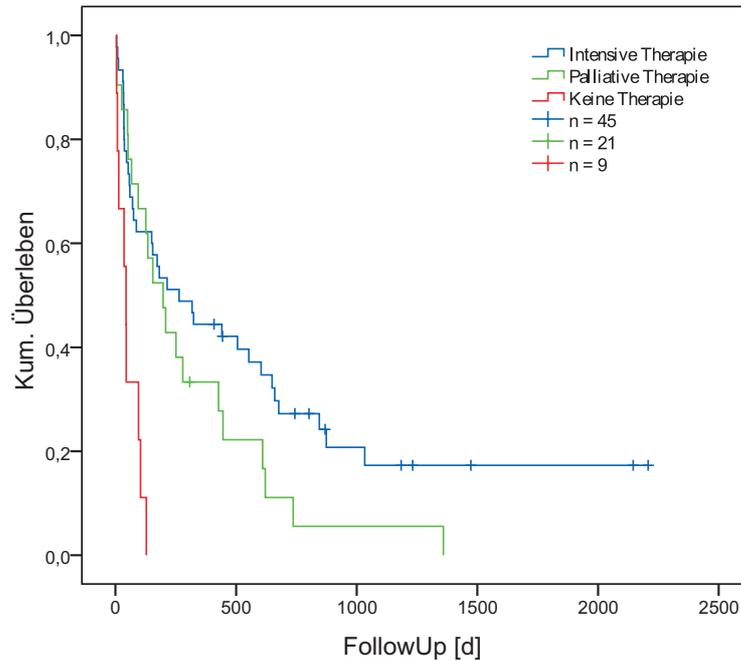


Abbildung 3.4: Überleben der Patienten 70+ je nach Therapieart.

Rezidivtherapie

Wie bereits bei der Induktionstherapie so lag auch die Quote der intensiven Therapie nach einem Rezidiv bei den Patienten mit 70 Jahren und älter deutlich niedriger als bei den jüngeren Patienten. Hier wurde nur bei 20,00% der ersten Rezidive eine intensive Therapie eingeleitet, wohingegen dies bei 58,33% bzw. 86,67% der Fälle bei Patienten zwischen 60 und 69 bzw. unter 59 Jahren geschah.

3.3 Langzeitüberleben

Von 270 intensiv behandelten Patienten im Zeitraum zwischen 1999 bis 2008 erhielten 191 eine reine Chemotherapie, ohne Transplantation von Stammzellen. Davon waren 74 Patienten unter 61 Jahre, 71 Patienten zwischen 60 und 69 Jahre alt und 45 Patienten 70 Jahre und älter. Der ungünstige Karyotyp war 21, der intermediäre 143 und der günstige 24 mal vertreten. Das entspricht einer Verteilung von 11% auf den ungünstigen, 75% auf in intermediären und 13% auf den günstigen Karyotypen.

32 Patienten wurden palliativ behandelt. Davon waren 22 Patienten über 70 Jahre, sieben zwischen 60 und 60 Jahre alt und drei jünger als 60 Jahre.

3.3.1 Überleben ohne Transplantation nach einem Jahr

Ein Jahr nach ihrer Erstdiagnose waren noch 110 intensiv behandelte Patienten am Leben. Die Gruppe der unter 60 Jährigen umfasste 48 Patienten; 65% der ursprünglichen Gruppe hatten überlebt. Bei den Patienten zwischen 60 und 69 Jahren lebten noch 42 (59%). Von der Gruppe der ältesten Patienten waren noch 20 Patienten (44%) am Leben; mit 56% verstarben hier im Vergleich die meisten Patienten im ersten Jahr. Acht Patienten mit ungünstigem Karyotyp überlebten das erste Jahr (38%), 84 Patienten mit intermediärem Karyotyp (59%) und 18 Patienten mit günstigem Karyotyp (75%). Das entspricht einer Verteilung von 7% auf den ungünstigen, 77% auf in intermediären und 16% auf den günstigen Karyotypen. Von den 76 Verstorbenen starben 42 einen Frühtod (binnen der ersten 60 Tage nach Induktionsbeginn).

Ein Jahr nach ihrer Erstdiagnose waren noch neun palliativ behandelte Patienten am Leben. Sieben im Alter von 70 Jahren und älter und jeweils ein Patient aus den beiden anderen Altersgruppen.

Sechs Patienten (7%) mit intermediärem Karyotyp wiesen eine FLT3-Längenmutation, 32 (38%) eine NPM1-Mutation auf. Bei fünf Patienten (6%) waren beide Mutationen nachweisbar. 41 der Patienten (49%) hatten keine der beiden genannten Mutationen.

3.3.2 Überleben ohne Transplantation nach drei Jahren

Die Gruppe der lebenden, intensiv behandelten Patienten drei Jahre nach Erstdiagnose bestand aus 47 Patienten. Davon waren 24 jünger als 60 Jahre, 18 im Alter zwischen 60 und 69 Jahren und fünf 70 Jahre und älter. Damit stieg der Anteil der jüngsten Patientengruppe im Vergleich zu den Überlebenden nach einem Jahr von 41% auf 50%, der Anteil der Patienten zwischen 60 und 69 Jahren stieg minimal von 36% auf 38%. Deutlich kleiner wurde der Anteil der Patienten 70+, er sank von 23% auf 12%. Der ungünstige Karyotyp war zweimal vertreten und stellt damit 4%, gesunken von 7%. Der intermediäre Karyotyp war 31 mal vertreten (67%) und verringerte seinen Anteil damit von vormals 77%. Der günstige Karyotyp mit 14 Vertretern vergrößerte seinen Anteil von 16% auf 29%.

Ein Patient überlebte drei Jahre mit einer palliativen Therapie. Er war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 75 Jahre alt und wies einen intermediären Karyotyp auf. Er verstarb $3\frac{1}{2}$ Jahren nach Erstdiagnose leukämiebedingt.

Ein Patienten (3%) mit intermediärem Karyotyp wies eine FLT3-Längenmutation, 14 (45%) wiesen eine NPM1-Mutation und ein Patient (3%) wies beide Mutationen auf. Mit 15 Patienten (48%) ohne derartige Mutationen blieb deren Quote im Vergleich zum Überleben nach einem Jahr nahezu konstant.

3.3.3 Überleben ohne Transplantation nach fünf Jahren

Es konnten 21 lebende, intensiv behandelte Patienten fünf Jahre nach ihrer Erstdiagnose ermittelt werden. Mit 14 Patienten (67%) stellten die Patienten unter 60 Jahre den weitaus größten Teil der Überlebenden dar. Fünf Patienten (24%) waren zum Zeitpunkt ihrer ED zwischen 60 und 69 Jahre alt. Der Anteil der Patienten 70+ verringerte sich mit nur noch zwei Patienten auf zehn Prozent. Abbildung 3.5 visualisiert die Entwicklung der Altersverteilungen über die Jahre.

Dagegen veränderte sich die prozentuale Zusammensetzung bezogen auf den Karyotyp praktisch gar nicht: der ungünstige Karyotyp vergrößerte seinen

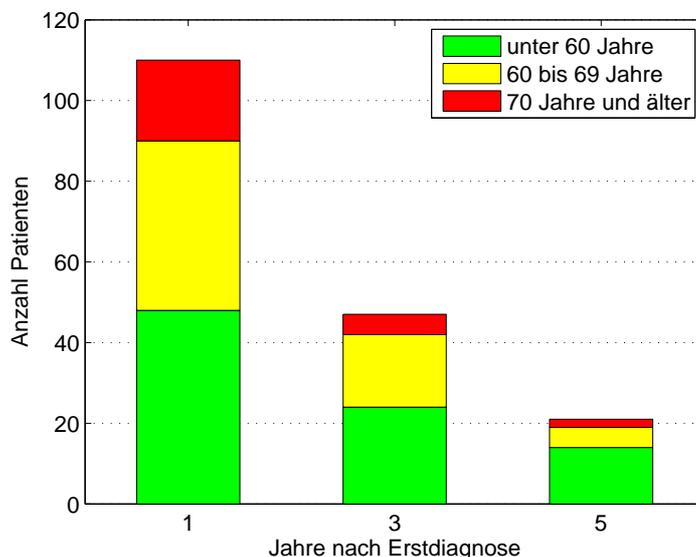


Abbildung 3.5: Zusammensetzung der Langzeitüberleber ohne SZT nach ein, drei bzw. fünf Jahren abhängig vom Alter.

Anteil von 4% auf 5% (ein Patient), der intermediäre Karyotyp blieb gleich mit 67% (14 Patienten) und der Anteil des günstigen Karyotyps verringerte sich minimal von 29% auf 28% (sechs Patienten). Abbildung 3.6 visualisiert die Entwicklung der Verteilung des Karyotyps über die Jahre.

Neun Patienten (64%) mit intermediärem Karyotyp wiesen eine NPM1-Mutation auf, die restlichen fünf (36%) hatten keine Mutation von FLT3 oder NPM1. Kein Patient mit einer FLT3-Längenmutation überlebte fünf Jahre ohne eine Stammzelltransplantation, auch nicht bei gleichzeitigem Bestehen einer NPM1-Mutation. Abbildung 3.7 visualisiert die Entwicklung der Altersverteilungen über die Jahre.

3.3.4 Karyotyp und allogene Stammzelltransplantation

Dank den Möglichkeiten der modernen allogenen Stammzelltransplantation unterscheiden sich die Gruppen der Langzeitüberleber nach reiner Induktionstherapie bzw. Induktionstherapie mit anschließender SZT erheblich. Die Abbildungen 3.8 und 3.9 zeigen jeweils das Überleben bezogen auf den Karyotyp.

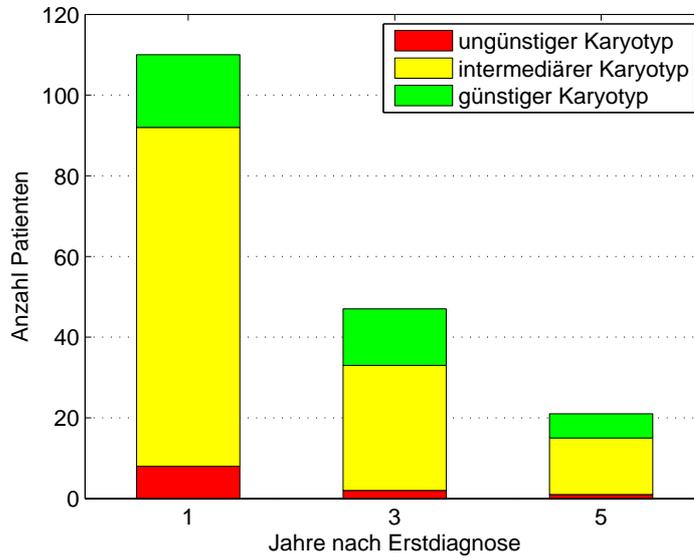


Abbildung 3.6: Zusammensetzung der Langzeitüberleber ohne SZT nach ein, drei bzw. fünf Jahren abhängig vom Karyotyp.

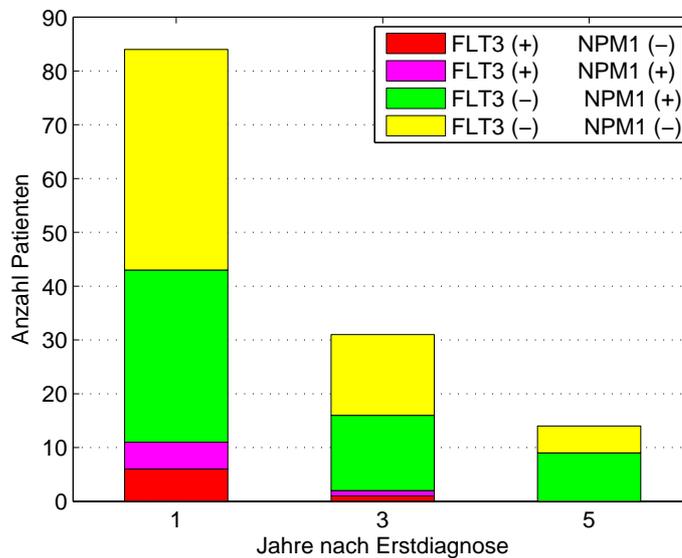


Abbildung 3.7: Zusammensetzung der Langzeitüberleber mit intermediärem Karyotyp ohne SZT nach ein, drei bzw. fünf Jahren abhängig von FLT3- bzw. NPM1-Mutationen.

Für die Abbildung 3.8 wurden ausschließlich Patienten einbezogen, die einer konventionellen Therapie ohne anschließende SZT unterzogen wurden. Deutlich ist der unterschiedliche Verlauf aller drei Karyotypen zu erkennen, die Signifikanz ist mit einem p-Wert kleiner als 0,001 sehr hoch. Im Vergleich dazu sind in Abbildung 3.9 die transplantierten Patienten mit aufgenommen worden. Dadurch wurden die Kurven der Graphen insgesamt abgeflacht, am auffälligsten ist allerdings die Annäherung des ungünstigen an den intermediären Karyotypen. Diese Annäherung zeigt sich auch in einem erhöhten p-Wert von 0,015. Lag ohne SZT das mediane Überleben bei ungünstigem Karyotyp bei 294 und bei intermediärem Karyotyp bei 588 Tagen so ist es inkl. der SZT auf 570 bzw. 660 Tage angestiegen. Das Plateau beim ungünstigen Karyotypen konnte durch die SZT von 12% auf 22% angehoben werden. Bei dem intermediären Karyotypen ergab sich eine Verbesserung von 19% auf ebenfalls 22%. Da bei diesem Karyotypen viel seltener eine SZT durchgeführt wurde fällt der Effekt im Vergleich zum ungünstigen Karyotyp kleiner aus.

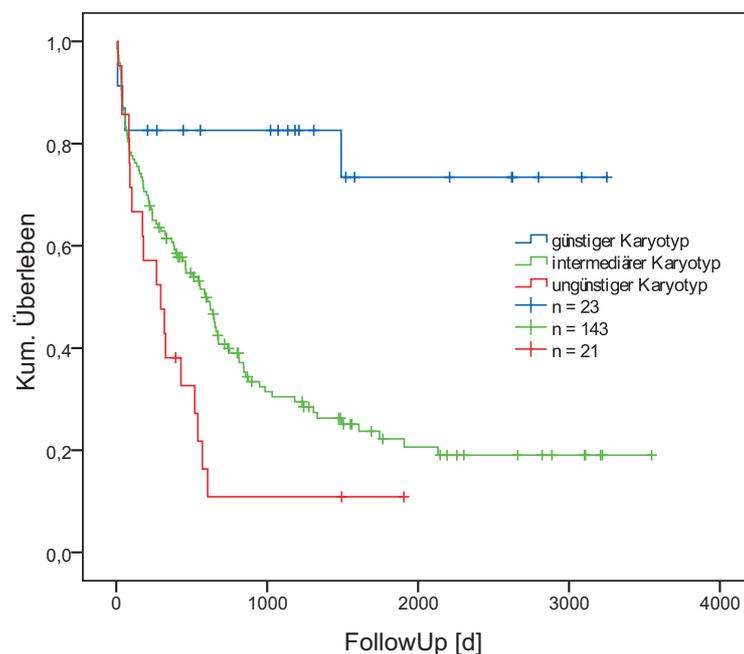


Abbildung 3.8: Überleben bei intensiver Therapie ohne Transplantation bezogen auf den Karyotyp.

Der Effekt der SZT lässt sich ebenfalls im Vergleich der Gruppen der Überlebenden nach fünf Jahren feststellen. Wurde der Anteil an Patienten mit

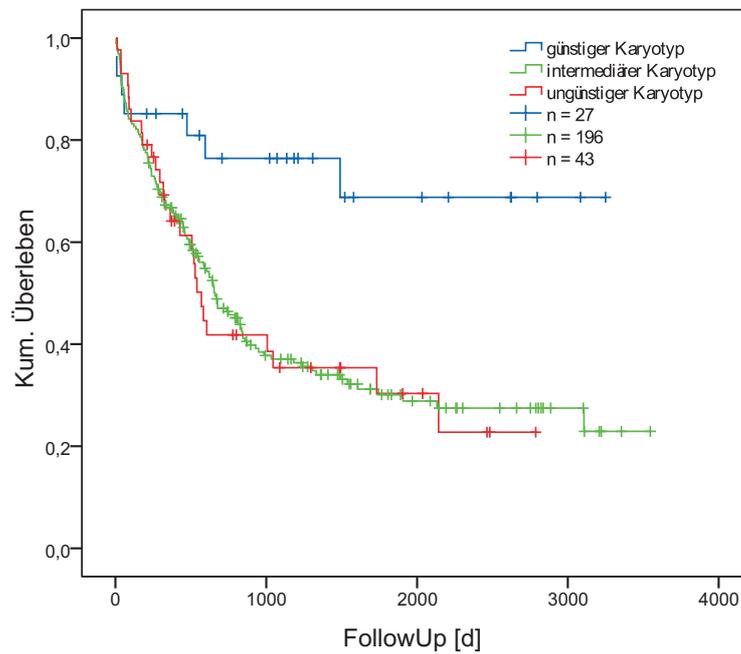


Abbildung 3.9: Überleben bei intensiver Therapie inklusive Transplantation bezogen auf den Karyotyp.

ungünstigem Karyotyp ohne Transplantation mit den Jahren immer geringer, so blieb er in der Gruppe der Transplantierten nahezu konstant (14% nach einem Jahr, 15% nach fünf Jahren).

3.3.5 FLT3/NPM1-Mutationen und allogene SZT

Wie bereits unter 3.3.1 bis 3.3.3 beschrieben wurden alle Patienten mit intermediärem Karyotyp (soweit möglich) auf FLT3- und NPM1-Mutationen hin untersucht und das Ergebnis mit dem Überleben in Zusammenhang gebracht. Abbildung 3.10 zeigt das Überleben mit intermediärem Karyotyp (ohne SZT) bei den vier möglichen Mutations-Konstellationen: FLT3 positiv und NPM1 positiv, FLT3 positiv und NPM1 negativ, FLT3 negativ und NPM1 positiv, FLT3 negativ und NPM1 negativ. Bereits in dem relativ kleinen Patientenkollektiv dieser Analyse zeigt sich zum einen, dass Patienten mit einer NPM1-Mutation ohne begleitende FLT3-Längenmutation eine signifikant erhöhte Überlebenschance aufweisen und zum anderen, dass eine FLT3-Längenmutation mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht, unabhängig von einer begleitenden NPM1-Mutation. Zum Vergleich stellt Abbildung 3.11 das Überleben bei den gleichen Mutationskonstellationen dar, allerdings inklusive der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Hier verlaufen alle vier Kurven flacher und erreichen ihr Plateau früher.

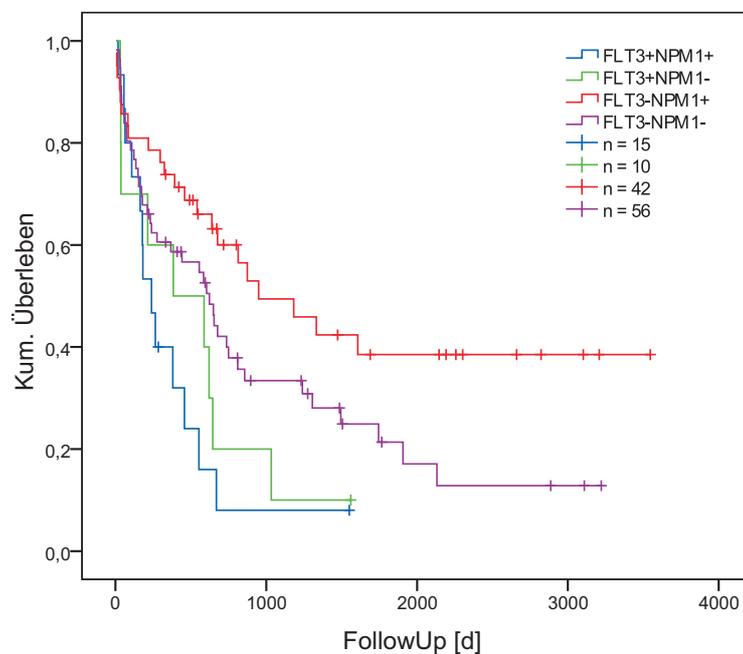


Abbildung 3.10: Überleben bei intensiver Therapie aber ohne SZT bezogen auf FLT3- bzw. NPM1-Mutation.

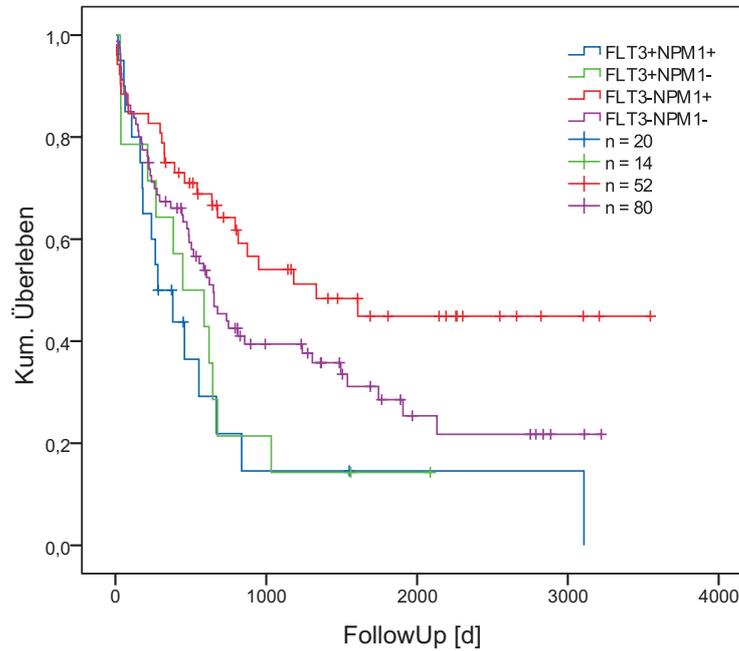


Abbildung 3.11: Überleben bei intensiver Therapie inklusive SZT bezogen auf FLT3- bzw. NPM1-Mutation.

Auch hier hatte die allogene Stammzelltransplantation einen deutlichen Einfluss auf die Zusammensetzung der Gruppe der Überlebenden. War ohne SZT fünf Jahre nach ED kein Patient mit intermediärem Karyotyp und einer FLT3-Längenmutation mehr am Leben, so waren es in der Gruppe der Transplantierten immerhin zwei von zwölf Patienten.

3.4 AML Therapie im Klinikum Großhadern

Aus den Jahren 1999 bis 2008 konnten 313 Patienten mit aktuellem Follow-Up identifiziert werden, die ihre Erstdiagnose und komplette Therapie im Klinikum Großhadern erhalten haben. 270 Patienten davon wurden intensiv behandelt, das sind 88% aller Patienten. Auffällig ist die Schwankung der Quote je nach Alter der Patienten. So wurden 98% der Patienten jünger als 60 Jahre intensiv behandelt und 91% der Patienten zwischen 60 und 69 Jahre, bei der Gruppe der Patienten 70+ allerdings nur noch 59%. Abbildung 3.12 zeigt die durchgeführte Art der Therapie bei den drei Altersgruppen. Die wichtigsten

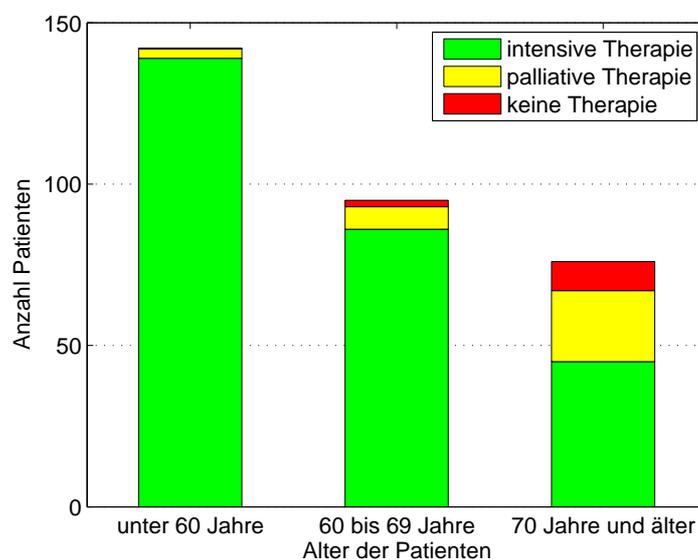


Abbildung 3.12: Zusammensetzung der durchgeführten Therapie bei den drei Altersgruppen.

Gründe, sich gegen eine intensive Therapie zu entscheiden, waren dabei Komorbiditäten, zu schlechter Allgemeinzustand, der Wunsch des Patienten und, speziell für Patienten älter als 70 Jahre, der ungünstige Karyotyp. Im Median vergingen fünf Tage zwischen der Erstdiagnose und dem Beginn der intensiven Therapie; hier scheint sich in den letzten Jahren eine Tendenz zu längeren Zeiten abzuzeichnen. 20% der intensiv behandelten Patienten erhielten eine Vorphasentherapie, die im Median fünf Tage dauerte. 78,36% der intensiv behandelten Patienten erreichten eine komplette Remission. Auch hier zeigten sich

Unterschiede je nach Alter des Patienten, wie in Abbildung 3.13 veranschaulicht: die jüngste Gruppe (bis 59 Jahre) erreichte eine CR-Rate von 81,16%, fast identisch mit 81,40% war die Rate bei den Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahre. Bei der Gruppe mit den ältesten Patienten (70 Jahre und mehr) wurde allerdings nur noch eine CR-Rate von 62,22% erreicht. Insgesamt starben 51 Patienten im Sinne eines Früh Todes (binnen der ersten 60 Tage nach Behandlungsbeginn). In der Gruppe der Patienten bis 59 Jahre verstarben 7,91% der intensiv behandelten Patienten im Früh Tod, bei den Patienten zwischen 60 und 69 Jahren waren es bereits 10,47% und bei den Patienten 70 Jahre und älter 31,11% (siehe auch Unterkapitel 3.2.2).

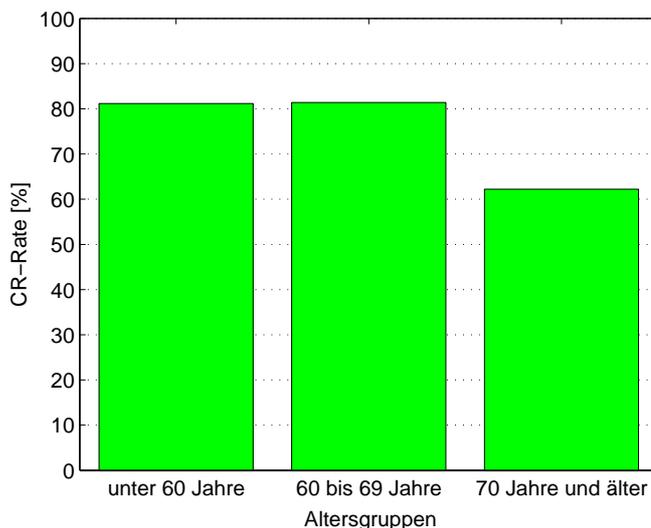


Abbildung 3.13: Quoten der erreichten kompletten Remission in den drei Altersgruppen.

3.4.1 Induktion

Am häufigsten, mit 57,58%, wurde entsprechend dem AML-CG'99-Protokoll behandelt, gefolgt von S-HAM mit 26,87%. Die verbleibenden 15,55% wurden gemäß dem 7+3-Schema, dem Intergroup-Protokoll oder mit Idarubicin behandelt. Tabelle 3.7 zeigt die Verteilung der in der AMLCG-Studie behandelten Therapien für die verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle 3.7: AMLCG'99.

	TAD-HAM	HAM-HAM	TAD	HAM
bis 59 Jahre	47,62%	40,48%	10,71%	1,19%
60 bis 69 Jahre	22,22%	13,33%	37,78%	26,67%
70 Jahre und älter	30,77%	11,54%	46,15%	11,54%

3.4.2 Postremissionstherapie

Mit 49,26% erhielt fast jeder zweite intensiv behandelte Patient eine Konsolidierungstherapie. Davon abgesehen wurden für diese Auswertung acht verschiedene Möglichkeiten nach Induktionstherapie unterschieden. Die Erhaltungstherapie wurde 25,56% aller intensiv behandelten Patienten verabreicht. 25,93% wurden allogene, 3,33% autolog transplantiert. 2,59% der Patienten wurden nach ihrer Induktionstherapie nur noch palliativ therapiert, nachdem keine CR erreicht worden war. 4,44% lehnten jede weitere Therapie ab, unabhängig von einer erreichten Remission. 12,59% starben einen Fröhrtod, 2,59% starben später als 60 Tage nach Therapiebeginn, allerdings noch vor einer weiteren Therapie. Ein Frührezidiv verhinderte bei 7,78% der Patienten eine Postremissionstherapie. Von den restlichen 15,19% ist die Datenlage nicht ausreichend, um die Postremissionstherapie zu bestimmen. Tabelle 3.8 zeigt die Aufteilung der Postremissionstherapien für die verschiedenen Altersgruppen.

3.4.3 Stammzelltransplantation

Eine allogene Stammzelltransplantation im Zuge einer Postremissionstherapie erhielten 70 der 270 intensiv behandelten Patienten. Im Durchschnitt wurden 51% aller intensiv behandelten Patienten mit ungünstigem Karyotyp transplantiert. Tabelle 3.9 zeigt die Quote der Transplantationen bei intermediärem und ungünstigen Karyotyp im Verlauf der letzten zehn Jahre. Im Vergleich zu den Jahren 1999 bis 2001 stieg die Quote an transplantierten Patienten mit ungünstigem Karyotyp in den Jahren 2005 bis 2008 um fast 60%. Das gleiche Wachstum ließ sich im selben Zeitraum auch für den intermediären Karyotyp feststellen. Bei der Quote an Transplantationen bleibt zu bedenken, dass im

Tabelle 3.8: Postremissionstherapie anteilig nach Altersgruppen.

	bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	70 Jahre und älter
Erhaltung	22,30%	33,72%	20,00%
allogene SZT	41,01%	15,12%	0,00%
autologe SZT	5,04%	2,33%	0,00%
palliative Therapie	0,00%	5,81%	8,89%
keine weitere Th.	2,19%	3,49%	13,33%
Frühtod	7,91%	10,47%	31,11%
Tod vor weiterer Th.	0,72%	1,16%	11,11%
Frührezidiv	7,19%	6,98%	11,11%
unbekannt	13,64%	20,92%	4,45%

transplantationsfähigem Alter zwischen 7% und 10% der intensiv behandelten Patienten einen Frühtod sterben. Einige dieser Patienten konnten also trotz Indikation nicht transplantiert werden. Für die Steigerung der Quote an allogenen Stammzelltransplantationen gibt es mehrere mögliche Gründe. Durch die Entwicklung dosisreduzierter Konditionierungsregime ist es möglich geworden, auch ältere bzw. mit Begleiterkrankungen belastete Patienten zu transplantieren [7]. Neben Verbesserungen in der HLA-Typisierung und der Verwendung von alternativen Stammzellquellen (z.B. Nabelschnurblut) dürfte es vor allem die verbesserte Diagnostik in Bezug auf molekulare Risikofaktoren [35] sein, welche die für die Erhöhung der Transplantationsquote verantwortlich ist.

Im vorliegenden Kollektiv ist der Unterschied im Überleben zwischen den transplantierten und den nicht transplantierten Patienten (jeweils intensiv behandelt, alle Karyotypen) signifikant ($p=0,018$). Um zu überprüfen, ob es sich bei der SZT um die ausschlaggebende Variable handeln könnte, wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Dazu wurden die Variablen Alter, Induktionsschema und Karyotyp unter allen in erster CR transplantierten Patienten verglichen. Keine dieser Variablen erwies sich als signifikant (alle $p \gg 0,05$).

Anhand des Zeitpunktes und der Häufigkeit der allogenen SZT lassen sich drei Gruppen bilden: die Gruppe der Patienten, die im Zuge ihrer Postremissionstherapie eine SZT erhielten; jene, die nach einem Rezidiv transplantiert wurden

Tabelle 3.9: Quoten an allogenen Stammzelltransplantationen bei Patienten unter 70 Jahren.

	1999 bis 2001	2002 bis 2004	2005 bis 2008
intermediärer Karyotyp	25,00%	28,07%	40,63%
ungünstiger Karyotyp	44,44%	57,14%	68,75%

und jene, die sowohl primär als auch nach einem Rezidiv transplantiert wurden. Das Überleben dieser Gruppen zeigt Abbildung 3.14. Demnach überlebten 50% der primär transplantierten Patienten langfristig, das selbe galt für 30% der lediglich nach einem Rezidiv transplantierten Patienten. Den schlechtesten Wert mit knapp 23% wiesen die Patienten auf, die sowohl primär als auch nach einem aufgetretenen Rezidiv allogon transplantiert worden waren.

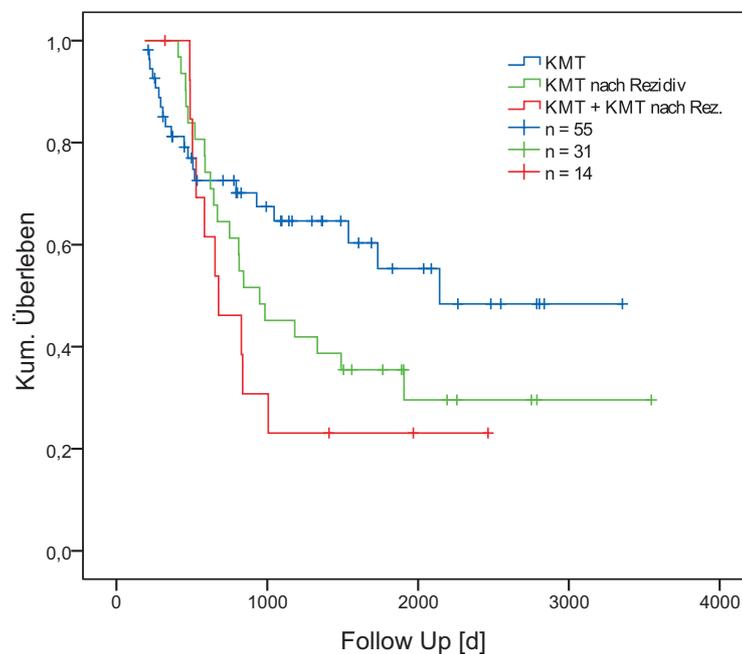


Abbildung 3.14: Vergleich des Überlebens dreier Gruppen, die jeweils zu einem anderen Zeitpunkt ihrer Erkrankung transplantiert wurden.

3.4.4 Rezidivtherapie

Erstrezidive wurden im Klinikum Großhadern bei 91 der intensiv behandelten Patienten diagnostiziert. Eine Therapie mit kurativem Ansatz wurde bei 68,13% aller Rezidive eingeleitet, bei 27,47% wurde lediglich eine palliative und bei 4,40% keine weitere Therapie. Auch hier zeigte sich eine starke Schwankung je nach Alter der Patienten. Tabelle 3.10 zeigt die Aufteilung innerhalb der verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle 3.10: Rezidivtherapie nach Patientenalter.

	Rezidive	intensive	palliative	keine Therapie
bis 59 Jahre	45	86,67%	13,33%	0,00%
60 bis 69 Jahre	36	58,33%	36,11%	5,56%
70 Jahre und älter	10	20,00%	60,00%	20,00%

Insgesamt lässt sich feststellen, je älter ein Patient zum Zeitpunkt des Rezidivs war, desto geringer ist die Quote der intensiven Behandlung. Ebenfalls zeigten sich große Unterschiede in der Quote an Stammzelltransplantationen im Zuge der Rezidivtherapie, dargestellt in Tabelle 3.11.

Tabelle 3.11: Allogene SZT nach Rezidiv für die verschiedenen Altersgruppen.

	Rezidive	intensive Therapie	allogene SZT
bis 59 Jahre	45	86,67%	75,56%
60 bis 69 Jahre	36	58,33%	30,56%
70 Jahre und älter	10	20,00%	0,00%

In der jüngsten Patientengruppe (bis 59 Jahre) wurden 35% mehr Transplantationen nach einem Rezidiv durchgeführt als bei der Gruppe der 60 bis 69 Jährigen. Da bei Patienten 70 Jahre oder älter keine Stammzelltransplantationen durchgeführt werden folgt daraus die Quote von null Prozent.

3.4.5 Überleben bei unterschiedlichen Induktionsschemata

In der Abbildung 3.15 ist das Überleben nach Induktion mit S-HAM, TAD-HAM, HAM-HAM, TAD bzw. HAM dargestellt. Die Abbildung stellt das Überleben aller mit diesen Medikamenten behandelten Patienten dar, unabhängig von Alter oder Karyotyp. Der Verlauf nach S-HAM bzw. HAM-HAM ist praktisch identisch. Beide Graphen erreichen bei 48% ein Plateau. Die Kurve entsprechend der TAD-HAM-Induktion erreicht kein echtes Plateau, flacht aber zum Ende hin leicht ab. Im Vergleich zu den Doppelinduktionen schneiden die einfachen Induktionen (TAD oder HAM) deutlich schlechter ab. Hier wurde zwar ebenfalls ein Plateau erreicht, allerdings erst bei 10% bzw. 12%. In diesem Zusammenhang hat das Patientenalter einen erheblichen Einfluss. Patienten unter 60 Jahre erhalten obligatorisch eine Doppelinduktion. Bei älteren Patienten hingegen wird die zweite Induktion nur bei Blastenpersistenz verabreicht. Abbildung 3.16 zeigt das Überleben der Patienten unter 60 Jahren.

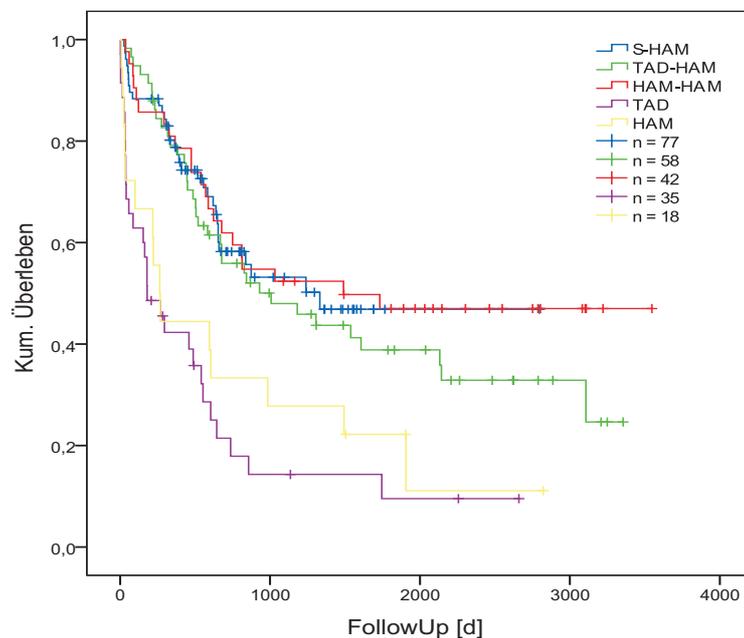


Abbildung 3.15: Überleben nach Induktion mit S-HAM, TAD-HAM, HAM-HAM, TAD bzw. HAM für alle Altersgruppen und Karyotypen.

Auffällig ist die insgesamt höhere Überlebensrate, wie es bei den jüngeren Patienten zu erwarten war. Hier erreichte die mit S-HAM therapierte Gruppe das beste Gesamtüberleben mit 75%. Mit knapp 70% Überleben folgt die Einzelinduktion mit HAM, allerdings geht der Graph auf nur drei Patientenfälle zurück. Die Kurve entsprechend der HAM-HAM Induktion erreicht bei knapp über 50% ein Plateau, das entspricht in etwa dem Wert für alle Altersgruppen in Abbildung 3.15. Der Graph der TAD-HAM Induktion verhält sich auch bei den jüngeren Patienten wie in Abbildung 3.15. Ein Plateau wird nicht erreicht, die Kurve flacht allerdings ab. Die alleinige Induktion mit TAD erreicht kein Plateau, nach 700 Tagen war kein Patient mehr am Leben. Bei den Patienten von

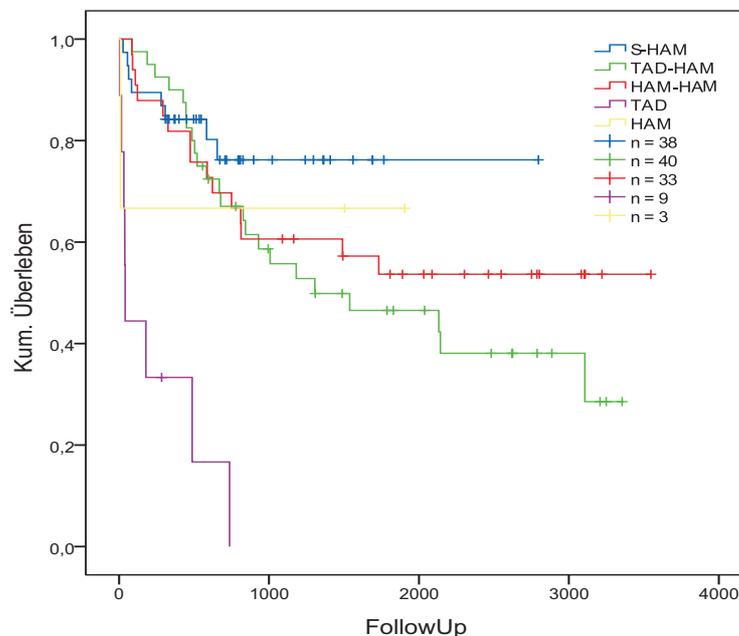


Abbildung 3.16: Überleben nach Induktion mit S-HAM, TAD-HAM, HAM-HAM, TAD bzw. HAM für Patienten bis 59 Jahre und alle Karyotypen.

60 bis 69 Jahren, in Abbildung 3.17 dargestellt, zeigt sich zwischen den Graphen der verschiedenen Protokolle kein signifikanter Unterschied ($p=0,247$). Nach 1500 Tagen liegen alle Induktionsprotokolle bei Überlebenswerten zwischen 15% und 30%. Der Vollständigkeit halber sei knapp das Überleben der Patienten 70+ bei den genannten Induktionsprotokollen erläutert. Hier liegen die Fallzahlen pro Protokoll nur noch zwischen drei und zehn, daher können hier nur Trends festgestellt werden. Das Überleben bei der HAM-HAM

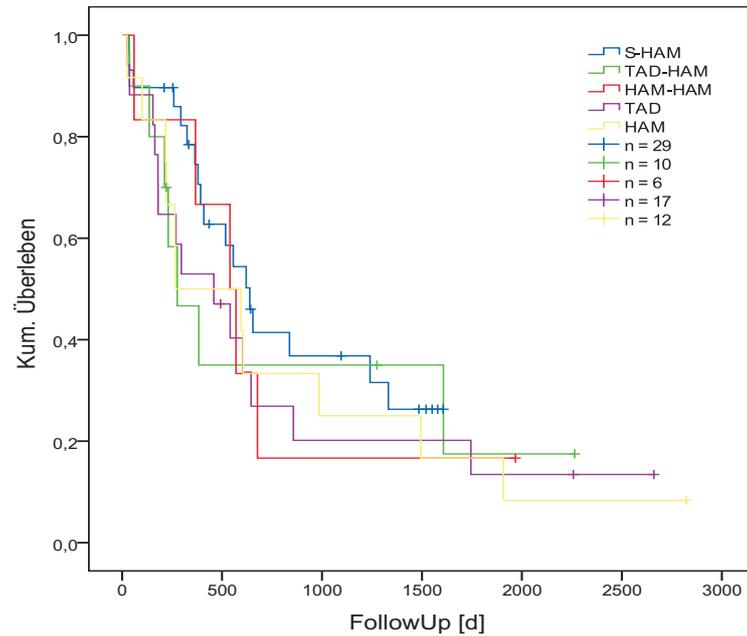


Abbildung 3.17: Überleben nach Induktion mit S-HAM, TAD-HAM, HAM-HAM, TAD bzw. HAM für Patienten zwischen 60 und 69 Jahren und alle Karyotypen.

Induktion erreicht ein Plateau bei 30%, jenes bei TAD-HAM und S-HAM bei ca. 25% und bei der TAD Einzelinduktion bei 17%. Von den drei Patienten mit einer einzelnen HAM Induktion überlebte keiner länger als 50 Tage.

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Das Patientenkollektiv

Fanden Schoch et al [38] im Zuge der AMLCG-Studie bei 7,8% der Patienten „60 Jahre und jünger“ einen komplexen Karyotyp, so waren es in diesem Kollektiv 20,4% der Patienten im gleichen Alter. Diese Diskrepanz ist durch die Definitionen von „adverse karyotype“ und „complex karyotype“ zu erklären. Der „adverse karyotype“ beinhaltet neben dem komplexen Karyotyp noch weitere Aberrationen und fasst diese zum ungünstigen Prognosetyp zusammen. Bei den älteren Patienten nähern sich die Quoten allerdings stark an: 18,5% (in dieser Analyse) zu 17,8%. Auch bei der Altersverteilung lassen sich Unterschiede festmachen: von jährlich 3597 geschätzten Fällen an AML in Deutschland fallen 48,6% in die Altersgruppe der Patienten 70 Jahre und älter [42]. Diese Gruppe macht im vorliegenden Kollektiv 24,3% aus. Tabelle 4.1 zeigt die geschätzte Verteilung in Deutschland und die Zusammensetzung in dieser Analyse. Vermutlich ist der relativ geringe prozentuale Anteil an älteren Patienten damit zu erklären, dass ältere Patienten häufiger palliativ behandelt werden, was außerhalb eines Klinikums stattfinden kann, als dies bei den jüngeren Patienten der Fall ist.

Eine FLT3-Längenmutation wurde bei 20,97% aller Patienten mit einem intermediären Karyotyp festgestellt. 2002 konnte im Zuge der Auswertung der

Tabelle 4.1: Vergleich der Alterszusammensetzung der AML-Patienten in diesem Kollektiv zu den geschätzten Fällen in Deutschland.

	bis 59 Jahre	60 bis 69 J.	70 J. und älter
geschätzte Zusammensetzung für Deutschland [42]	26,42%	25,03%	48,55%
Zusammensetzung dieses Kollektivs	45,37%	30,35%	24,28%

AML-CG [36] eine fast doppelt so hohe Quote von 38,55% an FLT3-LM bei Patienten mit intermediärem Karyotyp nachgewiesen werden. Eine Mutation von NPM1 wiesen 44,62% aller Patienten mit intermediärem Karyotyp auf. Schnittger et al. [37] veröffentlichten 2005 eine Quote von 52,9%. Betrachtet man allerdings nur die jüngeren Patienten (bis 60 Jahre), so wurde in dieser Analyse eine Quote von 43,53% erreicht. Döhner et al. [14] wiesen mit 48% einen ähnlichen Wert nach.

Der Großteil der Patienten dieser Analyse wurde bereits mit der Verdachtsdiagnose einer hämatologischen Erkrankung im Klinikum Großhadern aufgenommen. In vielen Fällen war der Überweiser der reguläre Hausarzt des Patienten. Allerdings wurden auch Patienten aus anderen Krankenhäusern, zum Teil aus dem Ausland (Österreich, den Niederlanden, den Vereinigten Arabischen Emiraten u.a.), an das Haus überwiesen. Dadurch fand eine Selektion der Patienten statt, welche zu einer Verzerrung der Zusammensetzung des Kollektivs im Vergleich zum durchschnittlichen Auftreten der AML führte. Insbesondere die hohe Anzahl unterschiedlicher Überweiser und deren nicht bekannte Kriterien für eine Überweisung bzw. eine Behandlung im eigenen Haus machen es unmöglich, die Regeln dieser Selektion nachzuvollziehen. Für die niedrige Quote an FLT3-Längenmutationen gibt es neben der eben genannten Selektion weitere mögliche Erklärungen. Zum Einen lagen von über 10% aller Patienten keine Informationen zur FLT3-LM vor. Alle Patienten dieser Gruppe sind bereits verstorben und es existierten im LFL keine oder keine auswertbaren Knochenmarksproben mehr, um den Nachweis dieser Mutation zu erbringen. Zum Anderen kann ein Teil dieses Wertes durch die natürliche Schwankung

erklärt werden. Diese hat in dem eher kleinen Kollektiv von unter 230 Individuen einen größeren Einfluss als im Kollektiv der AML-CG mit 1003 Individuen.

4.2 Patienten 70 Jahre und älter

Im Median überlebten intensiv behandelte Patienten über acht Monate. Dieser Erfolg wurde ausschließlich durch eine Chemotherapie erzielt, da in diesem Alter keine SZT mehr durchgeführt wird. Bei palliativer Therapie wurde ein medianer Wert von fast sieben Monaten erreicht; der Unterschied ist auf den ersten Blick also gering. Allerdings konnte trotz dem fortgeschrittenen Alter der Patienten ein Gesamtüberleben von 18% bei intensiver Therapie und intermediärem Karyotyp erreicht werden. Bei palliativer Therapie lag dieses erwartungsgemäß bei null Prozent. Nach dieser Analyse ist, bezogen auf den Therapieerfolg, die intensive Therapie der palliativen überlegen und bietet auch den älteren Patienten eine Chance auf Heilung. Schwierig zu entscheiden ist allerdings die Eignung für eine intensive Therapie. Noch gibt es hierfür keine allgemein gültigen Richtlinien, die Entscheidung liegt (in Absprache mit dem Patienten) beim behandelnden Arzt. Die Quote an intensiver Behandlung von nur 59% zeigt, dass bei etwa vierzig Prozent aller älteren Patienten die behandelnden Ärzte die Anforderungen für eine intensive Behandlung nicht erfüllt sahen. Appelbaum et al. [1] beschrieben bei intermediären Karyotyp und einem Patientenalter zwischen 65 und 75 Jahren ein medianes Überleben von acht, bei Patienten älter als 75 Jahre von sieben Monaten. Gleichzeitig wurde ein Langzeitüberleben von fünf bzw. zehn Prozent erreicht.

Der Vergleich mit internationalen Studien ist hier schwierig. Im Verlauf der zehn Jahre wurden unterschiedliche Protokolle zur intensiven Therapie herangezogen. Die Wahl, ob ein Patient palliativ oder intensiv behandelt werden sollte, oblag verschiedenen Ärzten, die individuelle Entscheidungen ohne allgemein gültige Richtlinien treffen mussten. Insofern wäre ein gutes Abschneiden der Therapie im Klinikum Großhadern im internationalen Vergleich sowohl

durch strengere Auswahlkriterien der Patienten als auch durch erfolgreichere Therapieschemata erklärbar.

Vergleicht man den Erfolg der intensiven Therapie bei den Patienten 70+ mit der nächstjüngeren Gruppe (siehe Abbildung 3.2), so liegt das mediane Überleben bei fast exakt dem halben Wert der Gruppe der 60 bis 69-Jährigen (264 zu 541 Tage). Was das Gesamtüberleben angeht, nähern sich die beiden Gruppen allerdings stark aneinander an (18% zu 19%). Dieser Vergleich ist insofern schwierig, als dass bei den Patienten 70+ der ungünstige Karyotyp fast immer zum Ausschluss aus der intensiven Therapie führt, bei den jüngeren Patienten allerdings nicht. So enthält die jüngere Gruppe prozentual deutlich mehr ungünstige Karyotypen als die ältere. Dass die Gruppe der 60 bis 69-Jährigen trotzdem besser abschneidet, dürfte unter anderem an der Möglichkeit der Stammzelltransplantation liegen, da diese Therapie den Patienten 70+ nicht zur Verfügung steht.

Bedingt durch die hohe Rate an Todesfällen bei älteren Patienten in der intensiven Therapie ist es wünschenswert, durch bessere Auswahlkriterien Patienten mit einer sehr geringen Chance auf Heilung möglichst sicher und frühzeitig zu identifizieren. In dieser Gruppe würden viele Patienten von der palliativen Therapie profitieren, da diese zum Teil ambulant durchgeführte Therapie eine höhere Lebensqualität bei nahezu gleicher medianer Überlebenszeit ermöglicht als die nur stationär durchführbare intensive Therapie. Welche Parameter wichtig sind, um die Entscheidung für bzw. gegen eine intensive Therapie fällen zu können, ist noch nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Forschung. Etabliert sind unter anderem das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [1], der Karyotyp [38] sowie eine FLT3-Längenmutation [21]. Andere wichtige Faktoren hingegen wurden noch nicht bzw. nicht in ausreichendem Maße erfasst. Für die Komorbiditäten der Patienten gibt es noch kein allgemein gültiges Schema, in wie fern diese eine Kontraindikation zur intensiven Therapie darstellen. Der Performance Status¹ der AML-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. Hospitalisierung wird

¹Zustand des Patienten bezogen auf seine Leistungsfähigkeit, Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung

bisher nur unzureichend erhoben und dokumentiert. Hier konnte sich noch kein einheitlicher Standard zur Erhebung und Auswertung durchsetzen.

4.3 Langzeitüberleben

Die Aufarbeitung des Überlebens ohne allogene SZT nach ein, drei bzw. fünf Jahren zeigte einen mit den Jahren geringer werdenden prozentualen Anteil der älteren Patientengruppe im Vergleich zu den der jüngeren Patienten. Ebenso nahm der Anteil der Patienten mit ungünstigem Karyotyp ab, während der Anteil des günstigen Karyotyps anstieg. Nach drei Jahren lebte nur noch ein Viertel der Patienten mit einer FLT3-LM, die nach einem Jahr noch am Leben gewesen waren. Nach fünf Jahren war kein Patient mit einer FLT3-Längenmutation mehr am Leben, trotz evtl. vorhandener NPM1-Mutation. Hingegen nahm der Anteil an Patienten mit einer NPM1-Mutation bei gleichzeitiger Abwesenheit einer FLT3-LM von 40% auf 60% zu. Der Anteil an palliativ behandelten Patienten sank von anfangs 8,4% (nach einem Jahr) mit den Jahren auf null Prozent. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen bzw. dem Stand der Forschung: ältere Patienten zeigen ein schlechteres Gesamtüberleben als jüngere Patienten [1]. Der ungünstige Karyotyp geht mit der schlechtesten Prognose des Gesamtüberlebens aller Karyotypen einher [18]. Eine FLT3-LM ist mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert [21]. Patienten mit einer NPM1-Mutation haben eine günstigere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens [14,37], allerdings nur in Abwesenheit einer internen FLT3-Tandemduplikation.

Durch die Möglichkeiten der allogenen Stammzelltransplantation hat sich die Prognose für einen Teil der AML-Patienten deutlich verbessert. Im Verlauf der letzten zehn Jahre wurde im Klinikum Großhadern die Transplantationsquote für Patienten mit einem komplexen Karyotyp und einem Alter unter 70 Jahren stetig erhöht. Lag sie in den Jahren 1999 bis 2001 bei 44%, erreichte sie in den Jahren 2005 bis 2008 69%. Mittlerweile stellt die allogene SZT bei Hochrisiko-AML-Patienten die Standardtherapie dar [7]. Bedingt durch die hohe Quote an Transplantationen und die ansonsten schlechte Prognose ist der Unterschied

mit bzw. ohne SZT bei dieser Patientengruppe besonders deutlich. Die Abbildungen 3.8 und 3.9 zeigen das Gesamtüberleben bei ungünstigem Karyotyp mit bzw. ohne SZT. Das mediane Überleben lag ohne SZT bei 294 Tagen, mit SZT konnten 570 Tage erreicht werden. Auch das Gesamtüberleben stieg deutlich an, von 12% auf 22%. Allerdings beruht dieser Erfolg zum Teil auf der positiven Selektion der Transplantationspatienten. Dass auch die Quote an Transplantationen bei Patienten mit intermediärem Karyotyp deutlich gestiegen ist (von 25% auf 41%) geht vor allem auf neuere Forschungsergebnisse der MLL- und FLT3-Mutationen zurück. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung des Langzeitüberlebens (siehe 3.3.5), allerdings sind die Fallzahlen für die jeweiligen Mutations-Konstellationen von FLT3 und NPM1 niedrig. Wie unter Kapitel 3.4.3 beschrieben konnte mittels der durchgeführten Cox-Regression kein Hinweis gegen einen signifikanten Einfluss der SZT auf das Überleben gefunden werden. Um diesen Stellenwert aber tatsächlich beweisen zu können bedarf es neben großen Fallzahlen einer erheblich größeren Anzahl an Variablen. Neben den Variablen der Primärtherapie (Karyotyp, Zytogenetik etc.) dürften das sowohl Variablen aus dem Bereich der Transplantation selber (Transplantationsregime, Spenderauswahl etc.) als auch Variablen über den Zustand der Patienten (Performance-Status) sein.

4.4 Therapie im Klinikum Großhadern

Insgesamt wurde am häufigsten nach dem AML-CG'99-Protokoll intensiv behandelt. Der relativ geringe Anteil an Behandlungen nach dem S-HAM-Protokoll ist durch die Tatsache zu erklären, dass dieses Protokoll erst im Jahr 2004, im Rahmen einer Pilotstudie, in der Primärtherapie eingeführt wurde. Aus diesem Grund hat das S-HAM-Protokoll in dieser Analyse noch keinen Einfluss auf das Überleben nach fünf Jahren. Aus den erhobenen Daten scheint bei den jüngeren Patienten (bis 59 Jahre) S-HAM den anderen Induktionsschemata überlegen zu sein (siehe Abbildung 3.16). Bei den Patienten zwischen 60 und 69 Jahren ist kein großer Unterschied zu den anderen Schemata ersichtlich (siehe Abbildung 3.17), allerdings wird bei älteren Patienten die Dosis

an AraC von 3 auf 1 g/m² gesenkt. Bei den jüngeren Patienten dominierten eindeutig die Doppelinduktionen mit zusammen fast 90%. Bei den älteren Patienten sank diese Quote allerdings auf etwa 40%, da bei Patienten über 60 Jahre auf die zweite Induktion verzichtet werden kann, wenn es nach der ersten Induktion zu einer adäquaten Blastenreduktion kam [7]. Eine auffallend schlechte Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer einzelnen TAD-Induktion ist besonders drastisch in Abbildung 3.16 zu erkennen. Die Erklärung für dieses Phänomen ist sicherlich in der Selektion der Patienten und nicht im Therapieschema selbst zu suchen. Eine einzelne TAD-Induktion ist nur bei älteren Patienten, und auch dann nur bei einer adäquaten Blastenreduktion, Standard. Da es sich in Abbildung 3.16 um Patienten im Alter von 18 bis 59 Jahre handelt war dieses Vorgehen folglich keine Standardtherapie. Hierbei handelte es sich größtenteils um Patienten, die entweder nach der ersten Induktion eines Früh Todes starben, oder deren Allgemeinzustand nach dem ersten Zyklus eine Fortführung der Behandlung unmöglich machte.

Im Durchschnitt sind jüngere Patienten belastbarer und sprechen besser auf die intensive Therapie an, so dass es auch im Rahmen der Postremissionstherapie zu deutlichen Unterschieden zwischen den Altersgruppen kam. Die jüngeren Patienten wurden häufiger transplantiert (41% zu 15% bei den 60 bis 69-jährigen) und erhielten seltener eine Erhaltungstherapie, welche für die älteren Patienten die häufigste Art der Postremissionstherapie darstellte. Mit dem Alter stieg die Rate an Früh Toden, aber auch an Fällen, bei denen die intensive Therapie abgebrochen und eine palliative bzw. supportive Therapie weitergeführt wurde. Dies kam bei den jüngeren Patienten nur in Ausnahmefällen vor. 17% aller AML-Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose 70 Jahre und älter waren, lehnten jede intensive Therapie im Vorhinein ab. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Rezidivtherapie. Bei den jüngeren Patienten wurde ein Rezidiv deutlich öfter intensiv behandelt (87% bei den Patienten unter 60 Jahren zu 58% bei den 60 bis 69-Jährigen und 20% bei den Patienten 70+); die älteste Patientengruppe hingegen wurde nicht nur zu 60% palliativ therapiert, sondern lehnte auch zu 20% jede weitere Therapie nach einem Rezidiv ab.

Das Überleben bei den unterschiedlichen Induktionsschemata (siehe 3.4.5) ist schwierig zu bewerten, da die Patienten für die verschiedenen Induktionswege nicht randomisiert wurden. Stattdessen entschieden verschiedene Ärzte individuell je nach Alter, Karyotyp, Allgemeinzustand, genetischen Faktoren und medizinischer Vorgeschichte, welches Schema für den Patienten geeignet wäre. Um international vergleichbare Aussagen zu erhalten bräuchte es strengere Ein- und Ausschlusskriterien und eine Randomisation der Patienten in die Therapieschemata. Dies ist mit einer retrospektiven Analyse aller behandelten AML-Fälle einer einzelnen Klinik nicht vereinbar. Die Abbildungen des Kapitels 3.4.5 stellen eher eine Abbildung der in den letzten zehn Jahren erfolgten Therapie im Klinikum Großhadern als ein Vergleich der Wirksamkeit der unterschiedlichen Protokolle dar. Insofern ist hier ein Vergleich mit internationalen Studien müßig.

Neben der Aufarbeitung und Zusammenfassung der in zehn Jahren geleisteten Arbeit im Klinikum der Universität München - Großhadern liefert diese Auswertung den Grundstock einer realistischen Datenbasis, mit deren Hilfe eine Beratung für Patienten und deren Angehörige ermöglicht wird. Bereits in den letzten Jahren stieg die Anzahl der Parameter, die pro Patient erfasst werden, an. Neben erweiterten Laborparametern werden es Faktoren wie Lebensqualität, Dauer der Hospitalisierung, Komorbiditäten und der Performance Status sein, die eine noch genauere Prognose für den Patienten ermöglichen werden.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Das Klinikum der Universität München - Großhadern stellt ein wichtiges Zentrum der Leukämie-Therapie und allogenen Stammzelltransplantation in Deutschland dar. Seit über 30 Jahren werden hier Patienten aus dem In- und Ausland behandelt. Ziel dieser Arbeit war es, die in den Jahren 1999 bis 2008 stattgefundenen Diagnosen und Therapien der akuten myeloischen Leukämie aufzuarbeiten. Im Labor für Leukämiediagnostik werden Blut-, Liquor- und Knochenmarksproben nicht nur für eigene Patienten, sondern auch für Patienten anderer Kliniken untersucht. Viele der therapierten Patienten werden andernorts erstdiagnostiziert bzw. anbehandelt. Als eines der führenden Transplantationszentren Deutschlands werden viele AML-Patienten ausschließlich zur SZT in das Klinikum Großhadern verlegt. Da für diese Auswertung nur Patienten, die im Haus erstdiagnostiziert und therapiert worden sind herangezogen werden sollten, zeigt die vorliegende Arbeit nur einen Ausschnitt aller behandelten AML-Patienten dieser Jahre.

Es konnte gezeigt werden, dass das Patientenkollektiv dieser Analyse nicht in allen Punkten der (aus großen Studien bekannten) durchschnittlichen Verteilung hinsichtlich Alter, Karyotyp etc. entspricht. Dies ist vermutlich durch die große Anzahl an überweisenden Ärzten mit jeweils unterschiedlichen Kriterien für eine Überweisung zu erklären. Besonderer Schwerpunkt lag auf den Patienten 70 Jahre und älter. Diese werden nicht mehr transplantiert; eine Therapie und im besten Falle eine Heilung ist ausschließlich durch die

Chemotherapie möglich. Hier konnte gezeigt werden, dass trotz einer hohen Rate an Früh-toden die intensive Therapie der palliativen Therapie überlegen war, sie allerdings nur für gut die Hälfte aller Patienten in Frage kam. Eine Aufgabe für die Zukunft wird es sein, die Selektion der Patienten 70+ nach ihrer Eignung für eine intensive Therapie weiter zu verbessern und dafür geeignete Schemata zu entwickeln. Die Auswertung des Überlebens fünf Jahren nach ED konnte die aktuellen Meinungen bezüglich Karyotyp, Alter, FLT3- und NPM1-Mutationen bestätigen. Ebenso konnte der Erfolg der Stammzell-transplantation bei Hochrisiko-AML gezeigt werden.

Abkürzungsverzeichnis

AML	akute myeloische Leukämie
AMLCG	„Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group“
APL	Akute Promyelozytenleukämie
Ara-C	Cytarabin
AMSA	Amsacrin
BSC	„Best supportive care“
cEBP	„CCAAT/Enhancer Binding Protein“
CEPB- α	„CCAAT/enhancer binding protein α gene“
CR	komplette Remission
CSF	„Colony Stimulating Factor“
del	Deletion
ED	Erstdiagnose
FAB	„French-American-British (Cooperation Group)“
FLT3	„Fetal liver tyrosine kinase 3“
FLT3-ITD	interne FLT3-Tandemduplikation
G-CSF	„Granulocyte Colony Stimulating Factor“
GM-CSF	„Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor“
HA	Hausarzt
HAM	Hochdosis Cytarabin plus Mitoxantron
HAM-HAM	Doppelinduktion HAM
IL	Interleukin
inv	Inversion
KMT	Knochenmarktransplantation
KT	Karyotyp

LDH	Lactatdehydrogenase
LFL	Labor für Leukämiediagnostik
LM	Längenmutation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MLL	„Mixed Lineage Leukemia“
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
MRD	„Minimal Residual Disease“
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NOS	„Not Otherwise Specified“
NPM1	Nucleophosmin oder „nucleolar phosphoprotein B23“
NRAS	„Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog“
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
S-HAM	zeitlich modifiziertes sequentielles HAM
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation
t-(AML)	Therapieassoziierte (akute myeloische Leukämie)
TAD	Cytarabin plus Daunorubicin und Thiuoguanin
TAD-HAM	Doppelinduktion TAD und HAM
WHO	„World Health Organization“
z.B.	zum Beispiel
7+3	7 Tage Cytarabin und 3 Tage Daunorubicin
70+	70 Jahre und mehr

Abbildungsverzeichnis

1.1	Die verschiedenen Zellreihen der Hämatopoese in vereinfachter Darstellung [43].	3
1.2	geschätzte Anzahl an Neuerkrankungen in der BRD, Stand 2003. [42]	5
1.3	Überleben bei intensiver Therapie abhängig vom Karyotyp [17].	5
3.1	Häufigkeit der verschiedenen Gründe sich gegen eine intensive Therapie zu entscheiden	
3.2	Überleben aller intensiv behandelten Patienten bezogen auf die Altersgruppe.	29
3.3	Der jeweilige Anteil an Früh-toden in den verschiedenen Altersgruppen bei intensiver Therapie	
3.4	Überleben der Patienten 70+ je nach Therapieart.	32
3.5	Zusammensetzung der Langzeitüberleber ohne SZT nach ein, drei bzw. fünf Jahren ab	
3.6	Zusammensetzung der Langzeitüberleber ohne SZT nach ein, drei bzw. fünf Jahren ab	
3.7	Zusammensetzung der Langzeitüberleber mit intermediärem Karyotyp ohne SZT nach	
3.8	Überleben bei intensiver Therapie ohne Transplantation bezogen auf den Karyotyp.	33
3.9	Überleben bei intensiver Therapie inklusive Transplantation bezogen auf den Karyotyp	
3.10	Überleben bei intensiver Therapie aber ohne SZT bezogen auf FLT3- bzw. NPM1-Muta	
3.11	Überleben bei intensiver Therapie inklusive SZT bezogen auf FLT3- bzw. NPM1-Muta	
3.12	Zusammensetzung der durchgeführten Therapie bei den drei Altersgruppen.	41
3.13	Quoten der erreichten kompletten Remission in den drei Altersgruppen.	42
3.14	Vergleich des Überlebens dreier Gruppen, die jeweils zu einem anderen Zeitpunkt ihrer	
3.15	Überleben nach Induktion mit S-HAM, TAD-HAM, HAM-HAM, TAD bzw. HAM für	
3.16	Überleben nach Induktion mit S-HAM, TAD-HAM, HAM-HAM, TAD bzw. HAM für	
3.17	Überleben nach Induktion mit S-HAM, TAD-HAM, HAM-HAM, TAD bzw. HAM für	

Tabellenverzeichnis

1.1	FAB-Klassifikation der AML.	8
1.2	Definition der Karyotyp-Kategorien [31].	11
2.1	Für die Analyse erhobene Parameter der Patienten.	20
2.2	Übersicht über die gängigsten Therapieprotokolle.	23
3.1	Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv.	26
3.2	Verteilung der drei Therapiemöglichkeiten im gesamten Patientenkollektiv.	26
3.3	Verteilung des Karyotyps auf die Altersgruppen.	26
3.4	Verteilung der FAB-Subtypen im gesamten Patientenkollektiv.	27
3.5	Verwendete Protokolle der intensiven Therapie im gesamten Patientenkollektiv.	27
3.6	Verteilung der FAB-Subtypen bei den Patienten über 70 Jahre.	27
3.7	AMLCG'99.	43
3.8	Postremissionstherapie anteilig nach Altersgruppen.	44
3.9	Quoten an allogenen Stammzelltransplantationen bei Patienten unter 70 Jahren.	45
3.10	Rezidivtherapie nach Patientenalter.	46
3.11	Allogene SZT nach Rezidiv für die verschiedenen Altersgruppen.	46
4.1	Vergleich der Alterszusammensetzung der AML-Patienten in diesem Kollektiv zu den g.	

Literaturverzeichnis

- [1] F. R. Appelbaum, H. Gundacker, D. R. Head, M. L. Slovak, C. L. Willman, J. E. Godwin, J. E. Anderson, and S. H. Petersdorf. Age and Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, 107:3481–3485, 2006.
- [2] H. Austin, E. Delzell, and P. Cole. Benzene and Leukemia. *American Journal of Epidemiology*, 127:419–439, 1988.
- [3] T. Büchner, W. Hiddemann, B. Wörmann, H. Löffler, W. Gassmann, T. Haferlach, C. Fonatsch, D. Haase, C. Schoch, D. Hossfeld, E. Lengfelder, C. Aul, A. Heyll, G. Maschmeyer, W.-D. Ludwig, M.-C. Sauerland, and A. Heinecke. 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. *Blood*, 93:4116–4124, 1999.
- [4] T. Büchner, D. Urbanitz, W. Hiddemann, H. Rühl, W. Ludwig, J. Fischer, H. Aul, H. Vaupel, R. Kuse, G. Zeile, M. Nowrousian, H. König, M. Walter, F. Wendt, H. Sodomann, D. Hossfeld, A. von Paleske, H. Löffler, W. Gassmann, K.-P. Hellriegel, H. Fülle, C. Lunscken, H. P. B. Emmerich, H. Pees, M. Pfreundschuh, H. Bartels, K.-M. Koeppen, R. Schwerdtfeger, R. Donhuijsen-Ant, K. Mainzer, B. Bonfert, H. Köppler, K.-H. Zurborn, K. Ranft, E. Thiel, and A. Heinecke. Intensified Induction and Consolidation With or Without Maintenance Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 3:1583–1589, 1985.
- [5] J. M. Bennett, D. Catovsky, M.-T. Daniel, G. Flandrin, D. Galton, H. Gralnick, and C. Sultan. Proposals for the Classification of the Acute

- Leukaemias. *British Journal of Haematology*, 33:451–458, 1976.
- [6] J. Bishop, J. Matthews, G. Young, J. Szer, A. Gillett, D. Joshua, K. Bradstock, A. Enno, M. Wolf, and R. Fox. A Randomized Study of High-Dose Cytarabine in Induction in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, 87:1710–1717, 1996.
- [7] J. Braess, F. Schneider, C. Buske, K. Spiekermann, D. Adorf, O. Christ, B. Heilmeyer, M. Subklewe, C. Schmid, S. Fritsch, and C. Waterhouse. *Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Kapitel: Akute myeloische Leukämie, Seiten 19–70. W. Zuckschwerdt Verlag, München, Wien, New York, 3. Ausgabe, 2009.
- [8] J. Braess, K. Spiekermann, P. Staib, A. Grüneisen, B. Wörmann, W.-D. Ludwig, H. Serve, A. Reichle, R. Peceny, D. Oruzio, C. Schmid, X. Schiel, M. Hentrich, C. Sauerland, M. Unterhalt, M. Fiegl, W. Kern, C. Buske, S. Bohlander, A. Heinecke, H. Baurmann, D. W. Beelen, W. E. Berdel, T. Büchner, and W. Hiddemann. Dose-Dense Induction with Sequential High-Dose Cytarabine and Mitoxantone (S-HAM) and Pegfilgrastim Results in a High Efficacy and a Short Duration of Critical Neutropenia in De Novo Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, 113:3903–3910, 2009.
- [9] D. A. Breems, W. V. Putten, G. E. D. Greef, S. L. V. Zelderen-Bhola, K. B. Gerssen-Schoorl, C. H. Mellink, A. Nieuwint, A. H. M. Jotteran and, H. B. Beverloo, and B. Löwenberg. Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype. *Journal of Clinical Oncology*, 26:4791–4797, 2008.
- [10] A. Burnett, D. Milligan, A. Prentice, A. Goldstone, M. McMullin, R. Hills, and K. Wheatley. A Comparison of Low-Dose Cytarabine and Hydroxyurea With or Without All-Trans Retinoic Acid for Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome in Patients not Considered Fit for Intensive Treatment. *Cancer*, 109(6):1114–1124, 2007.
- [11] A. K. Burnett, A. H. Goldstone, R. M. F. Stevens, I. M. Hann, J. K. H. Rees, R. G. Gray, K. Wheatley, for the UK Medical Research Coun-

- cil Adult, and C. L. W. Parties. 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. *The Lancet*, 351:700–708, 1998.
- [12] B. Cheson, J. Bennett, and K. Kopecky. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leuemia. *Journal of Clinical Oncology*, 21:4642–4649, 2003.
- [13] J. J. Cornelissen, W. L. J. van Putten, L. F. Verdonck, M. Theobald, E. Jacky, S. M. G. Daenen, M. van Marwijk Kooy, P. Wijermans, H. Schouten, P. C. Huijgens, H. van der Lelie, M. Fey, A. Ferrant, J. Maertens, A. Gratwohl, and B. Lowenberg. Results of a HOVON/SAKK Donor Versus No-Donor Analysis of Myeloablative HLA-Identical Sibling Stem Cell Transplantation in First Remission Acute Myeloid Leukemia in Young and Middle-Aged Adults: Benefits for Whom? *Blood*, 109:3658–3666, 2007.
- [14] K. Döhner, R. F. Schlenk, M. Habdank, C. Scholl, F. G. Rücker, A. Corbacioglu, L. Bullinger, S. Fröhling, H. Döhner, and for the AML Study Group (AMLSG). Mutant Nucleophosmin (NPM1) Predicts Favorable Prognosis in Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia and Normal Cytogenetics: Interaction with other Gene Mutations. *Blood*, 106:3740–3746, 2005.
- [15] B. Falini, C. Mecucci, and E. Tiacci. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukaemia with a Normal Karyotype. *New England Journal of Medicine*, 352:254–266, 2005.
- [16] T. Haferlach. *Hematology 2008*, Kapitel: Molecular Genetic Pathways as Therapeutic Targets in Acute Myeloid Leukemia, Seiten 400 – 411. The American Society of Hematology, 2008.
- [17] T. Haferlach and C. Schoch. Moderne Verfahren in der Leukämiediagnostik. *Der Internist*, 43:1190–1202, 2002.

- [18] T. Haferlach, C. Schoch, H. Loeffler, W. Gassmann, W. Kern, S. Schnittger, C. Fonatsch, W.-D. Ludwig, C. Wuchter, B. Schlegelberger, P. Staib, A. Reichle, U. Kubica, H. Eimermacher, L. Balleisen, A. Grueneisen, D. Haase, C. Aul, J. Karow, E. Lengfelder, B. Woermann, A. Heinecke, M. C. Sauerland, T. Buechner, and W. Hiddemann. Morphologic Dysplasia in De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Is Related to Unfavorable Cytogenetics but Has No Independent Prognostic Relevance Under the Conditions of Intensive Induction Therapy: Results of a Multiparameter Analysis From the German AML Cooperative Group Studies. *Journal of Clinical Oncology*, 21:256–265, 2003.
- [19] G. Herold and Mitarbeiter. *Innere Medizin*, Kapitel: Akute Leukämien, Seiten 83–88. Herold Innere Medizin, 2009.
- [20] T. Ishimaru, T. T. H. Okada and, T. Tsuchimoto, T. Hoshin, and M. Ichimaru. Occupational Factors in the Epidemiology of Leukemia in Hiroshima and Nagasaki. *American Journal of Epidemiology*, 93:157–165, 1971.
- [21] P. D. Kottaridis, R. E. Gale, M. E. Frew, G. Harrison, S. E. Langabeer, A. A. Belton, H. Walker, K. Wheatley, D. T. Bowen, A. K. Burnett, A. H. Goldstone, and D. C. Linch. The Presence of a FLT3 Internal Tandem Duplication in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) adds Important Prognostic Information to Cytogenetic Risk Group and Response to the First Cycle of Chemotherapy: Analysis of 854 Patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*, 98:1752–1759, 2001.
- [22] D. Largaespada. Genetic Heterogeneity in Acute Myeloid Leukemia: Maximizing Information Flow from MuLV Mutagenesis Studies. *Leukemia*, 14:1174–1184, 2000.
- [23] A. Lübbe. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für "best supportive care". *Im Focus Onkologie*, 1-2:50–55, 2003.
- [24] P. Liu, A. Hajra, C. Wijmenga, and F. Collins. Molecular Pathogenesis of the Chromosome 16 Inversion in the M4Eo Subtype of Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, 85:2289–2302, 1995.

- [25] G. Maschmeyer and H. Ostermann. Empfehlung zur supportiven Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). www.kompetenznetz-leukaemie.de, August 2000.
- [26] A. Maximow. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. *Folia Haematologica*, 8:125–134, 1909.
- [27] R. J. Mayer, R. B. Davis, C. A. Schiffer, D. T. Berg, B. L. Powell, P. Schulman, G. A. Omura, J. O. Moore, O. R. McIntyre, and E. Frei. Intensive Postremission Chemotherapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 331:896–903, 1994.
- [28] E. McCulloch, J. Curtis, H. Messner, J. Senn, and T. Germanson. The Contribution of Blast Cell Properties to Outcome Variation in Acute Myeloblastic Leukemia. *Blood*, 59:601–608, 1982.
- [29] H. A. Messner, A. A. Fauser, J. Lepine, and M. Martin. Properties of Human Pluripotent Hemopoietic Progenitors. *Blood cells*, 6:595–607, 1980.
- [30] H. A. Messner, J. E. Till, and E. A. McCulloch. Interacting Cell Populations Affecting Granulopoietic Colony Formation by Normal and Leukemic Human Marrow Cells. *Blood*, 42:701–710, 1973.
- [31] K. Mrozek, N. Heerema, and C. Bloomfield. Cytogenetics in Acute Leukemia. *Blood Reviews*, 18:115, 2004.
- [32] G. Nucifora and J. D. Rowley. AML1 and the 8;21 and 3;21 Translocations in Acute and Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, 86:1–14, 1995.
- [33] J. Pedersen-Bjergaard and J. Rowley. The Balanced and the Unbalanced Chromosome Aberrations of Acute Myeloid Leukemia may Develop in Different Ways and May Contribute Differently to Malignant Transformation. *Blood*, 83:2780–2786, 1994.
- [34] F. Rosner and S. L. Lee. Down's Syndrome and Acute Leukemia: Myeloblastic or Lymphoblastic? *The American Journal of Medicine*, 53:203–218, 1972.

- [35] R. F. Schlenk, K. Döhner, J. Krauter, S. Fröhling, A. Corbacioglu, L. Bullinger, M. Habdank, D. Späth, M. Morgan, A. Benner, B. Schlegelberger, G. Heil, A. Ganser, and H. Döhner. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 358:1909–1918, 2008.
- [36] S. Schnittger, C. Schoch, M. Dugas, W. Kern, P. Staib, C. Wuchter, H. Löffler, C. M. Sauerland, H. Serve, T. Büchner, T. Haferlach, and W. Hiddemann. Analysis of FLT3 Length Mutations in 1003 Patients with Acute Myeloid Leukemia: Correlation to Cytogenetics, FAB Subtype, and Prognosis in the AMLCG Study and Usefulness as a Marker for the Detection of Minimal Residual Disease. *Blood*, 100:59–66, 2002.
- [37] S. Schnittger, C. Schoch, W. Kern, C. Mecucci, C. Tschulik, M. F. Martelli, T. Haferlach, W. Hiddemann, and B. Falini. Nucleophosmin Gene Mutations are Predictors of Favorable Prognosis in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype. *Blood*, 106:3733–3739, 2005.
- [38] C. Schoch, T. Haferlach, D. Haase, C. Fonatsch, H. Löffler, B. Schlegelberger, P. Staib, M. C. Sauerland, A. Heinecke, T. Büchner, and W. Hiddemann. Patients with De Novo Acute Myeloid Leukaemia and Complex Karyotype Aberrations Show a Poor Prognosis Despite Intensive Treatment: a Study of 90 Patients. *British Journal of Haematology*, 112:118–126, 2001.
- [39] S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, and J. W. Vardiman. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. World Health Organization, 2008.
- [40] M. S. Tallman, D. G. Gilliland, and J. M. Rowe. Drug Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, 196:1154–1163, 2005.
- [41] J. Weick, K. Kopecky, F. Appelbaum, D. Head, L. Kingsbury, S. Balcerzak, J. Bickers, H. Hynes, J. Welborn, S. Simon, and M. Grever. A Randomized Investigation of High-Dose versus Standard-Dose Cytosine Arabinoside with Daunorubicin in Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, 88:2841–2851, 1996.

- [42] www.kompetenznetz-leukaemie.de. Leukämien in Deutschland, 2009.
- [43] www.krebsinformationsdienst.de. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren: Begleitmedikation zur Chemotherapie, 2008.
- [44] D. Young and J. Griffin. Autocrine Secretion of GM-CSF in Acute Myeloblastic Leukemia. *Blood*, 68:1178–1181, 1986.
- [45] S. Y. Zafar. Defining Best Supportive Care. *Journal of Clinical Oncology*, 26:5139–5140, 2008.
- [46] R. A. Zittoun, F. Mandelli, R. Willemze, T. de Witte, B. Labar, L. Resegotti, F. Leoni, E. Damasio, G. Visani, G. Papa, F. Caronia, M. Hayat, P. Stryckmans, B. Rotoli, P. Leoni, M. E. Peetermans, M. Dardenne, M. L. Vegna, M. C. Petti, G. Solbu, S. Suci, for The European Organization for Research, T. of Cancer (EORTC), and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. Autologous or Allogenic Bone Marrow Transplantations Compared with Intensive Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 332:217–223, 1995.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Karsten Spiekermann für die Überlassung des Themas (an einen Zahnmediziner!) und die hervorragende Betreuung während der Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Suanne Fritsch bedanken, die trotz der langen Arbeitszeiten in der Klinik immer die Zeit gefunden hat, mich mit Rat und Tat zu unterstützen.

Vielen Dank geht an das gesamte Team des LFL, besonders an Frau Dr. rer. nat. Stephanie Schneider und Frau Evelyn Zellmeier.

Ein großes Dankeschön meinen Eltern, die mir mein Studium erst ermöglicht haben. Zuletzt möchte ich meiner Freundin Andrea danken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit so kaum zustande gekommen wäre.